

TEKST LEK. BEATA SIKORA, GINEKOLOG-POŁOŻNIK
SZPITAL SPECJALISTYCZNY „INFLANCKA” W WARSZAWIE

Srebro jonowe Ag⁺

ALTERNATYWNA METODA W LECZENIU INFIEKCJI

Srebro jonowe Ag⁺ wykazuje działanie bakteriobójcze i stanowi alternatywną metodę leczenia w czasach, gdy skuteczność powszechnie stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków jest coraz bardziej ograniczona.

Walka z narastającym problemem lekooporności na antybiotyki i chemioterapeutyki wciąż stanowi aktualne zagadnienie w praktyce lekarza każdej specjalności, naukowców, jak również przemysłu farmaceutycznego. Co roku, mimo nowoczesnych metod leczenia, rosnącego poziomu ochrony zdrowia i zwiększającej się świadomości społeczeństwa o nienadużywaniu leków, rośnie ilość zgonów wywołanych szczepami bakterii odpornych na antybiotyki. Wraz z rozwojem nowoczesnych technologii poszukiwane są nowe związki o potencjalnym działaniu przeciwdrobnoustrojowym oraz wraca zainteresowanie wykorzystaniem metali szlachetnych w medycynie jako alternatywy w walce z zakażeniami.

Takie pierwiastki jak miedź, cynk, tytan, magnez, złoto czy srebro zwróciły szczególne zainteresowanie naukowców, lekarzy, firm farmaceutycznych oraz nanotechnologicznych. Spośród wymienionych metali zwłaszcza srebro ma szerokie zastosowanie w medycynie i posiada dobrze udokumentowaną skuteczność przeciwdrobnoustrojową wobec bakterii, wirusów i grzybów. Srebro w formie nanocząsteček jest obecnie coraz częściej wykorzystywane w medycynie klasycznej, farmacji, stomatologii, medycynie estetycznej i kosmetologii.

SREBRO JAKO ŚRODEK PRZECIWBAKTERYJNY

Srebro było używane od niepamiętnych czasów. Już 1000 lat p.n.e. srebra używano m.in. do dezynfekcji

i zachowania trwałości wody pitnej. Sam Hipokrates określił srebro jako metal szlachetny posiadający właściwości uzdrawiające i zapobiegające wielu chorobom zakaźnym. Jednak stosowanie srebra w medycynie jako miejscowego środka przeciwbakteryjnego nie było znacząco rozpowszechnione aż do końca XIX wieku.

W 1884 roku, Crede – niemiecki położnik, używał 1% roztwór azotanu srebra, aby wyeliminować ślepotę powodowaną przez infekcje po porodzie u noworodków. W 1920 roku w Stanach Zjednoczonych Food and Drug Administration zatwierdziło srebro koloidalne do leczenia ran. Srebro w różnych stężeniach jako azotan srebra było wykorzystywane do leczenia ran po oparzeniach. W 1940 roku, po odkryciu penicyliny i rozpoczęciu ery leczenia antybiotykami, zastosowanie srebra w leczeniu zakażeń bakteryjnych zostało w znaczący sposób zmarginalizowane.

Dopiero w 1964 roku Moyer i współpracownicy ponownie opublikowali efekty użycia 0,5% roztworu azotanu srebra w leczeniu trudno gojących się ran poparzeniowych, co na nowo spowodowało zainteresowanie lekarzy i naukowców srebrem. Cztery lata później, w 1968 roku została wprowadzona do leczenia maść zawierająca 1% sulfadiazynę srebra, która do dzisiaj jest jednym z wiodących leków o właściwościach antybakteryjnych, wykorzystywanych w leczeniu ran oparzeniowych i infekcji skórnych. Sulfadiazyna srebra jest nieprzerwanie stosowana w medycynie od czterech dekad. Związki srebra (metalicznego, koloidalnego, jonowego

i w formie nanocząstek) są przebadane i wykorzystywane w medycynie szerzej niż jakikolwiek inny metal szlachetny o właściwościach przeciwbakteryjnych. Srebro jonowe Ag^+ wykazuje działanie bakteriobójcze m.in. wobec bakterii takich jak *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella spp.* i *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* oraz grzybów *Candida albicans*, *Candida glabrata* i stanowi alternatywną metodę leczenia w czasach, gdy skuteczność powszechnie stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków jest coraz bardziej ograniczona. [1,2,11]

SREBRO METALICZNE I JONOWE – MECHANIZM DZIAŁANIA

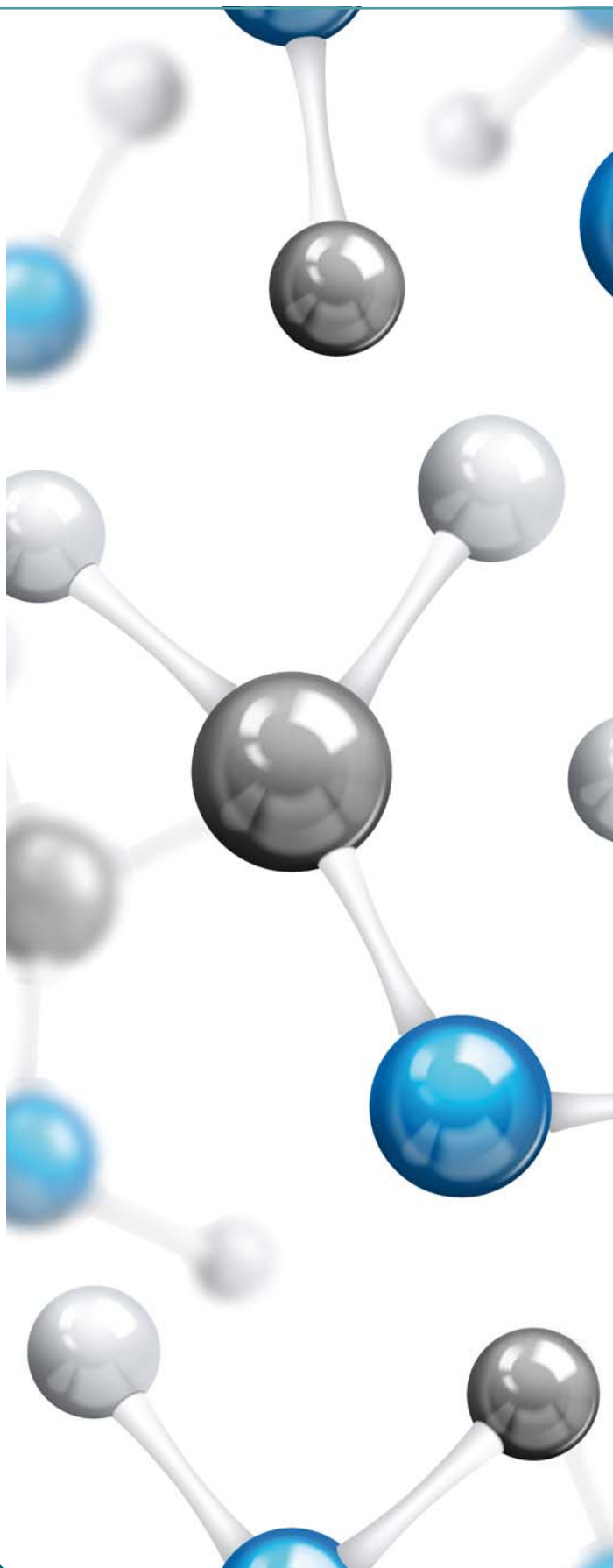
Srebro jako metal (Ag^0) może reagować z wilgocią na skórze, z płynem z rany, co powoduje jonizację metalu do (Ag^+). Srebro w postaci zjonizowanej (Ag^+) jest niezwykle reaktywne, gdyż ma zdolność wiązania się z białkami mikroorganizmów, co z kolei powoduje zmiany w strukturze ścian i błon komórkowych bakterii. W następstwie zaburzenia funkcjonowania komórki, w szczególności szlaków wymiany gazowej, dochodzi do śmierci bakterii. Srebro jonowe ma również zdolność wiązania się z genomem drobnoustrojów (DNA lub RNA) poprzez denaturację, co powoduje zahamowanie procesu replikacji i możliwości namnażania się drobnoustrojów. Niestety srebro jonowe Ag^+ pod wpływem światła, temperatury oraz związków organicznych i nieorganicznych, przechodzi do formy stałej metalicznej Ag^0 , tracąc swoje właściwości przeciwdrobnoustrojowe. [2]

WPŁYW SREBRA NA FORMY KOMÓRKOWE

Prawdopodobne szlaki aktywności srebra jonowego (Ag^+) wobec mikroorganizmów są zależne od morfologicznych różnic w budowie komórek bakterii, grzybów i wirusów oraz wielkości cząsteczek srebra. Obecnie coraz częściej wykorzystuje się srebro w formie nanocząstek o wielkości od 7 do 100 nm.

Ściana komórkowa bakterii ma swoisty skład chemiczny (cukrowo-tłuszczowo-peptydowy). Jednym z głównych składników ściany komórki bakteryjnej jest peptydoglikan (mureina), składający się z długich łańcuchów wielocukrowych. Jednym z istotnych aminokwasów wchodzących w skład ściany komórkowej bakterii jest cysteina, która zawiera bardzo reaktywną grupę tiolową (-SH). Cząsteczki cysteiny dzięki grupom tiolowym (-SH) łączą się, tworząc łańcuchy polipeptydowe odpowiedzialne m.in. za stabilność struktur bakterii.

Jony srebra (Ag^+) reagują z grupami tiolowymi występującymi na powierzchni bakterii, usuwając z nich atomy wodoru (tworząc np. wodę), a tym sa- ➔



→ mym uszkadzając strukturę bakterii. Bakterie tracą możliwość wymiany gazowej w wyniku zamknięcia się kanałów przenoszących elektrony w tzw. łańcuchu oddechowym. Prowadzi to do śmierci bakterii. [3]

Ponieważ komórki ssaków mają zupełnie inną powłokę, brak w nich peptydoglikanów, dlatego nie działa na nie srebro. Wymienione działanie jest ukierunkowane na strukturę komórkową. Każda komórka bez ścianki chemicznie odpornej jest wrażliwa na oddziaływanie srebra. Dotyczy to wszelkich bakterii i innych organizmów bez ścianek komórkowych, jak na przykład wirusów międyzkomórkowych. [4,5]

BEZPIECZEŃSTWO KLINICZNE I ZASTOSOWANIE MIKROCZĄSTEK SREBRA W LECZENIU CHOROBY ZAKAZNYCH I SCHORZEN BŁON ŚLUZOWYCH

Na przestrzeni lat wyprodukowano wiele leków i wyrobów medycznych zawierających srebro jonowe (Ag^+) takich jak: zaawansowane opatrunki lecznicze, srebro połączone z antybiotykiem, pianki, maści, żele, a także cewniki. Szybki wzrost popularności i zainteresowania srebrem nie był równoznaczny z oceną kliniczną nowych wyrobów i produktów medycznych. Doprowadziło to do krytycznej oceny ich stosowania w leczeniu m.in. chorób skóry i błon śluzowych.

Srebro zawdzięcza swe właściwości przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze jedynie jonowej formie Ag^+ , która jednak jest niestabilna i może przekształcać się w formę Ag^0 pozbawioną właściwości leczniczych.

Innym z powodów ograniczonego zastosowania jest możliwość akumulacji srebra Ag^0 w tkankach i komórkach przy ich długotrwałym stosowaniu i leczeniu m.in. ran, oparzeń, itp. Nieaktywne srebro (forma Ag^0), które może być kumulowane w tkance podczas długotrwałego leczenia może powodować uszkodzenia skóry i błony śluzowej, może także przyczynić się do uszkodzenia rany i opóźnić proces ziarninowania tkanki w procesie gojenia. To właśnie jest prawdopodobnie przyczyną różnego podejścia do oceny skuteczności klinicznej wielu wyrobów medycznych i opatrunków ze srebrem. [6,7]

Z tego też względu nadal prowadzi się badania i poszukiwania form zdolnych do przenoszenia dużej ilości aktywnych jonów srebra, zachowując jednocześnie wysoką tolerancję dla tkanek. Badania naukowe doprowadziły do opracowania postaci srebra w formie TIAB. [8]

DZIAŁANIE SREBRA W FORMIE TIAB

Szczególnie interesujące wydaje się być zastosowanie cząsteczek TIAB (*titanium-argentum-bezoicum*) – kompleksu, który w swojej strukturze zawiera ak-

tywne jony srebra w połączeniu z nośnikiem – dwutlenkiem tytanu. Wielkość cząstek srebra jonowego w kompleksie TIAB mieści się w zakresie 7-45 nanometrów, co zwiększa powierzchnię kontaktu srebra ze strukturami bakterii i wirusów. Dodatkową cechą TIAB jest zdolność do wiązania innych cząsteczek, takich jak chlorek benzalkoniowy. Chlorek benzalkoniowy to aktywny detergent, mający działanie bakteriobójcze i keratolityczne, zwiększające właściwości przeciwbakteryjne mikrocząsteczek srebra. Obecnie kompleks TIAB znalazł zastosowanie w wyrobach medycznych wykorzystywanych w dermatologii, ginekologii i stomatologii w wielu krajach UE. [9,10]

Główną właściwością kompleksu TIAB jest zdolność dwutlenku tytanu (TiO_2) do wiązania dużych ilości jonów srebra w stabilnej strukturze, w stężeniach wyższych niż te, które występują w popularnych lekach i wyrobach medycznych. Srebro jonowe (Ag^+) jest związane z dwutlenkiem tytanu (TiO_2) wiązaniami kowalencyjnymi, co tworzy strukturę pozbawioną możliwości przejścia srebra Ag^+ do formy niejonowej Ag^0 . Tym samym związek TIAB pozbawiony jest srebra niejonowego Ag^0 , które odpowiada za kumulację w tkankach i komórkach, co można zaobserwować w przypadku soli srebra oraz roztworów koloidalnych. [10]

Badania doświadczalne na hodowlach komórkowych i na zwierzętach, prowadzone zgodnie z normami europejskimi, potwierdziły brak toksyczności komórkowej, podrażnień skóry oraz błony śluzowej wywołanych przez TIAB, umożliwiając w ten sposób wykorzystanie związku w leczeniu infekcji bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych oraz leczeniu m.in. odleżyn, owrzodzeń, oparzeń, grzybic, stopy cukrzycowej oraz infekcji skóry i błon śluzowych. [10,11]

BADANIA KLINICZNE

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kompleksu TIAB potwierdzono też w leczeniu infekcji sromu i pochwy, chorób proktologicznych (pęknięć odbytu, hemoroidów) oraz chorób skórnych, we włoskich szpitalach akademickich. [12]

TIAB w postaci żelu dopochwowego był stosowany przy leczeniu: zapaleń sromu i pochwy, spowodowanych zakażeniami bakteryjnymi, grzybiczymi i wirusowymi, błon śluzowych i powierzchniowych urazów po porodzie oraz w zapobieganiu nawrotom opryszczki genitalnej (HSV-2). Badanie kliniczne u pacjentek z rozpoznaniem klinicznym grzybicy lub zapalenia sromu i pochwy (dodatnie kultury bakterii z izolacji *E. coli*, paciorkowce hemolizujące, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes*, *E. faecalis*, *Salmonella enteritidis*, *Candida spp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella*) lub u pacjentek z rozpoznaniem klinicz-

nym opryszczki narządów płciowych, przyniosło poprawę kliniczną na poziomie 82,8 proc. Wykazano znaczną poprawę w ograniczeniu takich objawów jak: swędzenie, obrzęk, pieczenie, zaczerwienienie, suchość i wydzielina z pochwy, dyspareunia oraz w przywróceniu naturalnej flory bakteryjnej pałeczek *Lactobacillus* u większości pacjentek. [13]

Przeprowadzono również pilotażowe badanie z wykorzystaniem TIAB w formie kapsułek i pianki

W leczeniu przewlekłych zmian naczyniowo-skórnych (badanie prospektywne 20 przypadków w Centrum Vulnologia Vulnera, Turyn) przedstawiono zastosowanie srebra jonowego w formie kompleksu TIAB. Badanie udokumentowało u 100 proc. leczonych pacjentów usunięcie objawów zakażenia z obszarów skóry, a następnie średnie zmniejszenie obszarów zmian chorobowych o 76 proc. W dwóch przypadkach całkowite wyleczenie obserwowanych

SREBRO W POSTACI ZJONIZOWANEJ (AG⁺) JEST NIEZWYKLE REAKTYWNE, POWODUJE ZMIANY W STRUKTURZE ŚCIAN I BŁON KOMÓRKOWYCH BAKTERII. W NASTĘPSTWIE ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA KOMÓRKI, W SZCZEGÓLNOŚCI SZLAKÓW WYMIANY GAZOWEJ, DOCHODZI DO ŚMIERCI BAKTERII.

natryskowej u pacjentek po zabiegach chirurgicznych w przebiegu leczenia zmian CIN 1 i CIN 2 w zakażeniu wirusem HPV. Badanie objęło 20 kobiet, u których srebro stosowano przez 7 dni z możliwością przedłużenia. W ciągu dwóch miesięcy obserwowano szybko regenerującą się śluzówkę pochwy, brak powikłań i redukcję zmian po zabiegach o średnio 82 proc. Określono potencjalne korzyści i bezpieczeństwo ze stosowania oraz potrzebę prowadzenia dalszych badań klinicznych. [14]

Doodbytniczy żel TIAB zastosowano w leczeniu przewlekłych pęknięć odbytu, bakteryjnego zapalenia odbytnicy i jako preparatu uzupełniającego gojenie śluzówki. [10]

miejsz nastąpiło w trakcie 25-35 dniowej terapii. Leczenie obyło się bez użycia antybiotyków. [15]

PODSUMOWANIE

Srebro niewątpliwie ma olbrzymi potencjał w uzupełnianiu dotychczasowych terapii infekcji i zakażeń o różnej etiologii. Na szczególną uwagę zasługuje w pierwszej kolejności bardzo szerokie spektrum działania srebra jonowego zarówno na bakterie Gram (-) jak i Gram (+) oraz formy tlenowe, jak i beztlenowe. Nowe postacie produktów ze srebrem z pewnością znajdą zastosowanie w przebiegu leczenia wielu schorzeń, m.in. również w ginekologii i dermatologii. □

Piśmiennictwo:

1. Wen-Ru Li, Xiao-Bao Xie, Qing-Shan Shi, Hai-Yan Zeng, You-Sheng OU-Yang, Yi-Ben Chen. Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on *Escherichia coli*. *Appl. Microbial Biotechnology* (2010) 85:1115–1122
2. Mahendra Rai, Alka Yadav, Aniket Gade. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances* 27 (2009) 76–83
3. Zbigniew Wzorek, Michał Konopka. Nano-srebro – nowy środek bakteriobójczy. *Czasopismo Techniczne, Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej* 2007
4. Joanna Pulit, Marcin Banach, Zygmunt Kowalski. Właściwości Nanocząstek miedzi, platyny, srebra, złota i palladu. *Czasopismo techniczne, Wydawnictwa Politechniki Krakowskiej* 2011
5. Humberto H. Lara, Nilda V. Ayala-Nuñez, Liliana Ixtepan-Turrent, Cristina Rodríguez-Padilla. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1 Lara et al. *Journal of Nanobiotechnology* 2010, 8:1
6. Aziz Z.; Abu S.F.; Chong N.J. (May 2012). „A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds”. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 38 (3): 307–18
7. Carter M.J.; Tingley-Kelley K.; Warriner R.A., 3rd (October 2010). „Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis”. *Journal of the American Academy of Dermatology* 63 (4): 668–79.
8. Prof. Carlo Alberto Bignozzi. *Ionic Nano-structured Silver Innovation Dipartimento di Chimica Università di Ferrara NMTech Italia Srl*
9. Besinis A., De Peralta T., Handy R.D. 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*. 2014 Feb;8(1):1-16.
10. Dr. Marco La Torre. Clinical application of microparticles in infectious disease and in mucosal healing. Role of Titanium Dioxide, benzalkonium chloride and monovalent silver (TIAB). *Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia Generale Colonproctologia - Oncologia Digestiva*
11. Jaya Jain, Sumit Arora, Jyutika M. Rajwade, Pratibha Omray, Sanjeev Khandelwal and Kishore M. Paknikar. *Silver Nanoparticles in Therapeutics: Development of an Antimicrobial Gel Formulation for Topical Use. Molecular Pharmaceutics* 2009
12. Congress Dipartimento Ginecologia ed Ostetricia Policlinico Umberto I. *Nanotechnology: TIAB system and its applications. Rome July 06ty, 2012*
13. Clinical Report Ginecologica dell'Ospedale Bassini di Milano. *Gestione della vaginosi infettiva nella donna: ruolo di una sospensione a base di TIAB. Journal of Clinical Study* 2009
14. Clinical Efficacy of a nanotechnological medical device on a base of titanium dioxide and silver with a liquid spray dispenser (TIAB) on vagina and vulvar lesions (CIN I, II, vulvar condylomatosis subjected to laser therapy. A pilot study. Pierluigi Benedetti Panichi. Rome, 06/07/2012
15. Cassino R., Ippolito A.M., Cuffaro P. *Clinical Report about a nanotechnological medical device on a base of titanium dioxide and silver with a liquid spray dispenser (TIAB) EWMA Vienna May 2012*