

# Léčba infikovaného bércového vředu

MUDr. Jan Stryja, Ph.D.

Salvatella, s.r.o., Třinec

Raná infekce patří mezi nejčastější komplikace hojení bércových vředů. V managementu infekce je důležité rozlišit povrchní a hlubokou infekci rány s tím, že přítomnost hluboké infekce ulcerace je indikací k promptnímu cílenému nasazení antibiotické léčby spolu s adekvátní topickou antimikrobiální terapií. Komplexní léčba infikovaného bércového vředu zahrnuje kauzální léčbu žilní hypertenze, opakovaný debridement rány, lokální antimikrobiální terapii a racionální systémovou antibiotickou terapii, která je vyhrazena pro případy hluboké a šířící se infekce. Splnění požadavků na racionální antimikrobiální léčbu infekce bércového vředu napomáhá snížit výskyt rezistentních mikroorganismů na spodině rány a omezuje případy zbytečného nasazování antibiotik.

**Klíčová slova:** infekce, bércový vřed, debridement, management.

## Management of the infected leg ulcers

Wound infection is one of the most frequent complication of the leg ulcer healing. It is important to distinguish superficial and deep wound infection in the management of infection as the presence of the deep infection is an indicator for putting the patient on the prompt antibiotic treatment together with appropriate topical antimicrobial therapy. Complex treatment of infected leg ulcer comprises causal venous hypertension treatment, repeated wound debridement, local antimicrobial treatment and rational systemic antibiotic treatment (appointed for deep and spreading infection events). Meeting the requirements on rational antibiotic treatment helps to decrease the occurrence of antibiotic-resistant germs at the wound bed and to reduce useless antibiotic treatment.

**Key words:** infection, leg ulcer, debridement, management.

## Úvod

Bércovými vředy trpí zhruba 1 % populace v produktivním věku. Výskyt aktivního bércového vředu s věkem stoupá a na jeho etiologii se podílí více faktorů. Prevalence bércového vředu ve věkových skupinách nad 70 let dosahuje až 5 % (1). Vzhledem ke stárnutí populace se s bércovými vředy setkáváme stále častěji. Asi 80 % bércových vředů je způsobeno žilní nebo tepennou insuficiencí, z toho 60 % ulcerací na bérce je důsledkem chronické žilní insuficience, 10 % vzniká u nemocných s kritickou končetinovou ischemií a asi 10 % ulcerací je smíšeného původu. Zbývajících 20 % ulkusů na bérce je způsobeno jinými onemocněními (2). Jednou z nejčastějších místních komplikací hojení bércového vředu je raná infekce.

Přítomnost mikroorganismů na povrchu lidského těla je zcela přirozeným jevem. Za nor-

málních okolností se zde nacházejí nepatogenní neinvazivní kmeny, které spoluvytvářejí tzv. fyziologickou mikroflóru – společenství bakterií a plísň osídlujících povrch kůže a sliznic. Normální počet bakterií na kůži je srovnatelný s počtem buněk lidského těla. Ve druhovém zastoupení se na kůži vyskytuje především *Staphylococcus epidermidis*, různé druhy streptokoků a G+ tyčinky. Počet bakterií stoupá o čtyři až šest řádů v kožních záhybech v tzv. zápařkových oblastech (podpaždí, třísla, rozkrok, v pupěch, v rýze pod prsy, u obézních jedinců v rýze pod přehrábkou břicha a u novorozenců a kojenců v krční rýze). Jejich zastoupení je vyšší také ve vlasech a na ochlupených částech těla. Tyto bakterie svou přítomností brání kolonizaci kůže patogenními kmeny.

Otevřené rány poskytují téměř optimální podmínky pro růst a množení mikroorganismů

(dostatečnou vlhkost, teplotu, živiny a kyslík, odvod metabolitů). Také nehojící se (chronické) rány jsou běžně osídleny mikroorganismy. Jejich počet se vyskytuje nejčastěji na úrovni kolonizace, kdy i přes přítomnost bakterií na ráně nejsou vyjádřeny klinické známky infekce a hojení rány není narušeno. Bakterie spolu s dermatofyty vytvářejí na ranách složitá společenství, která mají často strukturu biofilmu. Podle některých autorů (3) se biofilm vyskytuje až u šedesáti procent nehojících se ran, klinické zkušenosti nás ale vedou k přesvědčení, že se biofilm může vytvořit prakticky na jakékoli otevřené ráně. Biofilm je důležitým faktorem bakteriální rezistence a tolerance vůči antimikrobiálně působícím léčivým roztokům a krytím, zároveň přispívá k chronicitě rané infekce (4). Gilchrist (5) při zkoumání mikrobiálního osídlení spodiny ulcerací na bérce žilní etiologie zjistil,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Stryja, Ph.D., info@salvatella.cz  
Salvatella, s.r.o.  
Staroměstská 280, 739 61 Třinec

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2021; 15(4): 191–194  
Článek přijat redakcí: 3. 9. 2021  
Článek přijat k publikaci: 27. 9. 2021

že na 93,5 % vědů byl přítomen *Staphylococcus aureus*, na 71,7 % *Enterococcus faecalis*, na 52,2 % ulcerací se vyskytovala *Pseudomonas aeruginosa*, na 45,7 % koaguláza-negativní stafylokoky, *Proteus spp.* osídlil 41,3 % ulcerací a anaerobní bakterie asi 39,1 % ulcerací. Na povrchu diabetických ulcerací byla potvrzena přítomnost Gram-pozitivních aerobních koků v 59 % (z toho 24 % *S. aureus*), Gram-negativních aerobů v 35 % (23 % Enterobacteriaceae, z toho 29 % *Escherichia coli* a 28 % *Proteus mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa* bývá přítomna v 8 % případů a anaerobní bakterie v méně než 5 %. Navíc existují důkazy o tom (6), že tkáň na spodině hlubokých nehojících se ulcerací jsou pravidelně osídleny nikoli jedním, ale mnoha bakteriálními druhy. V důsledku velké diverzity mikroorganismů a jejich nerovnoměrného zastoupení na spodině rány se v poslední době doporučuje (7) preferovat v rámci diagnostiky mikrobiologické vyšetření formou biopsie spodiny rány, případně zpracovat materiál získaný hlubokou aspirací raného sekretu. I se samotným výsledkem mikrobiologického vyšetření je nutné nakládat uvažlivě. Pouhé potvrzení přítomnosti mikroorganismů na spodině ulcerace nelze považovat na indikaci k nasazení antimikrobiální terapie, protože k tomu je nutný příslušný klinický korelát.

## Klinická diagnostika rané infekce

Raná infekce patří mezi nejčastější komplikace hojení bércových vědů. Pojem raná infekce je označením klinického stavu podmíněného zánětlivou odezvou organismu na přítomnost mikroorganismů na spodině rány. Samotný průkaz přítomnosti bakterií na spodině rány potvrzený mikrobiologickým vyšetřením ke stanovení klinické diagnózy rané infekce nestačí. Jakmile počet, viabilita a vzájemná kooperace mikroorganismů na spodině rány dosáhne určité úrovně, dojde ke klinicky pozorovatelnému zpomalení až zástavě hojení. Invazivní mikroorganismy pronikající do spodiny rány narušují tkáň hostitele a vyvolávají zde zánětlivou reakci. Klasické známky zánětu (zarudnutí, zteplání, otok, bolest a hojná hnisavá raná sekrece) jsou obecně pokládány za jisté známky rané infekce. Jejich přítomnost je pro stanovení správné diagnózy infekce vysoce signifikantní. Pokročilá infekce (šířící se

a systémové infekce) bývají u zdravých jedinců provázeny febriliemi, zimnicí, zhoršením celkového stavu a stavu vědomí, regionální lymfadenitidou a lymfangoitidou, krepitací okrajů, zvýšenou sedimentací, CRP a leukocytózou. Spodina infikovaných bércových vědů bývá povleklá, nekrotická, jejich okraje podminované a plocha má tendenci se zvětšovat. U diabetiků, imunokompromitovaných a starších nemocných ale tyto typické známky mohou chybět. Mezi tzv. sekundární známky rané infekce (4) se řadí tvorba kapes a mŕstků, podminovaných okrajů, zápach nebo přítomnost křehké granulační tkáně na spodině rány. Jejich výskyt nás upozorňuje na možnost rané infekce. S ohledem na efektivní antimikrobiální terapii je nutné diagnostikovat zejména stavy, kdy jsou bezodkladně indikována antibiotika. Patří mezi ně rány se známkami hluboké a šířící se rané infekce a rány s přítomným protetickým materiálem. Pro efektivní léčbu rané infekce je důležitá časná diagnostika (tedy odhalení přítomnosti infekce, zjištění jejího původu) a zabránění jejího dalšího šíření.

Problematikou rozlišení povrchní a hluboké rané infekce se zabýval Kevin Woo (8, 9). Zrevidoval zavedená kritéria rané infekce a jako symptomy hluboké rané infekce označil: zvětšení rozměrů rány, přítomnost kosti či kloubu na spodině, zteplání okolí rány o více jak 1,1 °C, otok a lem zarudnutí v okolí rány širší než 2 cm od jejího okraje. Mezi symptomy povrchní rané infekce pak zařadil přítomnost nezdravé tkáně na více než polovině plochy, bolest, chabé hojení, střední až velkou ranou sekreci a zápach. Přítomnost hluboké rané infekce ulcerace je indikací k promptnímu cílenému nasazení antibiotické léčby ruku v ruce s topickou antimikrobiální terapií.

Interpretace výsledků mikrobiologického vyšetření je širokou platformou pro spolupráci klinika s mikrobiologem. Pro volbu správné terapie je důležité odlišit jednoznačné patogenní kmeny od komensálních mikroorganismů, irelevantních bakterií a plísní, a zvolit antibiotikum v adekvátní dávce s optimálním průnikem do cílové tkáně.

## Komplexní přístup v léčbě rané infekce

Při léčbě infikovaného bércového vředu v prvé řadě nelze opomenout správnou kau-

**zální terapii** žilní hypertenze. Stagnace hojení rány v důsledku chybné diagnostiky či nedostatečné adherence pacienta k léčbě a navrženým režimovým opatřením dává příležitost ke vzniku rané infekce a jejího přechodu do chronicity. Konkrétní léčebné postupy (například forma a rozsah operačního výkonu na insuficientním žilním systému) modifikujeme dle klinického stadia základního onemocnění.

Častým důsledkem rané infekce je přítomnost povlaků, tkáňové drtě, nekrotické měkkých tkání a struktur biofilmu na spodině vředu. Součástí komplexního přístupu v léčbě rané infekce je proto **debridement**. Debridement bércového vředu umožňuje snížit bakteriální a toxickou zátěž, odstranit ze spodiny rány biofilm, změřit ranou sekreci a zánětlivou reakci v okolí. Cílem debridementu je odhalit zdravou tkáň na spodině rány a podpořit hojení (10). Důležitou součástí léčby bércových ulcerací venózní etiologie jsou kompresní bandáže. Už samotné použití zevní komprese usnadňuje separaci nekrotické od spodiny bércového vředu. Indikací k debridementu venózních ulcerací jsou většinou povlaky a avitální masa granulační tkáň na spodině ulcerací, často infikovaných. Bakteriální toxiny a porucha cévního zásobení způsobená chronickou žilní insuficiencí a otokem vedou k tomu, že je nutné spodinu rány čistit opakovaně. Preferujeme debridement mechanický (exkochleační lžičkou, skalpel, event. hydrochirurgicky), enzymatický (především larvální terapie infikovaných povleklých ulcerací), případně autolytický (tělu vlastní enzymy působící na nekrotickou ve vlhkém prostředí moderních terapeutických krytí) (4). Jeho účinnost výrazně zvyšuje správně přiložená kompresivní bandáž. Přítomnost nekrotické na spodině a okrajích ulcerace by měla být podnětem k vyloučení jiných příčin vředu. Diferenciálně diagnosticky je důležité předem vyloučit ischemickou složku poruchy hojení. V případě smíšené etiologie chronické rány je nutné v rámci kauzální terapie upřednostnit léčbu ischemie a provést revaskularizaci.

Přítomnost mikroorganismů na spodině bércového vředu je možné efektivně omezit pomocí tzv. **biocidů**. Pod pojmem biocidy se označují (11) neantibiotické antimikrobiální zdravotnické prostředky, které prostřednictvím lokálního působení na povrchu rány ovlivňují populace mikroorganismů na spodi-

ně rány a redukuje riziko vzniku rané infekce. Biocidní působení má řada chemických látek i zdravotnických prostředků a technologií (desinfekční prostředky, antiseptické prostředky – antimikrobiální krytí a antiseptické roztoky, larvální terapie, terapie ran kontrolovaným podtlakem (NPWT), studená plazma, fototerapie, terapie bakteriofágy).

Antiseptika (např. vodné roztoky chlorhexidinu, povidon-jodu, kyseliny octové, betainu, octenidinu, PHMB, vodné roztoky kyslíkových radikálů; antiseptická krytí na rány – např. krytí s obsahem cadexomer-jodu, povidon-jodu, krytí se stříbrem) jsou chemické látky, které inhibují růst a vývoj mikroorganismů (7). Účinek antiseptik není receptorově specifický, mohou být použita na kůži, sliznice a rány. Při topickém použití malého množství antiseptika dosáhneme vysoké koncentrace přímo v místě rané infekce. Antiseptika mají vyšší efektivitu vůči biofilmu než antibiotika, nízké riziko indukce rezistence, nemají systémové nežádoucí účinky. Stejně jako antibiotika ale mohou vyvolat alergické reakce a reakce pozdní přecitlivělosti, při dlouhodobém použití je nutné počítat i s jejich cytotoxickým efektem na spodinu ulcerace. Správné indikace použití terapeutických krytí vycházejí z aktuálních potřeb rány (viz metodika TIME (12, 16)). Klíčem k volbě konkrétního materiálu je přítomnost rané infekce, velikost rané sekrece, vzhled spodiny a okolí rány. Z hlediska bércových vředů žilní etiologie je při výběru krytí nutné zohlednit většinou hojnou ranou sekrecí s macerací okolí a přetrvávající bakteriální kolonizací spodiny.

Kromě široké palety antiseptik a antiseptických působících krytí jsou v léčbě infikovaných ulcerací k dispozici i prostředky biologické (larvy *lucilia sericata*), přírodní produkty (medicínální med), mechanické prostředky (např. instalační terapie rány kontrolovaným podtlakem), fyzikální mechanismy (tzv. pasivní antiseptika – hydrofobní vazba bakterií) či moderní technologie (hyperbarická oxygenoterapie) (2).

Na tomto místě uvádíme obecný přehled materiálů použitelných k lokální terapii ulcerací. Mezi nejrozšířenější patří neadherentní krytí s obsahem povidon jodu a cadexomer jodu, lze použít také neadherentní krytí s chlorhexidinem. Moderní antiseptika mají jen slabou toxicitu vůči tkáním, jsou stabilní, relativně levná a snadno použitelná. Aplikují se na sterilní

krytí a přikládají na povrch rány. Protože se jedná o vodné roztoky, může při dlouhodobém používání a nedostatečné ochraně okolí kůže docházet k maceraci okolí. Některé preparáty (betain + polyhexanid, octenidindihydrochlorid) navíc narušují strukturu biofilmu na povrchu rány a v boji s infekcí by měly být účinnější. Další skupinou krytí s antiseptickými vlastnostmi jsou krytí obsahující stříbro. Stříbro působí baktericidně na několika místech bakteriální buňky a jeho systémová toxicita je nízká. Moderní terapeutická krytí obsahují stříbro vázané v podobě stříbrných kationtů nebo ve formě kovového stříbra. K aktivaci je vždy nutné vlhké prostředí, ve kterém dochází ke zvýšení koncentrace Ag<sup>+</sup>. Stříbro může být navázáno na inertní materiály (nylonové vlákno nebo aktivní uhlí) nebo na materiály, které odvádějí vlhkost z rány – polyuretanové pěny, hydrofiber, alginát. Stříbro se ze svého nosiče uvolňuje různou rychlostí do spodiny rány, způsobuje denaturaci bílkovin, částečně se váže na chloridové anionty a zbytek na přítomné bakterie a plísň. Bakteriální rezistence vůči stříbru je zatím vzácná. Zvláštní skupinu tvoří krytí s obsahem tzv. aktivního uhlí. Na jeho povrch adherují metaloproteázy, endo- a exotoxiny včetně bakterií, absorbují zápach. Tato krytí lze použít na infikované i neinfikované rány s dostatečnou ranou sekrecí. Relativně novým materiálem vhodným na infikovanou ránu jsou krytí obsahující včelí med.

### Konvenční zevní terapie

Klasická otevřená terapie bércové ulcerace spočívá v aplikaci vlhkých obkladů a dermatologických extern na ránu a její okolí. K lokální terapii používáme jak IVLP, tak HVLP roztoky, ochranné pasty a masti obsahující různé masťové základy. K obkladům na vředy používáme oplachové roztoky (Sol. Jarish, 3% borová voda, calcarie, z moderních prostředků např. izotonický roztok pro hygienu rány s obsahem hydratačních prvků a kyseliny citronové) a antiseptika (ta moderní mají většinou již jen minimální cytotoxicitu) typu PHMB (polyhexamethylenbiguanid), octenilin, superoxidované vody, chlorhexidin apod. (13). Masti vhodných k aplikaci přímo do rány není mnoho (např. 0,1% chlorhexidinová mast, jod-povidon 10% mast) a neměly by se aplikovat dlouhodobě. Pacient bývá ohrožen nerovnoměrnou absorpcí léčiva s rizikem sys-

témového působení (např. sulfadiazin stříbra). Klasická dermatologická externa ve formě mastí, krémů a past si udržela svoji důležitou úlohu v podpoře ochranné kožní bariéry v okolí ulcerací a dále jako nosiče jiných lokálně působících léčiv (např. kortikoidů, antimykotik apod.)

Kompresivní terapie je základní součástí léčby onemocnění žilního a lymfatického systému, zejména projevují-li se otoky s městnáním tělních tekutin (lymfy, žilní krve) v končetinách. Prospěšnost kompresivní terapie v léčbě ulcus cruris žilní etiologie potvrdila i Cochranova analýza klinických studií, kdy byl prokázán signifikantně vyšší počet zhojených ulcerací ve skupinách pacientů s přiloženou kompresivní terapií (14). Přítomnost infekce na spodině ulcerace sice není kontraindikací komprese, přesto je nutné věnovat přikládání zevní kompresivní terapie zvýšenou pozornost. Bolest spojenou s manifestací infekce tlumíme farmakologicky, čímž dosáhneme i lepší compliance pacienta s kompresí.

### Racionální antibiotická terapie

Antibiotika jsou nedílnou součástí léčby řady infekcí, zejména u imunokompromitovaných a polymorbidních jedinců, při léčbě hlubokých a šířících se raných infekcí. V případech oprávněného nasazení je zapotřebí zvolit systémové podání cíleného antibiotika co nejužšího spektra účinnosti na potvrzené patogeny v dostatečné dávce a po adekvátní dobu (tj. do ústupu symptomů infekce). V lokální léčbě raných infekcí je nutné upřednostnit podávání antiseptik či biocidů. Potřeba uvážlivého použití antimikrobiálních látek vychází z dostupných důkazů o rostoucím výskytu mikroorganismů rezistentních vůči antibiotikům v důsledku selekčního tlaku vyvolaného masivním používáním antibiotik v posledních desetiletích. Existuje řada pochybností o tom, zdali jsou v praxi antibiotika nasazována správně. V roce 2013 publikovala WHO (15) výsledky šetření používání antibiotik v ambulantních zařízeních i za hospitalizace. Experti v závěrech konstatují, že téměř v 50% případů jsou antibiotika nasazována zbytečně nebo nevhodně. Pacientům s chronickou ránou jsou nasazována často opakovaně a bez mikrobiologického kultivačního korelátu. V prostředí nehojící se rány vytváří mikroorganismy struktury biofilmu, které je před působením antibiotik chrání. Jako nejdůležitější faktory vedoucí

k chybnému používání antimikrobiálních látek byly označeny diagnostické rozpaky, nedostatek znalostí a dovedností, zbytečné obavy kliniků a požadavky pacientů na „adekvátní“ léčbu, nedostatečná edukace a chybné použití klinických doporučených postupů. I přes diskutabilní účinnost bývají součástí řady zavedených IVLP dermatologických extern k aplikaci do ran antibiotika. Jako příklad lze uvést masti obsahující chloramfenikol, tetracyklin, gentamycin, bacitracin, neomycin apod. Z epidemiologického i klinického hlediska jsou antibiotická externa spojena s řadou rizik (4) (účinek na bakterie je druhově specifický, nezahrnuje plísňe a viry, účinnost systémových antibiotik v ráně snižuje přítomnost většího množství nekrotického biofilmu a nedostatečné prokrvení, riziko alergických reakcí a reakce pozdní přecitlivělosti). Antibiotika mohou nežádoucím způsobem narušit bakteriální rovnováhu na stabilních kolonizovaných ranách, na kůži a sliznicích a zvýšit riziko orgá-

nově specifických nežádoucích účinků antibiotik (nefrotoxicita, ototoxická, hepatotoxická) a lokálního cytotoxického působení na spodině rány. Antibiotika také ponechávají v ráně rozpadlé fragmenty bakterií a endotoxiny, které působí prozánětlivě. Obava z nárůstu rezistence vedla v Dánsku k vydání nařízení, podle kterého je použití topických antibiotik v léčbě nehojících se ran zakázáno (7). Také poziční dokument EWMA (4) konstatuje, že neexistuje dostatečná evidence k tomu, aby byla podávána systémová antibiotika preventivně u pacientů s žilním bércovým vředem, s ulceracemi smíšené etiologie, dekubity, pilonidálními sinusy nebo ulceracemi syndromu diabetické nohy – léčba antibiotiky by měla být vyhrazena pouze na závažné případy (hluboké a šířící se infekce) (4).

## Závěr

Systémová antibiotická léčba je indikována pouze u ran s jasnými klinickými známkami

mi hluboké a šířící se infekce. U vředů s projevy povrchní infekce je plně dostačující lokální antimikrobiální (antiseptická) terapie, která v porovnání s antibiotiky přináší pacientovi méně zdravotních rizik. Rány s chybějícími známkami rané infekce kryjeme vhodným terapeutickým krytím a neošetřujeme ani antiseptiky, protože jejich dlouhodobé použití může vést ke stagnaci hojení. Pokud jsou antibiotika předepsána, měla by být podána systémově, mít co nejširší spektrum a co nejkratší délku podávání. Na počátku je terapie infekce empirická, definitivní léčba by pak měla vycházet z výsledků vyšetření metodologicky správně odebraných vzorků biologického materiálu ze spodiny ulcerace. Zavedení těchto principů do praxe může snížit četnost zbytečného nasazování systémových a lokálních antibiotik a může zvýšit bezpečnost a klinickou účinnost léčby infikovaných ran.

## LITERATURA

1. Pospíšilová A. Bércový vřed. *Dermatologie pro praxi* 2008; 2(2): 79–84.
2. Stryja J, et al. Repetitorium hojení ran 2. Geum 2011.
3. James GA, Swogger E, Wolcott R, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008; 16(1): 37–44.
4. Gottrup F, Apelqvist J, Bjansholt T, et al. EWMA Document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 2013; 22(Suppl.5): S1–S89.
5. Gilchrist B, Reed C. The bacteriology of chronic venous ulcers treated with occlusive hydrocolloid dressings. *Br J Dermatol* 1989; 121: 337–344.
6. Gardner SE, Frantz RA. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. *Biol Res Nurs*. 2008; 10: 44–53.
7. Lipsky BA, Dryden M, Gottrup F, Nathwani D, Seaton RA, Stryja J. Antimicrobial stewardship in wound care: a Position

- Paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Association. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(11): 3026–3035. doi:10.1093/jac/dkw287.
8. Woo KY. Health economic benefits of cyanoacrylate skin protectants in the management of superficial skin lesions. *Int Wound J*. 2014; 11(4): 431–437.
9. Woo KY, Alam T, Marin J. Topical antimicrobial toolkit for wound infection. *Surg Technol Int*. 2014; 25: 45–52. PMID: 25433174.
10. Gottrup F. From contamination to infection. Debridement and use of modern wound healing products according to wound bioburden. Ústní sdělení, III. celost. kongres s mezinárodní účastí: Mezioborová spolupráce při léčbě ran a kožních defektů, Pardubice 26.–27. 11. 2004.
11. Cooper R, Kirketerp-Mølle K. The European Wound Management Association's Antimicrobial Stewardship Programme: non antibiotic antimicrobial interventions and antimicrobial

- stewardship in wound care. *J Wound Care*. 2018; 27(6): 355–377. doi: 10.12968/jowc.2018.27.6.355.
12. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound bed preparation in practice. London: MEP Ltd, 2004. (EWMA 2004).
13. Baručáková L, Vantuchová Y. Kombinovaná léčba bércových ulcerací. *Interní Med*. 2010; 12(6): 312–315.
14. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 3: CD000265.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 Accessed November 16, 2013. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
16. Sibbald RG, Woo KY, Ayello E. Wound bed preparation: DIM before DIME. *Wound Healing Southern Africa*. 2008; 1(1): 29–34.