

# Případová studie

## Krytí se stříbrem v léčbě ran

**Autor:** MUDr. Jan Stryja, Ph.D.

**Pracoviště:** Salvatella s.r.o., Třinec



# Definice problému: optimální použití materiálů se stříbrem v léčbě ran

- **Oligodynamický efekt stříbra**

- Již koncentrace  $10^{-9}$  až  $10^{-6}$  mol/l  $\text{Ag}^+$  (0,001 ppm) Baktericidní, fungicidní a virucidní účinnost
- tj.  $10^5$  až  $10^7$  iontů absorbovaných 1 bakteriální buňkou

- **Protizánětlivý efekt**

- **Podpora epitelizace**

- Zvyšuje obsah Ca v ráně
- Snižuje obsah  $\text{Zn}^+$  v ráně

- **Snížení aktivity MMP**

- **Místa zásahu iontů stříbra v bakteriální buňce** (Lansdown, 2004)

- enzymy - inhibice transportu živin přes buněčnou stěnu
- respirace - narušení přenosu elektronů v bakteriální buňce
- bílkoviny - narušení buněčné celistvosti mikroorganismů, únik životně důležitých složek, smrt bakteriální buňky
- buněčná membrána - narušení membrány, uvolnění důležitých iontů ( K a Na ), poškození receptorů
- buněčná stěna - zmenšení její síly a oslabení funkce ochranné bariéry
- nukleové kyseliny – vazba na DNA, zásah do syntézy , přerušení buněčného dělení, proliferace a růstu mikroorganismu
- denaturace bílkovin, tvorba nerozpustných a afunkčních sloučenin

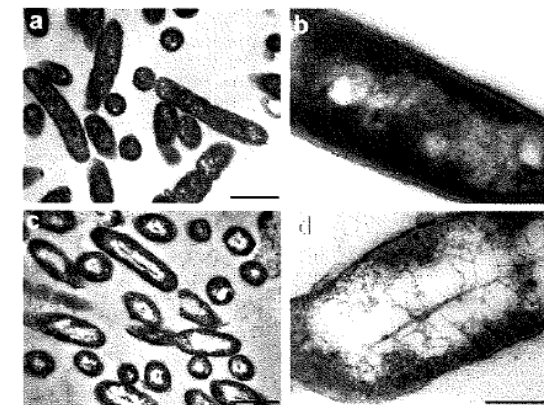
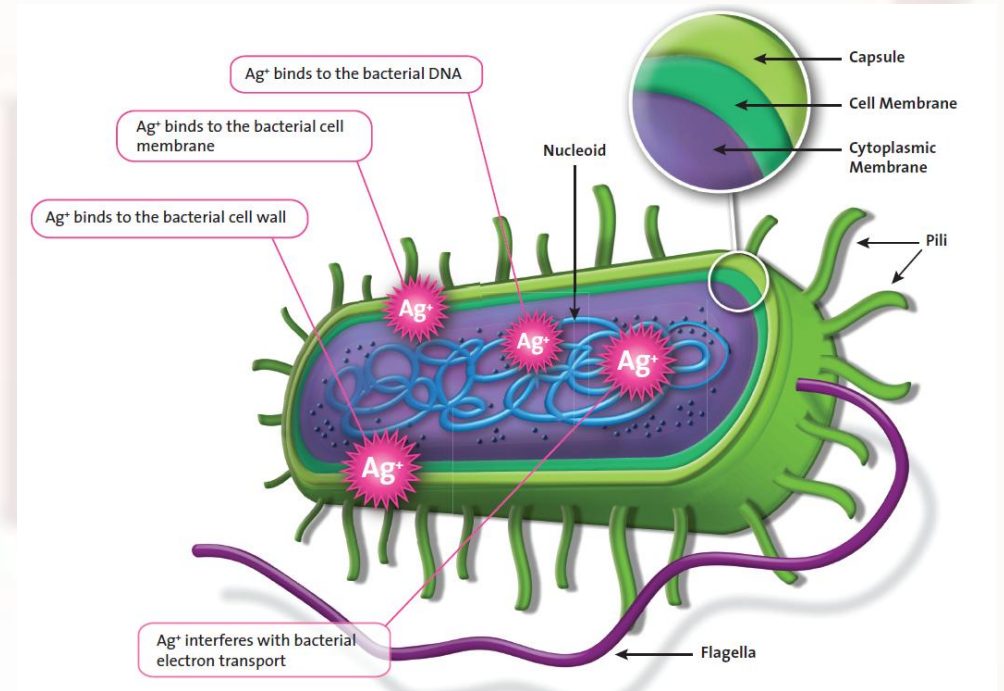
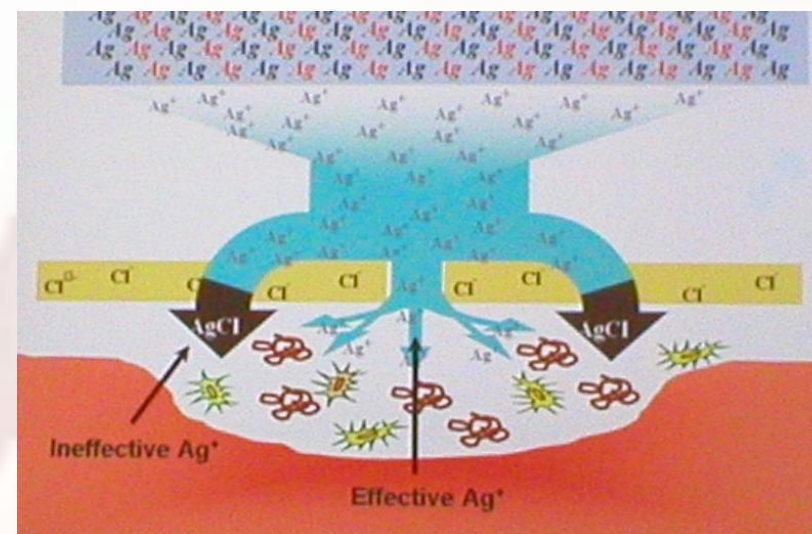
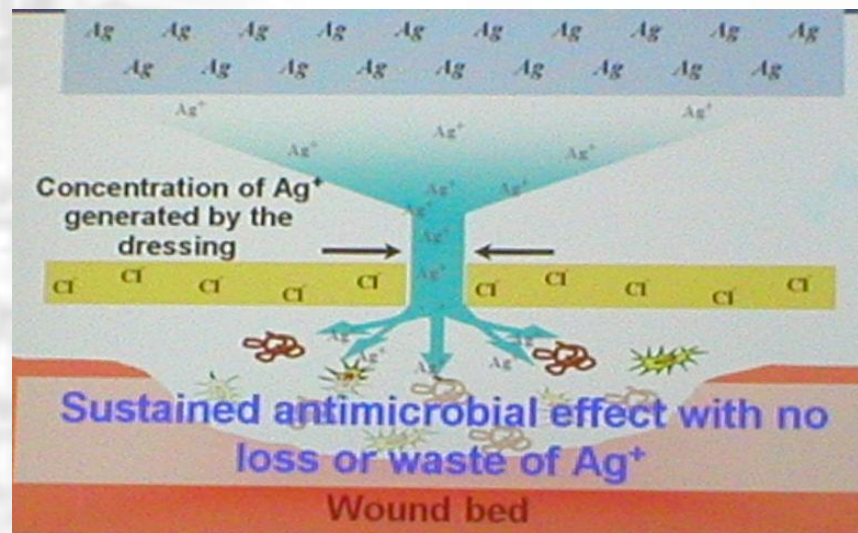
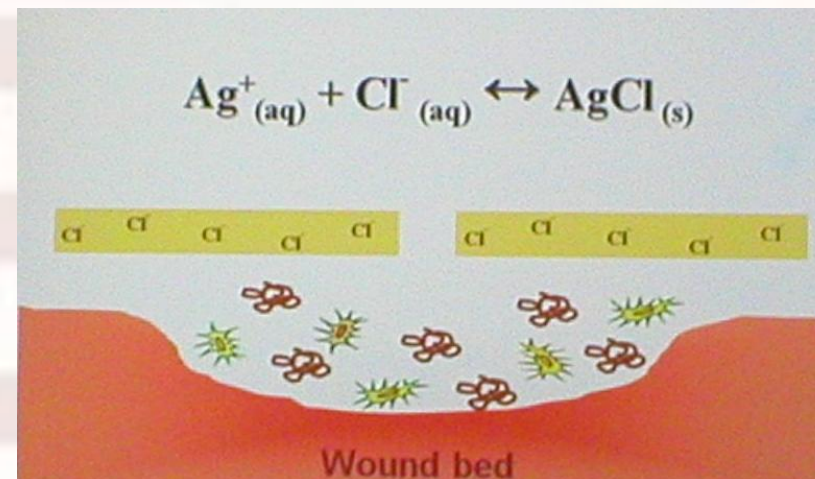


Fig. 2. *P. aeruginosa* controls grown in liquid culture and chemically fixed (a, b). Nucleoid (ribosome-free area) appears dispersed throughout the cytoplasm. The DNA is distributed as small fibrils within the nucleoid. Aqueous silver nitrate was then added to cultures for 4 h (c, d). The nucleoid generally appears as one large ribosome-free area within the cytoplasm. The DNA is aggregated into thick fibres. Bar (a) 1  $\mu\text{m}$ , (b) 200 nm, (c) 1  $\mu\text{m}$  and (d) 200 nm.

# Mechanismus působení stříbra v ráně

- Část iontů stříbra  $\text{Ag}^+$  uvolněného z terapeutického krytí se váže na chloridové anionty  $\text{Cl}^-$  přítomné v ranném exsudátu za vzniku nerozpustného **chloridu stříbrného**
- Část iontů stříbra  $\text{Ag}^+$  se váže na  $-\text{SH}$  skupiny v molekule proteinů, což vede k **denuraci proteinu**
- Část iontů stříbra  $\text{Ag}^+$  se váže na přítomné **baktérie** a způsobuje jejich buněčnou smrt



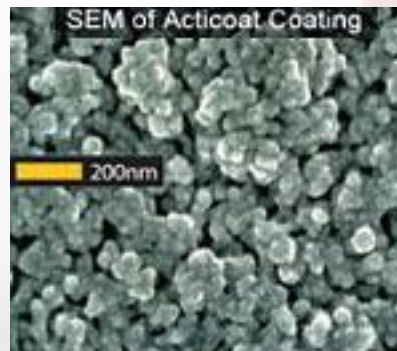
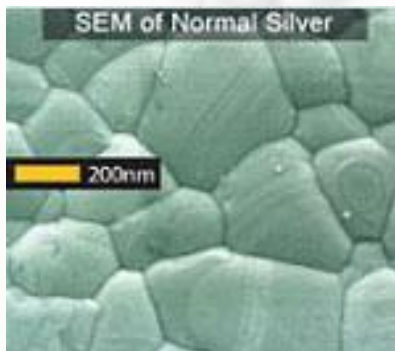
# Terapeutická krytí se stříbrem

- Komplexní vlastnosti krytí výrazně ovlivňuje nosič atomu stříbra
  - Alginát
  - Hydrofiber
  - Aktivní uhlí
  - ORC
  - Hydrokoloid
  - Polyurethanová pěna
  - Filmová krytí
  - Kolagen
  - Hydrogel
  - Nanokrystalická technologie

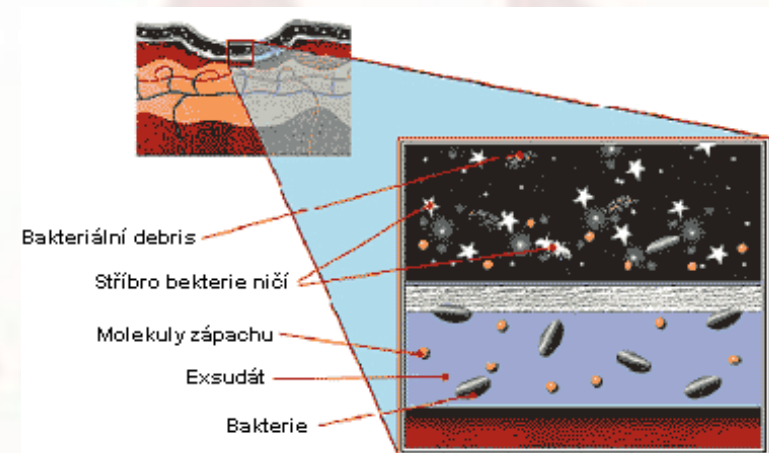
# Komplexního působení krytí na ránu využívají nové technologie s kombinací iontů stříbra a krytí (nosič stříbra má i svůj vlastní účinek na ránu)

Cutting, White, Hoekstra: Topical silver impregnated dressings and the importance of the dressing technology. International Wound Journal. 2009. Vol 6. No 5. 396-402

- **Stříbro Ag<sup>+</sup>**
- Protizánětlivé – redukce erytému
- Snižuje influx neutrofilů do rány
- Snižuje aktivitu MMP ( deaktivace růstových faktorů, stagnace hojení )
- Urychluje reepitelizaci
- Baktericidní – respirační cyklus bakterií
- Bakteriální rezistence zatím vzácná



- **Nosič / krytí**
- Zajištění optimálního vlhkého prostředí
- Management exsudátu
- Prevence macerace okrajů rány
- Minimalizace mrtvého prostoru mezi krytím a povrchem rány
- Podpora autolytického debridementu
- Minimalizace bolesti při převazech
- Sekvestrace bakterií a toxinů



# Co má vliv na efektivitu léčby krytím se stříbrem?

- **Dostupnost** ionizovaného stříbra  $\text{Ag}^+$  na povrchu rány ve stálé, dostatečné koncentraci po dostatečně dlouhou dobu
- **Přizpůsobivost** krytí
  - Dostatečně těsný kontakt ke spodině rány
- Další **unikátní vlastnosti** krytí
- Případná **cytotoxicita** krytí na spodinu rány

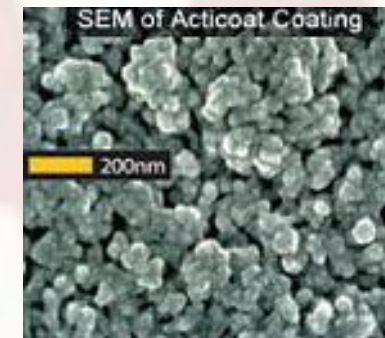
## Faktory spojené s ránou

- Hloubka a velikost rány
- Množství devitalizované tkáně
- Mikrobiální zátěž rány
- Přítomnost biofilmu

# Chemická forma stříbra

## • I. Elementární stříbro $\text{Ag}^0$ – kov

- dobrý vodič elektrického proudu, stabilní, neionizované je biologicky inertní, fyziologická úloha  $\text{Ag}^0$  je neznámá
- v krytí na ráně depo stříbra schopné ionizace
- působením exsudátu: elementární  $\text{Ag}^0 \rightarrow$  ionty  $\text{Ag}^+$
- na koncentraci  $\text{Ag}^+$  v exsudátu má vliv:
  - dostatečná vlhkost
  - přítomnost  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$
  - teplota, pH
  - obsah a forma stříbra v krytí
  - využitelný povrch krytí



# Krytí s elementárním stříbrem

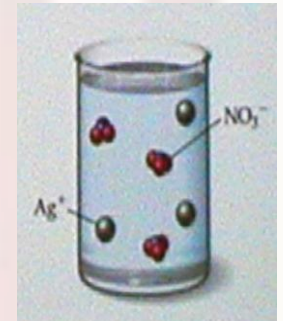
- Potažená vlákna - Silvercel
  - Nanokrystalická forma - Acticoat
  - Kombinace stříbra s aktivním uhlím - Actisorb plus
- 
- Krytí potažená kovovým stříbrem poskytují vysoké koncentrace stříbra (kolem 70 ppm) v ráně uvolněním  $\text{Ag}^+$  a  $\text{Ag}^0$ . Jejich vzájemný podíl však je obtížně zjistitelný.
    - Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. Burns 2007;33:139–48.



# Chemická forma stříbra

## • II. Ionizovaná forma, stříbrné soli

- **jednoduché ionty  $\text{Ag}^+$**  - vlastní aktivní prvek
- ionty  $\text{Ag}^+$  jsou chemicky vázány na nosič, případně mechanicky vpraveny do struktury krytí
- ve vlhkém prostředí se ionty uvolňují a začínají antisepticky působit
  - **Roztok dusičnanu stříbrného 0,5%  $\text{AgNO}_3$**  (cave nad 2% leptavé účinky)
    - oxidační činidlo, nestabilní na světle
    - primitivní antiseptikum, potvrzena mikrobiální rezistence u G- kmenů
    - t.č. se již nepoužívá k léčbě ran
    - koncentrace stříbra  $3180 \text{ ugAg}^+/\text{ml}$  vody, okamžitě
    - $\text{NO}_3$  je lokálně i systémově toxický, zpomaluje hojení
    - neřízené uvolňování Ag, hrozí argyrie
    - riziko systémové hypochloremie ( $\text{AgCl}$ )



# Krytí s ionizovaným Ag<sup>+</sup>

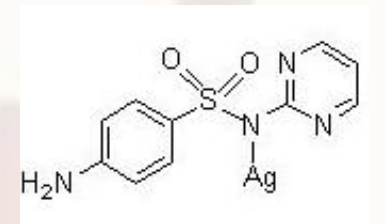
- Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – PU pěna (Mepilex Ag)
- Zirkonium fosfát stříbra – PU pěna (Avance)
- Ag-CMC (Aquacel Ag, Aquacel Ag+Extra)
  - Stříbrná sůl karboxymethylcelulózy, technologie Hydrofiber
- Ag-ORC (Promogran Prisma)
  - Stříbrná sůl oxidované regenerované celulózy
- Ag-alginát (Algisite Ag, Suprasorb A Ag)



# Chemická forma stříbra

## III. Kovalentní sloučeniny - sulfadiazin stříbra (SSD)

- bakteriostatické chemoterapeutikum
  - Ag navázáno na polypropylen glykol, stearyl alkohol a isopropyl myrisilát
- stříbrný komplex působí pouze na bakteriální stěnu, nikoli na respirační cyklus bakterie (viz.  $\text{Ag}^+$ )
- byl již zaznamenán vznik bakteriální rezistence
- dermatologická externa na popáleniny a rány
  - Ialugen plus, Unguentum Fox (1968), Dermazin
  - SSD 1% krém: koncentrace 3030  $\mu\text{g Ag}^+/\text{g}$ , uvolňuje se během 12-24 hod.
- Sulfadiazin Ag – PU pěna, Allevyn Ag



- CAVE při topickém použití 1% SSD krému:
  - sulfadiazinový komplex má **prozánětlivé** působení
    - zvyšuje produkci exsudátu, MMP, neutrofilů v ráně
  - zpomaluje reepitelizaci
  - systémová toxicita po resorpci rannou plochou - útlum kostní dřeně
  - místní poškození hojící se tkáně, cytotoxicita pro fibroblasty
  - tvorba pseudoeschary, macerace okolí, nutné výměny 1-2x denně
  - riziko alergických reakcí



# Chemická forma stříbra

## • IV. Koloidní roztoky stříbra a proteiny se stříbrem

- tzv. koloidní stříbro
- Různé lékové formy
  - koncentrované roztoky nabitých stříbrných částic (3-5 ppm) jsou suspendované díky udržovanému elektrickému náboji
  - částice Ag<sup>+</sup> vázané na proteiny suspendované ve vodném roztoku
  - různé formy aplikace: per os, p.r., p.v., i.v., lokálně
  - koloidní stříbro vázané na inertní nosič (kaolin, Bionect Silverspray)
- Vysoce baktericidní, reaktivní roztoky
- Nedostatečná stabilita roztoku na světle
- Velké riziko argyrie při celkovém požití nebo aplikaci na rozsáhlé plochy
- V hojení ran se využívá zcela výjimečně



# Bezpečnosť: resorpce a depozice stříbra

- **Systémové vstřebávání**

- Systémová argyrie
  - permanentní modrošedé zbarvení kůže zejména na kůži exponované slunci, krve, moči, ledvin, jater

- **Lokální působení**

- Lokální argyrie
  - černé zbarvení okolí rány vzniklé po expozici světlem. Časté po aplikaci 0,5% AgNO<sub>3</sub>
  - krytí s vysokým obsahem stříbra (Acticoat): stříbro precipituje v keratinové vrstvě epidermis
- stříbro je pohlcováno epidermálními buňkami v okrajích rány
- může vzniknout po aplikaci kteréhokoli krytí uvolňujícího Ag<sup>+</sup>, včetně SSD
- Zbarvení okolí rány pacientovi nezpůsobuje žádné další nežádoucí účinky a po určité době spontánně mizí

- Walker, Cochrane, Bowler, Parsons, Bradshaw: Silver deposition and tissue staining associated with wound dressings containing silver. [www.worldwidewounds.com](http://www.worldwidewounds.com)
- Aquacel Ag, Acticoat, pozit. kontrola 0,5 % AgNO<sub>3</sub>, negat. kontrola – voda
  - Koncentrace Ag<sup>+</sup> i množství depozit je závislé na tekutém médiu (destilovaná voda v.s. fyziologický roztok)
  - Ag<sup>+</sup> precipituje v médiu s Cl<sup>-</sup> za vzniku nerozpustného AgCl

| Materiál                | Depozita Ag v kůži (dest.) | Depozita Ag v kůži (FR) |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 0,5 % AgNO <sub>3</sub> | 733 ug/ml ± 84             | 219 ug/ml ±115          |
| Acticoat                | 107 ug/ml ± 44             | 24 ug/ml ± 15           |
| Aquacel Ag              | 22 ug/ml ± 7               | 24 ug/ml ± 7            |



# Absorpce stříbra a jeho potenciální systémové účinky

- **Stříbro je absorbováno** rannou plochou i okolím rány a je detekovatelné v krvi, moči, játrech a ledvinách
- Množství absorbovaného stříbra závisí na ranné ploše a obsahu stříbra v krytí
- U většiny pacientů se sérové koncentrace  $\text{Ag}^+$  normalizují do 3 měsíců od ukončení terapie s krytím se stříbrem
- **Argýrie** představuje zřejmě pouze kosmetickou komplikací léčby
  - Zdroj Ag: expozice okolí, strava, krytí s AG, SSD
- Depozita stříbra na spodině rány a v okolí
  - Acticoat, Contreet foam
  - Okolí kapilár, dermis, fibroblasty na okraji rány
- SSD krytí
  - Kontraindikovány u těhotných, u novorozenců a pacientů s renálním a hepatálním selháním

Lansdown ABG, Williams A. How safe is silver in wound care? J Wound Care 2004; 13: 131-6.

Lansdown ABG, Williams A, Chandler S, Benfield S. Silver absorption and antibacterial efficacy of silver dressings. J Wound Care 2005; 14: 155-60.

# Kontaktní dermatitida a krytí se stříbrem

- **Contact Dermatitis with a Highlight on Silver: A Review.** Group, Lea; Wounds. 2010;22(12):311-315. © 2010 Health Management Publications, Inc.
- Epidermální kožní bariéra je u pacientů s nehojící se ránou narušená
  - snadnější absorpce potencionálních alergenů
- Vyšší riziko vzniku alergické kontaktní nebo iritační dermatitidy
  - Expozice řadě krytí a produktů, které mají alergizující potenciál
  - Ag<sup>+</sup>, AgNO<sub>3</sub>, diazosloučeniny (SSD), jod, neomycin sulfát, bacitracin, peruánský balzám, adhezivní pásy, proplachové roztoky a antiseptika aj.
- **V literatuře zaznamenány ojedinělé případy alergické kontaktní dermatitidy (reakce IV typu) po aplikaci produktu obsahujícího stříbro**
  - 1% SSD krém (Ozkaya, Fraser-Moodie), 1 – 10% AgNO<sub>3</sub> (Gaul, Jankicevic), kovové stříbro (Agarwal, Gawkrodger)
  - případy akutní i chronické iritační dermatitidy jsou častější
  - Dosud chybí publikovaná klinická zkušenost o vzniku alergické kontaktní dermatitidy po aplikaci moderních terapeutických krytí se stříbrem

# Obecné **indikace** použití krytí se stříbrem



vždy jako součást  
komplexního managementu  
ranné infekce

**CAVE**



## • **Lokální léčba ranné infekce**

- akutních (zavřených, otevřených ran, ranných dehiscencí)
- nehojících se ran
- **CAVE** Krytí se stříbrem nejsou indikována k preventivnímu použití, pokud rána nejeví známky infekce
- Kontinuální uvolňování stříbra zajišťuje stálou baktericidní koncentraci  $\text{Ag}^+$  na spodině rány
- K aktivaci  $\text{Ag}^+$  obsaženém v krytí je nutná ranná sekrece a vlhké prostředí na spodině rány
- K optimálnímu antimikrobiálnímu působení krytí je vhodné redukovat tzv. 3. prostor mezi spodinou rány a krytím, tedy zajistit dostatečné přilnutí krytí ke spodině
- Krytí se stříbrem měníme v rámci převazu nejčastěji v okamžiku, kdy je již vyčerpaná absorpční kapacita krytí pro ranný sekret.

## • **Nesprávné použití materiálů se stříbrem může potencovat možná rizika:**

- Iritace kůže, hypersenzitivní kožní reakce
- Barevné skvrny na kůži (argyrie).
- Nedostatečnou funkcionalitu krytí na ráně, riziko vzniku bakteriální rezistence na stříbro.
- Možný cytotoxický efekt na spodinu rány (se zástavou hojení rány) z důvodu dlouhodobé neoprávněné aplikace krytí
- Dlouhodobá systémová resorpce stříbra kůží a sliznicemi může vést k celkovým účinkům na organismus – argyrie
- Opatrně u novorozenců a kojenců



# Délka lokální terapie se stříbrem

- Dle aktuálního klinického stavu a vývoje infikované rány s přihlédnutím ke skutečnosti, že...

...chybí důkazy podporující použití Ag-pěn a Ag-alginátů v lokální terapii infikovaných chronických ran **po dobu delší než 4 týdny**

- Topical Silver for Infected Wounds. Evidence-based practice. Joel W Beam, Journal of Athl. Training, 2009;44(5); 531-533

# Příklad klinického použití krytí se stříbrem

- Pacient s nehojícím se bérčovým vředem venozní etiologie v oblasti vnitřního kotníku pravé dolní končetiny a klinicky manifestní rannou infekcí
  - Bolestivost, zapáchající ranná sekrece, stagnace hojení, povleklá, částečně nekrotická spodina, otok, zteplání a zarudnutí okolí rány.
- Po vyloučení případné ischemické etiologie poruchy hojení aplikováno lokálně antimikrobiální krytí se stříbrem Silvercel, k rozpuštění povlaků v kombinaci s Nu-Gelem, na okolí Cavilon ochranný film. Frekvence výměn krytí 3x týdně.
- Aplikace vícevrstevné kompresivní bandáže krátkotažným obinadlem na pravou dolní končetinu.
- Bez nutnosti systémové antibiotické terapie



Po 1 měsíci lokální terapie ustoupily projevy ranné infekce. K dokončení autolytického debridementu pokračujeme s převazy s Nu-gelem a Actisorbem plus po dobu 1 měsíce.

Po 4 měsících od zahájení komplexní léčby ulcerace je tato zhojena.

