

Lymphomyosot przywraca drenaż limfatyczny i ułatwia procesy gojenia w tkankach po zabiegach operacyjnych

Opracowano przez lek. med. Anita Bania na podstawie: Alex P. Keim, Justin R. Slis, Uziel Mendez, Emily M. Stroup, Yvonne Burmeister, Natalie Tsolaki, Oliver Gailing, Jeremy Goldman. The Multicomponent Medication Lymphomyosot Improves the Outcome of Experimental Lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2013 June; 11(2): 81-92.

Wprowadzenie

Wtórny obrzęk limfatyczny jest zjawiskiem chorobowym bardzo często występującym po zabiegach operacyjnych na tkance chłonnej i narządach przychłonnych, do których zalicza się przede wszystkim węzły chłonne. Zazwyczaj ma on charakter nawracający, bardzo często przewlekły. Wtórny obrzęk limfatyczny jest chorobą na całe życie, skutkującą zwiększonym zatrzymywaniem płynów, obrzękiem tkanek i zaburzeniami odporności z powodu ograniczonego drenażu limfatycznego. Obrzęk limfatyczny najczęściej powstaje u pacjentek po mastektomii. Ponadto zarówno pacjentki po mastektomii, jak i inni pacjenci chirurgiczni mają podobne tempo rozwoju obrzęku limfatycznego. Mechanizmy, które regulują jego rozwój pozostają w dużej mierze nieznane. Obrzęk limfatyczny pojawiający się u chorych po mastektomii powoduje poważne ograniczenia w ich codziennym życiu. W szczególności kobiety te uskarżają się na ból ramienia, trudności i ograniczenia w ruchu ręki, obrzęk przedramienia, często także obrzęk palców po stronie operowanej piersi, nawracające infekcje i wyższy poziom ogólnego stresu psychologicznego.

Leczenie obrzęku limfatycznego pozostaje objawowe i jest w większości przypadków paliatywne. Obecnie nie ma żadnych farmakologicznych środków poprawiających drenaż limfatyczny po ingerencji chirurgicznej w układ chłonny i narządy przychłonne. Istnieją szeroko stosowane metody kompresoterapii oraz manualny drenaż limfatyczny.

Nawet po zabiegach na tkance chłonnej gardła, typu tonsillektomia, adenotomia, tonsillectomia dochodzi do powstania kilkudniowego obrzęku okolicy gardła, szyi. Pacjentom po tego rodzaju zabiegach zaleca się odpoczynek i spanie nawet na 2-3 poduszkach, gdyż tak uniesione wezłowie minimalizuje powstanie obrzęku limfatycznego. Obrzęk limfatyczny sprzyja powstaniu zapalenia zatok lub zapalenia ucha środkowego, które są wcale nierzadkimi powikłaniami po zabiegowych na tkance chłonnej gardła. Po usunięciu migdałków podniebiennych często pojawia się ból. Trudno przewidzieć, u którego z pacjentów wystąpi i w jakim natężeniu. Zaraz po operacji pacjenci często mówią o delikat-

nych dolegliwościach bólowych. W ciągu kolejnych dni jednak ból wzrasta i utrzymuje się przez pewien czas. Tydzień po operacji pacjenci często odczuwają ból ucha, szczególnie gdy przełykają. Pojawiają się też wtedy strupy. Dlatego głównie w tym okresie występują krwawienia. Większość pacjentów dochodzi do zdrowia w ciągu dwóch tygodni po zabiegu. Jednakże do 6 tygodni po zabiegu należy wyeliminować wszelkie pokarmy i płyny, które mogą dodatkowo podrażniać gardło. Pacjenci mogą zauważyć białe ślady w miejscu migdałków. Są to tymczasowe strupy, które odpadają. Gardło ponownie staje się różowe w przeciągu 6 tygodni. Niczym nadzwyczajnym nie jest uczucie zatkania nosa po zabiegu. Może ono trwać nawet kilka miesięcy. Pacjent może zauważyć także chrapanie przez kilka tygodni. Często dostrzegana po operacji zmiana głosu miją po kilku miesiącach. Gojenie się rany pooperacyjnej może powikłać się miejscowym i/lub ogólnym procesem zapalnym wymagającym antybiotykoterapii i przedłużenia hospitalizacji. Kazuistycznie są opisywane przypadki posocznicy, ropni gardła, zakrzepic, odoskrzelowego zapalenia płuc. Śmiertelność przy zabiegu jest szacowana na 1:16 000-1:35 000 wykonanych tonsillektomii (przyczyny: krwotok, obturacja dróg oddechowych, powikłania znieczulenia ogólnego).

Znacznie poważniej przedstawia się sytuacja pacjentek poddanych zabiegowi całkowitej mastektomii. Istotnym jest, aby pamiętać, że z dołu pachowego u wyżej wymienionych pacjentek usuwa się nie tylko pachowe naczynia limfatyczne i związane z nimi węzły chłonne, ale również otaczające tkanki miękkie, tworząc w ten sposób duży ubytek tkankowy, swoistą wnękę pachy. Tak agresywna operacja jest wykonywana w celu zapobiegania przerzutom poprzez system limfatyczny, usunięcia komórek nowotworowych znajdujących się w układzie limfatycznym. Następujący po zabiegu operacyjnym proces naprawy rany wewnątrz jamy pachowej często prowadzi do rozwoju włóknienia tkanek, bliznowacenia oraz zastoju limfatycznego.

Dlatego zabiegi ukierunkowane na poprawę naturalnego gojenia się rany mogą pośrednio zwiększyć limfangiogenezę i śródmiąższowy drenaż chłonny i zapobiegać lub zmniejszać



częstość występowania wtórnego obrzęku limfatycznego. Obecnie nie istnieją skuteczne leki zapobiegające włóknieniu i bliznowaceni tkanek po zabiegach operacyjnych. Gojenie rany, szczególnie u osoby dorosłej, jest złożonym i dynamicznym procesem obejmującym wiele komórek. Wczesne stadium gojenia ran jest zdominowane przez proces zapalny, początkowo manifestujący się napływem granulocytów obojętnochłonnych do uszkodzonej tkanki, a następnie monocytów, które później różnicują się w makrofagi. Te komórki i ich mediatory mogą prowadzić do tworzenia się przerosłych blizn. Zatem zbyt długie i zbyt dynamiczne utrzymywanie się reakcji zapalnej prowadzi do powstawania nadmiernego włóknienia. Układ limfatyczny odgrywa kluczową rolę w procesie transportowania komórek odpornościowych i mediatorów do środowiska zapalnego. Wieloskładnikowa kompozycja leku Lymphomyosot wykazała w kilku badaniach obserwacyjnych korzystne działanie przeciwzapalne i redukujące obrzęk limfatyczny. Składniki leku okazują się skuteczne w regulacji zapalenia, jak również wspierają naprawę tkanek i tworzenie macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez regulację, przy współdziałaniu metaloproteinaz, także poprzez aktywację fibroblastów i nasilenie syntezy kolagenu.

■ Materiał i metody

Celem przedstawionego poniżej badania była ocena zdolności leku Lymphomyosot do redukcji i leczenia obrzęku tkanek po zabiegu chirurgicznym oraz ocena limfangiogenezy w eksperymentalnych modelach. Eksperymentalne modele obrzęku limfatycznego przeprowadzono na myszach, którym podawano różne dawki leku Lymphomyosot i roztwór soli fizjologicznej jako kontrolę. Dokonano pomiarów obrzęku i gojenia się ran na poszczególnych grupach eksperymentalnych. Trzy oddzielne grupy myszy analizowano pod kątem naczyniowej migracji limfocytów, regeneracji drobnych naczyń limfatycznych oraz rekrutacji makrofagów. Lymphomyosot N (Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, Niemcy) to lek wieloskładnikowy, zawierający wysoce rozcieńczone składniki. Wszystkie substancje czynne Lymphomyosotu są przygotowane zgodnie z Europejską Farmakopeą. Lymphomyosot i sól fizjologiczną w naszym modelu doświadczalnym podawano zwierzętom dootrzewnowo.

W modelu I obserwowano fizjologiczny proces gojenia się rany. Tu obrzęk skóry ogona myszy BALB został utworzony poprzez wycięcie 1 mm pierścieniowatego pasma skóry, które zawierało sieć naczyń włosowatych limfatycznych, około 2 cm od podstawy ogona, pozostawiając kość, mięśnie, ścięgna i duże naczynia krwionośne nienaruszone.

W modelu II obrzęk skóry ogona został stworzony u myszy BALB poprzez usunięcie skóry, jak opisano powyżej, z tym że region regenerujący umieszczono 2 cm od końca ogona. Po wycięciu skóry, obszar rany został pokryty obcisłym, przepuszczalnym dla powietrza swoistym futerałem – mufką silikonową. Mufka chroniąca miejsce urazu pozwalała na szybszą naprawę tkanek i stosunkowo łagodny proces tworzenia się blizny.

W modelu III utworzono obrzęk na kończynie przedniej myszy BALB. 5 mm długości chirurgiczne nacięcia przez skórę właściwą utworzono w dole pachowym myszy po stronie prawej, zaś pachowe węzły chłonne zostały zidentyfikowane i wycięte. Wszystkie protokoły zostały zatwierdzone przez Komitet Opieki nad Zwierzętami z *Michigan Technological University*.

■ Wyniki

Zdolność Lymphomyosotu do redukcji obrzęku limfatycznego oceniano stosując eksperymentalny model obrzęku limfatycznego. Obrzęk limfatyczny mierzono w ciągu 30-dniowego okresu obserwacyjnego. Zauważono, iż Lymphomyosot zmniejszał obrzęk tkanek i przyspieszał proces ziarninowania rany. Stwierdzono redukcję obrzęku u myszy, które otrzymywały 25 μ l leku w stosunku do grupy kontrolnej (sól fizjologiczna). Różnice były bardzo znaczące w dniu 9 i pozostawały istotne przez cały czas trwania badania (p 0,005 wg ANOVA). Stwierdzono także zmniejszenie obrzęku podczas 21-30 dni obserwacji u myszy, które otrzymywały 5 μ l leku. Różnica ta była bardzo istotna w dniu 24 (p 0,005 wg ANOVA).

Lymphomyosot nie wpływa natomiast na regenerację kapilar i nieco większych naczyń układu chłonnego, nie wpływa więc na limfangiogenezę. Lymphomyosot może przyczyniać się do nasilonej migracji makrofagów do zmienionych chorobowo tkanek, zatem może modulować ich rekrutację. **Oto kilka możliwych mechanizmów działania leku przyczyniających się do zmniejszenia obrzęku limfatycznego tkanek.**

Lymphomyosot znacznie zmniejszał obrzęk i zwiększał szybkość chirurgicznego zamykania ran. Lymphomyosot nie zwiększał natomiast migracji komórek układu chłonnego w skórze ogona myszy ani regeneracji naczyń chłonnych w wyniku rozwarstwienia mysich pachowych węzłów chłonnych.

Lymphomyosot może działać w oparciu o regulację mechanizmów procesu zapalnego i dzięki temu zmniejszać eksperymentalny obrzęk limfatyczny. Jego zdolność do regulacji stanu zapalnego, jak również wpływ na naprawę tkanek może umożliwić powstanie fizjologicznej, miękkiej blizny,

nie zaburzającej struktury macierzy, przez którą komórki wędrujące układu chłonnego, jak również płyn śródmiąższowy mogą swobodnie rozprzestrzeniać się.

Dyskusja

Wyniki tego badania sugerują, że Lymphomyosot może być najbardziej skuteczny w zapobieganiu obrzękowi limfatycznemu u ludzi, jeśli zostanie wprowadzony do leczenia bezpośrednio po zabiegu, wówczas będzie w stanie modulować zapalenie i przyspieszać ziaaminowanie.

Gojenie ran jest złożonym i dobrze zaaranżowanym biologicznie procesem składającym się z trzech kolejnych faz: zapalenie, proliferacja/granulacja i remodeling. Jest tu faza zapalna bazująca na szerokiej gamie czynników wzrostowych i mediatorów produkowanych przez napływające granulocyty i makrofagi i jeśli problem nie zostanie rozwiązany i nie nastąpi powrót do stanu sprzed zapalenia, to prowadzi to do nadmiernego bliznowacenia, włóknienia, a więc do przewlekłej choroby zapalnej.

Wieloskładnikowy lek Lymphomyosot może kierować jednym lub wieloma z tych szlaków. Wyniki tego badania wskazują, że substancje zawarte w leku Lymphomyosot mogą modulować odpowiedź zapalną i wspierać gojenie się rany. Dokładny mechanizm działania nie jest jasny, ale kilka dróg działania jest proponowane. Pierwszy mechanizm działania to ogólne przyspieszenie całego procesu zapalnego i procesów naprawczych rany. To może tłumaczyć wyniki uzyskanego w badaniu szybszego zamykania rany i zmniejszenia koncentracji makrofagów. Istotnie, składniki leku Lymphomyosot stymulują wytwarzanie tlenku azotu (NO), reaktywnych form tlenu (ROS) i czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), po pierwszej aktywacji zapalenia następuje jednoczesny proces jego regulacji. Te i inne, wczesnej fazy prozapalne cytokiny, takie jak interleukina-1 beta (IL-1 β) i interleukina-6 (IL-6) są wówczas wydzielane. Odnotowano również, że składniki leku Lymphomyosot pomagają w kontrolowaniu wczesnych stadiów zapalenia. Interferon gamma (IFN- γ), interleukina-10 (IL-10), jak i interleukina-8 (IL-8) i białko chemoaktywne monocytów 1 (MCP-1) okazują się rekrutować do różnych tkanek pod wpływem składników leku Lymphomyosot. Wreszcie, Lymphomyosot pomaga również modulować syntezę i uwalnianie tlenku azotu, ważnej cząsteczki sygnałowej

w wielu różnych procesach fizjologicznych i patologicznych, w tym w zapaleniu, rozszerzaniu naczyń,

odpowiedzi układu immunologicznego, gojeniu się ran i przebudowie tkanek. Makrofagi są uważane za niezbędne, nie tylko w procesie czyszczenia rany, ale również jako kluczowi koordynatorzy procesu naprawy. Rzeczywiście, wpływa on na rekrutację makrofagów we wczesnym etapie gojenia, na produkcję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) i transformującego czynnika wzrostu beta-1 (TGF- β 1), które są jakże istotne dla angiogenezy rany i różnicowania się miofibroblastów. Istotnym jest, aby zachować nad makrofagami kontrolę. To jest jak najbardziej możliwe, że poprzez hamowanie tego kluczowego mediatora zapalnego **składniki leku Lymphomyosot działają przeciwzapalnie, zmniejszając stan zapalny i obrzęk oraz modulują tworzenie się blizny**. Kilka składników Lymphomyosotu okazało się mieć stymulujący wpływ na proliferację fibroblastów, produkcję kolagenu, wytwarzanie keratynocytów, zwiększenie zawartości glikozaminoglikanów, istotnych składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Może to sugerować inny możliwy mechanizm działania leku Lymphomyosot dla osiągnięcia szybszego zamykania rany i zmniejszenia obrzęku tkanek.

Koncepcja, że małe dawki mają przeciwne działanie niż duże dawki, jest znana jako hormesis/hormeza. Lymphomyosot może działać jako środek przeciwzapalny, inhibitor ważnych wczesnych reakcji zapalnych, ewentualnie może blokować wczesny początek zapalenia. Ponadto można go podawać, aby zmniejszyć dopływ granulocytów do miejsca zranienia. Autorzy badania sugerują zastosowanie tego leku jako leczenia wspomagającego po zabiegach operacyjnych.

Perspektywy

Wyniki tego badania dają możliwość wysnucia potencjalnych skutków terapeutycznych dla leku Lymphomyosot, który będzie można wprowadzić jako nowy lek do leczenia ran lub naprawy skóry w celu poprawy szybkości i jakości leczenia ogólnoustrojowego lub miejscowego.

