

Kronični vrijed – suvremeni pristup u patogenezi, dijagnostici i terapiji

Chronic Wounds – Contemporary Approach to Pathogenesis, Diagnosis and Therapy

Sandra Marinović Kulišić, Jasna Lipozenčić

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Šalata 4

Sažetak Kronični vrijed može biti posljedica venske, ali i arterijske insuficijencije. Danas je aktualan dermatološki problem. Kronična venska insuficijencija uzrokuje promjene kože na potkoljenici koje nastaju zbog patološke venske cirkulacije (destrukcije venskih zalistaka ili kronične opstrukcije vene). Venski ulkus smješten je na donjoj polovici potkoljenice najčešće u predjelu medijalnog maleola. Dno venskog ulkusa često je prekriveno žučkastim fibrinskim naslagama. Okolna je koža hiperpigmentirana, često iritirana eksudatom i upaljena. Arterijski ulkus posljedica je arterijske insuficijencije i lokaliziran je najčešće na mjestima pritiska kosti, okrugao je sa suhim dnom i zahvaća dublje strukture sve do tetiva. Okolna koža je suha, atrofična, hladna, blijeda, glatka i bez dlaka. Liječenje ulceracija je zahtjevno i sastoji se od niza općih mjera te lokalne i/ili sistemske terapije.

Ključne riječi: kronična venska insuficijencija, venski ulkusi, arterijski ulkusi

Summary Chronic wounds can be either of venous or arterial pathophysiological origin, and they represent an actual dermatological problem. Chronic venous insufficiency causes crural cutaneous changes due to the pathological venous circulation (destruction of vein valves or chronic venous obstruction). Venous leg ulcer occurs in the distal part of the shin, mostly around the medial malleolus. The base of the ulcer is often covered by yellowish fibrin layer. The surrounding skin is hyperpigmented, usually irritated by ulcer secretions and inflamed. Arterial leg ulcer is caused by arterial insufficiency. It is round in shape, with dry base, and involves deeper structures, up to the tendons. The skin is dry, atrophic, cold, pale, smooth, and hairless. Ulcer therapy is demanding, and consists of numerous general measures, and topical and/or systemic therapy.

Key words: chronic venous insufficiency, venous ulcers, arterial ulcers

Kronična venska insuficijencija započinje pokretanjem kaskade događaja koji dovode do patoloških promjena u venama i tkivima (destrukcije venskih zalistaka ili kronične opstrukcije vene), a posljedica je kronična venska hipertenzija. Završni stadij venske insuficijencije je vrijed na potkoljenicama.

Kronična venska insuficijencija vrlo je česta i ima velik udio u općoj populaciji. Teleangiektazije i retikularne vene prisutne su vrlo rano, a njihova prevalencija je do 75% u osoba s kroničnom venskom bolešću. Između 25% do 50% odrasle populacije ima varikozne vene, pri čemu 5% do 15% ima teški oblik varikoznih vena (1). Učestalost venskih ulkusa nogu, kao najteže manifestacije kronične venske insuficijencije, značajno raste s dobi. Venski su ulkusi rijetki prije 60. godine života, ali njihova prevalencija u odnosu na težinu prethodnih varikoznih vena iznosi 0,7% kod osoba starijih od 70 godina. Pretpostavlja se da će 1% stanovništva tijekom života imati jednu ili više epizoda venskih ulkusa. Postoji tendencija smanjenja učestalosti ulkusa zbog bolje dijagnostike i boljeg liječenja (2).

Znakovi kronične venske insuficijencije uključuju teleangiektazije, retikularne ili varikozne vene, edeme, kožne promjene poput hiperpigmentacija, lipodermatoskleroze, egzema i ulkusa (3-5).

Dugotrajna venska hipertenzija uzrokuje razne kliničke manifestacije na donjim udovima, a ovisi o težini i trajanju oštećenja venske cirkulacije.

Stupanj I obuhvaća pojavu venektazija oko gležnja, u području venskog arkusa i paraplantarnom dijelu stopala (*corona phlebectatica*) te oteklinu gležnja (slika 1).

Stupanj II je karakteriziran pojavom dijapedeze eritrocita u vezivno tkivo korija, depozitima hemoglobina i posljedičnim žučkasto-smeđastim pigmentacijama te upalno-fibrozi-
rajućim procesom na koži.

Klinički se to očituje tzv. hipostazičkim dermatitisom, koji obilježuju eritemi, edemi, madidacija, vezikule, erozije, kruzozne naslage i ljuskanje (slika 2).



Slika 1. *Corona phlebectatica*



Slika 3. *Atrophie blanche*



Slika 2. *Dermatitis hypostatica*



Slika 4. *Ulcus cruris hypostaticum*

Stupanj III *Atrophie blanche* jesu okruglasta ili bizarna žučkasto-bjelkasta atrofična žarišta okružena crvenkasto-smeđastim rubovima, a uzrokovana su okluzivnim kapilaritisom i arteriolitisom (slika 3).

Ogrebotine i manje traume područja noge s fibroziranim dermisom i supkutisom, obliteriranom mikrovaskulaturom

i smanjenim kapacitetom cijeljenja uzrokuju otvaranje rana – *ulcus cruris hypostasicum* (slika 4).

Najčešći uzroci nastanka ulkusa na potkoljenicama mogu biti lokalni faktori kao što su infekcija, hipoksija tkiva, ponavljane traume, prisutnost nekrotičnog tkiva u rani ili bolestima i stanjima kao što su šećerna bolest, autoimune bolesti (nekrotizirajući vaskulitis, reumatoidni artritis, leukocitoklastični vaskulitis – postinfekcijski, medikamentni), bulozne dermatoze, neoplastičke bolesti (carcinoma planocellulare, carcinoma basocellulare, melanoma malignum, lymphoma), genski poremećaji (Klinefelterov sindrom, deficijencija prolidaze), neki terapijski postupci (intravenska aplikacija narkotika, rendgenska terapija), ugrizi i ubodi insekata (6-10).

Patofiziologija venskog ulkusa

Kronična venska insuficijencija započinje pokretanjem kaskade događaja koji dovode do patoloških promjena u venama i tkivima, a posljedica je kronična venska hipertenzija.

U patofiziologiji venskog ulkusa glavnu ulogu ima venska hipertenzija. Inkompetencija valvularnog sustava čini osnovu patogenetskog i patofiziološkog mehanizma. Funkcionalno oštećeni zalisci u dubokim venama dopuštaju retrogradan tok venske krvi pri hodu i stajanju i razvoj visokog tlaka u periferiji venskog bazena. Pri takvim povišenim vrijednostima krvnog tlaka vraćanje krvi kroz perforantne vene u površinski venski sustav dovodi do dilatacije i valvularne insuficijencije, tj. razvoja varikoziteta. Visoki venski tlak izravno se prenosi u superficijalne vene koje dreniraju insuficijentne perforantne vene i potkožno tkivo. Direktno perforantne vene ulijevaju se u duboke vene kroz mišićne fascije. Preveliko rastezanje venske stijenke na mjestu polazišta perforantnih vena iz površinskoga venskog sustava dovodi do dilatacije tih vena u prolazu kroz mišićnu fasciju. Povišen hidrostatski tlak uzrok je transudacije i stvaranja otoka, povećane permeabilnosti kapilara i izlaska eritrocita i plazme u intersticij. Ovo je zbivanje osobito izraženo u području medijalnog maleola, gdje zbog visokog tlaka nastaje transudacija seruma i propuštanje plazme, elektrolita, fibrinogena, eritrocita i makromolekula u intersticijski prostor, a perivaskularna depozicija fibrina smanjuje opskrbu kisikom kože i potpornog tkiva (7-11). Kao posljedice javljaju se edem, hipoksija tkiva, hemosiderinske pigmentacije na koži i nastanak ulkusa.

Postoji više teorija kojima se pokušava objasniti nastanak venskog ulkusa. Najčešće se navodi "fibrin cuff theory" (zapreka perfuziji kisika i nutritivnih tvari), kao posljedica prekapilarne fibroze gdje se povećava aktivnost upalnih stanica u okolno tkivo te one oslobađaju proteinaze. Kapilarno oštećenje i fibrinska naslaga dovode do smanjenja prehrane okolnog tkiva te time nastaje ulkus koji ne cijeli. Prema "white cell trapping theory" leukociti adheriraju na stanice endotela i uzrokuju tkivnu ishemiju te vaskulamo oštećenje oslobađanjem proteolitičkih enzima. Aglutinacija leukocita i adhezija na endotel zahtijevaju istodobnu ekspresiju adhezijskih molekula na stanicama endotela (ICAM-1, VCAM-1,

E-selektin) i na leukocitima (L-selektin, VLA-4, CD 11b) (4, 12-17). Navedeni procesi dovode do brze migracije leukocita i monocita prema mjestu upale, gdje započinju odgovor na agresiju otpuštanjem upalnih medijatora i destrukcijom tkiva. Upalna interakcija leukocita i endotela igra glavnu ulogu u nastanku venske insuficijencije i služi kao mehanizam okidanja za popuštanje zalistaka, refluks i razvoj varikoznih vena, sve do ulkusa potkoljenica (7-11).

Za patofiziologiju arterijskog ulkusa bitne su pogodujuće bolesti koje treba dijagnosticirati i liječiti.

Klinička slika ulkusa

Venski ulkus smješten je na donjoj polovici potkoljenice najčešće u predjelu medijalnog maleola. Oni su veći od nevenskih, iregularna oblika i pretežno plići, nazubljenih rubova (rjetko zahvaćaju fasciju, mišić, kost), okruženi dermatosklerotičnom kožom (slika 5). Dno venskog ulkusa često je prekriveno žučkastim fibrinskim naslagama nakon



Slika 5. *Ulcus cruris hypostasicum* (venski vrijed)

čijeg uklanjanja zaostaju crvene granulacije i novoformirane kapilare. Okolna je koža hiperpigmentirana, često iritirana eksudatom, topla i upaljena. Prisutni su edem i lipodermatoskleroza (5-8, 18, 19). Poseban oblik ulkusa je *ulcus callosus*, tvrdih rubova, malena promjera, koji ne pokazuje tendenciju epitelizacije (8). Bolesti arterija koje dovode do nastanka arterijskog ulkusa su arteriosclerosis, trombangiitis obliterans (morbus B rger), hipertenzija (ulcus hypertensivum – Martorell ulcus), vaskulitis malih krvnih žila (vasculitis leucocytoclastica), vaskulitis malih i srednje velikih krvnih žila (polyarteritis nodosa, periarteritis nodosa), arteriovenski shunt te arteriovenske aneurizme (kongenitalne i stećene). **Arterijski ulkus** posljedica je insuficijentne opskrbe tkiva arterijskom krvlju zbog progresivnog suženja lumena žile izazvanog fibroznim promjenama intime i medije. Ulkus može nastati i zbog kolesterolskog embolusa, vazospasti ke bolesti (Raynaudov sindrom), trauma i hipotermije. Arterijski ulkus lokaliziran je najčešće na stopalima, gležnju, prstima te lateralnim stranama potkoljenice i pretibijalno. Vrijed je okrugao sa suhim dnom, prisutna je nekroza te zahvaća dublje strukture tkiva sve

do tetiva (slika 6). Okolna koža je suha, atrofična, hladna, blijeda, glatka i bez dlaka. Prisutna je bolnost noću, intermitentna klaudikacija te odsutnost pulsacija krvnih žila na stopalima, dok je kod venskog ulkusa prisutna pulsacija krvnih žila na stopalima te je bolnost prisutna i danju i noću (5-8, 18, 19).

Na potkoljenici se mogu razviti ulkusi i druge geneze koje treba razdvojiti diferencijalnodijagnostički (tablica 1).



Slika 6. *Ulcus cruris bypostasicum* (arterijski vrijed)

Dijagnostika

Dijagnoza ulkusa postavlja se na temelju anamneze, kliničkog izgleda, lokalizacije, oblika, veličine, duljine, širine, izgleda ruba, stijenke i dna ulkusa okolnog tkiva (ustanoviti je li recidiv) te dijagnostičkih pretraga – laboratorijske pretrage (SE, KKS, trombociti, CRP, ASTO, ASTA, temeljne pretrage koagulacije), mikrobiološka pretraga, gležnanski indeks (sistolički tlak u predjelu gležnja/sistolički tlak na nadlaktici), doplerski UZ, dupleks sonografija odnosno kolorna dupleks sonografija arterija i vena, oksimetrija, flebografija odnosno angiografija (5-9). Klinički testovi funkcija: Trendelenburgov test (provjera funkcije perforantnih vena, vene safene magne) i Perthesov test (provjera funkcije dubokih vena). Ultrazvučna dijagnostika, a osobito dupleks sonografija, danas je osnovna dijagnostička metoda koja uz značajne prednosti kao što su neinvazivnost i mogućnost višestruke primjene, omogućava prikaz moguće insuficijencije ušća vene safene magne (VSM) i vene safene parve (VSP). Također omogućava identificiranje insuficijentnih perforantnih vena te ustanovljuje poslijetrombotske

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza ulkusa

Uzrok	Lokacija	Bol	Karakteristike
VENSKI			
postflebitički sindrom, arterio-venski šant	medijalni maleol	bez ili blaga	eritematozan, granulacije, hipostazički dermatitis, topli ekstremitet
ARTERIJSKI			
1) velike krvne žile: arteriosclerosis obliterans, trombangitis obliterans	prsti na nogama i stopalo	jaka	crna ili siva područja, plitka, bez granulacija, hladna stopala s pripadajućim crvenilom
2) male žile: Raynaudov fenomen, aterosklerotska embolija	prsti na rukama i nogama, potkoljenice	jaka	nepravilni, upaljeni rubovi, bjelkasta dna
NEUROGENI			
diabetes mellitus, ostale neuropatije	iznad metatarzalnog luka, prsti na nogama	bez	obično duboki, inficirani ulkusi, okruženi debelim kalusom
HIPERTENZIJSKI			
hipertenzija	lateralni i stražnji dio potkoljenice	jaka	dno različite boje, okružen purpustom
INFEKTIVNI			
bakterije, gljive, lues, TBC	ruke i noge	bez ili umjerena	purulentni, eritematozni i hipertrofični rubova, moguća limfatička distribucija
HEMATOLOŠKI			
anemije, talasemije	donji ekstremiteti	umjerena	oštri rubova, bjelkasta dna, često nalikuju arterijskim ulkusima malih krvnih žila
NEOPLASTIČKI			
karcinomi, sarkomi	nema predilekcijskih mjesta	uglavnom bezbolni	uzdignutih rubova, iznad nivoa kože, ne cijele
PYODERMA GANGRENOSUM			
ulcerozni kolitis, nepoznate etiologije	potkoljenice i bedra	vrlo često	crnog, nekrotičnog dna, izrazito crvenih rubova, često purulentni, vrlo bolni

promjene, a također može upozoriti na refluks dubokoga venskog sustava. U pravilu se ultrazvukom pregledavaju ilijačne vene, femoralne vene i poplitealne vene. Potkoljenične duboke vene u mnogim se centrima ne pregledavaju rutinski, jer se izolirana duboka venska tromboza ne liječi antikoagulantnom terapijom. Radi se o malim venama, a trombi u njima ne smatraju se opasnim za život sve dok ne propagiraju u poplitealne vene i dalje prema natkoljenici (20).

Liječenje

Liječenje venskih ulceracija je zahtjevno i sastoji se od niza općih mjera te lokalne i/ili sistemske terapije. **Opće mjere** usmjerene su na korekciju svih bolesti i stanja koja otežavaju proces cijeljenja: liječenje anemije, hipoproteinemije, dijabetesa, kardijalne dekompenzacije, ukloniti edeme (kardijalne, renalne, hepatalne), smanjiti prekomjernu tjelesnu masu, primjena ortopedskih pomagala radi smanjenja pritiska na ugroženo područje te vježbanje radi aktiviranja mišićne pumpe. **Lokalna terapija** sastoji se od čišćenja vrijeda, uklanjanja raznih naslaga (gnojnih, krustoznih, nekrotičnih) te dezinfekcije ulkusa i poticanja procesa granulacije i epitelizacije, uz sprječavanje sekundarne infekcije (njega i zaštita okolne kože). Za čišćenje ulkusa najčešće se koriste razni antiseptici: klorheksidin glukonat 0,5%, srebrni sulfadiazol 1%, octena kiselina 1%, povidon jodid <1% te vodikov peroksid 3,0%. U **sistemskoj terapiji** moguća je primjena preparata kumarina (reduciraju štetno djelovanje na endotel), prostaglandina E1 (stimulira fibrinolizu) te pentoksifilina (stimulira fibrinolizu, koči agregaciju trombocita, inhibira adheziju i aktivaciju granulocita na endotel krvne žile). Za ublažavanje boli i osjećaja svrbeža primjenjuju se analgetici i antihistaminici, a u slučaju prisutnih znakova infekcije primjenjuju se antibiotici širokog spektra. Dužina primjene iznosi 10-14 dana ovisno o kliničkim simptomima i vrijednostima upalnog odgovora. Najčešći uzročnici infekcija su *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spec., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. (21, 22). Također za liječenje egzantema nastalih hematogenim rasapom antigena iz ulkusa (*id reactio*) sistemski se mogu primjenjivati kortikosteroidi i antihistaminici (6, 8, 11).

Liječenje suvremenim **biookluzivnim oblozima** danas je najučinkovitije i farmakoekonomski opravdano. Da bi se oblozi praktično mogli primjenjivati, razvili su se specifični klinički protokoli koji moraju sadržavati etiologiju rane, procjenu rane, stadij defekta, prisutnost infekcije te opće stanje pacijenata. Sve moderne obloge za rane pozicionirane su prema stadiju u kojem se rana nalazi. Ta pozicija određuje se prema indikacijama koje su dokazane u kliničkim istraživanjima.

Nekroza – prisutnost odumrlog tkiva, karakteristične crne boje. Tretman koji zahtijeva nekroza je debridman, kao osnovni preduvjet da bi rana zacjelila. Oblozi u ovoj fazi, prvenstveno imaju funkciju debridmana.

Fibrinske naslage – obilježava ih prisutnost nakupljenih naslaga fibrina i mrtvih stanica, karakteristične žute boje. Liječenje takve rane zahtijeva apsorpciju eksudata, fibrinolizu i uklanjanje odumrlog tkiva.

Granulacije – vulnerabilno tkivo, crvene boje koje provocira serozno sukrvavi eksudat. Njega rane u stadiju granulacije zahtijeva da se taj proces nesmetano odvija i da su svi postupci s ranom nježni.

Epitelizacija – odigrava se tek kada je granulacijsko tkivo doseglo rubove rane. Djelomično otvoren defekt karakterističan po migraciji i proliferaciji epitelnih stanica, ružičastog kolorita.

Ne postoji idealan oblog za sve rane, ali postoji osnovna sugestija što bi takav oblog trebao imati kao osnovne karakteristike. Takav oblog morao bi podržavati:

1. **cijeljenje** – oblog bi morao podržavati hemostazu, debridman i uvijete vlažnog cijeljenja;
2. **zaštita** – oblog mora osigurati termalnu konstantnost i zaštitu od vanjskih faktora;
3. **infekcija** – rizik sekundarne infekcije mora biti minimalan. Oblog mora biti barijera za mikroorganizme i prevenirati bakterijsko umnožavanje podržavajući pritom mehanizme obrane;
4. **apsorpcija** – oblog mora osigurati uklanjanje iz rane eksudat i toksične supstancije koje podržavaju destrukciju stanica;
5. **udobnost** – oblog mora minimalizirati bol i neudobnost pri izmjeni obloga, aplikaciji i pri nošenju;
6. **uporaba** – oblog mora biti jednostavan za uporabu i mora istovremeno omogućavati monitoriranje cijeljenja. Zamjena obloga mora biti brza i ne prečesta da se ne remeti proces cijeljenja. Oblog se ne smije lijepiti za površinu rane i time remetiti cirkulaciju stanica u procesu cijeljenja.

S obzirom na današnje mnogobrojne moderne terapijske mogućnosti postavlja se problem kako odabrati pravilnu lokalnu terapiju rane. U lokalnom liječenju danas se najviše rabe hidrokoloidni oblozi, hidropolimerni, transparentni filmski alginatni oblozi i oblozi koji sadržavaju srebro u ionskom obliku. Lokalni tretman potkoljeničnog vrijeda modernim oblogom bez prisutnosti kompresivne i druge sistemske terapije neće donijeti očekivani rezultat (23-26). Kompresivna terapija je preduvjet uspješnog liječenja kod primjene modernih obloga (stvara potporu superficijalnim venama, sprječava refluks kroz perforantne vene, smanjuje lumen krvne žile, posljedično onemogućavanje turbulentnih strujanja te oštećenja i raspada krvnih stanica, potpora limfnim krvnim žilama i sprječavanje staze, potpora fascijama mišića i poboljšanje mišićne pumpe). Kod miješanih arterijsko-venskih ulkusa kompresija je kontraindicirana ako postoji izražena arterijska insuficijencija.

Nakon procjene općeg statusa, kardiorespiratornih funkcija, postojeće medikamentne terapije i kroničnih bolesti te klasifikacije rane, procjene i statusa rane (veličina rane – duljina, dubina i širina, količina sekrecije, je li okolno tkivo macerirano te prisutnost infekcije) uz odgovarajuće sustavno

liječenje odlučujemo se za pravilan odabir suportivnog obloga, temeljen na poznavanju mehanizama djelovanja i načina primjene odgovarajućeg obloga. Tako se na primjer alginat ne aplicira preko rubova rane, dok hidrokolooid mora biti veći barem 2,5 cm od ruba defekta. Neki od modernih aktivnih obloga su potpuno resorptivni, a neki se mogu ostaviti na rani i do 7 dana bez previjanja. Osim pravilnog odabira i pravilnog apliciranja modernih obloga važan moment je i edukacija pacijenta (23-25).

Osnovne karakteristike koje suportivni oblozi moraju imati jesu ponajprije da omogućuju vlažno cijeljenje rane, da potiču debridman, ubrzavaju angiogenezu, tj. stvaranje granulacija, smanjuju rizik od infekcija i klinički moraju biti ispitani (24, 25).

Novije generacije obloga djeluju na staničnoj razini tako da u sebi mogu sadržavati hijaluronsku kiselinu, keratinocite,

blokatore matriksnih metaloproteinaza, a počela se rabiti i nanotehnologija.

Zaključak

Kronični vrijed je veliki javnozdravstveni, socijalni i ekonomski problem. S obzirom na to da se danas susrećemo s novijim mogućnostima liječenja, često se nađemo u neodumici oko najprikladnijega terapijskog postupka za bolesnika. Liječenje kroničnog vrijeda mora biti što učinkovitije, jednostavnije te manje bolno za bolesnika. Spojem kvalitetnoga teorijskog znanja, prakse primjenom dosad najčešće korištenih, ali i novijih metoda liječenja na putu smo da ostvarimo traženo.

Literatura

1. RAMELET AA, KERN P, PERRIN M, eds. Les varices et teleangiectasies (in French). Paris, France: Masson, 2003.
2. CORNWALL JV, DORE CJ, LEWIS JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. Br J Surg 1986;73:693-6.
3. BRADBURY A, EVANS C, ALLAN P i sur. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. BMJ 1999;318:353-6.
4. NICOLAIDES AN. From symptoms to leg edema: efficacy of Daflon 500 mg Angiology. 2003;54: S33-S44.
5. BUDIMČIĆ D. Bolesti krvnih žila i hemoragijske bolesti kože. U: Lipozenčić J. i sur, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2004: 284-300.
6. BUDIMČIĆ D. Bolesti krvnih i limfnih žila. U: Dobrić I. i sur, ur. Dermatovenerologija. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje, Zagreb: Grafoplast; 2005: 237-51.
7. GELFAND JM, MARGOLIS DJ. Decubitus (pressure) ulcers and venous ulcers. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, ur. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6. izdanje, New York (NY): McGraw - Hill; 2003: 1256-65.
8. BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLF HH, BURGDORF WHC. Diseases of the blood vessels. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, ur. Dermatology. 2. potpuno izmijenjeno izdanje. Berlin: Springer Verlag; 2000: 882-946.
9. LIN P, PHILLIPS T. ULCERS. U: Bologna Jorizzo JI, Rapini RP, Horn TD, Mascaro AJ, Salasche SJ, Saurat JH, Stingl G, ur. Dermatology. Edinburgh: Mosby; 2003: 1631-49.
10. PORTER JM, MONETA GL. International Consensus Committee on chronic venous disease. Reporting standards in venous disease: an update. J Vasc Surg 1995;21:635-45.
11. LABROPOULOS N. Hemodynamic changes according to the CEAP classification. Phlebology 2003; 40:125-36.
12. CORCOS L, DE ANNA D, DINI M, MACCHI C, FERRARI PA, DINI S. Proximal long saphenous vein valves in primary venous insufficiency. J Mal Vasc 2000; 25: 27-36.
13. SCHULTZ- EHRENBURG U i sur. Abstract presented at the 16th Annual Meeting of American Venous Forum, February 26-29,2004; Orlando, Fla.
14. PAPPAS PJ i sur. Morphometric assessment of the dermal microcirculation in patients with chronic venous insufficiency. J Vasc Surg 1997;26:784-95.
15. COLERIDGE-SMITH PD, THOMAS P, SCURR JH, DOMANDY JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. Br Med J. 1988;296:1693-95.
16. COLERIDGE SMITH P, BERGAN JJ. Inflammation in venous disease. U: Schmid-Schonbein GW, Granger N, eds. Molecular basis for microcirculatory disorders. Paris, France: Springer Verlag;2003.

17. ONO T, BERGAN JJ, SCHMID-SCHONBEIN GN, TAKASE S. Monocyte infiltration into venous valves. *J Vasc Surg.* 1998;27:158-66.
18. MORTIMER PS, BUMARD KG. Diseases of the veins and arteries: leg ulcers. U: Bums T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of Dermatology.* Turin: Blackwell Science Ltd; 2004: 50;1-54.
19. RASNER G. i sur. Bolesti krvožilnog sustava. *Dermatologija.* Jastrebarsko: Naklada Slap; 2000:335-9.
20. GOODING GAW. Ultrasound of deep venous thrombosis. U: Goldberg BB, Pettersson H, ur. *Ultrasonography.* NICER, Oslo 1996; pp.583-611.
21. TURNER TD. Hospital usage of absorbent dressing. *Pharm Journal* 1979; 222:421-22.
22. APELQUIST J, LARSSON J, STRENSTROM A. Topical treatment of necrotic foot ulcers in patients: a comparative trial of Duoderm and Mezic. *Br J Dermatol* 1990; 23787-92.
23. BISHOP SM, WALKER M, ROGERS AA, CHEN WYJ. Importance of moisture balance at the wound-dressing interface. *J Wound Care* 2003;121(4):125-8.
24. SIBBALD RG, WILLIAMSON HL i sur. Preparing the wound bed – debridement, bacterial balance and moisture balance. *O/wm.* 2004;46(11):14-35.
25. AYELLO E. Conquer chronic wounds with wound bed preparation. *Nurse practitioner.* 2004;29(3):8-25.
26. CHEN WYJ, ROGERS AA, WALKER M, BOWLER PG, BISHOP SM. A rethink of the complexity of chronic wounds - implications for treatment. *European tissue repair society.* 2003 bulletin 10.2

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address*Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.**Klinika za kožne i spolne bolesti**Kliničkog bolničkog centra Zagreb i**Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu**10000 Zagreb, Šalata 4**E-mail: jasna.lipozencic@zg.htnet.hr***Primljeno / Received***30. 12. 2007.**December 30, 2007***Prihvaćeno / Accepted***29. 1. 2008.**January 29, 2008*



Samo nas zdrave
noge čine sretnima!



Venotrex®

JEDINI SADRŽI RUTOZID

OBUČA S VISOKIM PETAMA, dugo stajanje, dugo sjedenje neki su od činitelja koji uzrokuju poteškoće u venskoj cirkulaciji. **VENOTREX®** emulzija s jedinstvenom formulacijom sadrži **rutozid** čija je djelotvornost dokazana kod:

- ublažavanja i prevencije stvaranja popucalih kapilara na koži listova i bedara
- proširenih vena
- otečenosti i osjećaja težine u nogama
- trnjenja nogu, grčeva u listovima te oticanja nogu.

VENOTREX® emulzija prodire duboko u kožu, kod redovite primjene učvršćuje stijenke krvnih žila i povećava njihovu elastičnost. Uz to, obogaćena je sastojcima koji hrane te njeguju Vašu kožu čineći je vlažnom i glatkom.

Zajedno prema zdravlju

 **PLIVA**

Članica Barr grupe



Venotrex®

Samo nas zdrave noge čine sretnima.