

Vloga srebra pri celjenju ran

Včeraj, DANES, jutri

Jure Kos, dr. med., Aleš Fischinger, dr. med., Matevž Kastrin, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, KO za travmatologijo

Povzetek:

Vloga srebra pri preprečevanju okužb rane je dobro poznana, saj je srebro pri zdravljenju ran uporabljal že Hipokrat. Vrh uporabe srebrovih preparatov so zabeležili med 1. svetovno vojno, saj antibiotikov medicina še ni poznala. Z odkritjem penicilina in vedno večjo porabo antibiotikov med 2. svetovno vojno je poraba srebrovih preparatov močno upadla. Kasnejša nekontrolirana uporaba sistemskih in lokalnih antibiotikov ter posledičen pojav rezistence bakterij pa je vzpodbudila pravo renesanso srebrovih preparatov.

Uporaba srebrovih oblog je danes ponovno pogosta, vendar indikacije za njihovo uporabo niso jasno definirane in so pogosto osnovane na osebnih izkušnjah in preferencah, anekdotnih dokazih kot tudi reklamah, ki so jim bili izpostavljeni zdravstveni delavci. Avtorji članka smo pregledali obstoječo strokovno literaturo ter skušali jasneje opredeliti indikacije za uporabo srebrovih preparatov ter odgovoriti na najpogostejša vprašanja, vezana na uporabo srebrovih preparatov pri zdravljenju ran.

UVOD

Zdravilni učinki srebra so znani že od časa pred našim štetjem. Grški zgodovinar Herodot je pisal, kako so perzijski kralji na vojnih pohodih pili le vodo iz srebrnih posod, saj naj bi le tako lahko zagotovili, da je bila voda sveža in pitna, o vlogi srebra pri oskrbi ran pa je pisal tudi že Hipokrat. Upad uporabe srebra je prišel z odkritjem penicilina in močnim povečanjem uporabe antibiotikov med 2. svetovno vojno. Prav ta nekontrolirana uporaba antibiotikov in posledičen pojav rezistence nanje sta nato znova odprla okno za prepoved srebra in njegovih pripravkov, predvsem pri celjenju ran. Srebrov nitrat ali pa srebrov sulfadiazin (kombinacija antibiotika in srebra) sta preparata, ki izgubljata svoje mesto. Trenutno imajo vodilno vlogo predvsem obloge, ki imajo srebrove ione že vgrajene v svojo sestavo. Na tržišču so tudi preparati v pršilu, ki imajo v kombinaciji s titanijevim oksidom močan protibakterijski učinek. Srebro mora biti v ionizirani obliki, delovalo pa naj bi prek vezave na proteine v membrani bakterij. Posledično je funkcija celične stene onemogočena, kar končno vodi v celično smrt. V primerjavi z antibiotiki je prednost srebrovih ionov relativna varnost, saj za njihovo protibakterijsko delovanje potrebujemo že majhno koncentracijo, prav tako pa je glede na do sedaj znane podatke verjetnost ustvarjanja rezistence zelo malo verjetna.

ZGODOVINA UPORABE SREBRA V ZDRAVSTVENE NAMENE

Uporaba srebra z medicinsko relevantnimi posledicami sega že vse v čas antike, čeprav v začetku mehanizma delovanja niso poznali, saj tudi bakterije kot povzročitelji bolezni sploh niso bili znani. V začetku so opažali pozitivne učinke shranjevanja tekočin v srebrnih posodah. Voda in druge tekočine, ki so jih na dolgih potovanjih in pohodih imeli shranjene v takšnih posodah, naj bi zdržale dosti dlje časa, kot če so bile shranjene v klasičnih posodah tistega časa. To lastnost srebra so uporabljali še celo med 2. svetovno vojno. Prvi priseljenci v Severni Ameriki so podobno v posode z vodo in mlekom dodajali srebrne kovance. Bolj specifično uporabnost pri celjenju ran so zgodaj spoznali že Makedonci, z uporabo srebrnih ploščic pri okuženih ranah, ter Hipokrat, ki je z srebrovimi pripravki zdravil ulkuse. [1] Kasneje, po odkritju bakterij, so se za zelo uporabne in učinkovite izkazali na primer srebrni šivi in kapljice za oči pri novorojenčkih. Srebro je bilo tudi eno izmed prvih sredstev pri zdravljenju kariesa [2]. Kmalu so pričeli tudi z natančnejšim raziskovanjem srebra. Pričeli so (ponovno) z uporabo srebrovega nitrata, ki je bil okoli leta 1920 končno dodan na seznam učinkovitih zdravil Ameriške zveze za zdravila, kljub temu da prva dokumentirana uporaba srebrovega nitrata v te namene sega še v čas pred našim štetjem. [1,3]. Seveda ni bilo vse samo pozitivno. Pri uporabi intravenoznih in peroralnih pripravkov je pri velikih količinah prišlo do krčev, prebavnih težav in celo smrti. Kljub temu je bilo do leta 1940 v Ameriki za medicinsko uporabo registriranih več kot 50 proizvodov [1].

Začetek začasnega konca uporabe srebrovih pripravkov je prišel leta 1928 z odkritjem penicilina. V naslednjem desetletju je sledil razmah uporabe antibiotikov, ki so nato med 2. svetovno vojno v veliki večini prevzeli vlogo srebra v zdravljenju ran. Vendar so antibiotiki zelo hitro pokazali svoje slabosti in že nekaj desetletij po zatonu srebrovih pripravkih se je njihova uporaba ponovno povečala, tokrat kot odgovor na pojavljanje odpornosti bakterij na antibiotike.

MEHANIZEM DELOVANJA SREBROVIH PREPARATOV

Srebro v medicinskih preparatih najdemo v različnih kemijskih oblikah; bodisi kot elementarno srebro ali v njegovi anorganski (npr. srebrov oksid, srebrov sulfat) oz. organski obliki (npr. srebrov alginat).

Samo srebro je inertno in ne deluje antibakterijsko. V vlažnem okolju rane pa sprošča pozitivne srebrove ione, ki nato delujejo proti Gram-negativnim in Gram-pozitivnim bakterijam. Srebrovi ioni delujejo proti širokemu spektru patogenih bakterij, vključno proti meticilinu odpornemu *Staphylococcus aureus* in vankomicin odpornemu *Enterococcus* (VRE). Protimikrobni način delovanja srebrovih ionov je kompleksen in temelji na vezavi pozitivno nabitih srebrovih ionov na negativno nabite komponente bakterijskih gradnikov (proteinov in nukleinskih kislin). Z vezavo srebrovih ionov tako nastanejo strukturne in funkcionalne spremembe, ki vodijo v bakterijsko celično smrt. Lep primer predstavlja vezava srebrovega

iona na bakterijsko celično steno s posledično rupturo celične stene, ki vodi v smrt bakterije. [4]

Rezistenca na srebrove pripravke je bila sicer že dokumentirana, vendar zaenkrat še ne obstaja jasnih dokazov, pri katerih vrednostih lahko do nje pride. Kaže, da je glavni razlog razvoja rezistence prenizka koncentracija srebrovih ionov v preparatu, zato se priporoča uporaba takšnih preparatov, ki hitro pokažejo svojo učinkovitost. Obstaja tudi manjša nevarnost prenosa rezistence na antibiotike, saj so mehanizmi ustvarjanja rezistence na določenih nivojih podobni, vendar za to trenutno še ni zanesljivih dokazov [3].

Toksičnost srebrovih ionov je povezana s srebrovimi depoziti, ki se nalagajo v jetrih, ledvicah, možganih in kostnemu mozgu, vendar so toksični primeri povezani z zelo velikimi količinami zaužitega srebra in ne s količinami, ki jih danes uporabljamo v medicinske namene. Tudi pri večjih količinah je večina posledic predvsem estetske narave, v smislu obarvanja kože ali oči. V literaturi sta opisani nevtropenija oz. pojav eritema ob uporabi srebrovih oblog pri otrocih z večjimi opeklinskimi ranami, vendar so bile te težave samoomejujoče in brez trajnih posledic. V primeru znane alergije na srebro ali druge kovine je uporaba preparatov s srebrom kontraindicirana. [5]

MOŽNOSTI UPORABE SREBROVIH PREPARATOV

Srebrovi preparati s svojim protimikrobnim delovanjem, ki poleg bakterij z Gram-pozitivnim in Gram-negativnim delovanjem vključuje tudi rezistentne bakterije VRE in MRSA, predstavljajo velik potencial pri zdravljenju koloniziranih in okuženih ran, kot tudi ran, ki imajo veliko tveganje za okužbo. [5], [9]

Dodatno lahko uporaba srebrovih preparatov zmanjša uporabo sistemskih antibiotikov, zlasti, če srebrove preparate uporabljamo profilaktično pri ranah z velikim tveganjem za okužbo.

Najstarejša metoda, ki je ponekod še vedno v uporabi, je aplikacija 0,5% srebrovega nitrata. Njena težava je v zmanjšani reepitelizaciji, ki jo povzroča nitrat. Ponekod v uporabi še vedno najdemo 1% srebrov nitrat za preprečevanje očesnih okužb novorojenčkov, drugje pa so zaradi draženja sluznic ta preparat opustili. Različne kombinacije srebrovega nitrata z antibiotiki danes prav tako veljajo za nekoliko zastarele. Trenutno so aktualne srebrove obloge, ki v rano kontinuirano sproščajo srebrove ione (Aquacell Ag, Silvercell, itd.), ali srebro v obliki pršila (nAg REPAIR sprej). [4], [12]

Srebro v obvezilnih materialih lahko najdemo na površini obloge ali v njeni notranjosti. Srebro na površini obloge je v neposrednem stiku s površino rane, kjer sprošča srebrove ione, ter nato deluje protibakterijsko. Srebro v notranjosti obloge pa deluje na bakterije, ki se nahajajo v eksudatu, ki ga je vpila obloga, vendar je verjetno, da srebrovi ioni difundirajo tudi v predel rane. [10], [11]

Koncentracija srebra v obvezilnih materialih je zelo različna, vendar avtorji prispevka v literaturi ne najdejo znanstvenih dokazov, da bi bila koncentracija srebra v preparatu povezana z protibakterijskim delovanjem preparata. [6]

V zadnjem času se je na tržišču pojavilo tudi pršilo, ki vsebuje kompleks titanovega dioksida s srebrovimi ioni (nAg REPAIR sprej). Lahko ga kombiniramo z drugimi primarnimi oblogami, ki ne vsebujejo srebra, ter tako dosežemo sinergistični učinek dobre obloge in protimikrobnega delovanja srebra.

ZAKLJUČEK

Čeprav srebrove preparate v zdravljenju okuženih ran v medicini uporabljamo že od časa antike, je njihova uporaba aktualna tudi v sedanjem času. Srebrovi ioni namreč učinkovito delujejo proti Gram pozitivnim in Gram negativnim bakterijam kot tudi zoper rezistentne bakterije, kot sta npr. VRE in MRSA.

Uporaba srebrovih preparatov v prihodnosti ima tako velik potencial tudi pri zdravljenju koloniziranih in okuženih ran kot tudi pri zdravljenju ran, ki imajo veliko tveganje za okužbo.

Izbira primerne srebrovega preparata naj bo vendar osnovana glede na tip rane in na količino eksudata, saj protimikrobno delovanje srebrovega preparata ni odvisno od koncentracije srebra, ki jo posamezni preparat vsebuje.

REFERENCE

- 1.) Alexander, JW. 2009. History of the medical use of silver. *Surg Infect (Larchmt)*. 10(3):289-92.
- 2.) Besinis A, De Peralta T, Handy RD. 2014. The antibacterial effects of silver, titanium dioxide and silica dioxide nanoparticles compared to the dental disinfectant chlorhexidine on *Streptococcus mutans* using a suite of bioassays. *Nanotoxicology*. 8(1):1-16.
- 3.) Chopra, I. 2007. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? *Antimicrob Chemother*. 59 (4): 587-590.
- 4.) Ennis, W. 2004. What You Should Know About Using Silver Products In Wound Care. *Pediatrics today*. 11(17).

- 5.) Lansdown, AB. 2006. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol*. 33:17-34.

- 6.) Dai T, Huang Y-Y, Sharma SK, Hashmi JT, Kurup DB, Hamblin MR. Topical Antimicrobials for Burn Wound Infections. *Recent patents on anti-infective drug discovery*. 2010;5(2):124-151.
- 7.) David Parsons, Philip, G., Bowler, M., Myles, V., Jones, S. 2005. Silver Antimicrobial Dressings in Wound Management: A Comparison of Antibacterial, Physical, and Chemical Characteristics . *Wounds*. 17(8):222-232.
- 8.) International consensus. Appropriate use of silver dressings in wounds. An expert working group consensus. London: Wounds International, 2012. Available to download from: www.woundsinternational.com

- 9.) Desroche, N., Dropet, C., Janod, P., Guzz, J. 2016. Antibacterial properties and reduction of MRSA biofilm with a dressing combining polyabsorbent fibres and a silver matrix. *Journal of Wound Care*. 25(10):577-584.
- 10.) Dalac, S., Sigal, L., Addala, A., Chahim, M., Faivre-Carrere, C., Lemdjadi, Z., Bohbot, S. 2016. Clinical evaluation of a dressing with poly absorbent fibres and a silver matrix for managing chronic wounds at risk of infection: a non comparative trial. *Journal of Wound Care*. 25(9):531-538.
- 11.) Contreras, A., Fay, D., Hanrahan, K., Trevisone, F. 2016. Review of article: Ozaki C, Hamdan A, Barshes N, Wyers M, Hevelone N, Belkin M, Nguyen L. Prospective, randomized, multi-institutional clinical trial of a silver alginate dressing to reduce lower-extremity vascular

surgery wound complications. Society of vascular surgery 2015; 61:419-427. Journal of Vascular Nursing. 34(2): 59-60.

12.) Yunoki, S., Kohta, M., Ohyabu, Y., Iwasaki, T. 2015. In Vitro Parallel Evaluation of Antibacterial Activity and Cytotoxicity of Commercially Available Silver-Containing Wound Dressings. Plastic Surgical Nursing. 35(4): 203-211.