

Investigación en Heel



-Heel

Healthcare designed by nature

Investigación clínica

El núcleo de nuestro programa de investigación

Los programas de investigación clínica de Heel utilizan el modelo de la medicina basada en la evidencia. El equipo de investigación diseña y realiza ensayos clínicos aleatorios, controlados y ciego que cumplen todas las normas éticas y científicas. Cada estudio se diseña a conciencia y se describe detalladamente. Asimismo, se seleccionan resultados validados para asegurar la consistencia

del estudio y generar nuevas evidencias valiosas.

En el diseño del estudio y la interpretación de los resultados, Heel cuenta con la participación de expertos médicos y científicos independientes.

Los estudios clínicos de Heel siguen estrictamente las normas comunes adoptadas en la investigación financiada por la industria.

NORMAS COMUNES PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Guía de Buena Práctica Clínica (BPC) del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH)
- Declaración de Helsinki publicada por la Asociación Médica Mundial
- Buenas Prácticas de Farmacovigilancia / Laboratorio / Fabricación / Distribución (BPF / BPL / BPF / BPD)
- Directrices éticas internacionales para investigaciones biomédicas en humanos, publicadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)

Eficacia y seguridad

En diferentes áreas terapéuticas

Trastornos musculoesqueléticos

El Estudio Traumeel® en el Esguince Agudo de Tobillo (TAASS) ha revelado que la aplicación tópica de Traumeel® es igual de eficaz que el gel de diclofenaco para reducir el dolor leve a moderado después de la lesión y mejorar la movilidad del tobillo.¹

En el estudio sobre el tratamiento de la artrosis de la rodilla con Zeel® y Traumeel® (MOZArT, por sus siglas en inglés), la coadministración de inyecciones intraarticulares de Traumeel® y Zeel T® presentó una mayor eficacia que las inyecciones de solución salina a la hora de reducir el dolor moderado a intenso de la rodilla afectada. La magnitud del efecto fue comparable a la de los tratamientos estándar, como los hialuronatos intraarticulares, los corticoesteroides intraarticulares o el diclofenaco oral.²

Vértigo

Un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado ha demostrado que Vertigoheel® es igual

de eficaz que la betahistina a la hora de reducir la frecuencia, duración e intensidad de las crisis de vértigo.³

En otro estudio aleatorizado, doble ciego, comparado, Vertigoheel® fue igual de eficaz que *Ginkgo biloba* a la hora de reducir la frecuencia, duración e intensidad de las crisis de vértigo en pacientes mayores de 60 años.⁴

Condiciones experimentales de estrés

En un escenario de estrés agudo, un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en sujetos sanos [voluntarios] (NEUPRO), Neurexan® redujo los biomarcadores del estrés, como el cortisol salival y la adrenalina plasmática.⁵

El estudio NEURIM (*Neuronal Correlates of Neurexan® Action in Mildly to Moderately Stressed Proband Predicted by Functional Magnetic Resonance Imaging*, Correlaciones neuronales de la acción del Neurexan® en sujetos con estrés leve a moderado previsto por resonancia magnética

funcional), un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos cruzados, investigó los efectos de Neurexan® sobre la actividad cerebral. Demostró que Neurexan® reducía la activación cerebral inducida por el estrés en regiones importantes para el procesamiento del estrés social.⁶

APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los medicamentos de Heel, como Traumeel®, se incluyeron en la recomendación del consenso español para el tratamiento de desgarros musculares en el deporte.^{7,8} Traumeel® también está incluido en la lista de medicamentos permitidos por Agencia Nacional Antidopaje (NADA) alemana.⁹ Vertigoheel® redujo los síntomas del vértigo en la misma medida que los tratamientos estándar y se incluyó en las directrices alemanas DEGAM para el tratamiento del vértigo agudo destinadas a médicos generales.¹⁰



"Los resultados del estudio MOZArT son de particular interés, ya que los tratamientos existentes, como los AINE, no siempre proporcionan a los pacientes alivio del dolor y, además, pueden entrañar riesgos de tolerabilidad."

Congreso de la EULAR 2015, Roma. Dr. Carlos Lozada, Departamento de reumatología, Facultad de medicina Miller de la Universidad de Miami / Centro Médico Jackson Memorial, Miami, FL, EE.UU. El estudio MOZArT: Un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con solución salina sobre la eficacia y la seguridad de la coadministración de inyecciones intraarticulares de Traumeel® y Zeel® para el tratamiento de la artrosis dolorosa de la rodilla.

Traumeel® es igual de eficaz que el diclofenaco en el tratamiento del esguince agudo de tobillo¹



Título completo

Estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de la eficacia de Traumeel® S (pomada y gel) en términos de dolor y función, comparada con un AINE tópico en atletas con esguince agudo de tobillo (TAASS: Estudio Traumeel® sobre el esguince agudo de tobillo)



Objetivo

Investigar si en el tratamiento del esguince agudo de tobillo Traumeel® (pomada y gel) es menos eficaz que diclofenaco gel al 1 %



Participantes

Se incluyeron 449 hombres y mujeres físicamente activos (edad de 18 a 40 años), procedentes de 15 centros de estudio, que habían sufrido un esguince de tobillo en las 24 horas anteriores y acusaban dolor moderado a intenso



Diseño

Estudio de no inferioridad multicéntrico, ciego, aleatorizado y controlado

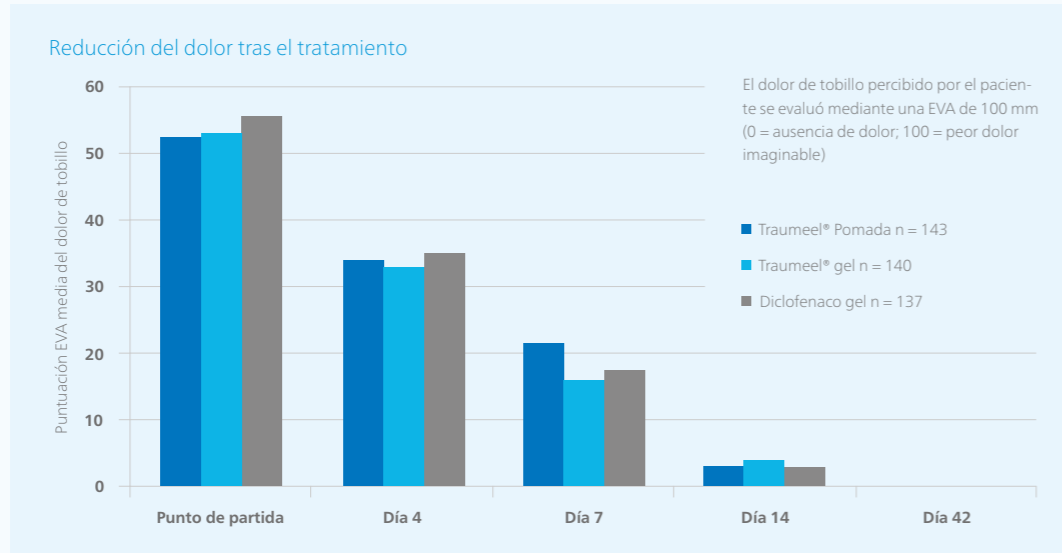
TRATAMIENTOS



Traumeel®
(pomada y gel)



Diclofenaco gel al 1 %



- Traumeel® pomada y gel fue igual de eficaz que diclofenaco gel al 1 % en términos de reducción del dolor, mejora de la función física, reducción de la hinchazón y tiempo transcurrido hasta recobrar la función normal en sujetos con esguince de tobillo.
- El día 7 los pacientes notificaron una reducción del dolor superior al 60 %.
- Los descensos en la puntuación EVA fueron superiores al 93 % el día 14, y todos los pacientes dijeron experimentar un alivio total del dolor (100 %) a las 6 semanas.
- Traumeel® pomada y gel fueron seguros y se toleraron bien.

González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):979-989. doi:10.1111/ijcp.12219

Traumeel® y Zeel T® para el tratamiento dolor de rodilla por artrosis: El estudio MOZArT²



Título completo

Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado para evaluar la eficacia y la seguridad de la coadministración de inyecciones intraarticulares de Traumeel® / Zeel® frente al placebo en pacientes con dolor moderado a intenso causado por artrosis de la rodilla (MOZArT: Tratamiento de la artrosis de la rodilla con inyecciones de Zeel® y Traumeel®)



Objetivo

Evaluar los cambios en el dolor de rodilla desde la situación inicial hasta el final del estudio



Participantes

Se incluyeron 232 pacientes con dolor moderado a intenso asociado a artrosis de la rodilla, procedentes de 24 centros de estudio



Diseño

Estudio clínico prospectivo, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo (solución salina) y aleatorizado

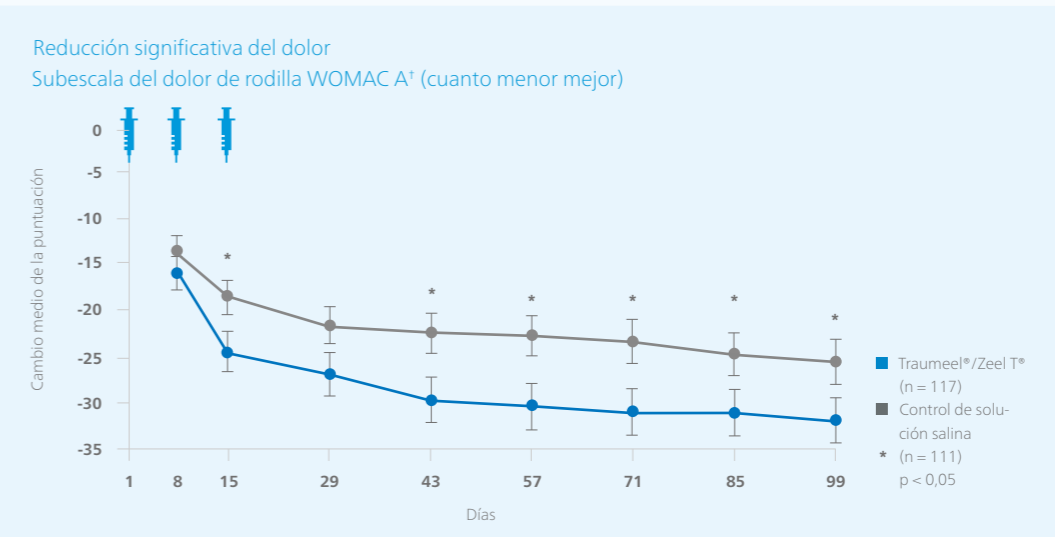
TRATAMIENTOS



Traumeel®
Zeel T®



Control de solución salina
como placebo



- El tratamiento concomitante de Traumeel® y Zeel T® proporcionó un alivio del dolor estadísticamente significativo^{**} y clínicamente relevante los días 15 a 99, frente al control de solución salina.
- El perfil de seguridad no mostró acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento.
- Los resultados de este estudio respaldan la consideración de Traumeel® y Zeel T® como enfoque terapéutico para pacientes con artrosis de la rodilla que no responden a los tratamientos estándar para el dolor, o que corren peligro debido a comorbilidades o acontecimientos adversos.

¹Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

^{**}Excepto el día 29

Lozada CJ, del Rio E, Reitberg DP, Smith RA, Kahn CB, Moskowitz RW. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZArT trial. *Eur J Integr Med.* 2017;13(July):54-63. doi:10.1016/j.eujim.2017.07.005

Neurexan® reduce las reacciones de estrés agudo, al disminuir la respuesta neuroendocrina⁵



Título completo

Perfil de eficacia de Neurexan® en un entorno experimental de estrés agudo – Estudio clínico exploratorio, doble ciego, en sujetos sanos (NEUPRO: NEUrexan® PRObands, voluntarios NEUrexan®)



Diseño

Estudio exploratorio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo



Objetivo

Investigar la eficacia de Neurexan® en las respuestas psicológicas y neuroendocrinas a una situación de estrés agudo



Participantes

Se incluyeron 66 voluntarios sanos que se expusieron a un estrés psicológico agudo (Prueba de Estrés Social de Trier [TSST]), procedentes de 2 centros de estudio

TRATAMIENTOS

antes del inicio real del estresante



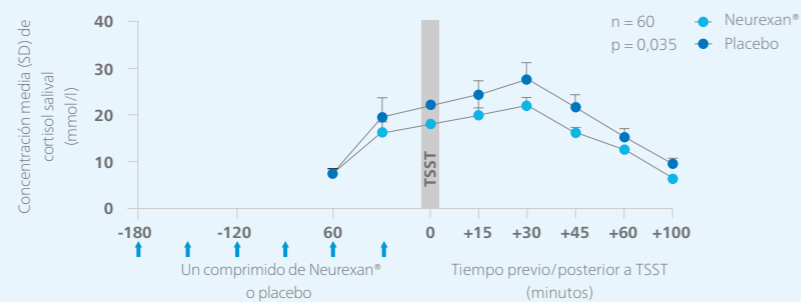
Neurexan®



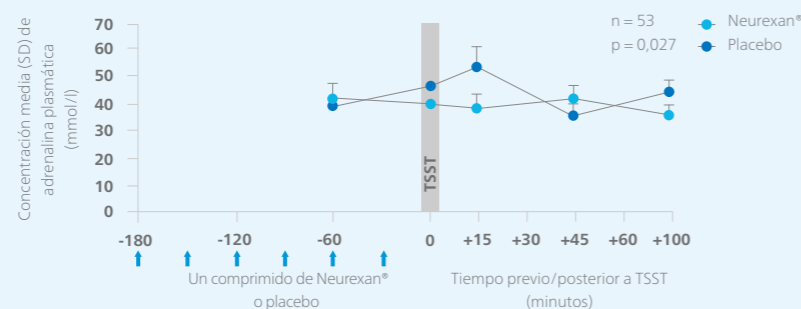
Placebo

Reducción de los biomarcadores del estrés tras el tratamiento

Niveles de cortisol salival en respuesta al estrés agudo



Niveles de adrenalina plasmática en respuesta al estrés agudo



- En comparación con el placebo, Neurexan® redujo significativamente el aumento inducido por el estrés de un biomarcador del estrés, el cortisol salival.
- En comparación con el placebo, Neurexan® mostró una tendencia a reducir el aumento inducido por el estrés del cortisol plasmático.
- En comparación con el placebo, Neurexan® redujo significativamente el aumento inducido por el estrés de un mediador del estrés, el cortisol salival.
- En el contexto del estudio, Neurexan® resultó ser seguro.

Doering BK, Wegner A, Hadamitzky M, Engler H, Rief W, Schedlowski M. Effects of Neurexan® in an experimental acute stress setting – An explorative double-blind study in healthy volunteers. *Life Sci.* 2016;146:139-147. doi:10.1016/j.lfs.2015.12.058

La RMf reveló una reducción de la activación del complejo amigdaliano inducida por el estrés tras la administración de Neurexan®, en comparación con el placebo, en sujetos con estrés leve a moderado – un estudio aleatorizado de grupos cruzados⁶



Título completo

Correlaciones neuronales de la acción de Neurexan® en sujetos con estrés leve a moderado - Estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de grupos cruzados del modo de acción y la predicción de la respuesta mediante resonancia magnética funcional (RMf)



Diseño

Estudio exploratorio, monocéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos cruzados de dos períodos



Objetivo

Comparar el efecto sobre la función cerebral de Neurexan® con el del placebo en sujetos sometidos a una situación de estrés emocional



Participantes

Se incluyeron 40 varones sanos con estrés leve a moderado, de edades comprendidas entre 31 y 59 años, procedentes de 1 centro de estudio

TRATAMIENTOS

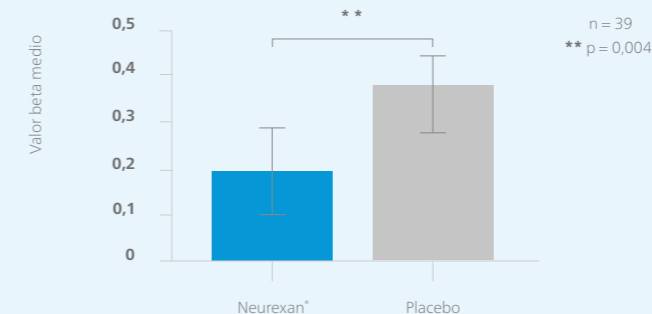


Neurexan®



Placebo

Reducción de la activación del complejo amigdaliano tras la exposición a estrés emocional con Neurexan®



- El diagrama de barras de los valores beta medios[†] mostró que la activación diferencial del complejo amigdaliano se reducía significativamente en el grupo de Neurexan®.
- Neurexan® redujo la respuesta cerebral a los estímulos emocionales negativos en el complejo amigdaliano, una región cerebral importante para el control del estrés y la ansiedad.
- Neurexan® repercutió en múltiples regiones cerebrales, lo que corrobora su efecto multifocal.
- Neurexan® presentó un inicio de acción rápido, de 40-60 minutos, y un buen perfil de seguridad.

[†]Valores beta = medida estadística del grado de influencia de cada variable predictiva en la variable criterio.

Herrmann L, Vicheva P, Kasties V, et al. fMRI Revealed Reduced Amygdala Activation after Nx4 in Mildly to Moderately Stressed Healthy Volunteers in a Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):3802. doi:10.1038/s41598-020-60392-w

Vertigoheel® igual de eficaz que la betahistina en el tratamiento del vértigo³



Título completo

Tratamiento homeopático del vértigo frente al tratamiento convencional: estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado



Objetivo

Comparar la eficacia y seguridad de Vertigoheel® frente al tratamiento convencional con betahistina en el tratamiento del vértigo



Participantes

Se incluyeron 119 pacientes con vértigo agudo o crónico que habían sufrido al menos tres crisis de mareo la semana previa al tratamiento, procedentes de 15 centros de estudio



Diseño

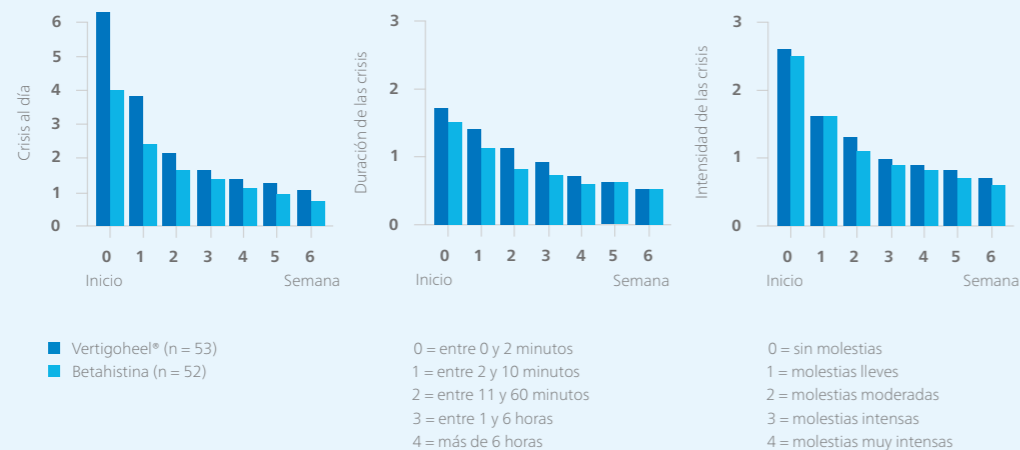
Doble ciego, aleatorizado, con comparador activo

TRATAMIENTOS

 Vertigoheel®

 Betahistina

Frecuencia, duración e intensidad medias de los episodios de vértigo, evaluadas durante 6 semanas de tratamiento con Vertigoheel® o betahistina



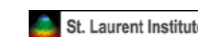
- Durante el tratamiento de 6 semanas, se redujeron la frecuencia, la duración y la intensidad de las crisis de vértigo en ambos grupos de tratamiento.
- Ambos medicamentos fueron igualmente eficaces: el número de crisis de vértigo diarias disminuyó en un promedio de 6,3 a 1 con Vertigoheel® y de 4 a 0,7 con betahistina.
- A lo largo del período de tratamiento de 6 semanas, la calidad de vida también mejoró continuamente en más del 70 % de los pacientes de ambos grupos.
- Para más del 90 % de los pacientes tratados, la tolerancia de ambos medicamentos fue entre "buena" y "excelente".

Weiser M, Strösser W, Klein P. Homeopathic vs Conventional Treatment of Vertigo. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1998;124(8):879. doi:10.1001/archotol.124.8.879

Investigación en una red global



charles river



Investigación preclínica

Mecanismo de acción: Efectos biológicos

Los efectos biológicos de los medicamentos de Heel se demuestran en numerosos estudios preclínicos mediante plataformas tecnológicas estándar, incluidos múltiples tipos de ensayos de cultivo celular, así como estudios en modelos animales y humanos.

Además, los productos de Heel se han investigado mediante tecnologías de secuenciación vanguardistas que permiten obtener información sobre sus propiedades biológicas desde el punto de vista de la biología de sistemas.

Varios laboratorios de investigación independientes de toda Europa y de los Estados Unidos que utilizan estos modernos métodos de laboratorio notificaron resultados importantes.

Los medicamentos de Heel son combinaciones multicomponente de ingredientes naturales en bajas concentraciones, diseñadas para un abordaje multifocal; por lo tanto, sus modos de acción son mucho más amplios que los de los fármacos sintéticos. Las tecnologías modernas, como la "ómica", en particular la transcriptómica, son ideales para investigar la acción de los fármacos multicomponente y multifocales.

Evidencias sobre Traumeel®

Revisado por Schneider (2011)¹¹, Cesnulevicius (2011)¹² y van Haselen (2017)¹³.

Traumeel® ha demostrado tener un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador importante en cultivos de sangre y de células intestinales humanas, que intervienen en la respuesta inmunitaria y la inflamación. Traumeel® reguló la inflamación reduciendo la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α e IL-8) y favoreciendo la liberación de mediadores antiinflamatorios (TGF- β).

En modelos de inflamación animales, Traumeel® redujo significativamente la inflamación local y la tumefacción inducida por la inflamación. Asimismo, redujo la producción de la citocina proinflamatoria IL-6. También ha demostrado tener un efecto antioxidante similar al de la vitamina E. Los últimos estudios han demostrado que Traumeel® cambiaba significativamente la expresión génica en los tejidos lesionados y favorecía la remisión de la inflamación. Estos resultados son congruentes con la evidencia clínica de que el tratamiento con Traumeel® mejora la recuperación de varios tipos de lesiones musculoesqueléticas, incluidos el dolor y la tumefacción asociados.

Evidencias sobre Vertigoheel®

Estudio preclínico medidor del efecto vasorrelajante – Heinle et al. (2010)¹⁴, microscopía intravital en pacientes con vértigo leve – Klopp et al. (2005)¹⁵, y metanálisis de estudios clínicos – Schneider et al. (2005)¹⁶

Vertigoheel® ha demostrado tener un efecto significativo de vasodilatación, al modular las enzimas fundamentales que intervienen en la actividad muscular lisa de la pared vascular. La microscopía intravital de los microvasos sanguíneos de la piel de los pacientes con vértigo leve demostró que Vertigoheel® también puede mejorar la microcirculación a través de distintos mecanismos. Estos efectos en los vasos sanguíneos pueden explicar, al menos en parte, los resultados clínicos positivos en pacientes con diferentes tipos de vértigo.

Evidencias sobre Neurexan®

Estudios en cerebros de animales y humanos mediante EEG (electroencefalograma) – Dimpfel et al. (2012, 2019)^{17,18}, y RMf (resonancia magnética funcional) – Herrmann et al. (2020)⁶.

Una dosis única de Neurexan® puede alterar notablemente las características de las ondas del EEG de distintas áreas cerebrales de los animales, incluidas las ondas δ , θ y $\alpha 2$. Estos datos respaldan el efecto calmante de Neurexan® en general. En los humanos, Neurexan® redujo significativamente el aumento de las ondas $\beta 2$ cerebrales, que se asocian a la ansiedad inducida por el estrés. Estudios más recientes de RMf en voluntarios sanos han demostrado que Neurexan® reduce la actividad cerebral en regiones asociadas a la respuesta al estrés, tanto en reposo como durante la realización de una tarea.



CONCLUSIÓN

Los medicamentos multicomponente y multifocales se han investigado en numerosos estudios con plataformas tecnológicas internacionalmente estandarizadas, con el fin de demostrar su efecto biológico. En particular, se han utilizado estudios transcriptómicos para investigar este tipo de medicamentos, con una mayor visibilidad de su complejo modo de acción. Además, muchos de los productos han demostrado su eficacia en ensayos clínicos, lo que avala el modo de acción observado.

Análisis de expresión génica de los efectos de Traumeel® en la inflamación¹⁹



Título completo

Análisis del transcriptoma mediante secuenciación profunda en la curación de heridas murinas: Efectos de un tratamiento multicomponente, multifocal con un producto natural-Tr14



Modelo experimental

Modelo de ratón de cicatrización de heridas por abrasión dérmica de espesor parcial



Objetivo

Caracterizar los cambios en la expresión génica, resultantes del tratamiento con Traumeel®, durante la inflamación



Método

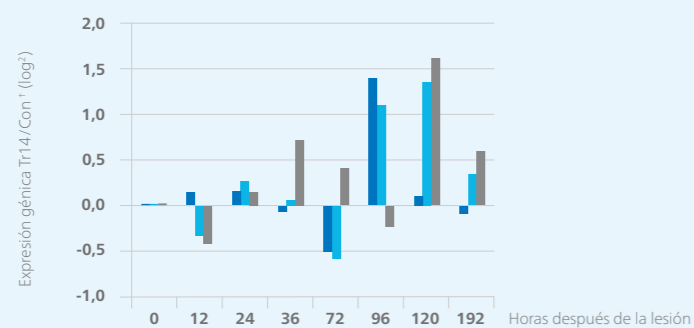
Análisis del transcriptoma por medio de la secuenciación de moléculas únicas

TRATAMIENTOS

Traumeel®

Control de solución salina y placebo tópico

Cambios de la expresión génica durante la cicatrización de la herida



Valores P	12	24	36	72	96	120	192
Músculo	0,019	ns	0,016	0,035	0,0014	ns	0,049
Lesión	0,0001	0,002	ns	0,0015	0,0053	0,0053	0,0075
Citocina	0,028	ns	0,043	ns	ns	0,0051	ns

Categorías de ontología génica:

- Contracción muscular
- Respuesta a la lesión
- Respuesta al estímulo de citocinas

- Durante la cicatrización de la herida, Traumeel® produjo cambios biológicamente significativos en la expresión génica, incluyendo vías bien conocidas, como la TGF-β, la señalización por medio de citocinas, la inflamación, la contracción de la herida, el colágeno y las enzimas de la matriz extracelular.
- El tratamiento con Traumeel® refleja dos tipos generales de cambios: (1) cambios en la expresión génica de las células del tejido lesionado y (2) penetración de nuevos tipos de células en la zona lesionada.
- Estas señales pueden indicar efectos sobre los fibroblastos residentes y las células inmunes infiltradas. Coinciden con los efectos conocidos de Traumeel® sobre la inflamación y el dolor.
- Traumeel® reguló de forma consecuente la expresión génica relacionada con la diferenciación y la movilidad celular, lo que sugiere un efecto sobre el estado celular en el microambiente de la herida, con un aumento potencial de la capacidad de reparación.

† Tr14= Traumeel®; Con = Control

St. Laurent G, Seilheimer B, Tackett M, et al. Análisis del transcriptoma mediante secuenciación profunda en la curación de heridas murinas: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci.* 2017; 4(AUG): 1-12. doi: 10.3389/fmolb.2017.00057

Efectos de Engystol® sobre la respuesta inmunitaria innata²⁰



Título completo

Engystol® reduce la aparición de la inflamación respiratoria experimental inducida por el virus sincitial respiratorio y mejora la capacidad fagocítica de los macrófagos



Objetivo

Investigar el efecto de Engystol® en determinados aspectos de la respuesta inmunitaria innata durante la fase temprana de aparición de una infección respiratoria viral



Modelo experimental

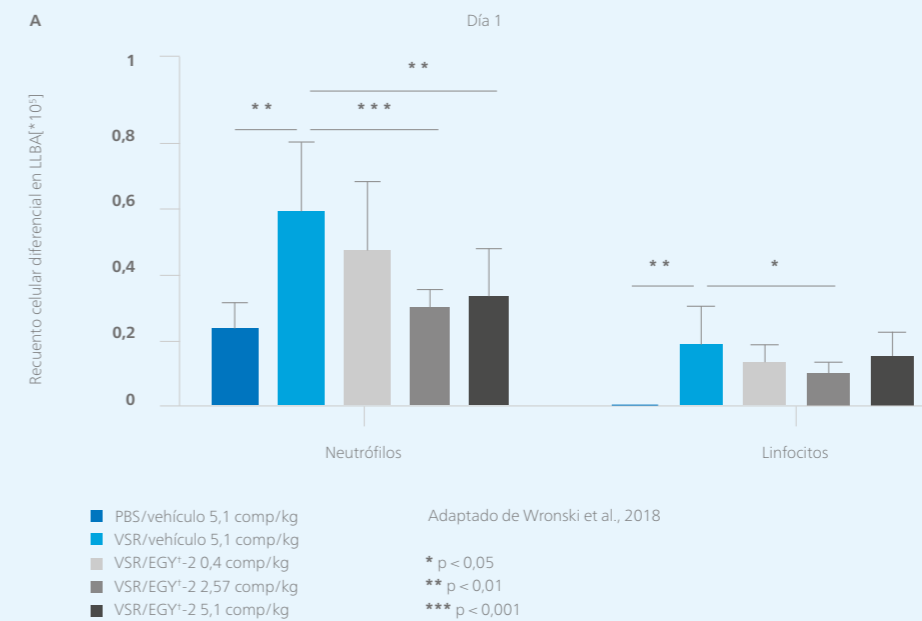
Modelo de ratón (ratones BALB/c) de una infección respiratoria leve inducida por VSR (virus sincitial respiratorio) como modelo para simular un resfriado común

TRATAMIENTOS

Engystol®

Placebo

Reducción de la infiltración de células inflamatorias



- PBS/vehículo 5,1 comp/kg
- VSR/vehículo 5,1 comp/kg
- VSR/EGY[†]-2 0,4 comp/kg
- VSR/EGY[†]-2 2,57 comp/kg
- VSR/EGY[†]-2 5,1 comp/kg

Adaptado de Wronski et al., 2018

- * p < 0,05
- ** p < 0,01
- *** p < 0,001

- Durante la fase temprana de la infección, Engystol® mejoró considerablemente la función macrofagocítica de los macrófagos alveolares.
- Engystol® redujo la infiltración de células inflamatorias y la liberación de citocinas proinflamatorias.
- Engystol® demostró tener un efecto antiinflamatorio beneficioso durante la fase inicial de la infección pulmonar por VSR, por medio de la modulación del comportamiento y de las funciones de las células inmunitarias competentes.

† EGY= Engystol®

Wronski S, Dannenmaier J, Schild S, et al. Engystol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity. *Bose S, ed. PLoS One.* 2018;13(4):e0195822. doi:10.1371/journal.pone.0195822

Bibliografía

1. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):979-989. doi:10.1111/ijcp.12219.
2. Lozada CJ, del Rio E, Reitberg DP, Smith RA, Kahn CB, Moskowitz RW. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZAiT trial. *Eur J Integr Med.* 2017; 13(July): 54-63. doi: 10.1016/j.eujim.2017.07.005.
3. Weiser M, Strösser W, Klein P. Homeopathic vs Conventional Treatment of Vertigo. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1998;124(8):879. doi:10.1001/archotol.124.8.879.
4. Issing W, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Vertigoheel® versus Ginkgo biloba in the treatment of vertigo in an elderly population: A double-blinded, randomized, controlled clinical trial. *J Altern Complement Med.* 2005. doi:10.1089/acm.2005.11.155.
5. Doering BK, Wegner A, Hadamitzky M, Engler H, Rief W, Schedlowski M. Effects of Neurexan® in an experimental acute stress setting — An explorative double-blind study in healthy volunteers. *Life Sci.* 2016;146:139-147. doi:10.1016/j.lfs.2015.12.058.
6. Herrmann L, Vicheva P, Kasties V, et al. fMRI Revealed Reduced Amygdala Activation after Nx4 in Mildly to Moderately Stressed Healthy Volunteers in a Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):3802. doi:10.1038/s41598-020-60392-w.
7. Fernandez-Jaén TF, Rey GÁ, Cuesta JA, et al. Spanish Consensus Statement. *Orthop J Sport Med.* 2015;3(12):232596711562243. doi:10.1177/2325967115622434.
8. Del Valle Soto M, Díaz FJ, Marqueta PM, Parenteau CR, Vicente JMR, Fernández LS. Consenso sobre utilización de la vía parenteral en el deporte. Utilización de medicación homeopática, terapias biológicas y biorreguladoras. Documento de Consenso de la Federación Española de Medicina del Deporte. *Arch Med del Deporte.* 2013;30(153):8-13.
9. (NADA) NADAD. Beispielliste zulässiger Medikamente 2019. https://www.nada.de/fileadmin/user_upload/nada/Medizin/2019_NADA_Beispielliste_2019_online.pdf. Publicado en 2019.
10. DEGAM Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. Akuter Schwindel in der Hausarztpraxis, S3-Leitlinie. DEGAM Leitlin Nr 17. 2016.
11. Schneider C. Traumeel: an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *Int J Gen Med.* March 2011;225. doi:10.2147/IJGM.S16709.
12. Cesnulevicius K. The Bioregulatory Approach to Work-related Musculoskeletal Disorders: Using the Multicomponent Ultra low-dose Medication Traumeel to Target the Multiple Pathophysiological Processes of the Disease. *Altern Ther Health Med.* 2011.
13. van Haselen R. An integrative review of the evidence on the efficacy of the antihomotoxic medication Traumeel [en ruso]. *Farmatsiya (Moscow).* 2017.
14. Heinle H, Tober C, Zhang D, Jäggi R, Kuebler WM. The low-dose combination preparation Vertigoheel activates cyclic nucleotide pathways and stimulates vasorelaxation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;46(1):23-35. doi:10.3233/CH-2010-1330.
15. Klopp R, Niemer W, Weiser M. Microcirculatory effects of a homeopathic preparation in patients with mild vertigo: an intravital microscopic study. *Microvasc Res.* 2005;69(1-2):10-16. doi:10.1016/j.mvr.2004.11.005.
16. Schneider B, Klein P, Weiser M. Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: A meta-analysis of clinical trials. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2005. doi:10.1055/s-0031-1296821.
17. Dimpfel W, Roeska K, Seilheimer B. Effect of Neurexan on the pattern of EEG frequencies in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12(1):126. doi:10.1186/1472-6882-12-126.
18. Dimpfel W. Effects of Neurexan on Stress-Induced Changes of Spectral EEG Power: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Exploratory Trial in Human Volunteers. *World J Neurosci.* 2019;09(03):100-112. doi:10.4236/wjns.2019.93007.
19. St. Laurent G, Seilheimer B, Tackett M, et al. Análisis del transcriptoma mediante secuenciación profunda en la curación de heridas murinas: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci.* 2017;4(AUG):1-12. doi:10.3389/fmolb.2017.00057.
20. Wronski S, Dannenmaier J, Schild S, et al. Engystol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity. *Bose S, ed. PLoS One.* 2018;13(4):e0195822. doi:10.1371/journal.pone.0195822.

Heel GmbH

Dr.-Reckeweg-Str. 2–4
76532 Baden-Baden
Alemania
info@heel.com
www.heel.com

