

Zaangażowanie Autorów

- A – Przygotowanie projektu badawczego
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Opracowanie piśmiennictwa
G – Pozyskanie funduszy

Author's Contribution

- A – Study Design
B – Data Collection
C – Statistical Analysis
D – Data Interpretation
E – Manuscript Preparation
F – Literature Search
G – Funds Collection

**Anita Bania^{1(B,D,E,F)}, Witold Furgał^{2(B,D,E,F)},
Agnieszka Pedrycz^{3(B,D,E,F)}**
¹ Prywatna Praktyka Lekarska w Warszawie, Polska² Wyższa Szkoła Społeczno-Przyrodnicza im. Wincentego Pola w Lublinie, Polska³ Katedra i Zakład Histologii i Embriologii z Pracownią Cytologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska¹ Private Medical Practice, Warsaw, Poland² Vincent Pol University in Lublin, Poland³ Chair and Institute of Histology and Embryology with the Experimental Cytology Lab, Medical University of Lublin, Poland
**REGULACJA STANU ZAPALNEGO
W CHOROBYCH I OBRAŻENIACH NARZĄDU
RUCHU Z WYKORZYSTANIEM ZŁOŻONYCH
LEKÓW NATURALNYCH**
**REGULATION OF INFLAMMATION IN LOCOMOTOR SYSTEM
DISEASES USING OF NATURAL COMPLEX MEDICINE**

Słowa kluczowe: regulacja stanu zapalnego, urazy narządu ruchu, ostry stan zapalny, markery stanu zapalnego, NLPZ, Traumeel® S

Key words: regulation of inflammation, musculoskeletal injury, acute inflammation, markers of inflammation, NSAIDs, Traumeel® S

Streszczenie

Do grupy złożonych leków pochodzenia naturalnego, stosowanych w leczeniu stanów zapalnych narządu ruchu, należy Traumeel® S występujący w różnych formach galenowych, o różnych drogach podania. Zaliczany jest do grupy leków przeciwzapalnych, lecz cechuje go całkowicie odmienny mechanizm działania niż np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), powszechnie stosowanych w leczeniu stanu zapalnego i bólu. W opracowaniu szczegółowo omówiono jego mechanizm działania w oparciu o wyniki badań *in vitro*, *in vivo* i przedklinicznych, zwracając szczególną uwagę na różnice względem NLPZ i wynikające z nich konkluzje odnośnie do możliwych leczniczych działań. Analizując badania kliniczne z ostatnich 10 lat, skonstruowane jedynie na zasadach dobrej praktyki klinicznej (GCP – ang. good clinical practice) i w zgodzie z Evidence Based Medicine (medycyna oparta na faktach), przedstawiono wnioski z nich wypływające i rekomendacje odnośnie do zastosowań klinicznych leku. Niemalże 70 lat obecności leku na rynku farmaceutycznym stanowi bogatą bazę dowodów z obszaru bezpieczeństwa stosowania tego złożonego leku pochodzenia naturalnego w różnych grupach wiekowych, zawodowych i społecznych.

Summary

We can include Traumeel® S, to a group of medicines based on natural origin, used in the treatment of inflammation in musculoskeletal system. This medicament is available on the market in various galenic forms, with different routes of administration. It belongs to the group of anti-inflammatory drugs, but is characterized by a completely different mechanism of action than, for example nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), widely used in the treatment of inflammation and pain. This paper discusses in detail the mechanism of action, based on the results of *in vitro*, *in vivo* and preclinical researches, paying particular attention to the differences to NSAIDs and conclusions regarding the possible therapeutic actions. Analyzing clinical trials during the last 10 years, based only on the principles of good clinical practice (GCP) and in accordance with the Evidence Based Medicine (EBM), the conclusions stemming from them and recommendations regarding the clinical use of the drug are presented. Nearly 70 years presence of the drug on the pharmaceutical market results in extensive evidence database as regards safety of this complex natural origin drug in different age groups, professional and social.

Word count: 3904
Tables: 0
Figures: 0
References: 16

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Anita Bania
ul. Krańcowa 17/12, 02-493 Warszawa,
tel. +48 668 321 822, e-mail: anita.bania@heel.pl

Otrzymano / Received 27.03.2016 r.
Zaakceptowano / Accepted 14.07.2016 r.

Wstęp

W niniejszym opracowaniu zaprezentowano szeroką i ciągle rosnącą bazę dowodów naukowych dotyczącą leku Traumeel® S, stosowanego od ok. 70 lat, w ponad 50 krajach świata, zarejestrowanego do leczenia stanów zapalnych pourazowych oraz w przebiegu schorzeń przewlekłych, występującego w postaci maści, żelu, tabletek, kropli oraz ampułek do podawania i.m., s.c., i.d., i.a. W Polsce trwają prace nad zarejestrowaniem leku w postaci ampułek zgodnie z nowo przyjętymi wymogami postharmonizacyjnymi (zmiany rejestracyjne po akcesji Polski do Unii Europejskiej). Dotychczas potwierdzono skuteczność leku w leczeniu ostrych urazów narządu ruchu, tj. skręcenia, zwichnięcia, stłuczenia, krwiaki i stanów zapalnych w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów. W skład leku wchodzi 14 substancji pochodzenia naturalnego. Jego receptura została opracowana w sposób celowy, przyświecało jej działanie synergiczne, regulacyjne na poszczególne objawy stanu zapalnego. Traumeel® S charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania w porównaniu do NLPZ, działa za pośrednictwem złożonych interakcji w układzie markerów przeciwzapalnych i prozapalnych, regulując tym samym i skracając czas trwania procesu zapalnego [1]. Nie znajduje się on na liście zakazanych produktów WADA (ang. *The World Anti-Doping Agency* – Światowej Agencji Antydopingowej), a w Niemczech jest umieszczony na liście Krajowej Agencji Antydopingowej pod hasłem „może być stosowany”. Z tego powodu oraz z racji skuteczności potwierdzonej badaniami, Traumeel® S jest szeroko stosowany w leczeniu urazów i stanów zapalnych stawów oraz tkanek miękkich okolicy stawów, także u sportowców wysokiego wyczynu [2].

Mechanizm działania leku

Omawiany lek działa w mechanizmie całkowicie odmiennym niż NLPZ [3,4]. Jest nie tylko lekiem regulującym stan zapalny, działa również przeciwbólowo, przeciwobrzękowo i przeciwwysiękowo, stymuluje także proces gojenia tkanek. Szybko zmniejsza stan zapalny, redukuje ból i obrzęk oraz pobudza proces kolagenogenezy, wpływając korzystnie na kondycję tkanki łącznej włóknistej wiotkiej [5,6]. W przeciwieństwie do NLPZ, nie hamuje agregacji granulocytów obojętnochłonnych i ich migracji do obszarów objętych stanem zapalnym [7,8]. Ponadto, w przeciwieństwie do NLPZ, nie zmienia czynności granulocytów obojętnochłonnych, nie spowalnia uwalniania enzymów lizosomalnych, nie hamuje fosforylacji oksydacyjnej i produkcji substancji chemotaktycznych dla innych leukocytów. Nie wykazuje także niekorzystnych działań na trombocyty. Do sugerowanych czynników, dzięki którym lek osiąga takie wyniki, należy transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-β), który sprzyja regeneracji struktury macierzy i składu ścięgien [9,10]. Wykazano, że Traumeel® S stymuluje produkcję TGF-β, który jest znanym mediatorem hamującym komórkowe składowe procesu zapalnego [3,4]. Z tego względu miejscowe wytwarzanie TGF-β przez regulatorowe limfocyty T hamuje inne limfocyty wytwarzające cytokiny prozapalne, zapobiegając dalszemu rozwojowi reakcji zapalnej [3]. W badaniach *in vitro* na hodowlach krwi pełnej wykazano, że opisywany lek na-

turalny jest zdolny do pobudzania wytwarzania cytokiny przeciwzapalnej TGF-β [3]. Wyniki te potwierdzono *in vivo* [4]. Wykazano również, że lek wywiera hamujący wpływ na uwalnianie cytokin prozapalnych, tj. czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α) i interleukina 1β (IL-1β) oraz interleukina -8 (IL-8) [6].

Poszczególne substancje aktywne opisywanego leku działają w następujący sposób: *Achillea millefolium* (krwawnik) – przeciwwrotocznie, przyspiesza wchłanianie krwiaków; *Aconitum napellus* (tojad mocny) – przeciwzapalnie, przeciwbólowo, hemostatyczne; *Arnica montana* (arnika górską) – pobudza gojenie ran, działa przeciwbólowo, przeciwobrzękowo; *Atropa belladonna* (pokrzyk wilcza jagoda) – zmniejsza obrzęk, przekrwienie, działa termoregulacyjnie; *Bellis perennis* (stokrotka) – przeciwwysiękowo; *Calendula officinalis* (nagietek) – przyspiesza ziarninowanie, działa przeciwbólowo; *Chamomilla recutita* (rumianek) – przeciwzapalnie, pobudza ziarninowanie, ułatwia gojenie; *Echinacea angustifolia* (jeżówka wąskolistna) – przeciwzapalnie, przyspiesza ziarninowanie; *Echinacea purpurea* (jeżówka purpurowa) – przeciwzapalnie, przeciwwirusowo i immunostymulująco; *Hamelis virginiana* (oczar wirginijski) – przeciwwrotocznie, przeciwzapalnie, przeciwbólowo; *Hepar sulfuris* (siarczek wapnia) – przeciwbakteryjnie; *Hypericum perforatum* (dziurawiec zwyczajny) – przeciwbólowo i przeciwbakteryjnie; *Mercurius solubilis* (mieszanka soli rtęci) – przeciwbakteryjnie, przeciwobrzękowo; *Symphytum officinale* (żywokost) – przyspiesza tworzenie kostniny, redukuje ból, przeciwzapalnie [1].

Badania *in vitro*

Przy stosowaniu leku w warunkach *in vitro* wykazano zmniejszenie uwalniania następujących cytokin: IL-1β – nawet o 70% zarówno przez spoczynkowe, jak i aktywowane limfocyty T i monocyty ($p < 0,05$); IL-1β – nawet o 50% przez spoczynkowe komórki nabłonka jelit człowieka i o 80% przez komórki nabłonka jelit aktywowane za pomocą TNF-α ($p < 0,01$); TNF-α – nawet o 65% przez spoczynkowe limfocyty T i monocyty oraz nawet o 54% przez aktywowane limfocyty T i monocyty ($p < 0,01$); IL-8 – nawet o 50% przez zarówno spoczynkowe, jak i aktywowane monocyty ($p < 0,05$) [6].

Wyniki te potwierdzają, że opisywany preparat można określić jako lek z grupy leków przeciwzapalnych [6].

Ponadto badania *in vitro* wykazały, że Traumeel® S (w największym stężeniu możliwym do uzyskania w tkance łącznej po miejscowym wstrzyknięciu) nie jest toksyczny wobec leukocytów ani trombocytów. Zachowane są zatem prawidłowe funkcje ochronne i homeostatyczne elementów morfotycznych krwi [5].

Badania *in vivo*

Podczas oceny liczby regulatorowych limfocytów T, przed zastosowaniem Traumeelu i 14 dni po leczeniu, u większości pacjentów z przewlekłym reumatoidalnym zapaleniem stawów (rzs) o łagodnym przebiegu stwierdzono zwiększenie się liczby tych limfocytów [4]. Regulatorowe limfocyty T nadzorują tolerancję immunologiczną organizmu przez uwalnianie w miarę potrzeby cytokin przeciwzapalnych TGF-β i IL-10. Te przekazywane informacje międzykomórkowe

tworzą w organizmie sieć mediatorów, która reaguje na wszelkie zakłócenia homeostazy. Dlatego sugeruje się, iż działanie leku służy przywracaniu tolerancji immunologicznej, a sam lek posiada właściwości bioregulacyjne [3,4].

Badania przedkliniczne

W ocenie leku *in vivo* w ostrych stanach zapalnych badano obrzęk łapy u szczura wywołany karagenem (odznacza się dużą aktywnością biologiczną, jest m.in. immunostymulatorem). Oceniano stopień powiększenia objętości łapy przy zastosowaniu leku, a w grupie kontrolnej wykorzystano sól fizjologiczną. U szczurów, którym na godzinę przed podaniem karagenu wstrzyknięto omawiany lek, obserwowano znaczne (15%) zmniejszenie objętości obrzęku ($p < 0,05$). Zbliżony poziom hamowania uzyskano przy podawaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 30 mg/kg w tym samym modelu eksperymentalnym [11].

Skuteczność terapeutyczną leku badano również w przewlekłych stanach zapalnych na modelu reumatoidalnego zapalenia stawów u szczurów, indukowanego za pomocą adjuwantu Freund'a (FCA – ang. complete Freund's adjuvant) [5,11]. Podawanie leku w celach leczniczych prowadziło do znacznego zmniejszenia ostrego miejscowego stanu zapalnego (pierwszy etap indukowanego zapalenia stawów), w porównaniu z grupą kontrolną. Wpływ preparatu prowadził do łagodzenia objawów stanu zapalnego. W dalszych badaniach wstrzykiwano szczurom niewielkie ilości homologicznej krwi w celu uzyskania modelu wynacznienia krwi w wyniku urazu [11]. Stwierdzono redukcję obrzęku. Podczas pierwszej godziny u szczurów, które otrzymały Traumeel® S, obserwowano takie samo powiększenie objętości łapy jak u szczurów z grupy kontrolnej. Jednak podczas drugiej godziny objętość łap u szczurów leczonych lekiem badanym zmniejszyła się, podczas gdy łapy szczurów z grupy kontrolnej zwiększyły swoją objętość, osiągając największą po 2 godzinach od chwili iniekcji. Po 3 i 5 godzinach od wstrzyknięcia krwi miejscowy stan zapalny u szczurów leczonych lekiem badanym był znacznie mniejszy niż u szczurów z grupy kontrolnej ($p < 0,05$ po 3 godzinach i $p < 0,01$ po 5 godzinach). Badania na zwierzętach wskazują, że działanie leku polega na przyspieszeniu procesu gojenia, nie zaś na samej redukcji obrzęku i stanu zapalnego [11]. Co ciekawe, przy wstrzyknięciu pojedynczych składników leku, które wykazują działanie hamujące obrzęk, obserwowano działanie słabsze niż w przypadku podania leku w pełnym składzie. Wskazuje to na synergiczne działanie wszystkich składników leku [11]. Poza tym pomiar stężenia IL-6 (cytokiny prozapalnej) po 5 godzinach od wstrzyknięcia krwi wykazał znamienne mniejsze (o 45%) stężenie u szczurów leczonych lekiem badanym niż u szczurów kontrolnych [11].

Traumeel® S wchodzi w złożone interakcje z układem cytokin odpowiedzialnym za regulację reakcji zapalnych. Uważa się, że działanie leku można wyjaśnić za pomocą koncepcji hormezy. Hormeza to zjawisko zależności odpowiedzi od dawki, które charakteryzuje krzywa zależności dawka-odpowiedź w kształcie litery U [12]. Biorąc pod uwagę spektrum reakcji na dawkę, hormeza przejawia się pobudzeniem przy małych dawkach oraz hamowaniem przy dużych dawkach, dając w rezultacie dwufazową krzywą reakcji

zależnej od dawki. Hormezę można określić jako odpowiedź na zakłócenie homeostazy. Przy zakłóceniach lub działaniach toksycznych o niskim stopniu natężenia, wiele układów biologicznych przejawia reakcję nadkompensacji, co w krzywej dawka-odpowiedź odpowiada komponente pobudzania przy małej dawce. W przypadku większych dawek organizm często przejawia bardziej ograniczoną zdolność kompensacji, która zazwyczaj nie wystarcza, aby powrócić do wartości kontrolnych [12]. Badając wydzielanie cytokin prozapalnych IL-1 β i TNF- α oraz interleukiny-8 (IL-8) w odpowiedzi na lek w różnych stężeniach, przy zastosowaniu ludzkich leukocytów i komórek nabłonka jelit, Porozov i wsp. wykazali, że omawiany lek działa hamująco w niepowtarzalny, zależny od dawki sposób [6].

Badania kliniczne

Omówiono jedynie badania przeprowadzone zgodnie z zasadą GCP (ang. *good clinical practice*), przeprowadzone w ciągu ostatnich 10 lat, opublikowane lub omówione w sesjach plakatowych, pominięto badania kohortowe i obserwacyjne. Omówiono badania z użyciem różnych postaci leku.

Najnowszym badaniem leku Traumeel® S wraz z Zeel T (Tr14&Ze14) łącznie stosowanych dostawowo, raz w tygodniu przez okres 3 tygodni, jest badanie o akronimie MOZArT (ang. *Management of Osteoarthritis of the Knee with Zeel and Traumeel Injections*) zaprezentowane w sesji plakatowej podczas Kongresu EULAR 2015 (Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi) w Rzymie (10-13 czerwca 2015) [13]. Ta kombinacja leków została uznana za skuteczną w leczeniu bólu stawu kolanowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów w wielośrodkowym badaniu klinicznym wykonanym zgodnie z założeniem *Evidence Base Medicine*, przeprowadzonym w 30 ośrodkach badawczych w USA. Celem tego badania była jakościowa ocena korzyści i ryzyka dostawowego podawania obu leków jednocześnie. 232 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych randomizowano do 3 dostawowych iniekcji w odstępach jednotygodniowych, ocenianych leków *versus* iniekcje soli fizjologicznej. W okresie 12 tygodni obserwowano następstwa leczenia, co dwa tygodnie odbywały się wizyty kontrolne oraz rozmowy telefoniczne pomiędzy wizytami, aby starannie udokumentować stan kliniczny pacjentów. Punkty końcowe oceniane podczas wizyty to skuteczność leczenia, oceniana na podstawie zmiany dolegliwości bólowych stawu kolanowego od początku do końca badania, mierzona według skali WOMAC OA (ang. *Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis*) Sekcja A, 1-5 i 100 mm skali VAS oraz ocena bólu po przejściu 50 kroków (samodzielnie). Badani wstępnie prezentowali ból stawu kolanowego od umiarkowanego do ciężkiego (40-90 mm na skali VAS). Ten punkt końcowy mierzono w trakcie całego badania. Dokonywano całkowitej oceny stawu według skali WOMAC (wszystkie jej sekcje), jak również monitorowano zużycie leków przeciwbólowych.

Porównanie łącznego wyniku iniekcji dwóch leków według punktacji skali „WOMAC OA” z wynikiem dla iniekcji placebo ($p < 0,05$) wykazało statystycznie istotną różnicę pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów na korzyść terapii łączonej badanymi lekami

[13]. Nie wykazano poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem powyższych leków.

We wnioskach podkreślono, że łączne stosowanie obu leków umożliwiła statystycznie i klinicznie istotne złagodzenie bólu w okresie od 15 do 99 dni (licząc od pierwszej iniekcji [13]. Z punktu widzenia jakościowego, relacja korzyści do ryzyka dla obu leków jest wiarygodna i przekonująca, zwłaszcza w porównaniu do doustnych NLPZ.

To, że lek Traumeel® S jest znacznie bardziej skuteczny niż placebo w leczeniu ostrych urazów narządu ruchu potwierdzono już wcześniej w badaniach Zell i wsp., Böhmer i wsp., Thiel i wsp. [14,15,16].

TAASS – *Traumeel® S in acute ankle sprains study* – to akronim badania oceniającego skuteczność leku w postaci maści i żelu vs. komparator w ostrych skręceniach stawu skokowego [17].

Populacja badania to 449 pacjentów poddanych randomizacji z 15 ośrodków w Hiszpanii.

W grupie maść Traumeel® S n=152 pacjentów, w grupie żel Traumeel® S n=150 pacjentów, w grupie 1% diklofenaku sodu żel n=147 pacjentów. Do oceny natężenia bólu użyto wzrokowej skali analogowej (ang. VAS – *Visual Analog Scale*). Do oceny funkcji stawu skokowego użyto skali FAAM ADL (ang. FAAM – *Foot and Ankle Ability Measure ADL – Activities of Daily Living*). Celem omawianego badania było porównanie skuteczności miejscowo stosowanego leku (w maści i żelu) w zwalczaniu bólu i poprawie funkcji kończyny w porównaniu z żelem zawierającym 1% diklofenak sodu, w ostrym skręceniu stawu skokowego. Populację badaną stanowili aktywni fizycznie mężczyźni i kobiety (w wieku 18-40 lat). Kuracja trwała 2 tygodnie (plus 4-tygodniowa kontrola). Stosowano 2 g maści/żelu 3 x dziennie.

Za główne punkty końcowe badania, oceniane w dniu 7, obrano:

- poprawę bólu (w skali VAS) w porównaniu do wartości wyjściowych;
- poprawę funkcji i mobilności (wynik w skali FAAM ADL) w porównaniu do wartości wyjściowych.

Uczestnicy badania doznali ostrego jednostronnego skręcenia bocznych więzadeł stawu skokowego, odczuli umiarkowany (30-60 mm) do silnego (>60 mm) ból stawu skokowego przy obciążeniu, ich uraz wystąpił przed maks. 24 godzinami od podania pierwszej dawki badanego leku.

Rezultaty badania TAASS

Badanie potwierdziło, że maść i żel Traumeel® S są równie skuteczne jak żel zawierający diklofenak sodu w leczeniu bólu (7 dzień). Zmniejszenie bólu stawu skokowego zostało zaobserwowane od 4 dnia, trwało przez 14-dniowy okres leczenia, ból był znikomy do 14 dnia i ustępował całkowicie po 6 tygodniach. Zmniejszenie bólu stawu skokowego 7 dnia leczenia maścią Traumeel® S wyniosło 33,0 mm (60,6%), żelem Traumeel® S 37,1 mm (71,1%) i były one zbliżone do wyniku 1% diklofenak sodu: 37,1 mm (68,9%). Całkowite zniesienie bólu w 7 dniu badania wystąpiło u 8,5% pacjentów z grupy stosującej maść Traumeel® S, u 5% pacjentów stosujących żel Traumeel® S oraz u 5,9% pacjentów stosujących żel diklofenak sodu. Wyjściowe wyniki w skali FAAM ADL znajdowały się w przedziale 51,2 i 56. We wszystkich grupach wykazano znaczny wzrost wyniku w skali FAAM ADL, co wskazuje na poprawę funkcji kończyny. W głównym

punkcie końcowym 7 dnia leczenia grupa leczona maścią Traumeel® S osiągnęła wynik 81, grupa leczona żelem Traumeel® S wynik 85,1, a grupa leczona żelem 1% diklofenak sodu – wynik 79,8 [17].

Wniosek

W badaniu TAASS wykazano, że Traumeel® S maść, żel są równie skuteczne jak 1% diklofenak sodu uznany za „złoty standard” leczenia stanów zapalnych porazowych narządu ruchu [17].

Bardzo ciekawe jest badanie autorstwa Orizola i wsp., oceniające skuteczność maści Traumeel® S w leczeniu różnych nieurazowych tendinopatii u czołowych sportowców hiszpańskich [18]. Sportowców tych przydzielono losowo do grup leczonych: Traumeel® S n=89: (59 mężczyzn, 30 kobiet); diklofenak sodu n=87: (60 mężczyzn, 27 kobiet); placebo n=76: (50 mężczyzn, 26 kobiet). Średnia wieku wszystkich uczestników badania wynosiła 23,5 lat. Maść stosowano 4 razy na dobę przez co najmniej 21 dni. Punkty końcowe badania stanowiła: ultrasonograficzna ocena w dniu 21. z pomiarem średnicy ścięgna oraz wielkości obrzęku, ocena bólu za pomocą 10-punktowej wizualnej skali analogowej (VAS), liczba dni powrotu do aktywności sportowej i tolerancja.

Rezultaty

W grupie otrzymującej omawiany lek procentowe zmniejszenie średnicy ścięgna i wielkości obrzęku w USG wynosiło 88,2%, w grupie otrzymującej diklofenak sodu – 69,1%, a w grupie otrzymującej placebo – 24,6% (p=0,001). Średnia redukcja bólu w grupie otrzymującej lek badany wynosiła 5,2 punktów w porównaniu z 3,6 punktów w grupie otrzymującej diklofenak sodu oraz 1,4 punktu w grupie otrzymującej placebo (p=0,001). Średnia liczba dni powrotu do aktywności wynosiła 20,3 dnia w grupie otrzymującej Traumeel® S, 24,6 dnia w grupie otrzymującej diklofenak sodu i 30,6 dnia w grupie otrzymującej placebo (p=0,001). Wszystkie sposoby leczenia były na ogół dobrze tolerowane. Jedynie czterech pacjentów nie ukończyło badania z grupy otrzymującej diklofenak sodu, wystąpiła u nich skórna reakcja alergiczna [18].

Wniosek

Maść Traumeel® S powodowała znacznie szybszy powrót do zwykłej aktywności ruchowej oraz bardziej efektywną redukcję bólu, w porównaniu z maścią diklofenak sodu w leczeniu tendinopatii nieurazowych [18].

Bezpieczeństwo stosowania leku i ocena objawów niepożądanych

W ramach trwającego 4 tygodnie badania, 20 zdrowych ochotników (w wieku 18-75 lat) otrzymywało po dwie tabletki omawianego leku podjęzykowo trzy razy na dobę [19]. Raz na tydzień wykonywano badania laboratoryjne w celu oceny wpływu leku na morfologię krwi, profil wątrobowy, parametry biochemiczne surowicy, czas krwawienia, czas krzepnięcia. Wyniki wykazały brak istotnego wpływu na którykolwiek z ocenianych parametrów laboratoryjnych w okresie od etapu wyjściowego do zakończenia badania. Parametry życiowe wszystkich uczestników badania utrzymywały się na tym samym poziomie przez cały czas trwania badania. Nie obserwowano żadnych istotnych zmian w parametrach hematologicznych, w tym w wartości hematokrytu, liczbie płytek krwi i granulocytów

obojętnochnych. Wskaźniki laboratoryjne czynności nerek i wątroby pozostały bez zmian, od etapu wyjściowego do zakończenia leczenia nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w wartościach czasu protrombinowego czy czasu kaolinowo-kefalinowego (aPTT). W badaniu próbek kału pod kątem krwi utajonej, będącej wskaźnikiem działania toksycznego na przewód pokarmowy, wszystkie wyniki dla wszystkich uczestników podczas całego badania były ujemne [19]. W badaniach z użyciem leku odnotowano następujące działania niepożądane: niespecyficzne bóle głowy, biegunka i wzdęcia oraz nudności. Nasilenie wszystkich zdarzeń uznano za łagodne lub umiarkowane. Żadne zdarzenie nie wymagało odstawienia leku; wszystkie zdarzenia niepożądane miały charakter przejściowy i ustępowały pomimo kontynuacji leczenia. Stwierdzono, że badany lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany u zdrowych ochotników. Autorzy proponują, aby uwzględnić ten naturalny, złożony lek jako bezpieczniejszą alternatywę wobec NLPZ, szczególnie u pacjentów, których schorzenia lub przyjmowane leki wpływają na krzepliwość krwi [19]. Jest lepiej tolerowany niż NLPZ oraz towarzyszy mu mniej działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka.

Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku na rynek wykazało, iż charakteryzuje się dobrą lub bardzo dobrą tolerancją [20,21,22,23].

Bezpieczeństwo u dzieci

W Polsce lek zarejestrowany jest do leczenia dzieci powyżej 12 roku życia. Dane dotyczące terapii dzieci ograniczają się do 1 badania z udziałem 157 dzieci w wieku 0-12 lat, których średnia wieku wynosiła 10

lat. Tolerancja maści Traumeelu u wszystkich pacjentów została oceniona przez lekarzy pediatrów jako „bardzo dobra” lub „dobra”. Nie zgłoszono działań niepożądanych w związku ze stosowaniem maści badanego leku w grupie badanych [24].

Miejsce leku w terapii schorzeń narządu ruchu

Traumeel® S może stanowić skuteczną terapię dla pacjentów z urazami narządu ruchu i zaostrzeniami choroby zwyrodnieniowej stawów. Jest to lek odpowiedni dla większości dorosłych pacjentów. Stanowi alternatywę dla chorych, u których są przeciwwskazania do leczenia NLPZ, dla chorych starszych, obciążonych chorobami internistycznymi, leczonych lekami hipotensyjnymi, przeciwskrzepkowymi, przeciwzakrzepowymi, u których stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest ograniczone [22,23].

Podsumowanie

Lek Traumeel® S zawiera unikatową recepturę 14 składników pochodzenia naturalnego, działających synergicznie na wszystkie objawy stanu zapalnego. Lek ten stanowi sprawdzoną i bezpieczną alternatywę dla NLPZ, ale w przeciwieństwie do nich reguluje stan zapalny i przyspiesza procesy gojenia. Mechanizm działania leku jest całkowicie odmienny od mechanizmu działania leków niesteroidowych przeciwzapalnych. Działa za pośrednictwem złożonych interakcji z markerami przeciwzapalnymi i prozapalnymi, modulując stan zapalny i przyspieszając proces gojenia. Omawiany lek jest co najmniej porównywalnie skuteczny jak NLPZ w leczeniu chorób i obrażeń narządu ruchu przebiegających z ostrym stanem zapalnym.

Piśmiennictwo / References

1. Reckeweg HH. *Materia Medica – Antihomotoxica*. Wydanie 4. Baden-Baden; Aurelia Verlag 2007.
2. Orchard JW, Best TM, Mueller-Wohlfahrt HW et al. The early management of muscle strains in the elite athlete: best practice in a world with a limited evidence basis. *Br J Sports Med* 2008; 42 (3): 158-159.
3. Heine H, Schmolz M. Induction of the immunological bystander reaction by plant extracts. *Biomed Ther* 1998; XVI (3): 224-226.
4. Heine H, Andrä F. The anti-inflammatory action mechanism of an antihomotoxic composita remedy. *Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren* 2002; 43 (2): 96-104.
5. Conforti A, Bertani S, Metelmann H, Chirumbolo S, Lussignoli S, Bellavite P. Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation. *Biomed Ther* 1997; XV (1): 28-31.
6. Porozov S, Cahalon L, Weiser M, Branski D, Lider O, Oberbaum M. Inhibition of IL-1 β and TNF- α secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel® S. *Clin Dev Immunol* 2004; 11 (2): 143-149.
7. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420 (6917): 846-852.
8. Hertel J. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute soft tissue injuries. *J Athletic Training* 1997; 32 (4): 350-358.
9. Speed CA. Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ* 2001; 323 (7309): 382-386.
10. Speed C, Hazleman B, Dalton S. *Fast Facts: Soft Tissue Disorders*. Second edition. Oxford: Health Press Limited 2006.
11. Lussignoli S, Bertani S, Metelmann H, Bellavite P, Conforti A. Effect of Traumeel® S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complement Ther Med* 1999; 7 (4): 225-230.
12. Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: U-shaped dose-response and their centrality in toxicology. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22 (6): 286-291.
13. Lozada C. Management of Osteoarthritis of the knee with Zeel and Traumeel S Injections. Poster 141, Eular 2015.
14. Zell J, Connert WD, Mau J, Feuerstake G. Behandlung von akuten Sprunggelenksdistorsionen: Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis eines homöopathischen Salbenpräparats. *Fortschr Med* 1988; 106 (5): 96-100.
15. Böhmer D, Ambrus P. Treatment of sports injuries with Traumeel® ointment: a controlled double-blind study. *Biol Ther* 1992; X (4): 290-300.
16. Thiel W, Borho B. Posttraumatische Kniegelenksergüsse und intraartikuläre Traumeel-N-Injektion. *Orthopädische Praxis* 1991; 11: 721-725.

-
17. Gonzales de Vega C, Speed C, Wolfarth B, Gonzales J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicenter, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67 (10): 979-989.
 18. Orizola AJ, Vargas F. The efficacy of Traumeel® versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Med Exerc* 2007; 39 (5 Suppl): 79, abstract 858.
 19. Arora S, Harris T, Scherer C. Clinical safety of a homeopathic preparation. *Biomed Ther* 2000; XVIII (2): 222-225.
 20. Zenner S, Metelmann H. Application possibilities of Traumeel S injection solution: results of a multicenter drug monitoring trial conducted on 3,241 patients. *Biol Ther* 1992; X (4): 301-310.
 21. Zenner S, Metelmann H. Therapy experience with a homeopathic ointment: results of drug surveillance conducted on 3,422 patients. *Biol Ther* 1994; XII (3): 204-211.
 22. Birnesser H, Oberbaum M, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel® S compared with NSAIDs for symptomatic treatment of epicondylitis. *J Musculoskeletal Research* 2004; 8 (2-3): 119-128.
 23. Schneider C, Schneider B, Hanisch J, van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study. *Complement Ther Med* 2008; 16 (1): 22-27.
 24. Ludwig J, Weiser M, Treating pediatric trauma with a homeopathic ointment. *J Biomed Ther* 2001; 8-11.

