

Проф. д-р Паоло Беллавите¹, д-р Риккардо Ортолани², д-р Франческо Понтаролло¹, д-р Валерия Пиазере¹, д-р Джованни Бенато², д-р Анита Конфорти³ (все — Италия)

Иммунология и гомеопатия

4. Клинические исследования

Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2006;
3(4):397–409

Перевод Ирины Соколовой (Новосибирск)

Оригинал [здесь](#)

¹Кафедра морфологии и биомедицины, Университет Вероны; ²Ассоциация интегративной медицины "Джованни Сколяро"; ³Кафедра здравоохранения, Университет Вероны.

Корреспонденция: Prof. Paolo Bellavite, Department of Scienze Morfologico-Biomediche, University of Verona, Piazza L. A. Scuro, 37134 Verona, Italy. Tel: +39 045 8202978; Fax: +39 045 8202978. E-mail: paolo.bellavite@univr.it

АБСТРАКТ

Описываются клинические исследования по изучению эффективности гомеопатии при респираторной аллергии (18 рандомизированных испытаний и 9 исследований на основе наблюдений). Оцениваются и обсуждаются данные литературы по распространенным иммунологическим нарушениям, в том числе инфекциям верхних дыхательных путей (ИВДП) и оториноларингологии (сообщения в [части 1](#)). В большинстве первоначальных обсервационных исследований изучалось, являются ли высокие гомеопатические разведения плацебо или они оказывают определенное воздействие, однако этот вопрос часто допускал двойное толкование и все еще является предметом дискуссии. Данные подтверждают, что при некоторых условиях гомеопатия весьма перспективна.

Например, *Galphimia glauca* (низкие разведения/потенции) при аллергическом окулорините, классическая индивидуализированная гомеопатия при отите и, возможно, астме и аллергических жалобах, а также несколько гомеопатических комплексов низких потенций при синусите и риноконъюнктивите. Общая слабость доказательств связана с отсутствием независимого подтверждения сообщаемых испытаний и наличия противоречивых результатов, как в случае гомеопатической иммунотерапии и классической гомеопатии для ИВДП. Кроме того, анализируются методы, подходящие для оценки эффективности гомеопатии без изменения условий лечения.

Ключевые слова: аллергия — астма — эмпирическая гомеопатия — гомеопатическая иммунотерапия — гомеопатические лекарства — гомеопатия — иммунология — изопатия — риноконъюнктивит.

ВВЕДЕНИЕ

В первой части данного обзора ([1](#)) было описано научно-доказательное исследование применения гомеопатии при общих инфекциях верхних дыхательных путей (ИВДП) или отоларингологических жалобах. Ниже мы будем описывать исследования, проведенные в области аллергологии, более конкретно — окулоринита (сенной лихорадки) и аллергической астмы. Методы анализа и критерии классификации те же, что были описаны в первой части обзора.

И, наконец, в "Обсуждении" представлен общий объем данных об эффективности различных терапевтических подходов в условиях, рассматриваемых в данном обзоре. Здесь терапевтические подходы систематизируются в соответствии с шестиуровневой классификацией доказательности, которая была разработана "Нэчурэл стандарт", международным научно-исследовательским сотрудничеством, которое собирает и обобщает данные о комплементарных и альтернативных методах лечения. Сводка этих критериев представлена в табл. 1.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Аллергии являются наиболее распространенными иммунологическими заболеваниями. Данные показывают, что распространенность аллергических расстройств резко возрастает. Результаты нескольких исследований показали, что до обращения к гомеопатическому лечению своих аллергических симптомов у пациентов был неудачный опыт обращения к основной системе здравоохранения, и что их выбор в основном мотивирован малостью ожидаемых побочных эффектов или желанием "попробовать все" (2-7). Примерно 50% больных астмой в Великобритании использовали некоторые формы дополнительной терапии астмы на определенном этапе, и большинство этих пациентов сообщили, что они получили по крайней мере некоторую пользу (8).

Табл. 1 Сводка уровней подтвержденности терапевтической эффективности

Уровень подтвержденности	Критерии
А (сильное научное подтверждение)	Статистически значимые подтверждения пользы по результатам > 2 правильно выполненных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), ИЛИ подтверждение по результатам одного правильно выполненного РКИ И одного правильно выполненного мета-анализа И с подтверждающими доказательствами в области фундаментальной науки, исследований на животных или теории.
В (хорошее научное подтверждение)	Статистически значимые подтверждения пользы по результатам 1-2 правильно рандомизированных испытаний, ИЛИ подтверждение пользы по результатам > 1 правильно выполненного мета-анализа, ИЛИ подтверждение пользы по результатам > 1 контролируемого/нерандомизированного испытания когорты/случая И с подтверждающими доказательствами в области фундаментальной науки, исследований на животных или теории.
С (неясное или противоречивое научное подтверждение)	Подтверждение пользы по результатам > 1 небольшого РКИ, не имеющего адекватного объема, мощности, статистического значения или качества планирования по объективным критериям, ИЛИ противоречивое доказательство по результатам многих РКИ без четкого большинства правильно выполненных исследований, подтверждающих пользу или неэффективность.
Д (достаточно негативное научное подтверждение)	Статистически значимые негативные подтверждения (т. е. отсутствие подтверждения пользы) по результатам контролируемых/нерандомизированных испытаний когорты/случая.

Е (очень негативное научное подтверждение)	Статистически значимые негативные подтверждения (т. е. отсутствие подтверждения пользы) по результатам > 1 правильно рандомизированного испытания адекватной мощности, высококачественно спланированного с объективными критериями.
Отсутствие адекватного подтверждения	Невозможность оценки эффективности из-за отсутствия адекватных данных. Это не эквивалентно негативному подтверждению.

Несколько исследований с использованием гомеопатии сообщили о положительном эффекте лечения связанных с аллергией состояний, другие исследования не нашли преимуществ по сравнению с плацебо. Сводка этих статей в хронологическом порядке дана в табл. 2; в этом тексте они будут сгруппированы по различным исследованным способам терапии.

КЛАССИЧЕСКАЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ГОМЕОПАТИЯ

В соответствии с этим подходом каждый пациент получал одно лекарство. Во многих сообщениях об использовании классического индивидуализированного назначения указываются наиболее часто используемые лекарства.

В начале этого краткого анализа результатов, полученных в аллергологии, мы цитируем ретроспективное исследование, о котором сообщалось на гомеопатической конференции (13), с участием детей, получавших индивидуализированное гомеопатическое лечение. Результаты оказались обнадеживающими, так как у 44,2% пациентов был "удовлетворительный отклик", у 36,7% — "очевидное улучшение", у 18,3% — "относительное улучшение", у 0,8% не было реакции. Наиболее часто назначаемыми лекарствами были *Lycopodium*, *Sulphur*, *Pulsatilla* и *Silicea*.

Кастельсагу (16) оценил в ретроспективе серию детей, страдавших бронхиальной астмой, которых в соответствии с классическим гомеопатическим методом лечили одним лекарством. Было назначено двадцать два различных лекарства (чаще всего использовались *Sulphur*, *Calcarea carbonica*, *Lycopodium* и *Pulsatilla*) в различных потенциях. После трех лет лечения результаты показали полное излечение в 58% случаев, улучшение в 23% и неудачу в 19%. Если кратко, результаты, полученные для такого серьезного заболевания, обнадеживают, но открытый и неконтролируемый характер этого испытания не позволяет сделать определенные выводы.

Дальнейшее ретроспективное испытание оценивало пациентов, страдающих бронхиальной астмой (как взрослых, так и детей), получавших индивидуализированное гомеопатическое лечение в течение более чем 3 лет (22). Сообщалось о статистически значимом уменьшении частоты и тяжести приступов после лечения. Было и заметное уменьшение применения обычных лекарств. Наиболее часто назначаемыми лекарствами были *Arsenicum album*, *Nux vomica*, *Sulphur*, *Pulsatilla* и *Silicea*.

В докладе на конференции Международной гомеопатической лиги сообщалось об испытании эффективности классического индивидуализированного лечения астматиков, страдающих аллергией к клещам *Dermatophagoides* (23). Симптомы и иммунологические параметры оценивались до и после 8-месячного лечения. Наблюдалось значительное снижение числа обострений болезни, спирометрических тестов и иммунологических маркеров. Полный доклад мог бы дать детальную оценку этого испытания.

Испытание индивидуализированной гомеопатической терапии при астме было опубликовано в мексиканском гомеопатическом журнале (25). Это испытание было двойным слепым и плацебо-контролируемым, но рандомизация не описана. Основным результатом было уменьшение приступов астмы после четырех месяцев терапии.

Одно фармакоэкономическое исследование (не отраженное в табл. 2, так как оно не рассматривает эффективность) оценивало гомеопатическое лечение при аллергических заболеваниях в некой медицинской организации (4). По компьютерным медкартам каждого пациента оценивалось использование обычных лекарств за 3 месяца до и 3

месяца после гомеопатического вмешательства, причем каждый пациент сам оценивал свое состояние. После гомеопатического вмешательства 56% пациентов уменьшили прием обычных лекарств. Наиболее значительным было уменьшение приема антигистаминных средств, далее следовали снижение использования бронходилататоров и стероидов. В среднем каждый пациент сэкономил \$24 за 3 месяца после гомеопатического вмешательства.

Табл. 2 Гомеопатические клинические исследования аллергии и астмы

Ссылка и год	Состояние (диагноз)	Тип исследования	Классификация публикации	Группа	Лечение	Критерии	Ключевые результаты
Харди (1984) (9)	Аллергический окулоринит (домашняя пыль)	1a	2	70	Гомеопатическая иммунотерапия (ГИТ) с потенциями домашней пыли	Симптомы	ГИТ лучше, чем плацебо
Визенауэр, Гаус (1985) (10)	Аллергический окулоринит	1a	1b	164	<i>Galphimia glauca</i> 6X динамизированная vs плацебо и <i>Galphimia glauca</i> 6X нединамизированная	Глазные и назальные симптомы	Тенденция к положительным, статистически незначимым: у пациентов, принимающих динамизированное лекарство, симптомы меньше, чем в др. группах
Рейли и др. (1986) (11)	Аллергический окулоринит (сенная лихорадка)	1a	1a	144	<i>Pollen</i> 30C (ГИТ) vs плацебо	Симптомы (ВАШ)	ГИТ лучше, чем плацебо
Визенауэр, Людтке (1987) (12)	Аллергический окулоринит	1a	3	132	<i>Galphimia</i> 2C vs плацебо	Глазные и назальные симптомы	Значительно меньше глазных симптомов в группе лечения
Москвера (1990) (13)	Астма	4	3	120 детей	Индивидуализированная гомеопатия при бронхиальной астме	Общая оценка	Улучшение в большинстве случаев (без контроля)

Кемпбелл и др. (1990); Рейли и др. (1994) (14,15)	Аллергическая астма	1a	1a	28	Аллопатия+аллерген 30C (ГИТ) vs аллопатия+плацебо	Симптомы (ВАШ) и респираторные тесты	Глазных симптомов в группе лечения меньше, чем в группе плацебо, в тестах разницы нет
Кстальсагу (1992) (16)	Аллергическая астма	4	1b	26 детей	Индивидуализация	Общая оценка	Улучшение у большинства пациентов (без контроля)
Нолево (1992) (17)	Аллергический окулоринит	3	3	108	<i>Pollen 30C, Apis 15C, Lung histamine 15C</i>	Симптомы	Улучшение у большинства пациентов (без контроля)
Визенауэр, Людтке (1995) (18)	Аллергический окулоринит	1a	2	115	<i>Galphimia 4D</i> vs плацебо	Глазные и назальные симптомы	Значительное облегчение в группе лечения
Матусевич 1995, 1996, 1997 (19-21)	Аллергическая астма	1a	2	40	Гомеопатический комплекс <i>Engystol-N</i> vs плацебо	Респираторные тесты	Клиническое улучшение только в группе лечения
Эйзаяга 1996 (22)	Аллергическая астма	4	1b	62	Индивидуализация	Оценка симптомов	Значительное уменьшение симптомов после терапии (без контроля)
Лара-Маркес и др. (1997) (23)	Аллергическая астма	1a	3	19	Индивидуализация vs плацебо	Симптомы, спирометрические параметры и иммунологические маркеры	Лечение лучше, чем плацебо, значительные изменения лабораторных маркеров
Мицциче и др. (1998) (24)	Аллергический окулоринит	2	2	70 детей	Гомеопатический протокол на базе трех лекарств низких	Общая оценка	Тенденция к более значительному улучшению в

					разведений vs обычная терапия		гомеопатической группе
Риверон-Гарот и др. (1985) (25)	Аллергическая астма	1a	2	80	Индивидуализация vs плацебо	Общие симптомы и интенсивность приступов	Большее уменьшение приступов астмы в группе лечения
Харди (1984) (9)	Аллергический окулоринит (домашняя пыль)	1a	2	70	Гомеопатическая иммунотерапия (ГИТ) из потенций домашней пыли	Симптомы	ГИТ лучше, чем плацебо
Матусевич и др. (1999) (26)	Аллергическая астма	1a	2	84	Гомеопатический комплекс <i>Asthma H Inj. Plifugerplex</i> (подкожно)	Использование аллопатических лекарств, лабораторные и спирометрические тесты	Небольшое уменьшение обычного лечения и инфекций; спирометрические тесты без изменений
Вайзер и др. (1999) (27)	Аллергический ринит	1b	1b	146	Комплексный гомеопат. состав <i>Luffa compositum</i> vs кромогликат натрия	Симптомы и качество жизни	Равноценность гомеопатии и аллопатии
Тейлор, Рейли (2000) (28)	Аллергический ринит	1a	1a	50	Индивидуальный аллерген 30C vs плацебо (НИТ)	Симптомы (ВАШ) и тесты назального воздушного потока	В группе лечения тесты слегка лучше
Аабель и др. (2000) (29)	Аллергический ринит	1a	1b	66	Гомеопатическая пыльца березы <i>Betula</i> 30C vs плацебо	Оценка симптомов	Небольшое уменьшение симптомов на протяжении 10 дней. Ухудшение после лечения.
Аабель (2000) (30)	Аллергический ринит	1a	1b	73	Гомеопатическая пыльца березы <i>Betula</i> 30C vs плацебо	Симптомы (ВАШ)	Лечение хуже, чем плацебо
Аабель (2001) (31)	Аллергический ринит	1a	1b	51	Гомеопатическая пыльца березы <i>Betula</i> 30c vs плацебо	Симптомы (ВАШ)	Схожее улучшение при лечении и плацебо

Левит и др. (2002) (32)	Аллергический ринит	1a	1a	242	Аллерген (пылевой клещ) 30С vs плацебо (ГИТ)	Симптомы (ВАШ) и тест выдоха (объем форсированного выдоха)	Нет конечного терапевтического эффекта, первоначальное ухудшение
Френкель, Хермони (2002) (4)	Аллергическая астма и др. аллергии	4	1b	48	Гомеопатическое лечение (разное)	Прием обычных лекарств	Гомеопатическое вмешательство привело к меньшему применению лекарств (без контроля)
Вайт и др. (2003) (33)	Астма (от легкой до умеренной)	1a	1a	96 детей	Индивидуализация vs плацебо	Качество жизни (КЖ), симптомы и тесты	Без изменений КЖ, незначительное улучшение симптомов в группе лечения
Ли и др. (2003) (34)	Аллергическая астма	3	1a	12 детей	ГИТ, приготовленная из индивидуальных аллергенов, vs плацебо	Спирометрические тесты	Без улучшения после лечения (без контроля)
Ким и др. (2005) (35)	Аллергический ринит	1a	1a	40	ГИТ, приготовленная из распространенных аллергенов, vs плацебо	Симптомы, опросники по качеству жизни	Клинические изменения в группе лечения лучше, чем в группе плацебо
Витт и др. (2005) (36)	Аллергические заболевания, включая ринит и астму	2	1b	178	Классическая гомеопатия vs обычное лечение	Симптомы, опросники по качеству жизни, затраты	В гомеопатической группе лучше результаты

Тип исследования и классификация публикаций соответствуют табл. 1 и 2 части 1 ([1](#)).

Негативное испытание, вызывающий сомнения метод

Эффект индивидуализированных гомеопатических лекарств как дополнение к обычному лечению сравнивался с эффектом плацебо у детей, страдающих астмой в форме от мягкой до умеренной ([33](#)). В активных показателях качества жизни не произошло клинически важных или статистически значимых изменений. Показатели тяжести симптомов указывали на относительные улучшения, но величина улучшения была невелика. Авторы сделали вывод, что гомеопатические лекарства как дополнение не превосходят плацебо в улучшении качества жизни детей, страдающих астмой в форме от мягкой до умеренной. Это исследование было широко освещено прессой как подтверждение неэффективности гомеопатии, но разные авторы выражали сомнение в достаточной чувствительности используемых параметров для разделения детей, не страдающих астмой, и детей со всего лишь мягкой формой астмы ([38-40](#)). Действительно, у пациентов-участников симптомы были очень мягкими или вообще

отсутствовали, что едва ли можно было улучшить. Поэтому это исследование следует интерпретировать с большой осторожностью.

Эффективность в "реальном мире"

Было опубликовано исследование на основании наблюдений, где результаты и стоимость гомеопатической терапии сравнивались с результатами и стоимостью обычного лечения в стандартной медицинской практике. Так как все дети в этом исследовании страдали аллергическими заболеваниями (гомеопатическая терапия: 54 пациентов с атопическим дерматитом, 20 с аллергическим ринитом, 17 с астмой; обычная терапия: 64 с атопическим дерматитом, 11 с аллергическим ринитом, 12 с астмой), результаты этой группы пациентов могут быть интересны для настоящего обзора. Детей с аллергией лечили либо классическим гомеопатическим методом, либо обычной терапией посредством врачей, выбранных из списка адресов врачей общей практики. Эти две группы не были рандомизированы, но проявления их болезни относительно первоначальных состояний были схожи. После 12 месяцев лечения показатели тяжести симптомов в группе гомеопатического лечения снизились значительно, чем в группе обычного лечения. Кроме того, после коррекции лечения в соответствии с диагнозом, в гомеопатической группе появилась тенденция к большему улучшению качества жизни, которая, правда, не была статистически значимой.

Недавно сообщалось о серии случаев респираторной аллергии с лечением индивидуализированной конституциональной гомеопатией в частной гомеопатической практике (37). Автор оценил общую долю успешного гомеопатического лечения этих состояний как 87,6%. Лишь два случая аллергии ушей, носа и горла из общих 105 случаев не показали улучшения; ни у одного пациента не было ухудшения. Из 42 случаев легочной аллергии в двух случаях было ухудшение, а в трех не было улучшения.

ГОМЕОПАТИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Одним из наиболее широких направлений исследований в гомеопатии была попытка использовать высокие разведения веществ, вызывающих аллергию, для предупреждения или лечения именно таких аллергий. Это применение старинного изопатического правила (41), которое также называется "гомеопатической иммунотерапией" (ГИТ) (11,14,42). Эта выбранная модель, использование пыльцы при сенной лихорадке, действительно впервые появилась в работе гомеопата Чарльза Блэкли, который в 1870-х годах впервые определил пыльцу как причину сезонных респираторных аллергий (42).

Для начала описания этих результатов стоит процитировать первое сообщение Харди в неиндексируемом журнале в 1984 г. (9) Авторы показали, что гомеопатические потенции домашней пыли вызвали облегчение симптомов окулоинита у пациентов, страдающих аллергией на домашнюю пыль. Этот же подход характерен для длительных и глубоких исследований группы под руководством Д. Рейли. Двойное слепое исследование, опубликованное как предварительное сообщение в 1985 г. (43) и как полная статья в 1986 г. (11), сравнивало действие плацебо и гомеопатического препарата в потенции 30С, обозначенного как *Pollen*, так как он содержал смесь 12 видов пыльцы. Результаты были положительными: у пациентов, получавших гомеопатическое лечение, было значительно меньше симптомов, и они применяли вдвое меньше антигистаминного лечения, чем пациенты контрольной группы.

Эта же группа опубликовала результаты исследования пациентов с тяжелой атопической астмой, при которой необходим ежедневный прием бронходилататоров. Большая часть пациентов принимала стероиды (14). В течение четырех недель пациентам давали плацебо, а затем их разделили на две группы. Первой группе продолжали давать плацебо, а вторую лечили гомеопатическим разведением 30С основного аллергена, к которому у пациента была повышенная чувствительность. Пациенты показали статистически значимую разницу в пользу активного лечения. Эти исследования, обогащенные дальнейшим статистическим анализом и мета-анализом всех пациентов, были опубликованы в 1994 г. (15) и показали исключительно высокую вероятность ($P = 0,0004$) того, что гомеопатическое действие не было эффектом плацебо. Период улучшения симптомов в этой испытываемой группе показан на рис. 1.

Можно видеть четкую разницу между ГИТ и плацебо, но этот эффект может считаться весьма малым для терапевтических целей.

Испытание гомеопатического препарата *Lung histamine 5C*, используемого обычно для профилактики астмы у детей, также показало обнадеживающие результаты в уменьшении частоты приступов ([44](#)), но план исследования не позволил привести убедительные доказательства ([42](#)). Неконтролируемое исследование, проведенное в Бельгии, изучало действие *Pollen 30C* (приготовленного из смеси пыльцы 12 трав) в сочетании с *Apis mellifica 15C* и *Lung histamine 15C* на аллергический окулоринит. Доза лекарства составляла 1 таблетку в день. Течение болезни наблюдалось шесть месяцев с регистрацией как глазных, так и назальных симптомов, а также с оценкой врачом. От 69 до 86% пациентов, в зависимости от оцениваемого параметра, показали клинические улучшения.

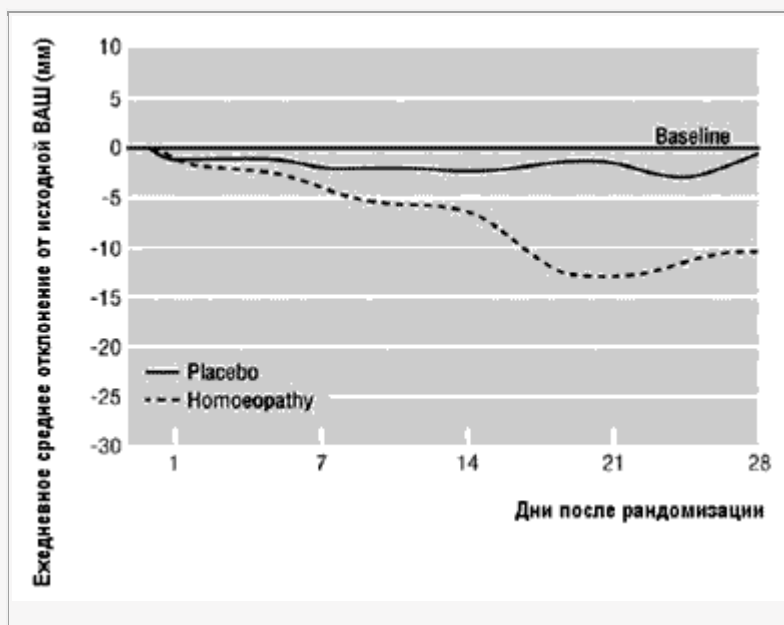


Рис. 1 Действие гомеопатической иммунотерапии (ГИТ) по показателям визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), усредненным по четырем испытаниям. В среднем в гомеопатической группе наблюдалось среднее (незначительное?) уменьшение показателей ВАШ величиной 10,9 мм по сравнению с 1,1 мм в группе плацебо ($P < 0,001$). Воспроизведено с разрешения Тейлора и др. ([28](#))

Дальнейшие многоцентровые исследования

Группа Рейли организовала впоследствии многоцентровое исследование пациентов, страдающих аллергическим ринитом ([28](#)). Это исследование включало в себя назначение основного аллергена в потенции 30C или (в контрольной группе) неотличимого плацебо. Результаты показали значительное улучшение движения воздуха через нос у пациентов, получавших лечение, по сравнению с получавшими плацебо ($P = 0,0001$). Субъективные симптомы улучшились, но не статистически значимым образом. Интересно отметить, что в группе, получавшей лечение гомеопатическими препаратами аллергена, чаще сообщалось о начальном ухудшении — явлении, которое хорошо известно в гомеопатии. Это исследование предложило дальнейшее подтверждение того, что гомеопатические разведения нельзя уподоблять простому плацебо. Но, как подчеркнули сами авторы, это не означает, что предложенная ими ГИТ является эффективной гомеопатической терапией хронического ринита (в том числе и потому что классическая гомеопатия требует индивидуализированного лечения).

Неудачные повторения

В 2002 г. независимая группа под руководством Г. Левита ([32](#)) опубликовала исследование по ГИТ с существенно негативными результатами. В исследовании участвовали пациенты с астмой и положительными кожными тестами на аллергию к клещам домашней пыли. После первоначальной оценки в течение четырех недель пациенты были рандомизированно распределены для орального получения ГИТ, изготовленной из их специфического аллергена,

или плацебо, а затем оценивались в течение шестнадцати недель посредством трех посещений врача и изучения дневниковых записей каждую вторую неделю. В большей части результатов плацебо и ГИТ не было различия, но отличался характер изменений в дневниковых оценках во время испытания в отношении утренней максимальной скорости выдоха, визуальной аналоговой шкалы и настроения. Если кратко, гомеопатическое лекарство вызывало небольшое, но статистически значимое ухудшение на ранних этапах лечения по сравнению с плацебо, в то время как в конце экспериментального периода эффективность ГИТ не отличалась значительно от эффективности плацебо. Это исследование вызвало оживленное обсуждение в том же самом журнале (45). В следующей статье некоторые из авторов предыдущего негативного испытания ГИТ обсудили данные того же испытания с использованием теории сложности (46). Это является подтверждением отличия колебаний результатов (как психологических, так и субъективных) активного лечения по сравнению с плацебо (см. рис. 2). Авторы предполагают, что такая временная динамика согласуется с интерпретацией теорией сложности того, как работает организм как целое, и думают, что этот явление колебаний требует методологии испытаний, отличной от используемой сейчас.

Норвежская группа провела серию двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний профилактического и терапевтического действия пыльцы *Betula* (ГИТ). В первом исследовании (29) сравнивалось действие гомеопатического средства *Betula* 30с и плацебо на взрослых пациентов с аллергией на пыльцу березы. Между группами не было найдено статистически значимого различия, кроме короткого периода, когда симптомы у получавших лечение уменьшились и стали менее тяжелыми. В течение нескольких дней эти различия были статистически значимыми. Удивительно, что лечебная группа также сообщала о некотором ухудшении после лечения, большем, чем в группе плацебо. Этот результат согласуется с результатами ранее упомянутых испытаний (28,32). Второе испытание (30) затрагивало детей и дало неопределенные результаты. Авторы считают, что причина в том, что содержание пыльцы в воздухе было очень низким во время лечения, и лишь на протяжении трех дней было достаточно высоким, чтобы вызвать симптомы аллергии. Авторы предположили, что результаты могут документировать мнимую "реакцию ухудшения", но определенно не подтверждают полезность испытываемой гомеопатической профилактики этого состояния. Третья статья (31) с аналогичным протоколом и добавлением пересекающихся видов лечения показала стойкий ответ как в группе лечения, так и в группе плацебо, без стойкого клинического преимущества ГИТ.

Другие авторы сообщили (43), что получили отрицательные результаты в открытом исследовании, в котором они оценивали действие ГИТ на детей со стойкой астмой. Причина могла быть в малом числе ($n = 12$) или в недейственности лекарства.

Новые положительные данные

Недавнее двойное слепое испытание показало значительное положительное действие ГИТ при сезонном аллергическом рините (35). Лекарство было приготовлено из распространенных аллергенов (различные деревья, травы), типичных для юго-западного региона США, и сравнивалось с плацебо. Результаты этого исследования включали в себя специфические для аллергии симптомы, использовались опросники по качеству жизни при риноконъюнктивите.

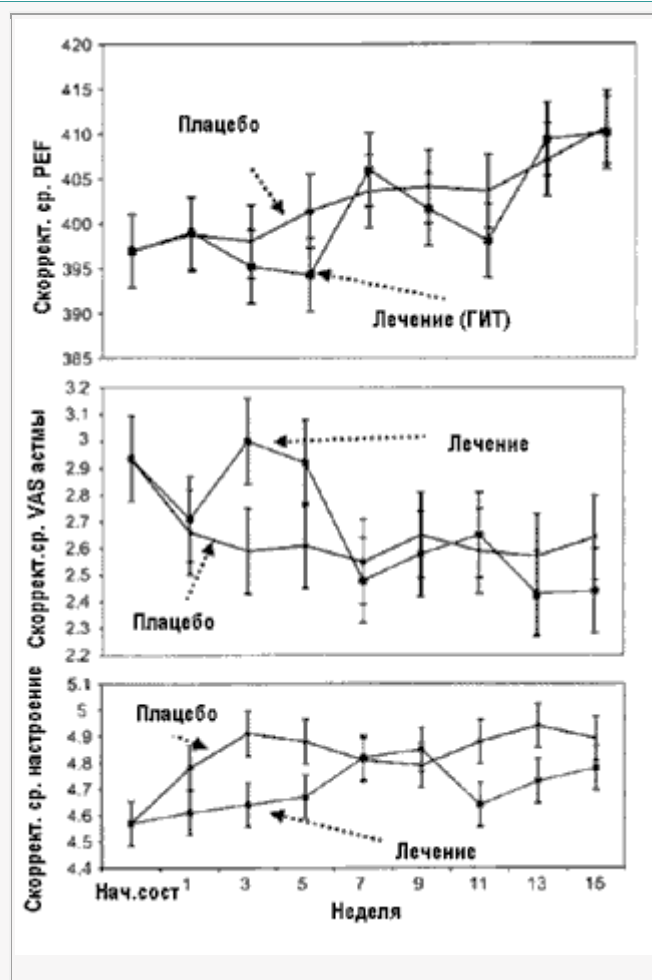


Рис. 2 Колебательные эффекты в гомеопатическом клиническом испытании. Хотя это исследование не смогло показать клиническое улучшение в конце периода испытания, тем не менее имела место значительная разница между активным лечением и плацебо: характер данных показывает, что лечение в сравнении с плацебо приближается к колебанию. PEF — максимальная скорость выдоха, VAS — визуальная аналоговая шкала. Приводится с разрешения Хайланда и Левита ([46](#)).

Исзуемые не сообщали о нежелательных эффектах на протяжении четырех недель вмешательства.

ФИКСИРОВАННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ НИЗКИХ ПОТЕНЦИЙ

Группа Визенауэра ([10,18,47](#)) на протяжении многих лет исследовала лечение аллергических пациентов с помощью низких потенций (4х или 6х) вытяжек растения *G. glauca*. Визенауэр и Гаус ([10](#)) использовали *G. glauca* 6X без индивидуализации в двойном слепом рандомизированном исследовании на пациентах, страдающих сезонным аллергическим ринитом. После одного месяца лечения улучшение глазных симптомов наблюдалось у 80% пациентов в гомеопатической группе, у 65% пациентов в группе плацебо и у 66% пациентов в группе, получавшей только раствор, без динамизации. Данные обнадеживали, но не было четкой статистической разницы.

Двумя годами позже Визенауэр и Людтке ([12](#)) опубликовали результаты другого двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования действия *G. glauca* на аллергический ринит. После одного месяца лечения в экспериментальной группе имели место четкие улучшения в плане глазных и назальных симптомов. Как и в 1985 г., авторы подтвердили эффективность *Galphimia* при сезонном аллергическом рините и предложили, что этот препарат следует применять только после гомеопатического определения чувствительных индивидуумов, чтобы минимизировать число пациентов, не отвечающих на лечение. Визенауэр затем продолжил

эти эксперименты, и его группа опубликовала ряд статей, рассматривающих эффективность *G. glauca*; самой эффективной потенцией была 4X ([18,48,49](#)).

КОМПЛЕКСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Группа исследователей тестировала эффективность двух гомеопатических комплексов при бронхиальной астме. В первом испытании изучался комплекс *Engystol-N* (таблетки) ([19-21](#)). Пациенты были распределены случайным слепым образом в группы лечения или плацебо. На протяжении периода наблюдения те, кого лечили гомеопатическим комплексом, показали большее улучшение функции внешнего дыхания. В другой статье ([26](#)) было описано двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование пациентов с аллергической бронхиальной астмой, которых уже лечили стероидами, бронходилататорами и другими лекарствами. Один флакон комплекса *Asthma H Inj. Plfugerplex* (смесь низких потенций многих растений и минералов) вводился подкожно каждую неделю на протяжении 9 месяцев. Применение *Triamcinolone* уменьшилось в группе лечения и увеличилось в группе плацебо. Группа лечения также показала значительное уменьшение заболеваемости инфекционными болезнями и уровня катионных белков — маркеров местного воспаления. Изменений спирометрических параметров (объем форсированного выдоха и форсированная жизненная емкость легких) не было, возможно, потому, что пациентам рекомендовалось принимать максимально низкую дозу кортизона, совместимую с отсутствием кашля и диспноэ покоя.

Мицциче и др. ([24](#)) выполнили открытое исследование детей с аллергическим окулоринитом, сравнивая обычное лечение антигистаминными средствами и кортизоном с гомеопатическим протоколом на основе трех лекарств (*Doliosbios* No. 15, органотерапевтическое средство, *Mn-Cu Oligodrop* и *Histaminum* 4C). К лечению приступили после начала сезона цветения, чтобы оценить его эффективность в острой фазе. После двух месяцев лечения 30 из 35 детей в гомеопатической группе были вылечены, у двух было лишь легкое улучшение, а троих из-за рецидивов пришлось перевести на обычное лечение. В группе обычного лечения был вылечен 21 ребенок из 35 детей, у 7 было легкое улучшение, у 7 лечение пришлось прервать из-за токсического эффекта. Как и в других сообщениях об исследованиях "эквивалентности", при сравнении с обычными видами терапии эффективность гомеопатии демонстрируется ясно. Однако весомость результатов ограничивается тем фактом, что это исследование не было рандомизированным.

Вайзер и др. ([27](#)) сообщили об исследовании лечения сезонного аллергического ринита с применением назального спрея комплексного состава (*Luffa compositum*). Это гомеопатическое средство состояло из фиксированной комбинации *Luffa operculata* и *G. glauca* (в потенциях 4X, 12X, 30X) + *Histamine* и *Sulfur* (в потенциях 2X, 30X, 200X). Контрольную группу пациентов без гомеопатической терапии лечили лишь стандартной интраназальной терапией на основе кромогликата натрия (*intal*). Результаты этого исследования демонстрируют быстрый и длительный эффект лечения, которое давало почти полную ремиссию симптомов сенной лихорадки. Нежелательных системных эффектов не было. Общее число пациентов было 146. У 3 из них появились местные неблагоприятные реакции. В выводах авторы предположили, что при лечении сенной лихорадки этот гомеопатический назальный спрей является таким же эффективным и хорошо переносимым, как обычная терапия с применением кромогликата натрия.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ ПО АЛЛЕРГИИ И АСТМЕ

Людтке и Визенауэр ([50](#)) опубликовали мета-анализ семи рандомизированных клинических исследований, направленных на оценку эффективности гомеопатических препаратов *G. glauca* в лечении аллергического ринита. Их данные полностью подтверждают статистически значимый эффект этого гомеопатического лекарства в малой дозе в сравнении с плацебо, особенно в облегчении глазных симптомов. Успешность лечения оценивается как ~80%. Весомость этих экспериментальных исследований была подтверждена и независимыми мета-анализами ([51,52](#)).

Обзор, выполненный Клейненом др. (53), и мета-анализ исследований Рейли, проведенный им самим (28), наводят на мысль, что ГИТ была эффективной при лечении ринита. Было опубликовано несколько обзоров рандомизированных контролируемых исследований, рассматривающих использование гомеопатии в лечении астмы. Недавний обзор (54,55) охватил шесть испытаний. Эти исследования были разного качества, и результаты исследований в отношении действия на функцию легких противоречивы. Авторы подчеркивали, что стандартизированное лечение в этих испытаниях вряд ли может представлять общую гомеопатическую практику, лечение в рамках которой индивидуализировано. Поэтому крайне необходимы дополнительные исследования большего объема для должной оценки роли гомеопатии в терапии астмы, но эксперты (51,56,57) говорят, что наряду с рандомизированными исследованиями нужны данные наблюдений, чтобы документировать различные методы гомеопатических назначений и то, как реагируют пациенты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что комплементарная медицина и гомеопатия занимают все более заметное место в практике здравоохранения, контролируемых исследований их эффективности слишком мало. Традиционные знания накапливаются на протяжении уже свыше 200 лет, но современные методы исследования, такие как РКИ, строгие исследования на базе наблюдений и исследования равноценности, сравнивающие гомеопатию с обычной стандартной терапией, применяются лишь в последние десятилетия.

Число хорошо спланированных исследований, воспроизведенных независимыми исследовательскими группами, мало по двум основным причинам: отсутствие достаточного финансирования и отсутствие достаточного числа хорошо подготовленных гомеопатов, квалифицированных и заинтересованных в исследованиях. В самом деле, споры об эффективности гомеопатии по-прежнему очень горячи, как показали ряд обзоров (51,52,58,59) и главным образом противоречивый мета-анализ, опубликованный журналом "Ланцет" (60,61), и реакция титулованных экспертов на него (62-64).

Несмотря на то, что число публикаций в рецензируемых журналах растет, результаты многих клинических исследований эффективности гомеопатии характеризуются низкими методологическими стандартами (52,53,65). Основными проблемами большинства испытаний были описание того, каким образом скрывался порядок отнесения участников испытания к той или иной группе, неточные результаты и сообщения об отсевах и уходах. Другими проблемами являются необъективность при публикации (тенденция публиковать по большей части положительные, нежели отрицательные испытания, что имеет место и в обычной медицине) и отсутствие независимых воспроизведений большинства проведенных исследований.

Данный обзор суммирует данные испытаний в пользу или против гомеопатии как способа лечения ряда заболеваний, вызванных нарушениями в иммунной системе и/или дисрегуляцией локальных воспалительных процессов. Мы уверены, что эти опубликованные исследования представляют значительное большинство доступной в этой области литературы, хотя нельзя исключить некоторые пропуски. Ясно, что несколько дюжин опубликованных статей очень неоднородны в плане статуса болезней, применяемых лекарств и планирования экспериментов.

Существовала большая неоднородность характера применяемого гомеопатического вмешательства: в основном жесткие комбинации или комплексы, несколько случаев индивидуализированной гомеопатии с использованием одного лекарства, несколько исследований изотерапии при аллергии. В табл. 3 рассмотренные в этом обзоре исследования, касающиеся нарушений иммунной системы, сгруппированы по клиническим состояниям и типу гомеопатического лечения. Клинические подтверждения больших групп видов лечения были систематизированы по критериям, данным в табл. 1.

Наилучшие подтверждения эффективности в двух верхних строках табл. 3: *G. glauca* (низкие потенции) при окулорините, классическая индивидуализированная гомеопатия при отите, *Euphorbium compositum* при рините-синусите, *Traumeel* при стоматите после химиотерапии. Применение гомеопатии при этих состояниях косвенно поддерживают и данные фундаментальной науки, исследования на животных, теория [(89,90) и П. Беллавите, Р. Ортолани, Ф. Понтаролло, Дж. Питари, А. Конфорти [неопубликованные данные]. Много исследований в группе С (неясные или противоречивые данные), потому что положительные результаты, сообщенные некоторыми авторами, не были подтверждены другими. Рядом исследований было показано, что классическая индивидуализированная терапия аллергии и астмы эффективны, и лишь одно испытание показало их неэффективность, но несколько положительных испытаний было низкого качества и опубликованы в неиндексируемых журналах; поэтому из осторожности мы рассмотрели эти научные данные как по-прежнему неясные, в соответствии с критериями табл. 1. Число однородных испытаний слишком мало для применения пулинга и мета-анализа.

Табл. 3 Сводка уровней доказательности клинических гомеопатических исследований в иммуноаллергологии

Уровень доказательности	Инфекции верхних дыхательных путей и болезни уха, горла и носа	Аллергия и астма
А (сильные научные данные)	—	<i>Galphimia glauca</i> (низкие потенции) ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ОКУЛОРИНИТЕ (10), (12), (18), (49), (50), (51)
В (хорошие научные данные)	КЛАССИЧЕСКАЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ГОМЕОПАТИЯ ПРИ ОТИТЕ (66), (67), (68), (69), (70) <i>Euphorbium compositum</i> ПРИ РИНИТЕ-СИНУСИТЕ (71), (72), (73), (74) <i>Traumeel-S</i> ПРИ СТОМАТИТЕ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ (75)	—
С (неясные или противоречивые научные данные)	КЛАССИЧЕСКАЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ГОМЕОПАТИЯ ПРИ ИВДП: -> Эффективно: (69), (76); -> Неэффективно: (77), (78), (79). ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСНЫЕ СОСТАВЫ: <i>Eupatorium</i> (80), <i>L52</i> (81), <i>Drosera</i> (82), <i>Grippeel</i> (83), (84).	ГОМЕОПАТИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (ИЗОТЕРАПИЯ): -> Эффективно: (9), (11), (17), (15), (28), (29), (35); -> Неэффективно: (31), (30), (46), (32), (34) КЛАССИЧЕСКАЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ГОМЕОПАТИЯ: -> Эффективно: (8), (13), (16), (22), (23), (25), (36), (37); -> Неэффективно: (33). ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСНЫЕ СОСТАВЫ: <i>Luffa compositum</i> (27), <i>Asthma H Inj. Plifugerplex</i> (26), <i>Engystol-N</i> (20), (19), (21)

D (достаточно отрицательные научные данные)	<i>Engystol-N</i> инъекции (85) Гомеопатический комплекс <i>Luffa + Cinnabaris + Kalium bichromaticum</i> (86)	—
E (очень отрицательные научные данные)	—	—
Отсутствие адекватных данных	<i>Lymphomyosot</i> (87), <i>Phytolacca americana</i> + <i>Guajacum officinale</i> + <i>Capsicum annuum</i> , <i>Sinusitis PMD</i> (88)	Гомеопатический протокол на базе <i>Doliosbios</i> No. 15, <i>Mn-Cu Oligodrop</i> и <i>Histaminum</i> (24)

Цифры в номере ссылки указывают тип исследования и публикации: полужирный шрифт — рандомизированное контролируемое исследование или мета-анализ по теме; курсив — нерандомизированное контролируемое исследование; обычный шрифт — неконтролируемые, обсервационные и ретроспективные исследования; подчеркивание — журналы, индексируемые PubMed.

Если обобщить, существует много обнадеживающих исследований, поддерживающих клинически показываемую активность гомеопатических лекарств в иммуноаллергологии, но база данных гомеопатических исследований высокого качества в разных областях слишком мала. Большинство рассматриваемых здесь исследований говорят о том, что гомеопатические лекарства в высоких разведениях, назначаемые опытными профессионалами, безопасны и вряд ли вызовут тяжелые нежелательные реакции, что согласуется с предыдущими сообщениями ([91–93](#)).

ПЛАЦЕБО И ЭФФЕКТИВНОСТЬ, РАЗНЫЕ ВОПРОСЫ

Клинические исследования гомеопатии сначала фокусировались на вопросе плацебо. Первое соответствующее РКИ, опубликованное ведущим медицинскими журналами, вышло в 1986 г. под заголовком "Гомеопатия — реакция на плацебо?" ([11](#)). Двадцать лет спустя был опубликован мета-анализ в этой области под заголовком "Клинические эффекты гомеопатии — эффект плацебо?" ([61](#)) (рис. 3). Это ясно показывает, что у нас по-прежнему нет согласия, возможно, и потому что этот вопрос некорректен; именно так обстоит дело для лекарств, содержащих низкие разведения, т. е. обнаруживаемой дозы действующего начала. Эти лекарства по определению не могут рассматриваться как инертные плацебо, но это различие было проигнорировано в известном мета-анализе в "Ланцете" ([61](#)) и соответствующей редакционной статье ([60](#)).

При оценке данных в пользу и против клинической эффективности какой-либо терапии следует указать, что вопрос плацебо чрезвычайно важен, но не равноценен вопросу, является ли какой-либо терапевтический подход клинически эффективным. Подтверждение специфической активности какого-либо лекарства в сравнении с плацебо обычно получается путем двойного слепого РКИ. Эпидемиологи соглашались, что эта "искусственная" постановка может иметь высокую внутреннюю ценность, но зачастую таким образом не удается воспроизвести применение метода в "реальной жизни". Пациентам и врачам нужен и ответ на практический вопрос, может ли и насколько может помочь гомеопатическая терапия, рассматриваемая как целостная система лечения, в уменьшении тяжести симптомов, улучшении качества жизни и замене других, часто более токсичных, форм терапии. Были предложены более прагматичные исследования, направленные на "улучшение" вместо "подтверждения" гомеопатии ([45,51,94](#)).

СЛЕПЫЕ ИЛИ ОТКРЫТЫЕ, ВОТ В ЧЕМ ВОПРОС

В клинических исследованиях используется процедура слепого проведения. Эта процедура настолько часта в научно-доказательных исследованиях обычных лекарств, что существует тенденция считать ее золотым стандартом

любого клинического исследования. Тем не менее рандомизированные испытания накладывают важные ограничения на вмешательства, требующие особых навыков (95); нахождение правильного гомеопатического подобнейшего лекарства (*simillimum*) зависит от досконально собранного анамнеза и атмосферы доверия, которую рандомизация нарушает (96). В гомеопатии параметры оценки вытекают из специфических правил, которые подразумевают рассмотрение всей совокупности симптомов пациента, в том числе и симптомов болезни, и продолжительное изучение отдаленных результатов, что часто требует от врача тщательной оценки реакции и зачастую смены лекарства, особенно в хронических случаях.

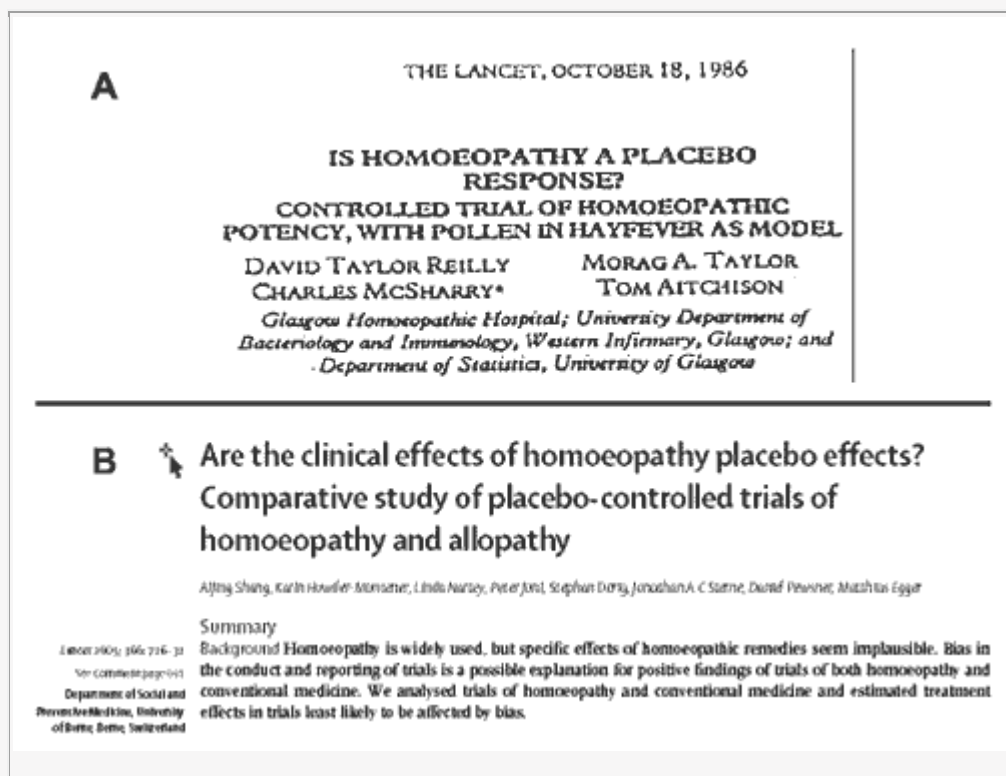


Рис. 3 Заголовки двух публикаций в "Ланцете". Приводится с разрешения *Lancet* 1986; 2:881-6 (A) и *Lancet* 2005; 366:726-32 (B).

Для успешного различения сложных откликов на гомеопатическое лечение важно знать характеристики вещества, которое дается пациенту, и этапы лечения этим способом.

Мы учитываем то большое значение, которое придает классическая гомеопатия взаимодействию пациент-врач-лекарство и окружение-тело-разум (97,98). Предполагается, что в соответствии с теорией "вовлечения" (99–102) лекарство будет действовать в контексте трехсторонней связи между пациентом и врачом. Что может быть физической основой такого вовлечения, все еще обсуждается, но этот момент заставляет нас учитывать "контекст" лечения (т. е. взаимодействие пациент-врач) и серьезно задуматься о двойном слепом испытании гомеопатии: этот метод по определению разрушит эти взаимоотношения (103).

В соответствии с вышесказанным, можно предположить, что в гомеопатическом лечении происходит комплексное *взаимодействие* этих механизмов: (i) малое физическое действие предельно низкой дозы лекарства, (ii) активация центров, отвечающих за "эффект плацебо" благодаря убеждениям, ожиданиям пациента, (iii) внутренние механизмы излечения (99,100,104–108). Если это так, то терапевтический эффект происходит не благодаря сумме этих факторов, но благодаря их *умножению*, и любая процедура, уменьшающая или отключающая один из них (что несомненно происходит в слепом испытании), может заметно повлиять на гомеопатическое лечение в гораздо большей степени, чем при аллопатическом лечении. В результате нарушения обычной гомеопатической практики в гомеопатических двойных слепых исследованиях будет больше ложноотрицательных результатов, чем в аллопатических (109).

ИССЛЕДОВАНИЯ НА ОСНОВЕ НАБЛЮДЕНИЙ

Обсервационные исследования неконтролируемой гомеопатической практики подтверждают большой терапевтический эффект и устойчивую удовлетворенность пациентов (59). Исследование на основе наблюдений показало, что более 70% пациентов, посещавших амбулаторное отделение гомеопатической больницы, сообщили о положительных изменениях в широком диапазоне хронических заболеваний (110). На этот результат накладывается отчет о том, что 7 из 10 пациентов, посещавших норвежского гомеопата, сообщают о значимом улучшении их основных жалоб через шесть месяцев после первичной консультации (111). Другие (112-116) сообщают об аналогичном или даже более высоком проценте пациентов, говорящих об удовлетворенности гомеопатическим лечением. Интересно, что исследование того, какие виды лечения предпочитают пациенты с астмой, показало, что лечение врачом "всего" пациента в целом также было статистически важной отличительной чертой при выборе между гомеопатической и обычной терапией, даже если клинические результаты воспринимаются как эквивалентные (8).

Итак, если мы в нынешней ситуации примем строгие критерии научно-доказательной медицины, которые были изначально разработаны для химических лекарств, то анализ опубликованной литературы по гомеопатии дает мало подтверждений превосходства гомеопатических лекарств над плацебо. Если мы примем исследования на основе наблюдений и исследования равноценности как ценные исследовательские инструменты, мы найдем много подтверждений эффективности гомеопатии. В любом случае, с практической точки зрения это ценная информация, так как она позволяет принимать решение на основе других факторов, таких как персональные предпочтения пациента, нежелательные эффекты, доступность и цены. Интеграция РКИ, проспективных исследований на основе наблюдений и фармакоэкономического анализа — вот будущее исследований в этой области.

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В заключение, имеет место парадокс эффективности/действенности (подобно тому, что встречается в некоторых других областях исследования дополнительной медицины) со слабым доказательством в пользу гомеопатии при рандомизированных и двойных слепых исследованиях, но в то же время имеется подтвержденная эффективность в исследованиях равноценности, сравнивающих гомеопатию и обычную медицину, и подтвержденная полезность в общей практике (59): эта терапия полезна при применении в открытой практике и дает существенные результаты даже у пациентов с хроническими заболеваниями (117,118). Этот парадокс приводит к двум выводам: (i) для дальнейшего развития гомеопатии необходимы дополнительные клинические исследования как экспериментальные, так и на основе наблюдений, в том числе планируемые различными способами, (ii) возможно, причина этих расхождений в отсутствии целостной теории механизма действия гомеопатии (59), поэтому срочно требуются дополнительные фундаментальные исследования и новаторский подход.

Тем не менее растущий общественный интерес к гомеопатии (возможно, больше из-за "любви" к этой системе терапии в целом и использования малых доз, чем из-за какой-либо научной определенности в отношении ее эффективности) позволяет нам надеяться, что компетентные специалисты и научный мир уделят больше внимания и этому направлению медицины. Необходимы строгие клинические исследования, изучающие эффективность гомеопатии, как и других методов комплементарной и альтернативной медицины (119). Необходимо адаптировать методологии исследования к области гомеопатии, чтобы не нарушить сложность гомеопатической диагностической процедуры, но также необходимо обеспечить, чтобы протоколы включали объективные измерения клинических и лабораторных параметров, а также адекватные контрольные группы субъектов без лечения или получающих обычную терапию.

ПРИМЕЧАНИЯ

- (1) [Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Piasere V, Benato G, Conforti A. Immunology and homeopathy. 4. Clinical studies — part 1. Evid Based Complement Alternat Med 2006; 3:293–301.](#)
- (2) Schafer T, Riehle A, Wichmann HE, Ring J. Alternative medicine in allergy. *Allergy* 2002; 57:694–700.
- (3) Jorgensen V, Launso L. Patients' choice of asthma and allergy treatments. *J Altern Complement Med* 2005; 11:529–34.
- (4) Frenkel M, Hermoni D. Effects of homeopathic intervention on medication consumption in atopic and allergic disorders. *Altern Ther Health Med* 2002; 8:76–9.
- (5) Schafer T. Epidemiology of complementary alternative medicine for asthma and allergy in Europe and Germany. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:S5–10.
- (6) Launso L, Rieper J. General practitioners and classical homeopaths treatment models for asthma and allergy. *Homeopathy* 2005; 94:17–25.
- (7) Passalacqua G, Compalati E, Schiappoli M, Senna G. Complementary and alternative medicine for the treatment and diagnosis of asthma and allergic diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63:47–54.
- (8) Ratcliffe J, van Haselen R, Buxton M, Hardy K, Colehan J, Partridge M. Assessing patients' preferences for characteristics associated with homeopathic and conventional treatment of asthma: a conjoint analysis study. *Thorax* 2002; 57:503–8.
- (9) Hardy J. A double-blind placebo controlled trial of house dust potencies in the treatment of house dust allergy. *Br Hom Res Group Comm* 1984; 11:75–6.
- (10) Wiesenauer M, Gaus W. Double-blind trial comparing the effectiveness of the homeopathic preparation *Galphimia* potentiation D6, *Galphimia* dilution 10⁻⁶ and placebo on pollinosis. *Arzneimittelforschung* 1985; 35:1745–7.
- (11) Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, Aitchinson T. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency, with pollen in hayfever as model. *Lancet* 1986; 2:881–6.
- (12) Wiesenauer M, Ludtke R. The Treatment of Pollinosis with *Galphimia glauca* D4 — A Randomized Placebo-Controlled Double Blind Clinical Trial. Edition Forschung, vol. 3, Stuttgart: Hippocrates Verlag, 1987, 235–43.
- (13) Mosquera Pardo MF. Bronchial asthma in childhood: management by means of homeopathia. Proceedings of the 2nd OMHI Congress. 1990, 156–66.
- (14) Campbell JH, Taylor MA, Beattie N, McSharry C, Aitchison T, Carter R, et al. Is homeopathy a placebo response? A controlled trial of homeopathic immunotherapy in atopic asthma. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141:A24.
- (15) Reilly DT, Taylor MA, Beattie NG, Campbell JH, McSharry C, Aitchison TC, et al. Is evidence for homeopathy reproducible? *Lancet* 1994; 344:1601–6.
- (16) Castellsagu API. Evolution of 26 cases of bronchial asthma with homeopathic treatment. *Br Homeopath J* 1992; 81:173–5.
- (17) Nollevaux MA. Interet de la prescription d'APP (Apis 15 cH, Pulmo- Histaminum 15 cH, Pollantinum 30 cH) dans la rhinite allergique. Observations cliniques en pratique journaliere. *Homeopath Fr* 1992; 80:24–33.
- (18) Wiesenauer M, Ludtke R. The treatment of pollinosis with *Galphimia glauca* D4 — a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Phytomedicine* 1995; 2:3–6.
- (19) Matusiewicz R. Efficacia de *Engystol* en l'asma bronquial corticopen- diente. *MedBiol* 1996; 5:176–80.
- (20) Matusiewicz R. Wirksamkeit von Engystol N bei Bronchialasthma unter kortikoidabhängiger Therapie. *Biol Med* 1995; 24:242–6.
- (21) Matusiewicz R. The homeopathic treatment of corticosteroid dependent asthma: a doubl-eblind, placebo-controlled study. *Biomed Ther* 1997; 4:117–22.
- (22) Eizayaga FX, Eizayaga J. Homeopathic treatment of bronchial asthma. *Br Hom J* 1996; 85:28–33.
- (23) Lara-Marquez ML, Pocino M, Rodriguez F, Carvallo GE, Ortega CF, Rodriguez C. Homeopathic treatment for atopic asthma lung function and immunological outcomes in a randomized clinical trial in Venezuela. Proceedings of the 52nd LMHI Congress. Seattle, USA, 1997, 73.
- (24) Micciche G, Trapani GF, Lucamante M, Lanza C, Tanga L, Gallese A, Grasso RM, Totino T. Le oculoriniti allergiche in età pediatrica. *Cah Biother* 1998; 1/2:13–8.
- (25) Riveron-Garrote M, Fernandez-Argulles R, Moron-Rodriguez F, Campistrou-Labaut JL. Ensayo clínico controlado aleatorizado del tratamiento homeopático del asma bronquial. *Bol Mex Hom* 1998; 31:54–61.

- (26) Matusiewicz R, Wasniewski J, Sterna Bazanska A, Hulsberg M. Behandlung des chronischen Asthma bronchiale mit einem homöopathischen Komplexmittel. *Erfahrungsheilkunde* 1999; 48:367–74.
- (27) Weiser M, Gegenheimer LH, Klein P. A randomized equivalence trial comparing the efficacy and safety of *Luffa comp.*-Heel nasal spray with cromolyn sodium spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Forsch Komplementarmed* 1999; 6:142–8.
- (28) Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, McSharry C, Aitchison TC. Randomised controlled trial of homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *Br Med J* 2000; 321:471–6.
- (29) Aabel S, Laerum E, Dolvik S, Djupesland P. Is homeopathic 'immunotherapy' effective? A double-blind, placebo-controlled trial with the isopathic remedy *Betula 30C* for patients with birch pollen allergy. *Br Homeopath J* 2000; 89:161–8.
- (30) Aabel S. No beneficial effect of isopathic prophylactic treatment for birch pollen allergy during a low-pollen season: a double-blind, placebo-controlled clinical trial of homeopathic *Betula 30C*. *Br Homeopath J* 2000; 89:169–73.
- (31) Aabel S. Prophylactic and acute treatment with the homeopathic medicine, *Betula 30C* for birch pollen allergy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of consistency of VAS responses. *Br Homeopath J* 2001; 90:73–8.
- (32) Lewith GT, Watkins AD, Hyland ME, Shaw S, Broomfield JA, Dolan G, Holgate ST. Use of ultramolecular potencies of allergen to treat asthmatic people allergic to house dust mite: double blind randomised controlled clinical trial. *BrMed J* 2002; 324:520.
- (33) White A, Slade P, Hunt C, Hart A, Ernst E. Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomised placebo controlled trial. *Thorax* 2003; 58:317–21.
- (34) Li AM, Bush A, Wilson NM. Homeopathy in childhood asthma. *Thorax* 2003; 58:826.
- (35) Kim LS, Riedlinger JE, Baldwin CM, Hilli L, Khalsa SV, Messer SA, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis using homeopathic preparation of common allergens in the southwest region of the US: a randomized, controlled clinical trial. *Ann Pharmacother* 2005; 39:617–24.
- (36) Witt C, Keil T, Selim D, Roll S, Vance W, Wegscheider K, et al. Outcome and costs of homeopathic and conventional treatment strategies: a comparative cohort study in patients with chronic disorders. *Complement Ther Med* 2005; 13:79–86.
- (37) Colin P. Homeopathy and respiratory allergies: a series of 147 cases. *Homeopathy* 2006; 95:68–72.
- (38) Dantas F. Homeopathy in childhood asthma. *Thorax* 2003; 58:826.
- (39) Fisher P, Chatfield K, Mathie R. Homeopathy in childhood asthma. *Thorax* 2003; 58:827.
- (40) Gyorik SA, Brutsche MH. Complementary and alternative medicine for bronchial asthma: is there new evidence? *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:37–43.
- (41) Bellavite P, Conforti A, Piasere V, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 1. Historical background. *Evid Based Complement Altern Med* 2005; 2:441–52.
- (42) Poitevin B. Review of experimental studies in allergy: clinical studies. *Br Homeopath J* 1998; 87:89–99.
- (43) Reilly DT, Taylor MA. Potent placebo or potency? A proposed study model with its initial findings using homeopathically prepared pollens in hayfever. *Br Homeopath J* 1985; 74:65–75.
- (44) Boucinhas JC, DeMadeiros Boucinhas ID. Prophylaxie des crises d'asthme bronchique chez l'enfant par l'usage de Poumon histamine 5 CH. *Homeopath Fr* 1990; 78:35–9.
- (45) Reilly D. Randomised controlled trials for homeopathy. When is useful improvement a waste of time? Double positive paradox of negative trials. *BrMed J* 2002; 325:4.
- (46) Hyland ME, Lewith GT. Oscillatory effects in a homeopathic clinical trial: an explanation using complexity theory, and implications for clinical practice. *Br Homeopath J* 2002; 91:145–9.
- (47) Wiesenauer M, Haussler S, Gaus W. Pollinosis-therapie mit *Galphimia glauca*. *Fortschr Med* 1983; 101:811–4.
- (48) Wiesenauer M, Gaus W, Haussler S. Behandlung der Pollinosis mit *Galphimia glauca*. Eine Doppelblindstudie unter Praxisbedingungen. *Allergologie* 1990; 13:359–63.
- (49) Wiesenauer M, Ludtke R. A metaanalysis of the homeopathic treatment of pollinosis with *Galphimia glauca*. *Forsch Komplementarmed* 1996; 3:230–4.
- (50) Ludtke R, Wiesenauer M. A meta-analysis of homeopathic treatment of pollinosis with *Galphimia glauca*. *Wien Med Wochenschr* 1997; 147:323–7.

- (51) Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997; 350:834–43.
- (52) Jonas WB, Kaptchuk TJ, Linde K. A critical overview of homeopathy. *Ann Intern Med* 2003; 138:393–9.
- (53) Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *Br Med J* 1991; 302:316–23.
- (54) McCarney RW, Lasserson TJ, Linde K, Brinkhaus B. An overview of two Cochrane systematic reviews of complementary treatments for chronic asthma: acupuncture and homeopathy. *Respir Med* 2004; 98:687–96.
- (55) McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000353.
- (56) Lewith GT, Watkins AD. Unconventional therapies in asthma: an overview. *Allergy* 1996; 51:761–9.
- (57) Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000353.
- (58) Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:27–33.
- (59) Walach H, Jonas WB, Ives J, Wijk RV, Weingartner O. Research on homeopathy: state of the art. *J Altern Complement Med* 2005; 11:813–29.
- (60) Editorial. The end of homeopathy. *Lancet* 2005; 366:690.
- (61) Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Jiini P, Dorig S, Sterne JAC, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005; 366:726–32.
- (62) McCarthy M. Critics slam draft WHO report on homeopathy. *Lancet* 2005; 366:705–6.
- (63) Bell IR. All evidence is equal, but some evidence is more equal than others: can logic prevail over emotion in the homeopathy debate? *J Altern Complement Med* 2005; 11:763–9.
- (64) Fisher P. Homeopathy and The Lancet. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3:145–7.
- (65) Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol* 2001; 30:526–31.
- (66) Friesen KH, Kruse S, Ludtke R, Moeller H. The homeopathic treatment of otitis media in children — comparisons with conventional therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35:296–301.
- (67) Kruse S. Otitis media bei Kindern. Stuttgart: Edition Forschung, Hippokrates Verlag, 1998.
- (68) Frei H, Thurneysen A. Homeopathy in acute otitis media in children: treatment effect or spontaneous resolution? *Br Homeopath J* 2001; 90:180–2.
- (69) Riley D, Fischer M, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *J Altern Complement Med* 2001; 7:149–59.
- (70) Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:177–83.
- (71) Sprenger F. The therapy of rhinitis. *Biol Ther* 1989; 7:60–3.
- (72) Connert WD, Maiwald J. The therapy of rhinopathy as associated with previous abuse of nasal spray and with vasomotor influences. *Biol Ther* 1991; 9:182–6.
- (73) Weiser M, Clasen BP. Controlled double-blind study of a homeopathic sinusitis medication. *Biol Ther* 1994; 13:4–11.
- (74) Ammerschlager H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract — comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005; 12:24–31.
- (75) Oberbaum M, Yaniv I, Ben Gal Y, Stein J, Ben Zvi N, Freedman LS, et al. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication *Traumeel S* in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer* 2001; 92:684–90.
- (76) Steinsbekk A, Fonnebo V, Lewith G, Bentzen N. Homeopathic care for the prevention of upper respiratory tract infections in children: a pragmatic, randomised, controlled trial comparing individualised homeopathic care and waiting-list controls. *Complement Ther Med* 2005; 13:231–8.
- (77) de Lange de Klerk ES, Blommestein J, Kuik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effect of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Brit Med J* 1994; 309:1329–1332.
- (78) Steinsbekk A, Bentzen N, Fonnebo V, Lewith G. Self treatment with one of three self selected, ultramolecular homeopathic medicines for the prevention of upper respiratory tract infections in children. A double-blind randomized

placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:447–55.

(79) Trichard M, Chaufferin G, Nicoloyannis N. Pharmacoeconomic comparison between homeopathic and antibiotic treatment strategies in recurrent acute rhinopharyngitis in children. *Homeopathy* 2005; 94:3–9.

(80) Gassinger CA, Wunstel G, Netter P. A controlled clinical trial for testing the efficacy of the homeopathic drug eupatorium perfoliatum D2 in the treatment of common cold. *Arzneimittelforschung* 1981; 31:732–6.

(81) Lecoq PL. L-52. Les voies thérapeuthiques des syndromes grippaux. *Cah Biother* 1985; 87:65–73.

(82) Bordes LR, Dorfman P. Evaluation de l'activité antitussive du sirop Drosetux: Etude en double aveugle versus placebo. *Cah Otorhinolaryngol* 1986; 21:731–4.

(83) Maiwald VL, Weinfurter T, Mau J, Connert WD. Therapy of common cold with a homeopathic combination preparation in comparison with acetylsalicylic acid. A controlled, randomized double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1988; 38:578–82.

(84) Rabe A, Weiser M, Klein P. Effectiveness and tolerability of a homeopathic remedy compared with conventional therapy for mild viral infections. *Int J Clin Pract* 2004; 58:827–32.

(85) Heilmann A. A combination injection preparation as a prophylactic for flu common colds. *Biol Ther* 1994; 7:249–53.

(86) Wiesenauer M, Gaus W, Bohnacker U, Haussler S. Efficiency of homeopathic preparation combinations in sinusitis. Results of a randomized double blind study with general practitioners. *Arzneimittelforschung* 1989; 39:620–5.

(87) Zenner S, Metelmann H. Therapeutic use of lymphomyosot, result of a multicentric use observation study on 3512 patients. *Biol Ther* 1990; 8:49–69.

(88) Wiesenauer M. Comparison of solid and liquid forms of homeopathic remedies for tonsillitis. *Adv Ther* 1998; 15:362–71.

(89) Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 2. Cells of the immune system and inflammation. *Evid Based Complement Altern Med* 2006; 3:13–24.

(90) Bellavite P, Conforti A, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 3. Experimental studies on animal models. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3:171–86.

(91) Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *Br Homeopath J* 2000; 89:S35–8.

(92) Fisher P, Dantas F, Rampes H. The safety of homeopathic products. *J R Soc Med* 2002; 95:474–6.

(93) Endrizzi C, Rossi E, Crudeli L, Garibaldi D. Harm in homeopathy: aggravations, adverse drug events or medication errors? *Homeopathy* 2005; 94:233–40.

(94) van Haselen R, Fisher P, Dantas F. Improving the success of homeopathy 2, London, 15–16 April 1999. Taking homeopathic research into the next millennium. *Br Homeopath J* 1999; 88:191–4.

(95) Kotaska A. Inappropriate use of randomised trials to evaluate complex phenomena: case study of vaginal breech delivery. *Br Med J* 2004; 329:1039–42.

(96) Kiene H, Kienle GS, Schon-Angerer T. Bias in meta-analysis. *Homeopathy* 2006; 95:54.

(97) Swayne J. *Homeopathic Method*, New York: Churchill Livingstone, 1998.

(98) Bellavite P, Pitari G, Italiano M. Homeopathy and placebo. *Homeopathy* 2006; 95:51.

(99) Milgrom LR. Patient-practitioner-remedy (PPR) entanglement. Part 1: a qualitative, non-local metaphor for homeopathy based on quantum theory. *Homeopathy* 2002; 91:239–48.

(100) Walach H. Entanglement model of homeopathy as an example of generalized entanglement predicted by weak quantum theory. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003; 10:192–200.

(101) Hyland ME. Does a form of 'entanglement' between people explain healing? An examination of hypotheses and methodology. *Complement Ther Med* 2004; 12:198–208.

(102) Walach H. Entangled and tied in knots! Practical consequences of an entanglement model for homeopathic research and practice. *Homeopathy* 2005; 94:96–9.

(103) Milgrom LR. Are randomized controlled trials (RCTs) redundant for testing the efficacy of homeopathy? A critique of RCT methodology based on entanglement theory. *J Altern Complement Med* 2005; 11:831–8.

(104) Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. Translating a nonlinear systems theory model for homeopathy into empirical tests. *Altern Ther Health Med* 2002; 8:58–66.

- (105) Torres JL. Homeopathic effect: a network perspective. *Homeopathy* 2002; 91:89–94.
- (106) Bellavite P. Complexity science and homeopathy. A synthetic overview. *Homeopathy* 2003; 92:203–12.
- (107) Bell IR, Lewis DA, Lewis SE, Brooks AJ, Schwartz GE, Baldwin CM. Strength of vital force in classical homeopathy: bio-psycho-social-spiritual correlates within a complex systems context. *J Altern Complement Med* 2004; 10:123–31.
- (108) Hyland ME. Entanglement and some heretical thoughts about homeopathy. *Homeopathy* 2005; 94:105–6.
- (109) Weatherley-Jones E, Thompson EA, Thomas KJ. The placebo-controlled trial as a test of complementary and alternative medicine: observations from research experience of individualised homeopathic treatment. *Homeopathy* 2004; 93:186–9.
- (110) Spence DS, Thompson EA, Barron SJ. Homeopathic treatment for chronic disease: a 6-year, university-hospital outpatient observational study. *J Altern Complement Med* 2005; 11:793–8.
- (111) Steinsbekk A, Ludtke R. Patients' assessments of the effectiveness of homeopathic care in Norway: a prospective observational multicentre outcome study. *Homeopathy* 2005; 94:10–6.
- (112) Attena F, Del Giudice N, Verrengia G, Granito C. Homoeopathy in primary care: self-reported change in health status. *Complement Ther Med* 2000; 8:21–5.
- (113) Thompson EA, Reilly D. The homeopathic approach to symptom control in the cancer patient: a prospective observational study. *Palliat Med* 2002; 16:227–33.
- (114) Muscari-Tomaioli G, Allegri F, Miali E, Pomposelli R, Tubia P, Targhetta A, et al. Observational study of quality of life in patients with headache, receiving homeopathic treatment. *Br Homeopath J* 2001; 90:189–97.
- (115) Van Wassenhoven M, Ives G. An observational study of patients receiving homeopathic treatment. *Homeopathy* 2004; 93:3–11.
- (116) Witt CM, Luedtke R, Baur R, Willich SN. Homeopathic medical practice: long-term results of a cohort study with 3981 patients. *BMC Public Health* 2005; 5:115.
- (117) Guthlin C, Lange O, Walach H. Measuring the effects of acupuncture and homoeopathy in general practice: an uncontrolled prospective documentation approach. *BMC Public Health* 2004; 4:6.
- (118) Robinson T. Responses to homeopathic treatment in National Health Service general practice. *Homeopathy* 2006; 95:9–14.
- (119) Cooper EL. Complementary and alternative medicine, when rigorous, can be science. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004; 1:1–5.