Traumeel S – nowa opcja terapeutyczna, alternatywna w stosunku do niesteroidowych leków przeciwzapalnych w leczeniu urazów i stanów zapalnych narządu ruchu

Opracowano przez Aneta Żebrowska na podstawie: C. Schneider, „Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries", International Journal of General Medicine 2011:4 225-234

Podstawową zasadą leczenia urazów i stanów zapalnych narządu ruchu jest zapewnienie pacjentowi ulgi w objawach, tak aby mógł powrócić do aktywności i rozpocząć rehabilitację, dzięki czemu możliwe będzie odzyskanie poziomu funkcji sprzed urazu, bez wyraźnego uszczerbku dla procesu gojenia się tkanek. Z tego względu powszechnie stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które pozwalają na ograniczenie zapalenia i złagodzenie bólu, a ponadto wydają się ułatwiać powrót do sprawności.

Lekiem często stosowanym w leczeniu objawów związanych z urazami narządu ruchu, w tym zapalenia i bólu, jest Traumeel S (Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, Niemcy). Jest to lek złożony zawierający składniki roślinne i mineralne. Celem poniżej streszczonej pracy było opisanie konwencjonalnego leczenia urazów narządów ruchu, ze zwróceniem szczególnej uwagi na NLPZ oraz na ich zastosowania i ograniczenia, oraz rozważenie leku Traumeel S jako nowej opcji terapeutycznej, alternatywnej w stosunku do NLPZ.

Leczenie urazów i stanów zapalnych narządu ruchu

Procesy tkankowe po urazach narządu ruchu obejmują ostrą odpowiedź zapalną w miejscu urazu. Celem leczenia konwencjonalnego jest opanowanie bólu, zmniejszenie do minimum wtórnego uszkodzenia tkanek i przywrócenie zakresu ruchów i świadomej kontroli mięśni. Decyzje o leczeniu są podejmowane przede wszystkim na podstawie objawów występujących u pacjenta.

Chociaż zapalenie jest mechanizmem homeostatycznym i częścią odpowiedzi organizmu na uraz, nadmierne zapalenie może spowolnić proces gojenia i spowodować uszkodzenie tkanek. Nadmierne zapalenie w wyniku ostrych urazów narządu ruchu można ograniczyć poprzez zastosowanie metody RICE (ang. rest, ice, compression, elevation – odpoczynek, lód, ucisk, uniesienie). Jej celem jest zatrzymanie spowodowanego urazem krwawienia, co ogranicza rozległość uszkodzenia tkanek. Często konieczna jest dodatkowa farmakoterapia, która pozwala na uzyskanie skutecznej ulgi w bólu. W leczeniu różnych urazów stosowano hialuronidazę, heparynę w niskiej dawce, aprotyninę i kortykosteroidy, chociaż istnieje niewiele dowodów potwierdzających ich skuteczność w dłuższym okresie lub świadczących o korzyściach z ich stosowania. Co więcej, te strategie terapeutyczne wiążą się z ryzykiem działań niepożądanych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stały się podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu urazów i stanów zapalnych narządu ruchu. Niesteroidowe leki przeciwzapalne łagodzą ból w wyniku oddziaływania na obwodowy układ nerwowy, wywieranego w mechanizmie niecałkowitego zahamowania aktywności enzymów cyklooksygenazy-1 (COX-1) i cyklooksygenazy-2 (COX-2), które hamują biosyntezę prostaglandyn. Cyklooksygenaza-2 bierze udział w rozwoju procesów zapalnych zależnych od prostaglandyn.

Działania niepożądane związane z NLPZ występują często (Tabela 1) i na ogół są wynikiem zahamowania regulujących funkcji prostaglandyn przez COX-1, która jest obecna w różnych rodzajach komórek. Najczęstsze z tych negatywnych działań dotyczą przewodu pokarmowego, przy czym najczęstsze to zapalenie błony śluzowej żołądka oraz owrzodzenie w górnym odcinku przewodu pokarmowego i krwawienie z przewodu pokarmowego. Omawiane leki mogą również wpływać na prostaglandynozależne funkcje nerek i płytek krwi oraz mogą powodować zwiększenie ryzyka zawału serca, nadciśnienia i niewydolności serca, a także uszkodzenia wątroby, dyskrazji krwi, wysypki oraz pogorszenia słuchu i wzroku.

Powikłania stosowania NLPZ coraz częściej rozpoznaje się u osób w starszym wieku lub z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie, z istniejącą niewydolnością nerek, cukrzycą lub niewydolnością serca lub z czynnikami ryzyka chorób krążenia, takimi jak otyłość, dyslipide-

mia i nadciśnienie. Co więcej, istnieje ryzyko interakcji lekowych, zwłaszcza u osób, u których mogą istnieć choroby współistniejące, w związku z czym przyjmują oni liczne dodatkowe leki.

Tabela 1. Typowe działania niepożądane niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Tab. 1

Układ/narząd	Działania niepożądane
Układ krążenia	Zakrzepowe incydenty naczyniowe, w tym zawał serca
Przewód pokarmowy	Nudności, wymioty, objawy dyspeptyczne, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie, owrzodzenie
Hematopoeza	Małopłytkowość, hipoprotrombinemia, niedokrwistość, granulocytopenia
Reakcje nadwrażliwości	Wysypki, rumień, polekowe wykwity skórne, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, astma aspirynowa, zespół Stevensa-Johnsona (bardzo rzadko)
Nerki	Niewydolność nerek, krwiomocz, białkomocz, zaburzenia gospodarki wodno-sodowej (zatrzymanie płynów), śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, martwica brodawek nerkowych
Wątroba	Uszkodzenie wątroby, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz)
Układ nerwowy	Bóle głowy, zawroty głowy, nerwowość, depresja, senność, bezsenność
Narządy zmysłów	Zaburzenia słuchu, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nadwrażliwość na światło, zmiany w obrębie oczu

Dodatkowo w badaniach na zwierzętach wykazano, że leczenie przeciwzapalne może nie sprzyjać gojeniu. Udowodniono, że NLPZ upośledzają powrót do prawidłowej wytrzymałości mechanicznej po ostrym urazie kości, więzadła i ścięgna. Synteza prostaglandyn jest wymagana do wytworzenia czynników regulujących regenerację mięśni, a zahamowanie cyklooksygenaz może niekorzystnie wpłynąć na ich ekspresję.

Traumeel S – opcja w leczeniu urazów i stanów zapalnych narządu ruchu

Mechanizm działania przeciwzapalnego

Działanie przeciwzapalne leku Traumeel S jest wynikiem wpływu jego różnych składników na poszczególne fazy odpowiedzi zapalnej. Na przykład *Aconitum napellus, Matricaria recutita, Hamamelis virginiana* i *Hypericum* mogą łagodzić ból związany z zapaleniem, *Mercurius solubilis* może działać przeciwzapalnie, podczas gdy *Arnica montana, Calendula officinalis, Echinacea* i *Symphytum* mogą przyspieszać gojenie ran. Badanie dotyczące pojedynczych składników preparatu Traumeel wykazało, że *Arnica montana, Hamamelis virginiana, Achillea millefolium, Aconitum napellus, Atropa belladonna* i *Mercurius solubilus* wywierają istotne działanie przeciwobrzękowe, podczas gdy pozostałe składniki mają działanie przeciwzapalne (*Calendula officinalis, Echinacea purpurea, Matricaria recutita*). Nie obserwowano wpływu na obrzęki w przypadku pozostałych składników leku (*Symphytum, Hypericum, Hepar sulfuris*). **Stwierdzono, że działanie leku Traumeel S jest silniejsze niż suma działań zawartych w nim substancji czynnych, co sugeruje, że na ostateczny skutek terapeutyczny wpływa synergistyczna interakcja pomiędzy wszystkimi składnikami leku.**

W badaniu *in vitro* oceniano wpływ leku Traumeel S na ludzkie limfocyty T, monocyty i komórki nabłonka jelit, pod względem ich zdolności do wydzielania mediatorów zapalnych: interleukiny-1-beta (IL-1β), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α) i interleukiny-8 (IL-8). Okazało się, że Traumeel S moduluje wydzielanie tych mediatorów, hamując wydzielanie w komórkach w spoczynku i w komórkach aktywowanych o maksymalnie 54-70% ($p < 0{,}01$ w przypadku wszystkich komórek). Obserwacje te sugerują, że Traumeel S działa na komórki „mobilnej" części układu immunologicznego (leukocyty przemieszczające się ze strumieniem krwi), a także na pierwszą linię obrony „stacjonarnej" części tego układu związanej z jelitami (komórki nabłonka jelit).

Istnieją dane doświadczalne wskazujące na to, że Traumeel nie działa w taki sam sposób, jak NLPZ. Chociaż lek ten łagodził ostrą miejscową reakcję zapalną (pierwszą fazę adjuwantowego zapalenia stawów) *in vivo*, nie wpływał na funkcje granulocytów (np. wytwarzanie anionu nadtlenkowego i adhezję) ani na przyleganie ludzkich płytek *in vitro*, co wskazuje na zachowanie prawidłowych funkcji obronnych i homeostatycznych tych komórek. Wydaje się,

że Traumeel S działa raczej poprzez wielokierunkową regulację całego procesu ostrego miejscowego zapalenia niż poprzez wpływ na określony rodzaj komórek lub na określony mechanizm biochemiczny. W dalszych badaniach wysnuto wniosek, że lek ten działa poprzez przyspieszenie procesu gojenia.

Dodatkowo Traumeel S odgrywa rolę w sytuacjach, w których regulacyjne limfocyty aktywnie pomagają w opanowaniu reakcji zapalnych poprzez wytwarzanie przekaźnika, transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-β). Udowodniono, że niskie potencje ekstraktów roślinnych (w tym *Bellis perennis* i *Atropa belladonna*) użyte w składzie tego leku wywierają działanie stymulujące syntezę hamującej cytokiny TGF-β przez limfocyty w hodowlach krwi pełnej. Dzięki zwiększeniu syntezy TGF-β hamowane są działania innych limfocytów T o działaniu prozapalnym (za pośrednictwem np. TNF-α i IL-1) wspomagające proces zapalny. Działanie to zostało potwierdzone przez wyniki uzyskane w warunkach *in vivo*.

Dane doświadczalne potwierdzające działanie leku Traumeel S – randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RKB)

W literaturze opisano wiele badań dotyczących stosowania leku Traumeel S w leczeniu urazów. Autor pracy podpierał się bazą PubMed w celu znalezienia badań na temat podawania leku Traumeel S pacjentom dorosłym (z ograniczeniem do pełnych publikacji w języku angielskim lub z tłumaczeniem na ten język) w związku z urazami sportowymi, urazami narządu ruchu i urazami z towarzyszącym zapaleniem. Wykluczono badania dotyczące dzieci, chorób zapalnych niezwiązanych z narządem ruchu, astmą, a także zastosowań w chirurgii i stomatologii. W pracy przedstawiono przegląd części badań dotyczących stosowania leku Traumeel S u dorosłych z rozpoznanymi urazami i stanami zapalnymi w obrębie narządu ruchu.

Zasadniczo w badaniach założono, że leczenie powinno zostać rozpoczęte w ciągu kilku dni od urazu. Wykluczono z nich pacjentów, u których zostało ono już rozpoczęte (m.in. metodą farmakoterapii) i pacjentów z licznymi urazami, z przebytym wcześniej urazem tego samego stawu, ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów, ze złamaniami i z otwartymi ranami. Co więcej, grupy terapeutyczne były wyjściowo porównywalne pod względem liczebności populacji pacjentów i wyjściowej charakterystyki urazu.

Uważa się, że brakuje wysokiej jakości badań dotyczących terapii innych niż te uznane za konwencjonalne. Skuteczność i tolerancję leku Traumeel S w leczeniu ostrych urazów narządu ruchu oceniano w czterech RKB. Pierwsze było badaniem kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 73 pacjentów (z których ocenie końcowej poddano 69) ze skręceniami stawu skokowego doznanymi w trakcie uprawiania sportu. Poddawano ich leczeniu przy użyciu leku Traumeel S w maści (n = 33) lub placebo (n = 36), stosowanych siedem razy w okresie 2 tygodni. W miejscu nałożenia maści zakładano opatrunek z bandaża uciskowego, a jako podstawowe leczenie stosowano elektroterapię. Ruchomość w stawie skokowym (zginanie stawu), która zostałaby przywrócona w sposób naturalny z czasem, uległa poprawie po 10 dniach leczenia w obu grupach terapeutycznych, jednak poprawa ta była szybsza i częstsza w grupie leku Traumeel S niż w grupie placebo (dokładny test Fischera; $p = 0{,}03$). Dodatkowo istotnie więcej pacjentów w grupie leku Traumeel S zgłaszało brak bólu podczas ruchu w dniu 10 (28 wobec 13 pacjentów; dokładny test Fischera $p \leq 0{,}0001$; z poprawką Bonferroniego $p \leq 0{,}0003$).

Traumeel S w maści był również oceniany w kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu obejmującym 68 pacjentów ambulatoryjnych z różnymi urazami sportowymi narządu ruchu. Na pół godziny po nałożeniu maści zakładano opatrunek okluzyjny i zimne kompresy. Po 15 dniach leczenia – Traumeel S podawano dwa razy dziennie, nastąpiło zmniejszenie obrzęku ($p = 0{,}0214$) mierzone obwodem stawu oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych ($p = 0{,}0005$), ocenianych na podstawie punktacji wskaźnika oceny bólu, były istotnie bardziej zaznaczone u pacjentów stosujących Traumeel S niż u tych, którzy otrzymywali placebo. Wyniki te były wysoce istotne klinicznie. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem temperatury skóry. Zarówno pacjenci, jak i lekarze ocenili ogólną skuteczność leku Traumeel S jako większą niż placebo ($p \leq 0{,}001$).

Nierandomizowane badania obserwacyjne i badania monitorujące

Chociaż randomizowane badanie kliniczne uważa się za „złoty standard" w ocenie klinicznych metod leczenia, pacjenci zakwalifikowani do takich badań (z których wyklucza się pacjentów niespełniających pewnych z góry określonych kryteriów) mogą nie być reprezentatywni dla szerokiej grupy osób leczonych w praktyce klinicznej. W związku z tym za uzupełnienie tych badań uważa się dodatkowe nierandomizowane badania obserwacyjne, zwłaszcza jeśli chodzi o dane związane z tolerancją. Ich ograniczenia (możliwe błędy systematyczne selekcji i oceny) oraz zalety (bliższy związek z praktyką kliniczną) zosta-

ły dobrze udokumentowane. Uzasadnione jest jednak również założenie, że lekarze chcieliby uzyskać u swoich pacjentów jak najlepsze wyniki, niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii.

Traumeel S porównywano z leczeniem konwencjonalnym w wieloośrodkowych, obserwacyjnych, nierandomizowanych badaniach obejmujących porównywalne wyjściowo grupy terapeutyczne. Traumeel S okazał się co najmniej równoważny wobec NLPZ (różne; w 52% badań – diklofenak) u pacjentów z rozpoznanym zapaleniem nadkłykcia i wobec diklofenaku sodu u pacjentów z tendinopatią pod względem wszystkich zmiennych redukcji bólu (np. ból w spoczynku, ból związany z miejscowym uciskiem, ból podczas ruchów oraz ból podczas obciążenia i skurczu mięśni) oraz ruchomości stawów (np. ruchomość wyprostna i skrętna stawu).

Wieloośrodkowe badania monitorujące stosowanie leków wykazały, że Traumeel S jest często z powodzeniem stosowany w leczeniu różnego rodzaju urazów, w tym wylewów podskórnych, skręceń, krwiaków i obrzęków pourazowych, a także stanów zwyrodnieniowych i zapalnych, takich jak choroba zwyrodnieniowa stawu, bark zamrożony, zespół cieśni nadgarstka i zapalenie nadkłykcia.

Tolerancja

Traumeel S jest dobrze tolerowany i nie wywiera związanych z leczeniem działań niepożądanych. Brak jest doniesień o zaostrzeniach leczonych nim schorzeń lub interakcjach lekowych, w związku z czym lek stanowi interesującą opcję dla osób, u których istnieją choroby współistniejące, zwłaszcza przewlekłe i które przyjmują inne leki.

W populacjach leczonych w ramach dwóch wyżej wymienionych wieloośrodkowych badań monitorujących stosowanie leku (n = 6913) uzyskano jedynie 32 (0,5%) zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących leku Traumeel S. Były to przede wszystkim mało nasilone, przemijające, miejscowe reakcje skórne (zaczerwienienie, świąd, nadmierne ucieplenie; interpretowane jako reakcje alergiczne), których nie można było zdecydowanie przypisać preparatowi Traumeel S, ponieważ stosowano też inne leki. Tolerancję oceniano jako „bardzo dobrą" u dwa razy większej liczby pacjentów stosujących Traumeel S niż u pacjentów stosujących NLPZ, w ocenie zarówno pacjentów, jak i lekarzy. Oceniano również bezpieczeństwo kliniczne leku Traumeel S w tabletkach. Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem objawów życiowych lub danych laboratoryjnych (morfologii krwi, badań biochemicznych krwi, krwi utajonej w kale) wyjściowo i pod koniec badania.

Wnioski

Istnieje stale powiększający się zbiór danych potwierdzających skuteczność stosowania leku Traumeel S, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami i/lub metodami niefarmakologicznymi. Traumeel S jest dobrze tolerowany, bez objawów działań niepożądanych, niejednokrotnie związanych ze stosowaniem NLPZ. NLPZ mogą powodować owrzodzenia przewodu pokarmowego i krwawienia z przewodu pokarmowego i ich stosowanie wiąże się ze szczególnie wysokim ryzykiem u pacjentów z chorobami współistniejącymi, przyjmujących równocześnie inne leki, lub osób w podeszłym wieku. W niedawnym uzgodnionym stanowisku ekspertów międzynarodowych dotyczącym „naciągnięć mięśni" stwierdzono, że nie należy automatycznie przepisywać NLPZ w przypadku wszystkich urazów tego typu, ponieważ może to sprzyjać nawrotom dolegliwości z powodu maskowania bólu. Uzgodnili oni jednak również, że opanowanie zapalenia może być korzystne pod względem zmniejszenia do minimum wczesnych uszkodzeń i późniejszej utraty funkcji. Traumeel S może w związku z tym stanowić alternatywny lek przeciwzapalny i przeciwbólowy dla tych pacjentów.

Interakcje NLPZ z innymi lekami w praktyce klinicznej lekarza

Połączenie leków	Mechanizm interakcji	Charakterystyka objawów niepożądanych/interakcji
NLPZ – NLPZ	• „efekt pułapowy" NLPZ: brak silniejszego działania przeciwbólowego przy zwiększaniu dawki lub kojarzeniu różnych NLPZ przy zwiększonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych	• uszkodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego • krwawienie z przewodu pokarmowego • hepatotoksyczność • neurotoksyczność • upośledzenie agregacji płytek • skurcz oskrzeli, zaostrzenia astmy
NLPZ – kwas acetylosalicylowy w dawkach kardioprotekcyjnych	• NLPZ zmniejszają powodowany przez aspirynę efekt antyagregacyjny (przeciwpłytkowy), a tym samym zmniejszają kardioprotekcyjne działanie aspiryny	• nasilenie objawów choroby zakrzepowej • zwiększone ryzyko zawału serca i udaru mózgu • ryzyko wystąpienia krwawień • wydłużenie czasu krwawienia • wzrost ryzyka tworzenia się wrzodów
NLPZ – leki przeciwpłytkowe (np. tiklopidyna, klopidogrel)	• nasilenie działania doustnych leków przeciwpłytkowych poprzez hamowanie syntezy protrombiny i tromboksanu przez NLPZ	• ryzyko wystąpienia krwawień • wydłużenie czasu krwawienia
NLPZ – diuretyki pętlowe	• interakcje związane bezpośrednio z mechanizmem działania diuretyków pętlowych, które przez stymulowanie wytwarzania prostaglandyn i rozszerzenie naczyń krwionośnych zwiększają przepływ nerkowy, diurezę oraz bezpośrednie zahamowanie transportu elektrolitów w części wstępującej pętli nefronu	• osłabienie działania diuretycznego • wzrost ciśnienia tętniczego • obrzęki obwodowe • nasilenie objawów zastoinowej niewydolności krążenia • u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek wzrasta ryzyko nefrotoksyczności
NLPZ – inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany	• zahamowanie przez NLPZ syntezy prostaglandyn rozszerzających naczynia, które odbywa się głównie przy udziale COX-1	• wzrost ciśnienia tętniczego • pogorszenie skuteczności farmakoterapii nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca • obrzęki obwodowe • nasilenie objawów zastoinowej niewydolności krążenia
NLPZ – β-adrenolityki	• hamowanie uwalniania reniny oraz syntezy prostacykliny przez NLPZ zmniejsza skuteczność β-adrenolityków	• pogorszenie skuteczności terapeutycznej β-adrenolityków • wzrost ciśnienia tętniczego • pogorszenie skuteczności farmakoterapii nadciśnienia
NLPZ – doustne leki przeciwcukrzycowe (pochodne sulfonylomocznika)	• większość NLPZ w wysokim stopniu – 90% wiąże się z białkami osocza krwi, wypierając tym samym z tych połączeń inne leki; skutkuje to wzrostem frakcji wolnej leków wypieranych przez NLPZ (np. pochodnych sulfonylomocznika) i nasileniem działania leków wypartych z połączeń białkowych	• hipoglikemia • niedokrwienie mięśnia sercowego

Opracowano na podstawie:
1. J. Woroń, J. Dobrogowski, J. Wordliczek, „Trudne sytuacje w leczeniu bólu: działania niepożądane, interakcje, błędy w farmakoterapii bólu, zasady kojarzenia leków przeciwbólowych", Medycyna po Dyplomie 2011; 20(10): 64-73.
2. J. Woroń, J. Dobrogowski, J. Wordliczek, „Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)", Medycyna po Dyplomie 2011; 20(6): 55-64.
3. E. Kostecka-Trąbka, J. Woroń, „Interakcje leków w praktyce klinicznej". Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006, 2007, wydanie I.