

# Ефективність та безпека топічної терапії за гострого розтягнення зв'язок гомілковостопного суглоба: багатокентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження TRAUMED

**Гостре розтягнення зв'язок гомілковостопного суглоба (ГРЗГС) є поширеним, інвалідизувальним, клінічно значущим захворюванням, щодо якого по медичну допомогу щороку звертається >1 млн пацієнтів [1]; асоціюється зі значним соціально-економічним тягарем [2]. Майже 16-40% випадків ГРЗГС – спортивна травма, а час одужання є дуже важливим для спортсменів, професіоналів та осіб, котрі готуються до великих змагань. Найпоширенішими (85%) є латеральні (бічні) розтягнення зв'язок гомілковостопного суглоба; особливо часто ушкоджується передня таранно-гомілкова зв'язка – зазвичай унаслідок високошвидкісної інверсії та внутрішньої ротаційної травми [3]; ≈40% розтягнень гомілковостопного суглоба мають ризик хронізації. Характерними ознаками ГРЗГС є біль під час навантаження, нестабільність гомілковостопного суглоба та проблеми з рухливістю [4-6].**

Найпоширеніші методи лікування ГРЗГС (1-й ст. тяжкості: легке ураження; 2-й ст. тяжкості: помірне розтягнення / часткове ушкодження зв'язок) передбачають пероральну чи топічну анальгезію, спокій, лід, компресію, піднесення положення, функціональну підтримку та ініціацію програми фізичного тренування. Незначній кількості пацієнтів із травмою 3-го ст. тяжкості (сильне розтягнення / повний розрив зв'язок), переважно спортсменам, можуть провести хірургічне втручання з метою оптимізації репаративних процесів. Існують відповідні практичні рекомендації.

Пероральні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) зазвичай рекомендуються для лікування травм опорно-рухового апарату (ОРА) через знеболювальну та протизапальну дію [8]. Центральними механізмами їхньої дії є інгібування простагландинів (ПГ) ПГ2, ПГЕ2 та тромбоксану А2 [9]. Застосування пероральних НПЗП асоціюється з виникненням різноманітних побічних ефектів, включаючи шлунково-кишкові, серцево-судинні та ниркові ускладнення [10]; в ≈2% пацієнтів виникають реакції гіперчутливості [11]. Існують також докази того, що цей клас препаратів підвищує ризик трансформації гострого болю в хронічний та може перешкоджати нормальному загоєнню тканин, сприяти шкідливому маскуванню болю, збільшувати ризик повторних травм і хронізації патологічного процесу [12]. Для порівняння: використання топічних НПЗП здається загалом безпечним та ефективним, тому вони широко застосовуються для лікування ГРЗГС, а золотим стандартом терапії вважається гель диклофенаку [13, 14]. Однак недоліком, пов'язаним з усіма представниками групи НПЗП, є екологічний ризик за потрапляння диклофенаку в навколишнє середовище, тобто до водного циклу [15].

Різнманітні способи терапії застосовуються для лікування ГРЗГС. Більшість з них спрямована на механічну стабілізацію суглоба та його захист. Нині основна увага приділяється нівелюванню запалення м'яких тканин при гострих розтягненнях. Парадигма лікування болю повільно змінюється на користь підтримки розрешення запалення в ушкоджених м'яких тканинах, а не на його інгібування за допомогою НПЗП, тому зараз активно досліджується ефективність застосування препаратів, які сприяють розрешенню запалення, як нового методу лікування запального болю;

вже проводяться клінічні випробування [18]. Траумель (Tr14) гель – це відомий натуральний лікарський засіб, який містить 14 компонентів. Він є безрецептурним препаратом, доступним в >50 країнах для лікування запалення та болю, спричинених травмами ОРА [19]. У доклінічних дослідженнях Tr14 продемонстрував прорезорбтивні властивості завдяки модулювальному впливу на прорезорбційні сигнальні шляхи та поведінку різних видів імунних клітин, які беруть участь у відновленні тканин [20, 21]. Це сприяє активації біосинтезу спеціалізованих пророзрешувальних медіаторів, зниженню індексу розрешення запалення та зменшенню його тривалості [22]. Наші дослідження свідчать, що Tr14 відіграє певну роль у модуляції нейтрофільно-макрофагальної осі, яка є центральною частиною механістичної різниці між Tr14 та диклофенаком [21].

Клінічні випробування й обсерваційні дослідження підтвердили безпеку, ефективність та результативність Tr14 у лікуванні розтягнення зв'язок гомілковостопного суглоба (РЗГС), тендінопатії, епікондиліту, остеоартрозу колінного суглоба [1]. Його цінність у гострому періоді потенційно важлива для пацієнтів, які прагнуть швидко відновити оптимальну фізичну форму, для котрих втрата 1-2 днів тренувань може бути фатальною [23]. Час повернення до регулярних занять спортом має дуже велике значення в професійному спорті та Олімпійських іграх. Наприклад, перевага в 1 добу тренувань може вплинути на весь сезон для великого футбольного клубу. Отже, дослідження, які підтримують використання Tr14, зумовили появу рекомендації включити цей препарат до майбутніх протоколів лікування травм ОРА [24]. Найбільш ранні докази ефективності Tr14 у лікуванні РЗГС отримані в рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, опублікованому в 1988 р. [31]. Інше рандомізоване клінічне дослідження, де повідомлялося про ефективність Tr14 у лікуванні травм м'яких тканин, опубліковано декілька пізніше [32]. González de Vega та співавт., автори останнього іспанського рандомізованого багатокентрового дослідження (n=449), продемонстрували, що топічна мазь та гель Tr14 не поступаються за ефективністю 1% гелю диклофенаку в нівелюванні болю і поліпшенні функції суглобів на тлі РЗГС 1-2 ст. тяжкості [23]. Однак у цьому дослідженні взяли участь пе-

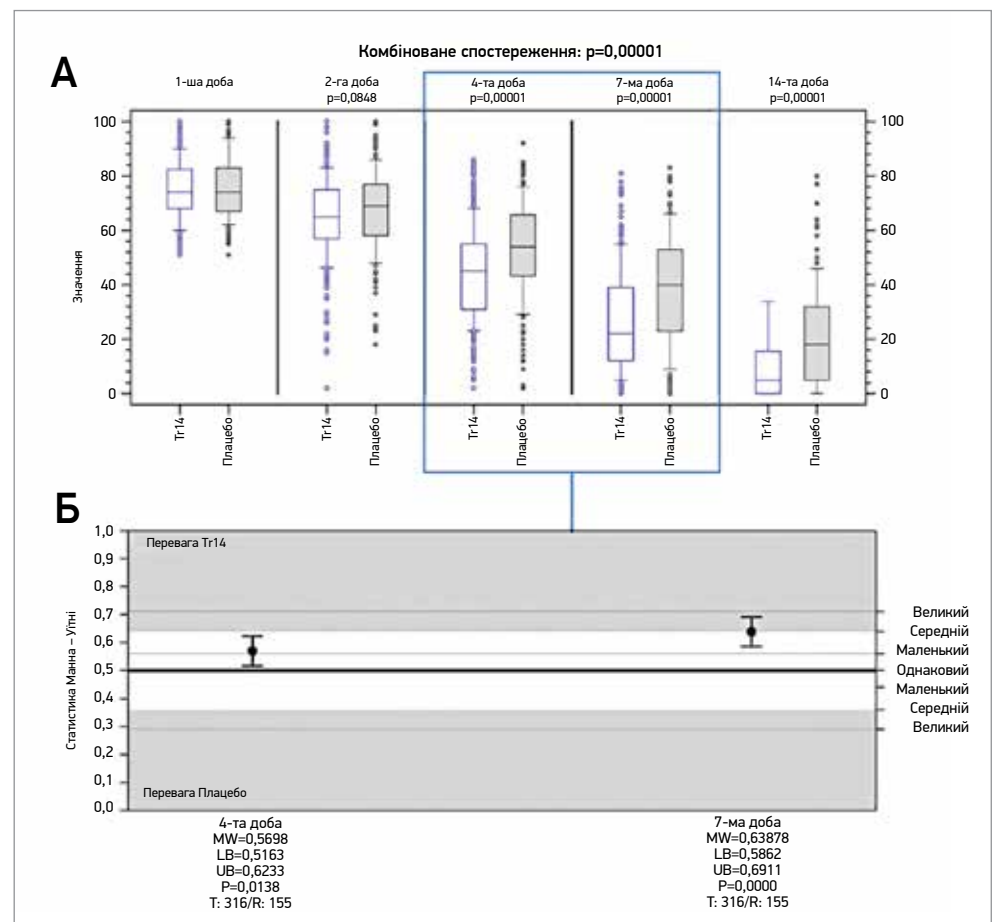


Рис. 1. Первинні результати ефективності: біль при пасивних рухах у групі Tr14 порівняно із плацебо

Примітки: А – абсолютні показники болю за ВАШ (медіана, 10-90 перцентиль, останнє спостереження) для Tr14 порівняно із плацебо (ПА-популяція); В – розмір ефекту для первинних кінцевих точок у вигляді АУС для болю на 4-ту та 7-му добу (двобічний U-критерій ВМУ, ПА-популяція) для Tr14 порівняно із плацебо; LB – нижня межа двобічного ДІ, UB – верхня межа двобічного ДІ, P – р-значення критерію ВМУ, T – валідна кількість осіб у досліджуваній групі, R – валідна кількість осіб у групі порівняння.

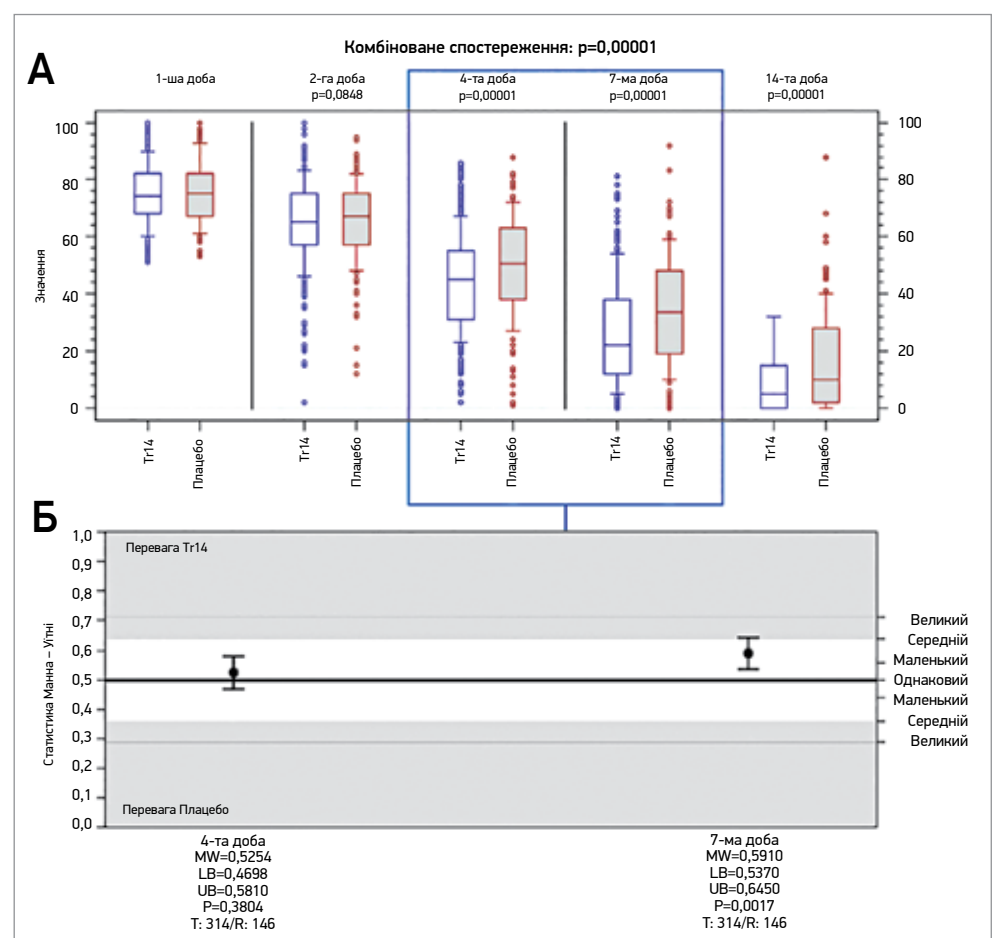


Рис. 2. Первинні результати ефективності: біль при пасивних рухах у групі Tr14 порівняно з диклофенаком

Примітки: А – абсолютні показники болю за ВАШ (медіана, 10-90 перцентиль, останнє спостереження) для Tr14 порівняно з диклофенаком (БПП-популяція); В – розмір ефекту для первинних кінцевих точок у вигляді АУС для болю на 4-ту та 7-му добу (двобічний U-критерій ВМУ, ПА-популяція) для Tr14 порівняно з диклофенаком.

реважно молоді, фізично активні пацієнти (18-40 років), група плацебо була відсутня. Переконливі докази ефективності Tr14 у лікуванні захворювань ОРА наведені в огляді, виконаному van Haselen (2017) [33].

Наукова мета цього дослідження полягає у подоланні вищенаведених обмежень останнього випробування, отриманні переконливих доказів ефективності та безпеки топічного гелю Tr14 у більшій популяції пацієнтів порівняно із плацебо й активним препаратом порівняння з доведеною клінічною ефективністю. Як препарат порівняння обрали диклофенак (1% гель) через велику доказову клінічну базу, яка підтверджує результативність його застосування за гострого м'язово-скелетного болю.

Додаткові цілі включали вивчення динаміки больового синдрому при пасивних рухах та в стані спокою, вплив на повсякденну діяльність, необхідність використання препаратів невідкладної допомоги, безпеку застосування.

## Методологія Дизайн дослідження

Це випробування було багатоцентровим проспективним рандомізованим подвійним сліпим із трьома досліджуваними групами. Аналізували вплив 7-денної топічної терапії (гель Tr14 vs гелю плацебо vs гелю диклофенаку) при ГРЗГС 1-2 ст. тяжкості. Подальше динамічне спостереження тривало ще подальші 7 днів (загальна тривалість дослідження склала 14 днів).

## Учасники дослідження

Основні критерії включення: пацієнти віком  $\geq 18$  років із гострим болісним одностороннім РЗГС 1-2 ст. тяжкості протягом  $\leq 24$  год після отримання травми. До критеріїв виключення належали двобічні ушкодження, ГРЗГС 3 ст. тяжкості, раніше ( $\leq 6$  міс тому) перенесена травма гомілковостопного суглоба. Наявність перелому виключали за допомогою клінічного огляду та рентгенологічного обстеження (за потреби) [37].

## Втручання

Через участь у цьому дослідженні пацієнтів із гострою травмою ( $\leq 24$  год) очікувалося подальше зростання набряку тканин. Із метою зменшення ризику додаткового набряку та посилення болю всім хворим накладали еластичний бинт як стандартну допомогу. За потреби пацієнтам дозволяли продовжувати використовувати бандаж протягом усього дослідження. Також травмованим рекомендували користуватися милицями, застосовувати вагове навантаження в межах переносимості протягом усього випробування, особливо до 4-ї доби включно. Пацієнтів із РЗГС 2 ст. забезпечували напівжорстким знімним бандажем (ортезом) після повторного огляду (із 7-ї доби, за потреби). Використання до трьох елементів першої допомоги (спокій, лід, компресія, піднесене положення) як терапії першої лінії було дозволено до та після включення в дослідження, але застосування всіх чотирьох зазначених елементів забороняли після початку лікування й протягом усього дослідження.

## Досліджувані лікарські засоби (ДЛЗ)

Досліджуваний препарат: гель Tr14 (Traumeel®, виробництво Heel GmbH, Баден-Баден, Німеччина), який являє собою комбінацію 14 інгредієнтів, переважно рослинних етанолних екстрактів. 3 г препарату наносили шляхом легкого втирання на уражену ділянку гомілковостопного суглоба 3 р/добу протягом 7 днів. 3 г гелю плацебо чи 3 г референтного препарату (1% гель диклофенаку; Neumann Pharma GmbH, Нюрнберг, Німеччина) наносили шляхом легкого втирання на уражену ділянку гомілковостопного суглоба 3 р/добу впродовж 7 днів. Препарати невідкладної допомоги: за потреби був дозволений прийом таблеток парацетамолу (500 мг), щонайбільше – 4 таблетки/добу (2000 мг/добу) протягом усього періоду дослідження. Застосування інших знеболювальних препаратів забороняли. Використання зазначених препаратів реєстрували в електронному щоденнику.

## Кінцеві результати

Оцінку болю здійснювали за допомогою 100-міліметрової візуально-аналогової шкали (ВАШ), де «0» – відсутність болю, «100» – найсильніший біль, який лише можна уявити. Ефективність визначали у вигляді змін розрахованої площі під кривою (AUC) від початкового рівня до певних контрольних точок.

Первинною кінцевою точкою ефективності вважали зміни шкали ВАШ з оцінки болю при пасивних рухах, які розраховували як AUC від 1-ї до 4-ї доби, а також 7-ї доби лікування.

Початкова первинна мета дослідження полягала в доведенні переваги (кращого знеболювального ефекту) гелю Tr14 порівняно з гелем плацебо за показником AUC при пасивних рухах на 4-ту добу лікування, додаткова мета – підтверджені зіставності Tr14 з диклофенаком. Як визначено в протоколі, перевагу та гіпотезу щодо зіставності визначали за допомогою підтверджувального аналізу в незалежному порядку з тестом на перевагу на 4-ту добу лікування як гіпотезу № 1 (первинна мета ефективності).

Вторинними кінцевими точками були динаміка значень шкали ВАШ з оцінки болю при пасивних рухах та в стані спокою в контрольних точках порівняно з початковими значеннями, розрахована як AUC; абсолютні й відсоткові значення змін; час до 50% покращення значень ВАШ з оцінки болю при пасивних рухах та в стані спокою, вимірюваний у днях, який розраховували під час кожного контрольного візиту з використанням відсотка змін від початкових значень, зафіксованих протягом 1-ї доби.

## Результати

До випробування залучили 809 пацієнтів із ГРЗГС 1-2 ст. тяжкості в період із 26 лютого 2018 по 18 листопада 2020 р. (пізніше виключено 184 осіб через виявлення критеріїв виключення). У випробуванні взяли участь 28 німецьких травматологічних центрів, відділень невідкладної допомоги, центрів спортивної медицини та кабінетів лікарів загальної практики.

Всі рандомізовані пацієнти отримали щонайменше одну дозу ДЛЗ. Не було жодних винятків із безпеки, тобто обсяг популяції, у якій аналізували безпеку терапії, повністю відповідав розміру рандомізованої популяції (n=625). 3 пацієнтів виключили з популяції (n=2), у якій досліджували безпеку, через відсутність даних динамічного спостереження. Отже, популяція повного аналізу (ПА-популяція), в якій аналізували безпеку, склала 622 пацієнти: 316 осіб у групі гелю Tr14 (2 пацієнти виключені), 151 хворий у групі гелю диклофенаку (5 осіб виключені) та 155 пацієнтів у групі гелю плацебо. Що стосується вибірки пацієнтів, які завершили дослідження без порушення протоколу (БПП-популяція; n=615): 7 (1,13%) пацієнтів виключені з ПА-популяції (гель Tr14: 2/316, диклофенак гель: 5/151, гель плацебо: 0/155). Основними причинами порушення протоколу дослідження стали передчасна відміна лікування (n=2), низький (<80%) комплаєнс на 4-ту та/або 7-му добу терапії (n=2), відмова від контрольного візиту (n=2), порушення правил включення (n=1). Зазначені відхилення від протоколу були мінімальними та не мали значущого впливу на результати популяційного аналізу.

## Порівняння початкових даних

Сформовані групи були зіставними за демографічно-анамнестичними критеріями, підтримувальною терапією, ступенем тяжкості, часом від моменту отримання травми та критеріями ефективності.

## Первинні показники ефективності: від початкових даних до 4-ї та 7-ї доби (завершення терапії)

Первинні показники ефективності в цьому дослідженні визначали у вигляді AUC для болю при пасивних рухах за змінами ВАШ (від початкових значень до відповідних показників на 4-ту та 7-му добу)

в поєднанні з дослідженням переваги над плацебо та доведенням неменшої ефективності порівняно з гелем диклофенаку.

**Гіпотеза 1: Tr14 проти плацебо, 4-та доба, аналіз доведення переваги (ПА-популяція):** через 4 доби лікування Tr14 достовірно краще зменшував біль порівняно із плацебо. Медіани (min-max) абсолютних значень ВАШ на 4-ту добу становили 45,0 (2,0-86,0) та 54,0 (2,0-92,0) (рис. 1A); медіана показників AUC склала 187,88 (51,46-370,73) і 200,75 (86,08-374,43) для Tr14 й плацебо відповідно. Міжгрупова різниця визнана статистично значущою в підтверджувальному аналізі (PANCOVA=0,0205, двобічний; скоригована середня різниця (сСР)=10,2; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,4-19,1; ПА-популяція) та в непараметричному аналізі чутливості (критерій Вілкоксона – Манна – Уїтні (МУ) = 0,0138, двобічний; критерій Манна – Уїтні (МУ) = 0,5698; 95% ДІ 0,5163-0,6233, рис. 1B).

**Гіпотеза 2: Tr14 проти диклофенаку, 4-та доба, аналіз неменшої ефективності (БПП-популяція):** Tr14 не поступався диклофенаку в зменшенні болю на 4-ту добу терапії. Медіани (min-max) абсолютних значень ВАШ на 4-ту добу становили 45,5 (2,0-86,0) та 50,0 (1,0-88,0) (рис. 2A), медіана AUC склала 187,50 (51,46-370,73) і 197,19 (76,74-366,54) для Tr14 й диклофенаку відповідно. Неменша ефективність доведена в підтверджувальному аналізі за допомогою методу ДІ (заздалегідь межа неменшої ефективності визначена як -25; сСР=3,1; 95% ДІ від -6,0 до 12,2; БПП-популяція), а також у непараметричному аналізі чутливості (межа неменшої ефективності МУ = 0,4070; МУ = 0,5254; 95% ДІ 0,4698-0,5810, дослідження відмінності RBMU = 0,3804, рис. 2B).

**Гіпотеза 3: Tr14 проти плацебо, 7-ма доба, аналіз доведення переваги (ПА-популяція):** Tr14 достовірно ефективніше за плацебо зменшував біль через 7 днів терапії. Медіани (min-max) абсолютних значень ВАШ на 7-му добу становили 22,0 (0,0-81,0) та 40,0 (0,0-83,0), а середні значення AUC склали 294,14 (63,46-592,47) і 353,42 (101,28-620,07) для Tr14 й плацебо відповідно. Міжгрупова різниця знову була статистично значущою (PANCOVA<0,0001, двобічний; сСР 43,5; 95% ДІ 25,8-61,2; ПА-популяція), ці дані підтверджують результати непараметричного аналізу чутливості (RBMU<0,0001, двобічний; МУ 0,6387; 95% ДІ 0,5862-0,6911).

**Гіпотеза 4: Tr14 проти диклофенаку, 7-ма доба, аналіз неменшої ефективності (БПП-популяція):** Tr14 не лише не поступався, а й перевершував диклофенак у зменшенні болю через 7 днів. Медіани (min-max) абсолютних значень ВАШ на 7-му добу становили 22,0 (0,0-81,0) та 33,5 (0,0-92,0), а медіана показників AUC склала 293,85

(63,46-592,47) та 327,93 (94,76-637,79) для Tr14 і диклофенаку відповідно. Неменша ефективність доведена в підтверджувальному аналізі (заздалегідь межа неменшої ефективності визначена як -25; сСР=25,9; 95% ДІ 7,9-43,8; БПП-популяція), а також у непараметричному аналізі чутливості (асоційована межа неменшої ефективності МУ = 0,4070; МУ = 0,5910; 95% ДІ 0,5370-0,6450, тест на відмінність RBMU = 0,0017).

## Вторинні результати ефективності Біль при пасивних рухах

Гель Tr14 значно покращив абсолютні значення ВАШ під час дослідження порівняно з обома препаратами: гелем плацебо (комбінований непараметричний аналіз повторних вимірювань  $p<0,0001$ ) та гелем диклофенаку (комбінований непараметричний аналіз повторних вимірювань  $p=0,0059$ ), за винятком 2-го дня.

Аналіз відсоткових змін початкових значень показав, що порівняно із плацебо зменшення болю за ВАШ на тлі застосування Tr14 було стабільно значущим протягом усіх контрольних візитів, включаючи 2-гу добу, з малими та великими розмірами ефекту (2-й день: медіана Tr14/плацебо -11,11/-6,49; МУ = 0,56, 95% ДІ 0,51-0,62, RBMU = 0,02; 4-й день: медіана -39,32/-25,93; МУ = 0,65, 95% ДІ 0,60-0,71, RBMU<0,0001; 7-й день: медіана -68,28/-45,68; МУ = 0,67, 95% ДІ 0,62-0,72, RBMU<0,0001; 14-та доба: медіана -93,17/-77,27; МУ = 0,69, 95% ДІ 0,64-0,74, RBMU<0,0001).

## Клінічна значущість первинних результатів – post-hoc-аналіз

Основна мета цього дослідження – підтвердження ефективності топічного лікування Tr14 шляхом тестування на його переваги над плацебо; зазначена мета була досягнута. Для оцінки можливої клінічної значущості отриманих результатів проведений post-hoc-аналіз із застосуванням альтернативних критеріїв релевантності, наведених у настанові ЕМА з лікування болю [43]: «30 або 50% зниження інтенсивності болю порівняно з початковим рівнем». Результати представлено у вигляді різниці показників порівняння Tr14 із плацебо. Під час контрольних візитів та оцінки первинних кінцевих даних (4-та і 7-ма доба) зазначені відмінності були статистично достовірними ( $p<0,0001$ ), що свідчить про клінічно значущі ефекти.

Порівняно з гелем диклофенаку, гель Tr14 продемонстрував статистично достовірне зменшення болю (на 50%) від початкового рівня (4-та доба: різниця показників 0,11; 95% ДІ 0,02-0,20),  $p<0,01$ ; 7-ма доба: різниця показників 0,20; 95% ДІ 0,11-0,30;  $p<0,0001$ ).

## ВИСНОВКИ

**Гель Tr14 – ефективний препарат для раннього лікування ГРЗГС із хорошою переносимістю. В цьому дослідженні вивчали два первинні результати (ВАШ, AUC на 4-ту і 7-му добу), а також проводили два первинні порівняння (перевага Tr14 над плацебо та неменша ефективність Tr14 порівняно з диклофенаком), що дозволило висунути чотири апріорні гіпотези. Всі вони були підтверджені. Контролювання болю за допомогою застосування Tr14 перевищувало ефективність плацебо на 4-ту і 7-му добу; Tr14 не поступався диклофенаку на 4-ту добу та перевершував диклофенак на 7-му добу. Tr14 також перевершував диклофенак і плацебо на 14-ту добу. Непараметричний аналіз чутливості показав, що Tr14 перевершував диклофенак на 4-ту добу. Час досягнення зменшення болю (на 50%) виявився достовірно меншим у групі Tr14 порівняно із плацебо та диклофенаком. Побічні ефекти були рідкісними та легкими в усіх групах. Незважаючи на необхідність подальших досліджень щодо оптимального дозування, тривалості застосування, вивчення довгострокових ефектів топічного застосування гелю Tr14, вже зараз можна вважати раннє використання Tr14 у хворих із ГРЗГС 1-2 ст. безпечним й ефективним.**

Gerdesmeyer L. et al. Topical Treatment Is Effective and Safe for Acute Ankle Sprains: The Multi-Center Double-Blind Randomized Placebo-Controlled TRAUMED Trial. J Clin Med. 2024. doi: 10.3390/jcm13030841.

Переклала з англ. **Тетяна Можина**