



*Лескев*

## Мозаика доказательств

Результаты комплексных научно  
обоснованных исследований по  
современной гомеопатии



IAH  
International Academy  
for Homeopathy

© IAH 2007

## Цель настоящей презентации

Обзор научно-исследовательской стратегии и практические примеры

- Основное видение и цели научных исследований
- Концепция «мозаики доказательств»

Примеры / основные пункты

- Фундаментальные исследования
- Клинические исследования



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

2

## Видение

- Для обеспечения эффективного и хорошо переносимого лечения больных

Видение – это:

Укрепить уникальную позицию, занимаемую фирмой «Хеель» в сфере медицины, путем «наведения моста» между гомеопатией и обычной медициной

Превратить фирму «Хеель» в мирового лидера по современной, научно обоснованной натуральной продукции путем укрепления и развития продукции фирмы «Хеель» и теории Реккевега.



IAH  
International Academy  
for Homeopathy

© IAH 2007

3

## Главная цель международных исследований

- Разработка комплексной, синергической доказательной базы для важных препаратов фирмы «Хеель»:

## Мозаика доказательств



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

4

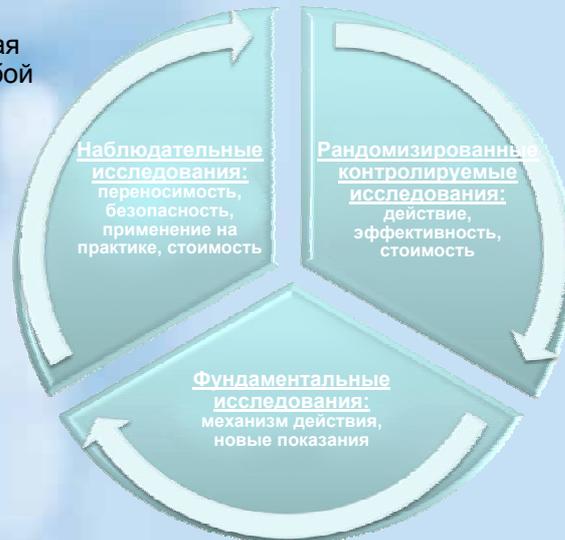
## Другие цели международных исследований

- Поддержка и пропагандирование теории гомотоксикологии с использованием подходящих моделей фундаментальных и клинических исследований
- Улучшение имиджа гомеопатии путем оказания содействия «общим» исследованиям в сотрудничестве с другими гомеопатическими компаниями



## Что такое мозаика доказательств?

- Комплексная доказательная база, представляющая собой больше, чем сумма ее составляющих:



© IAH 2007

6

Мозаика доказательств основывается на трех компонентах:

Рандомизированные контролируемые испытания, наблюдательные исследования и фундаментальные иссл.

### **Рандомизированные контролируемые испытания**

Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) призваны показать эффективность лечения. Как правило, РКИ проводятся на высокоселективных контингентах больных с целью обеспечения объективного сравнения с плацебо или другим видом лечения. С научной точки зрения это означает, что РКИ отличаются высокой «внутренней достоверностью», что является одним из главных достоинств РКИ. С более практической точки зрения изучение эффективности в РКИ направлено на вопрос «может ли это действовать»

### **Наблюдательные исследования**

Проблема с контингентами больных, участвующих в клинических испытаниях, и лечащихся в условиях повседневной практики заключается в том, что они обычно нерепрезентативны. Следовательно необходимо показать эффективность лечения с точки зрения практической пользы гомеопатического лечения для пациента в повседневной медицинской практике. Для этого важно изучить безопасность и эффективность лечения в наблюдательных исследованиях. Изучение 'эффективности' может дать ответ на вопрос «действует ли это в повседневной практике?». Такие исследования тем самым более представительны для 'реальных клинических условий': они характеризуются высокой внешней достоверностью.

Принципиальным достоинством наблюдательных исследований является возможность установления безопасности и переносимости, так как для этих оценок требуется сбор данных у большого количества больных, что, как правило, невозможно в условиях клинических испытаний.

### **Фундаментальные исследования**

Фундаментальные исследования направлены на изучение механизма действия гомеопатического препарата, неизвестного во многих случаях. Для многих препаратов, по эффективности и безопасности которых получено дополнительное подтверждение, важно найти информацию о возможном/-ых механизме/-ах действия путем использования новейших методов фундаментальных исследований и привлечения имеющихся данных.

Кроме того, фундаментальные исследования могут внести вклад в разработку возможных новых гипотез, возможных новых показаний для имеющихся препаратов, более глубокого понимания гомеопатологии и ее принципов, а также в возможную разработку новых препаратов.

Все три вида исследований имеют свои возможности и ограничения. Однако комбинируя их и основываясь на достоинствах каждого из подходов, можно получить результат, представляющий собой больше, чем лишь сумму его составляющих. Это означает создание комплексной, синергической «мозаики доказательств».

## Мозаика доказательств для топ-препаратов фирмы «Хеель»

- Приведем примеры результатов исследований по мозаике доказательств
- по ведущим препаратам фирмы «Хеель»



© IAH 2007

7

Мозаика доказательств по  
препарату Вертигохель

## Вертигохель



© IAH 2007

8

### Состав препарата Вертигохель®

#### **Таблетки:**

Одна таблетка содержит: Anamirta cocculus Д4 210 мг; Conium maculatum Д3, Ambra grisea Д6, Petroleum rectificatum Д8 по 30 мг.

#### **Капли:**

100 г содержат: Anamirta cocculus Д4 70 г; Conium maculatum Д3, Ambra grisea Д6, Petroleum rectificatum Д8 по 10 г. Содержит 35 объемных % алкоголя.

#### **Раствор для инъекций:**

1,1 мл содержит: Anamirta cocculus Д3 7,7 мкл; Conium maculatum Д2, Ambra grisea Д5, Petroleum rectificatum Д7 по 1,1 мкл.

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: клинические исследования

### Гомеопатическое лечение головокружения

- Проведено два клинических исследования препарата Вертигохель по сравнению с бетагистином и гинкго билоба
- Проведено два когортных исследования препарата Вертигохель по сравнению с дименгидрином и бетагистином



© IAH 2007

9

### 1. Клиническое исследование (бетагистин)

Weiser M, Strösser W, Klein P. Homeopathic vs conventional treatment of vertigo. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 879-885

### 2. Клиническое исследование (гинкго билоба)

Issing W, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Vertigoheel versus Ginkgo biloba in the treatment of vertigo in an elderly population: a double-blind randomized, controlled clinical trial. Journal of Alternative and Complementary Medicine 2005, 11 (1): 155-160

### 1. Когортное исследование (бетагистин)

Weiser M, Strösser W. Behandlung des Schwindels – Vergleichsstudie Homöopathikum vs. Betahistin. Der Allgemeinarzt 2000; 22 (13): 692-694

### 2. Когортное исследование (дименгидринат)

Wolschner U, Strösser W, Weiser M, Klein P. Behandlung des Schwindels mit einem modernem Homöopathikum – Ergebnisse einer referenzkontrollierten Kohortenstudie. Biol Med 2001; 30 (4): 184-190

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: мета-анализ

- Проведен **мета-анализ** для количественного обобщения и оценки результатов четырех клинических исследований препарата Вертигохель в лечении головокружения с сопоставимой целью и дизайном исследования
- **Цель:** Увеличение статистического веса и, тем самым, уточнение предполагаемых эффектов
- **Контрольное лечение:** бетагистин (2х), дименгидринат, гинкго билоба
- **Общий объем выборки:** Вертигохель N=635; контроль N=753



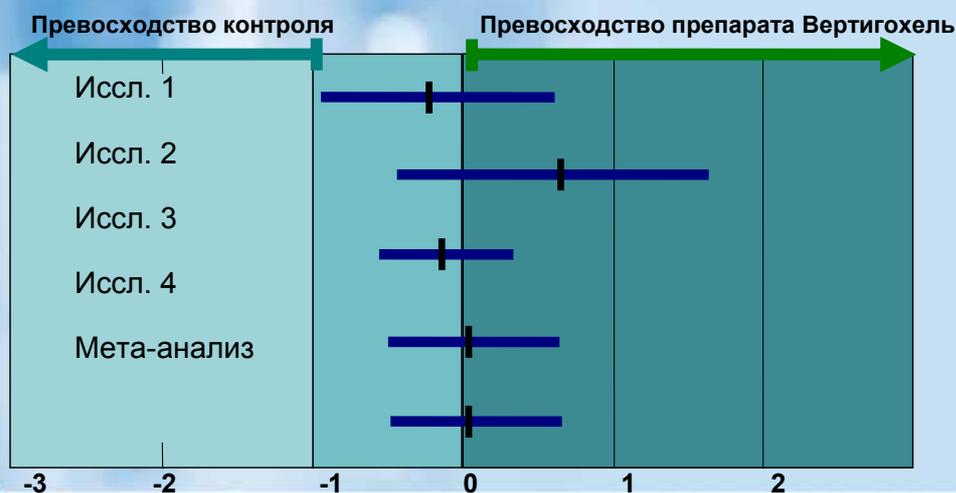
© IAH 2007

10

Проф. д-р Бертольд Шнайдер,  
Институт биометрии Ганноверского медицинского вуза (МНН)  
Arzneim. –Forsch./Drug Research 2005;55 (1):23-29

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: результаты мета-анализа (1)

- Параметр клинической эффективности лечения головокружения:  
количество приступов головокружения



© IAH 2007

11

Подсчитывалось количество приступов головокружения в день, результаты оценивались в двух группах сравнения. Ось абсцисс представляет разницу в количестве приступов головокружения.

В исследовании 2, например, средняя разница между видами лечения составила один приступ головокружения в день в пользу препарата Вертигохель.

Сокращение количества приступов головокружения в день при лечении Вертигохелем, в сравнении с контрольной группой отмечено по окончании наблюдательного периода (продолжительностью 6-8 недель).

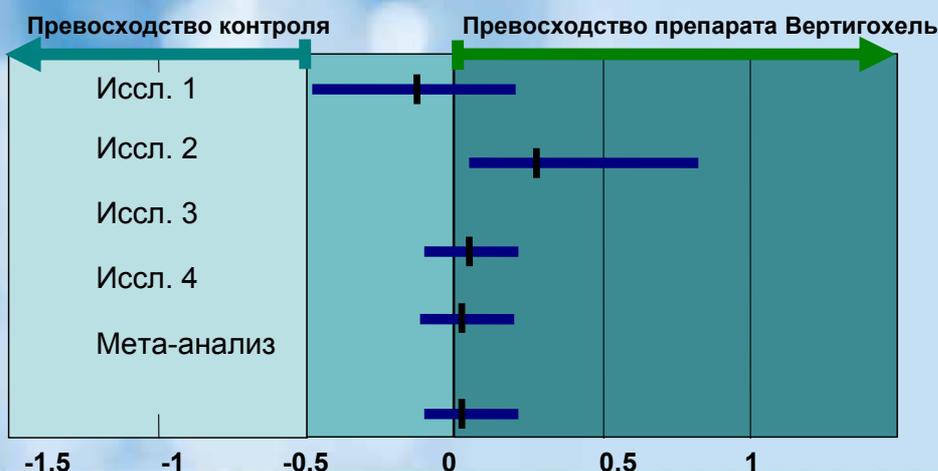
Вертикальные линии представляют средние значения, а горизонтальные - 95%-ные доверительные интервалы. 95%-ный доверительный интервал указывает на точность оценки среднего количества приступов головокружения.

Эквивалентность можно установить, когда левая граница 95%-ного доверительного интервала не пересекает предел равенства эффективности -1.

Диапазон в середине (от -1 до 0) можно толковать как диапазон клинически незначимых различий в терапевтической эффективности.

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: результаты мета-анализа (2)

- Параметр клинической эффективности лечения головокружения:  
продолжительность приступов головокружения



© IAH 2007

12

Продолжительность приступов головокружения оценивалась по пятибалльной шкале:

0 = до 2 мин.

1 = от 2 до 10 мин.

2 = от 11 до 60 мин.

3 = от 1 до 6 часов

4 = более 6 часов

Ось абсцисс изображает разницу в баллах оценки, касающейся продолжительности приступов головокружения.

Среднее сокращение продолжительности приступов головокружения (оцениваемое на порядковой шкале от 0 до 4) в сравнении между группой Вертигохель и контрольной группой в конце периода наблюдения (продолжительностью 6-8 недель).

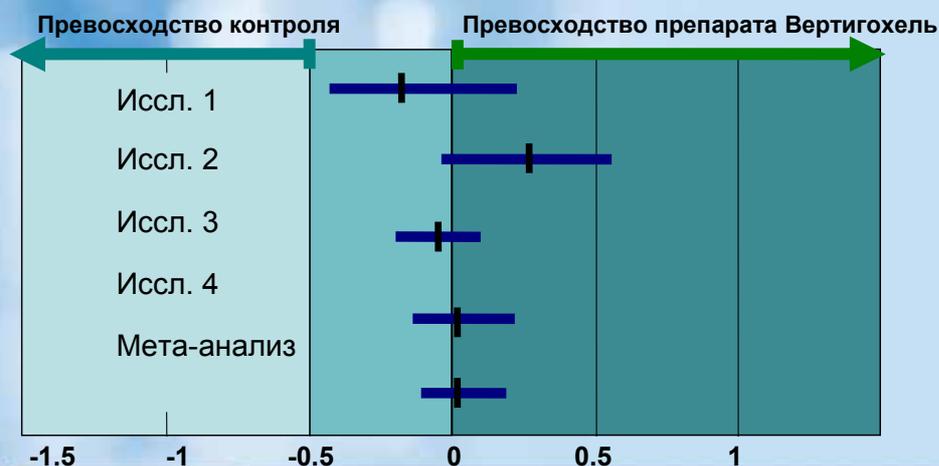
Вертикальные линии представляют средние значения, а горизонтальные – 95%-ные доверительные интервалы. 95%-ный доверительный интервал указывает на точность оценки среднего количества приступов головокружения. Увеличение количества больных приводит к уменьшению доверительного интервала, т. е. к повышению точности оценки.

Эквивалентность можно установить, когда левая граница 95%-ного доверительного интервала не пересекает предел равенства эффективности -0,5.

Диапазон в середине (от -0,5 до 0) можно толковать как диапазон клинически незначимых различий в эффективности.

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: результаты мета-анализа (3)

- Показатель клинической эффективности лечения головокружения:  
**интенсивность приступов головокружения**



© IAH 2007

13

Интенсивность приступов головокружения оценивалась по 4-балльной шкале:

- 1 = малая
- 2 = умеренная
- 3 = от умеренного до тяжелого
- 4 = очень тяжелая

Ось абсцисс изображает разницу в баллах оценки, касающейся интенсивности приступов головокружения.

Среднее уменьшение интенсивности приступов головокружения (оцениваемой по шкале от 1 до 4) в сравнении между препаратом Вертигохель и контрольной группой в конце периода наблюдения (продолжительностью 6-8 недель).

Вертикальные линии представляют средние значения, а горизонтальные – 95%-ные доверительные интервалы. 95%-ный доверительный интервал указывает на точность оценки среднего количества приступов головокружения. Увеличение количества больных приводит к уменьшению доверительного интервала, т. е. к повышению точности оценки.

Эквивалентность можно установить, когда левая граница 95%-ного доверительного интервала не пересекает предел равенства эффективности – 0,5.

Диапазон в середине (от -0,5 до 0) можно толковать как диапазон клинически незначимых различий в эффективности.

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: наблюдательные исследования

### Проведено несколько наблюдательных исследований:

- «Пост-маркетинговые наблюдения» применения препарата Вертигохель в повседневной практике
- Наблюдательные когортные исследования с целью сравнения препарата Вертигохель со стандартным лечением в повседневной практике
- До сегодняшнего дня собраны данные наблюдательных исследований, касающиеся

**4569 больных**



© IAH 2007

14

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: наблюдательные исследования

### Выводы:

- Результаты наблюдательных исследований подтверждают
- **безопасность** препарата Вертигохель в клинической практике



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

15



*Лескевэ*

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: фундаментальные исследования (1)

В центре внимания фундаментальных исследований находятся параметры микроциркуляции для изучения возможного механизма действия препарата

Вертигохель

Проведено следующее исследование:



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

## **Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: фундаментальные исследования (2)**

**Воздействие гомеопатического препарата на  
капиллярное кровообращение у пациентов с легкой  
степенью головокружения\***

Витальное микроскопическое исследование

Д-р Райнер Клопп  
Институт микроциркуляции, Берлин  
\*Microvascular Research 2005; 69: 10-16



© IAH 2007

17

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: фундаментальные исследования (3) Параметры исследования (1)

- Цель: Изучение возможного механизма действия препарата Вертигохель
- Рассмотрение Воздействия препарата Вертигохель на параметры микроциркуляции. Неинвазивная витальная микроскопия (*in vivo*)
- Показание Амбулаторные больные, страдающие вестибулярным головокружением
- Пациенты: N = 32, контроль: стандартная физиотерапия группа *verum*: дополнительно Вертигохель 3x2 таб./сут.



© IAH 2007

18

В публикации авторов (Klopp, Niemer, Weiser 2005) изложены эффекты препарата Вертигохель на параметры, связанные с микроциркуляцией, способом витальной микроскопии у больных, страдающих вестибулярным головокружением.

Проведены измерения для изучения кровотока в артериолах (среднего диаметра  $\geq 40$  мкм) вестибулярной области. Предполагалось, что причиной наблюдаемого симптоматического улучшения состояния при применении гомеопатического препарата может быть оптимизация микроциркуляции во внутреннем ухе.

Особое внимание уделялось также оптимизации вазомоторики благодаря воздействию на сосудистые гладкие мышцы, существенно способствующему оптимизации местного кровотока.

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: фундаментальные исследования (4) Параметры исследования (2)

- Продолжительность: 12 недель, оценка раз в 4 недели
- Целевой участок: Кутис/подкожный слой предплечья + заушья
- Измерения    Компьютеризированный анализ    изображений
  
- Функциональные параметры:  
    Микроциркуляция  $Q_{арт}$ ,  $Q_{вен}$     (артериальная/венозная  
    циркуляция)

### Литература:

Klopp R., Niemer W., Weiser M. Microcirculatory effects of a homeopathic preparation in patients with mild vertigo: an intravital microscopic study. *Microvascular Research* 2005;69:10-16.



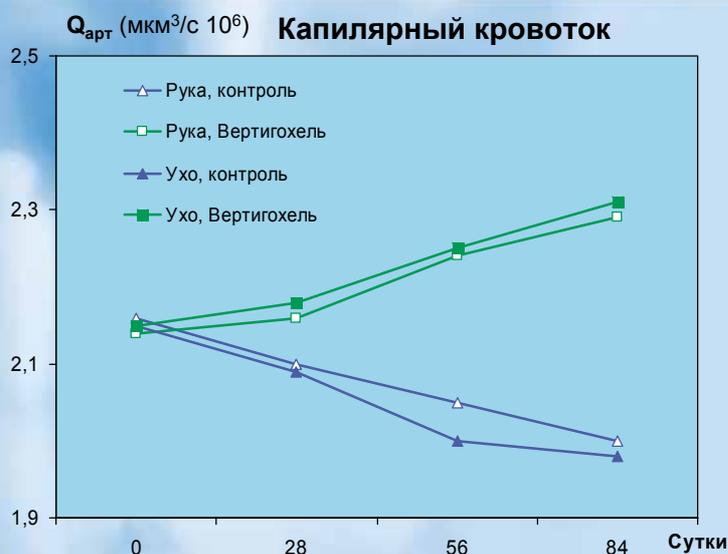
© IAH 2007

19

### Литература:

Klopp R., Niemer W., Weiser M. Microcirculatory effects of a homeopathic preparation in patients with mild vertigo: an intravital microscopic study. *Microvascular Research* 2005;69:10-16.

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: фунд. исследования (5) - Результаты исследования



© IAH 2007

20

Скорость кровотока эритроцитов в артериолах (скорость капиллярного кровотока) увеличивалась при применении препарата Вертигохель в обеих артериолах (уха и руки). Степень увеличения данных параметров клинически значима.

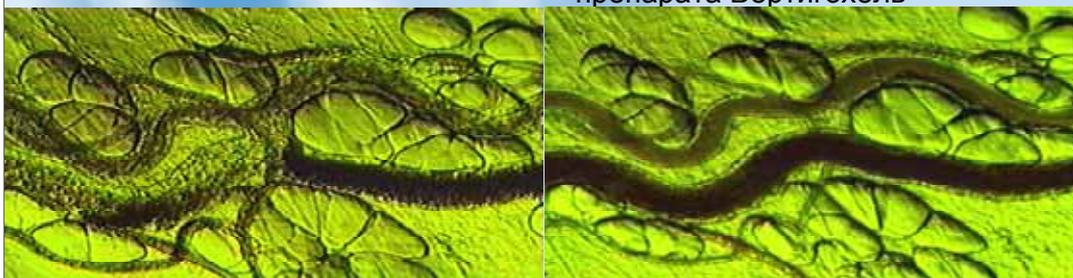
Различия между группами лечения оказались статистически значимыми.

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: фундаментальные исследования (6)

- Видеофильм
- Капиллярный/венулярный кровоток в ходе лечения

Исходное состояние

Через 12 недель применения  
препарата Вертигохель



75 мкм



© IAH 2007

21

Выше приведены витальные микрографы (фотоснимки наблюдаемого через микроскоп объекта), изображающие репрезентативный пример состояния структуры сосудов в области А (кожи/подкожного слоя внутренней части левого предплечья) в исходном состоянии и через 12 недель применения препарата Вертигохель. Масштабная стрелка показывает 75 мкм, примерно соответствующие диаметру волоса.

## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: фундаментальные исследования (7)

Микроциркуляция: пути прохождения сигнала в миоцитах  
гладких мышц (1)



Сокращения:

АМФ	аденозинмонофосфат
АТФ	аденозинтрифосфат
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ГМФ	гуанозинмонофосфат
ГТФ	гуанозинтрифосфат
NO	окись азота

Предполагается воздействие препарата Вертигохель на этапе прохождения сигнала в миоцитах гладких мышц.

Связывание с β<sub>2</sub> –сигнальным протеином и, тем самым, стимулирование G-протеина, а также ферментов аденилатциклазы и гуанилатциклазы способствует повышению уровня цАМФ и цГМФ, вызывающих расширение миоцитов гладких мышц и, тем самым, расширение сосудов.

Ингибирование активности фосфодиэстеразы IV и V приводит к уменьшению гидролиза цАМФ и цГМФ в АМФ и ГМФ. Клиническим последствием также является расширение периферических сосудов и сосудов центральной нервной системы.

Предполагается также влияние препарата Вертигохель на выделение NO из эндотелиальных клеток сосудов.

В общем Вертигохель, по всей видимости, имеет синергические эффекты на метаболизм, связанный с прохождением сигнала. Клиническим последствием является уменьшение тонуса и, тем самым, улучшение перфузии, вазомоторики и подвижности.

## Доказательная база по препарату Вертигохель: фундаментальные исследования (8)

### Микроциркуляция: пути прохождения сигнала в миоцитах гладких мышц (2)

- Возможный механизм действия
  - Стимулирование синтеза циклического монофосфата\*?
  - Ингибирование гидролиза циклического монофосфата\*?
  - Синергическое действие?

\* Исследования проводятся, результаты ожидаются в 2007 г.



© IAH 2007

23

## Доказательная база по препарату Вертигохель: фундаментальные исследования (9)

### Микроциркуляция: пути прохождения сигнала в миоцитах гладких мышц (3)

- Возможные последствия
  - Повышенная подвижность гладких мышечных клеток в оболочках артериол
- Улучшение перфузии
- Положительное влияние на вазомоторику



## Мозаика доказательств по препарату Вертигохель: фундаментальные исследования (10) Возможная модель модулирующего действия препарата Вертигохель



Гомотоксикологическая схема механизма действия препарата Вертигохель.

Шарик = организм, позиция шарика = состояние здоровья, углубление = область самоизлечения.

Стрелки символизируют слабые импульсы, вызванные активацией различных вазорегулирующих систем.

Вертигохель толкает шарик из разных направлений с целью его возвращения в область самоизлечения.

Отдельный импульс слаб, однако совокупность всех импульсов достаточна для того, чтобы придать организму достаточно энергии для возвращения к саморегуляции и восстановления здоровья

### Источник:

•Köhnke, D. 2006, North American Research Conference on Complementary and Integrative Medicine, плакат, 24-27 мая, Эдмонтон, Канада; исследование проводится

## Мозаика доказательств по препарату Траумель

# Траумель



© IAH 2007

26

### Траумель С мазь

#### Состав:

<i>Arnica montana</i> Д3	15,0
<i>Calendula officinalis</i> Ø	4,5
<i>Achillea millefolium</i> Ø	0,9
<i>Chamomilla recutita</i> Ø	1,5
<i>Symphytum officinale</i> Д4	1,0
<i>Atropa belladonna</i> Д1	0,5
<i>Aconitum napellus</i> Д1	0,5
<i>Bellis perennis</i> Ø	1,0
<i>Hypericum perforatum</i> Д6	0,9
<i>Echinacea angustifolia</i> Ø	1,5
<i>Echinacea purpurea</i> Ø	1,5
<i>Hamamelis virginiana</i> Ø	4,5
<i>Mercurius solubilis</i> Д6	0,4
<i>Hepar sulfuris</i> Д6	0,25

## Мозаика доказательств по препарату Траумель: РКИ



© IAH 2007

27

### **Рандомизированные контролируемые испытания**

Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) призваны показать эффективность лечения. Как правило, РКИ проводятся на высокоселективных контингентах больных с целью обеспечения объективного сравнения с плацебо или другим видом лечения. С научной точки зрения это означает, что РКИ отличаются высокой 'внутренней достоверностью', что является одним из главных достоинств РКИ. С более практической точки зрения изучение эффективности в РКИ направлено на вопрос «может ли это действовать?»

## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Zell (1): дизайн

Плацебо-контролируемое РКИ при растяжении связок голеностопного сустава:

- Дизайн исследования: Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое
- Пациенты: **69 пациентов**  
33 – группа Траумель, 36 – группа плацебо
- Дозировка: По 10-12 г мази через день с применением давящей повязки, покоя и охлаждения
- Продолж. лечения: 15 дней
- Оценка: Степень повышения подвижности, степень боли при движении, супинация (угол инверсии стопы)



© IAH 2007

28

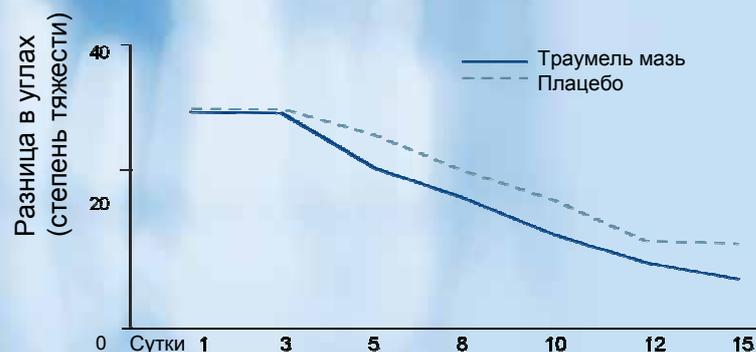
Zell J et al. Treatment of acute sprains of the ankle: A controlled double-blind trial to test the effectiveness of a homeopathic ointment.

Biological Therapy 1989; VII(1): 1-6

## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Zell (2): результаты

Снятие ограничений подвижности голеностопного сустава:

- Значимая разница в суммах углов (сгибание + разгибание) между пораженным и непораженным суставами в связи с повышением подвижности голеностопного сустава ( $p=0,03$ ).



© IAH 2007

29

В качестве главного параметра оценки эффективности в исследовании Zell выбрана разница углов как показатель степени тяжести заболевания.

Определение данного критерия:

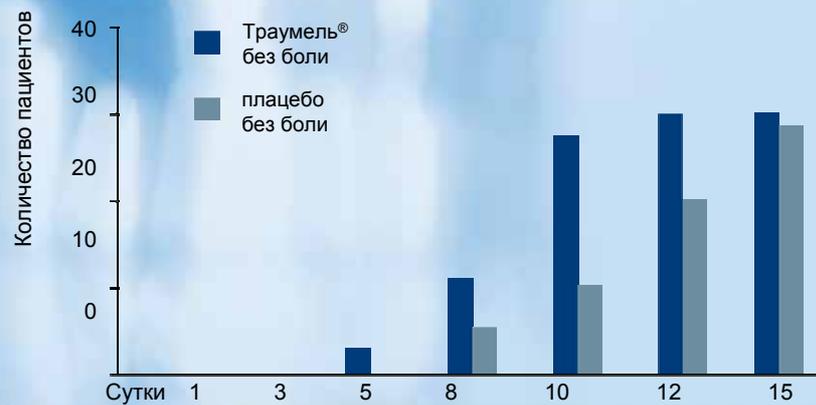
Одной из характеристик, удовлетворительно определяющей в количественном отношении степень восстановления полной подвижности сустава голеностопного сустава (talocruralis) является разница сумм углов сгибания и разгибания между пораженным и непораженным суставами. Результат 0 здесь указывает на равную подвижность двух суставов.

Как вытекает из вышеприведенной диаграммы Траумель превзошел плацебо в отношении данного главного параметра эффективности.

## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Zell (3): результаты

Более значительное уменьшение боли по сравнению с плацебо:

- Количество пациентов, не испытывающих боли при движении через две недели с начала лечения ( $p < 0,001$ )



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

30

## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Zell (4): выводы

- Увеличение подвижности при применении препарата Траумель оказалось более значимым (наблюдалось чаще) по сравнению с плацебо ( $p=0,03$ )
- Траумель также способствовал более значительному и более быстрому улучшению угла инверсии стопы (супинации), чем плацебо ( $p=0,13$ )
- Степень боли при движении оказалась значительно меньше при применении препарата Траумель ( $p<0,001$ )



## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Boehmer (1)

**Эффективность мази Траумель® С в сравнении с плацебо  
при спортивных травмах у спортсменов:  
рандомизированное контролируемое исследование**

Проф. Boehmer, Институт спортивной медицины университета  
им. Вольфганга Гёте, Германия

### **Цель:**

Изучение эффективности применения мази Траумель® С в  
сравнении с плацебо при растяжении связок первой и второй  
степеней и ушибах у спортсменов



© IAH 2007

32

Böhmer, D., Ambrus, P. Treatment of Sports Injuries with Traumeel Ointment, A  
Controlled Double-Blind Study;  
Biological Therapy Vol. X (4): 290-300 (1992)

## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Boehmer (2)

- Дизайн исследования: Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
- Пациенты: **68 пациентов**  
34 – группа Траумель,  
34 – группа плацебо
- Дозировка: По 10-12 г мази 2 х/день с наложением повязки в течение 30 мин, покой и охлаждение
- Продолж. лечения: В среднем 15 дней
- Оценка: Уменьшение припухлости, понижение температуры кожи, сокращение по индексу боли, время возобновления тренировок, эффективности до  
общая оценка



## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Voehmer (3)

### Траумель превосходит плацебо: по припухлости и боли

- Изменения с начала курса лечения, в %



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

34

## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Воехтер (4)

### Траумель превосходит плацебо: возобновление тренировок

- Пациенты, применявшие Траумель®, на 1,5 дня раньше возобновили тренировки, чем пациенты, применявшие плацебо

Лечение		День окончательного обследования	День возобновления тренировок
Траумель®	N= 34	14,6	12,1
Плацебо	N= 34	14,6	13,5



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

35

## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Voehter (5)

### Выводы и обобщение

- Траумель® по эффективности превосходит плацебо
- Траумель® способствовал существенному и значимому уменьшению индекса боли
- Траумель® способствовал значимому уменьшению окружности пораженного участка
- Траумель® способствовал более быстрому возобновлению тренировок
- Траумель® отличался очень хорошей переносимостью



## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Orizola (1)

**Эффективность применения мази Траумель® С в сравнении с диклофенаком и плацебо при болях в сухожилиях у элитных спортсменов: рандомизированное контролируемое исследование\***

Д-р Алехандро Оризола, хирург-ортопед, член Чилийского олимпийского комитета, Клиническая больница Чилийского университета, Чили



© IAH 2007

37

### \*Публикация

- Реферат на ежегодном собрании Американского колледжа спортивной медицины. Orizola, A. J., Vargas, F. The efficacy of Traumeel versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial; Med. Sci. Sports Exerc. 39 (No 5, Supplement): S78 (Abstract 858) (2007)
- Полный текст готовится к публикации

## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Orizola (2)

### Цель:

- Изучение эффективности мази Траумель® С в сравнении с диклофенаком и плацебо при нетравматических болях в сухожилиях у элитных спортсменов

### Контингент наблюдаемых больных:

- Члены олимпийских сборных, федерации тенниса, профессиональной футбольной команды.
- Количество: группа Траумель – 89 спортсменов, группа диклофенак – 87 спортсменов, группа плацебо – 76 спортсменов



## Клинические исследования по препарату Траумель: исследование Orizola (3)

- Дизайн иссл.: Двойное слепое рандомизированное трехрежимное клиническое иссл. с параллельными группами
- Субъекты: Чилийские элитные спортсмены, страдающие различными видами тендинопатии плеча, локтя, колена и ноги на фоне хронической микротравмы или перегрузки
- Лечение: Мазь Траумель® С, мазь диклофенак или неразличимая мазь плацебо три раза в день минимум в течение 21 дней
- Оценка результатов:  
10-балльная визуальная аналоговая шкала для оценки боли (ВАШ-Б), оценка следующих показателей: возобновление тренировок (количество дней), переносимость и эхографическое определение (измерение диаметра перитендинии и отека врачом, «слепым» по отношению к распределению режима лечения).



## Клиническое исследование по препарату Траумель: исследование Orizola (4)

### • Результаты

Целевой параметр	Траумель	Диклофенак	Плацебо
Уменьшение боли (ВАШ-Б)	5,2*	3,6	1,4
n дней до возобновления спорта	20,3†	24,6	30,6
Параметр перитендинии/отек (% изменения)	88,2*	69,1	24,6

\* P < 0,001 для попарного сравнения

† P < 0,001 для попарного сравнения с плацебо

- Лечение, как правило, хорошо переносилось: в общей сложности 4 больных были исключены (все из группы диклофенак в связи с аллергическими кожными реакциями)



© IAH 2007

40

## Эффективность препарата Траумель: общие выводы

- Траумель находится на рынке более, чем 60 лет
- Имеющиеся результаты исследования многообещающи и позволяют предположить эффективность препарата при спортивных травмах



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

41

## Мозаика доказательств препарата Траумель: наблюдательные исследования



### **Наблюдательные исследования**

Проблема с контингентами больных, участвующих в клинических испытаниях, заключается в том, что они обычно не репрезентативны для больных, лечащихся в условиях повседневной практики. Следовательно необходимо показать эффективность лечения с точки зрения практической пользы гомеопатического лечения для пациента в повседневной медицинской практике. Для этого важно изучить безопасность и эффективность лечения в наблюдательных исследованиях. Изучение 'эффективности' может дать ответ на вопрос «действует ли это в повседневной практике?». Такие исследования, тем самым, более представительны для 'реальных клинических условий' скорее в техническом отношении: они характеризуются высокой внешней достоверностью.

Принципиальным достоинством наблюдательных исследований является возможность установления безопасности и переносимости, так как для этих оценок требуется сбор данных у большого количества больных, что, как правило, невозможно в условиях клинических испытаний.

## Данные о безопасности препарата Траумель (1)

- Результаты всех трех исследований (см. литературу), проведенных Zenner и Metelmann с участием почти 8000 больных с применением всех лекарственных форм препарата Траумель, подтвердили крайне высокую переносимость препарата при всех формах применения



© IAH 2007

43

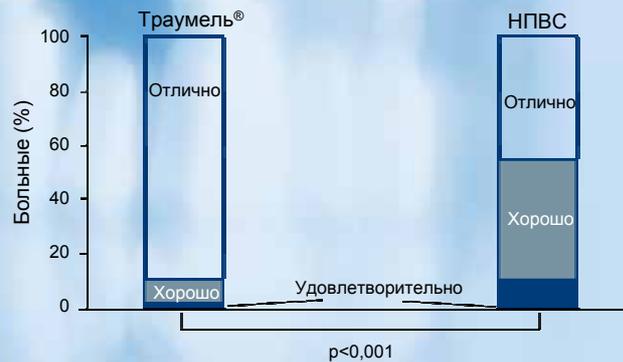
Zenner, S., Metelmann, H. Application Possibilities of Traumeel S Injection Solution; *Biological Therapy* Vol. X (4): 301-310 (1992)

Zenner, S., Metelmann, H. Therapy Experiences with a Homeopathic Ointment: Results of Drug Surveillance Conducted on 3,422 Patients; *Biological Therapy* Vol. XII (3): 204-211 (1994)

Zenner, S., Weiser, M. Oral Treatment of Traumatic, Inflammatory, and Degenerative Conditions with a Homeopathic Remedy; *Biomedical Therapy* Vol. XV (1): 22-26 (1997)

## Данные о безопасности препарата Траумель (2)

- Положительные результаты в сравнении с местным НПВС
- Общая оценка переносимости соответственно в группе Траумель® и в группе НПВС.



© IAH 2007

44

Birnesser H et al. The homeopathic preparation Traumeel® compared with NSAIDs for symptomatic treatment of epicondylitis.

Journal of Musculoskeletal Research 2004;2/3(8):119-128.

## Данные о безопасности препарата Траумель (3)

- Проба на местную переносимость и общие выводы
- **Аппликационная кожная проба:**
- Траумель в аппликационной кожной пробе не вызывает местных раздражений (0,0 по индексу раздражимости от 0 до 10)
- Фирма «Хеель», данные на файле
- **Общие выводы:**
- Мазь Траумель имеет отличный профиль безопасности



## Мозаика доказательств по препарату Траумель: фундаментальные исследования



### **Фундаментальные исследования**

Фундаментальные исследования направлены на изучение механизма действия гомеопатического препарата, неизвестного во многих случаях. Для многих препаратов, по эффективности и безопасности которых получено дополнительное подтверждение, важно найти информацию о возможном/ых механизме/ах действия путем использования новейших методов фундаментальных исследований и привлечения имеющихся данных.

Кроме того, фундаментальные исследования могут внести вклад в разработку возможных новых гипотез, возможных новых показаний для имеющихся препаратов, более глубокого понимания гомеотоксикологии и ее принципов, а также в возможную разработку новых препаратов.

## Фундаментальные исследования по препарату Траумель (1)

**Траумель – препарат, регулирующий воспалительный процесс (inflammation regulating drug – IRD)**

**Траумель® способствует уменьшению уровня провоспалительных цитокинов**

- в покоящихся и активированных иммуноцитах, а также
- в покоящихся и активированных эпителиальных клетках ободочной кишки
  
- Траумель® способствует активации первичного и мобильного звена иммунной защиты
- **Доказательства регулирующего воспаления действия препарата Траумель®**



© IAH 2007

47

Porozov, S., Cahalon, L., Weiser, M., Branski, D., Lider, O., Oberbaum, M. Inhibition of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  Secretion from Resting and Activated Human Immunocytes by the Homeopathic Medication Traumeel S; Clinical & Developmental Immunology Vol. 11 (2): 143-149 (2004)

## Фундаментальные исследования по препарату Траумель® (2)

- Результаты эксперимента *in vivo* на крысах, модель воспаления

Лечение (Результаты через 5 часов)	Объем отека (%) (n=14)	Продукция IL-6 (%) (n=4)
Контроль (сол. раствор)	100	100
Траумель	66*	55
Значение <i>p</i>	<0,01	<0,01



© IAH 2007

48

Lussignoli, S., Bertani, S., Metelmann, H., Bellavite, P., Conforti, A. Effect of Traumeel S, a Homeopathic Formulation, on Blood-induced Inflammation in Rats; *Complementary Therapies in Medicine*: 225-230 (1999)

## Фундаментальные исследования по препарату Траумель® (3)



Сокращения:

TNF	Фактор некроза опухоли
IL	Интерлейкин
TGF	Трансформирующий фактор роста
Th-лимфоциты	Хелперный Т-лимфоцит

## Исследования по препарату Траумель в спортивной медицине: выводы

- Положительные результаты по клинической эффективности
- Доказан отличный профиль безопасности
- Программа проведенных и проводящихся фундаментальных исследований механизма действия
  - Позволяет предполагать влияние на иммунологические процессы
  - Широкий спектр ингредиентов указывает на потенциально широкий спектр действий.



## Концепция мозаики доказательств: Выводы (1)

- Подход к концепции «доказательств» не только с одной точки зрения: ни одно из доказательств в отдельности не является достаточно убедительным
- **Мозаика доказательств – это:**
  - Комплексная доказательная база, представляющая больше, чем сумма ее составляющих:  
→ **СИНЕРГИЗМ**
  - Синтез имеющейся информации приносит  
→ **ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ПОЛЬЗУ**



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

51

## Концепция мозаики доказательств: Выводы (2)

- ➔ Научные исследования будут проводиться в четко определенных стратегических рамках и в возрастающей мере в международном масштабе
- ➔ Фундаментальные исследования с целью выяснения механизмов действия и продвижения теории гомотоксикологии
- ➔ Придание большего акцента основательным рандомизированным контролируемым исследованиям



## Концепция мозаики доказательств: Выводы (3)

- Мы будем первой в мире гомеопатической компанией, которая сумеет представить высококачественную, комплексную мозаику доказательств по ключевым понятиям



IAH  
International Academy  
for Homeopathy

© IAH 2007

53

## Пример фундаментальных исследований: Хепель



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

54

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (1)

Проведено следующее исследование *in vitro*:

Исследование *in vitro*

**Хепель® и растительные настойки, входящие в его состав**  
Антиоксидативное, антипролиферативное и биохимическое действия в HepG2-клетках\*

\*Rolf Gebhardt, Arzneimittel-Forschung / Drug Research 53,  
No. 12, 823-830 (2003)



© IAH 2007

55

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (2) – введение (1)

### Окисдательный стресс

- Основной фактор в генезе многих заболеваний человека. Активные кислородные частицы могут нанести вред нуклеиновым кислотам, протеинам и биомембранам

### Ингредиенты растительного происхождения

- Хорошо известные антиоксиданты. Поддержка регенеративных механизмов, ингибирование некоординированного клеточного роста в канцерогенезе
- Доказано взаимодействие с компонентами дезинтоксикационных процессов, к примеру, активация глутатион-зависимой (GSH) конъюгации



© IAH 2007

56

Примеры антиоксидантов растительного происхождения:

Полифенолы, например, в красном вине, сокращают риск атеросклероза.

Силибинин ингибирует рост клеток карциномы простаты человека.

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (3)

### Цель исследования

- Оценка антиоксидантного и антипролиферативного действий препарата Хепель и растительных настоек, входящих в его состав
- Биохимические аспекты биотрансформации
- Эффекты последовательных разведений



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

57

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (4)

Испытания проведены на клеточной линии гепатобластомы человека HepG2

### Перекисное окисление липидов

Испытания *in vitro* (1)

- Инкубация клеток HepG2 с трет-бутил-гидропероксидом (t-BHP) приводит к более интенсивному перекисному окислению липидов, определяемому в количественном отношении посредством измерения малондиальдегида (MDA).
- Уменьшение продукции малондиальдегида после подачи ингредиентов препарата Хепель может показать их антиоксидантный потенциал.



© IAH 2007

58

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (5/1)

Испытания *in vitro* (2)

### Пролиферация клеток

- Определяемая посредством включения радиомеченого [3H]-тимидина в ДНК, ингибирование включения [3H]-тимидина после подачи ингредиентов препарата Хепель может показать их антипролиферативный потенциал

### Активность GSH

- Определение активности глутатион-S-трансферазы (GSH) посредством 1.2-дихлоро-4-нитробензола (DCNB) стимулирование активности GSH после подачи ингредиентов препарата Хепель может показать индуцирование конъюгации DCNB с глутатионом



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

59

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (5/2)

### Цитотоксичность

Испытания *in vitro* (2)

- Определяемая посредством теста МТТ или, альтернативно, посредством теста высвобождения LDH



© IAH 2007

60

МТТ: 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенил тетразолиум бромид

LDH: лактат-дегидрогеназа

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (6)

Результаты исследования -  
цитотоксичность

### Тест МТТ / тест высвобождения LDH

- Ни один из испытуемых ингредиентов или комбинаций ингредиентов препарата Хепель не показал цитотоксического эффекта.
- Дополнительное микроскопическое исследование клеточных культур на морфологические изменения не дало указаний на цитотоксичность



© IAH 2007

61

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (7)

### Результаты исследования – антиоксидантный потенциал (1)

- Уменьшение уровня MDA  
Carduus marianus (*Silybum marianum*) оказался наиболее эффективным ингредиентом
- Хепель и Carduus marianus показали значимую эффективность до концентрации 0,5 раза Д4
- При концентрации выше Д4 степень уменьшения превышала 70%
- Комбинации ингредиентов оказывают аддитивное антиоксидантное воздействие



IAH  
International Academy  
for Hematology

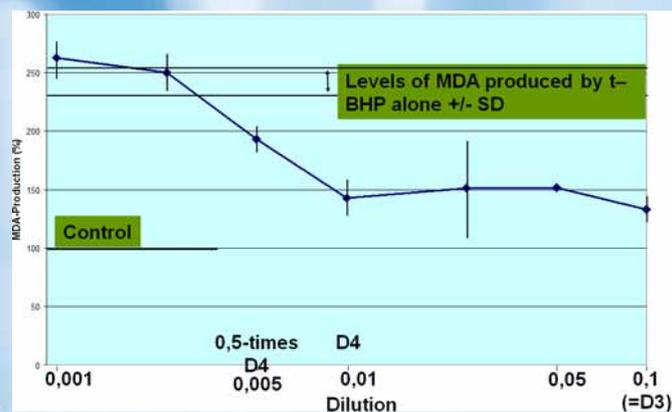
© IAH 2007

62

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (8)

### Результаты исследования – антиоксидантный потенциал (2)

- Эффект разных разведений *Carduus marianus* на продукцию MDA, индуцированную t-BHP



© IAH 2007

63

Легенда.:

MDA-Production (%)      Продукция MDA (%)

Control                      Контроль

Levels of MDA produced by t-BHP alone +/- SD

Уровень MDA, продуцированного одним t-BHP +/- SD

0,5-times D4                      0,5 раза Д4

Dilution                              Разведение

Абсцисса: смешанный линейный и логарифмический масштаб

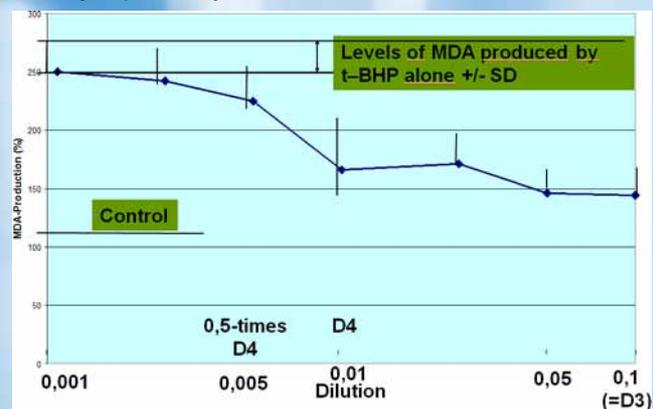
Контроль: фоновый уровень продукции MDA

$P < 0,01$

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (9)

### Результаты испытаний – антиоксидантный потенциал (3)

- Эффект разных разведений *Carduus marianus* на продукцию MDA, индуцированную t-BHP



© IAH 2007

64

Абсцисса: смешанный линейный и логарифмический масштаб

Контроль: фоновый уровень продукции MDA

$P < 0,01$

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (10)

### Результаты испытаний – антипролиферативный потенциал включение [3H]-тимидина

- Colocynthis показал наибольшую эффективность ингибирования.
- Меньшую способность к ингибированию показали Chelidonium, Veratrum, Carduus marianus и Хепель.
- China проявил тенденцию к стимулированию.
- Комбинации дали более высокие значения; однако полученные результаты не отражали совокупность индивидуальных значений.



© IAH 2007

65

Дополнительно определено количество клеток (данные не приведены).  
Результаты сопоставимы с результатами включения [3H]-тимидина.

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (11)

### Результаты испытаний – обобщение (1)

- Антиоксидантное и антипролиферативное действие отдельных растительных настоек и препарата Хепель на клетки HepG2

Материал	Исходная потенция	Уменьшение продукции MDA (% от общего)		Ингибирование включения [3H]-тимидина (% от контроля)	
		Разведение		Разведение	
		1:10	1:20	1:10	1:20
Carduus marianus	Д2	75,7+/-5,3	62,5+/-0,9	5,0+/-2,5	8,8+/-2,4
	Д3	66,6+/-4,8	34,8+/-5,6	7,7+/-3,6	8,5+/-1,8
Colocynthis	Д3	0+/-7,9	0,5+/-7,0	13,5+/-0,5	7,9+/-1,9
Nux moschata	Д3	27,1+/-6,3	9,2+/-4,2	2,5+/-0,7	6,9+/-3,2
China	Д3	53,5+/-9,5	35,7+/-5,2	-12,3+/-8,3	-0,7+/-1,5
Хепель		69,4+/-5,2	67,3+/-4,3	9,9+/-1,3	7,0+/-1,9



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

66

В таблице 2 приведены дополнительные результаты по остальным ингредиентам.

## Хепель: Пример фундаментальных исследований *in vitro* (12)

### Результаты испытаний – обобщение (2)

- Антиоксидантное и антипролиферативное действие отдельных комбинаций растительных настоек на клетки HepG2

Материал	Исходная потенция	Уменьшение продукции MDA (% от общего)		Ингибирование включения [3H]-тимидина (% от контроля)	
		Разведение		Разведение	
		1:10	1:20	1:10	1:20
Антиоксидантные эффекты					
Комбинация 2:					
Card. marianus	ДЗ	96,2+/-3,1	77,8+/-5,6	n.d.	n.d.
Nux moschata	ДЗ				
Антипролиферативные эффекты					
Комбинация 3:					
Veratrum	ДЗ	n.d.	n.d.	22,3+/-4,6	16,9+/-5,2
Colocynthis	ДЗ				



IAH  
International Academy  
for Hematology

© IAH 2007

67

В таблице 3 приведены дополнительные испытываемые комбинации, в состав которых могут войти более двух ингредиентов.

## Примеры фундаментальных исследований: последние публикации

### Оригинальные работы, опубликованные в последнее время

- Microcirculatory effects of a homeopathic preparation in patients with mild vertigo: an intravital microscopic study; Klopp R, Niemer W, Weiser M; Microvascular Research 2005, 69: 10-16
- Antiviral Activity of Engystol®: An in vitro Analysis; Oberbaum M, Glatthaar-Saalmüller B, Stolt P, Weiser M; Journal of Alternative and Complementary Medicine 2005; 11 (5): 855-862
- Effects of the Homeopathic Preparation Engystol on Interferon- $\gamma$  Production by Human T-lymphocytes; Enbergs, H; Immunological Investigations 2006; 35: 19-27



## Примеры клинических исследований: последние публикации (1)

- The Effects of a Complex Homeopathic Medicine Compared with Acetaminophen in the Symptomatic Treatment of Acute Febrile Infections in Children: An Observational Study; Derasse M, Klein P, Weiser M; Explore: The Journal of Science and Healing 2005; 1: 33-39
- Treatment of Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract – Comparison of a Homeopathic Combination Preparation with Xylometazoline; Ammerschläger H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M; Forsch. Komplementärmed. Klass. Naturheilkd 2005; 12: 24-31



© IAH 2007

69

## Примеры клинических исследований: последние публикации (2)

- A homeopathic ointment preparation compared with 1% diclofenac gel for acute symptomatic treatment of tendinopathy; Schneider C, Klein P, Stolt P, Oberbaum M; Explore: The Journal of Science and Healing 2005, 1 (6): 446-452
- Treatment of Vertigo with a Homeopathic Complex Remedy Compared with Usual Treatments; Schneider B, Klein P, Weiser M; Arzneim.-Forsch./Drug Res. 2005; 55 (1): 23-29
- The homeopathic preparation Engystol for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold; an observational study; Schmiedel V, Klein P Explore: The Journal of Science and Healing 2006; 2 (2): 109-114



## Примеры клинических исследований: последние публикации (3)

- Effects of Spascupreel vs hyoscine butylbromide for gastrointestinal cramps in children; Müller-Krampe B, Oberbaum M, Klein P, Weiser M; in press: Pediatrics International 2007; 49 (3)
- The homeopathic anti-arthritic preparation Zeel comp. N: A review of molecular and clinical data. Birnesser H, Stolt P; Explore: The Journal of Science and Healing 2007 (January)



© IAH 2007

71