

Stav výskumu v oblasti homeopatie: od experimentálneho výskumu ku klinickým dôkazom

Adresa: Homeopathy Research Institute, 142 Cromwell Road, London, SW7 4EF

Kontaktná osoba: Rachel Roberts, rachelroberts@hri-research.org

Úvod

Homeopatia je forma tradičnej doplnkovej a integračnej medicíny (TCIM) vychádzajúca zo základného princípu podobnosti (tzv. „podobné lieči podobné“), podľa ktorého sa látka spôsobujúca určité príznaky pri podaní zdravému človeku môže v malých dávkach použiť na liečbu pacienta s podobnými príznakmi.

Na celom svete homeopatiu pravidelne používa viac ako 200 miliónov ľudí¹ vrátane 100 miliónov občanov EÚ (29 % populácie EÚ), ktorí homeopatické lieky užívajú v rámci každodennej zdravotnej starostlivosti.² Hoci v súčasnosti má vedúce postavenie India, pokiaľ ide o používanie homeopatie v populácii (83 %)², homeopatia vznikla v Nemecku a v právnych predpisoch EÚ je definovaná ako „akýkoľvek liek vyrobený z produktov, látok alebo zložiek nazývaných homeopatický základ podľa homeopatického výrobného postupu opísaného v Európskom liekopise alebo [...] v liekopisoch, ktoré sa v súčasnosti oficiálne používajú v členských štátoch“.³

Výskum v oblasti homeopatie prebieha na univerzitách, v odborných inštitúciách a na klinických pracoviskách po celom svete (pozri obr. 1), pričom sa používajú rovnaké metodické prístupy ako pri hodnotení konvenčnej medikamentózneho liečby a najnovšie laboratórne techniky. V posledných desaťročiach táto oblasť zaznamenala výrazný pokrok: v experimentálnom výskume systematické prehľady ukazujú, že 72 % fyzikálno-chemických experimentov dokáže preukázať špecifické vlastnosti homeopatických liekov (pozri str. 2), zatiaľ čo 77 % biologických experimentov uvádza merateľné účinky v kontrolovaných podmienkach (str. 2 – 3).

Klinické dôkazy sú podobne presvedčivé, ak sa na ne pozrieme ako na celok: nedávny prehľad metaanalýz (2023)

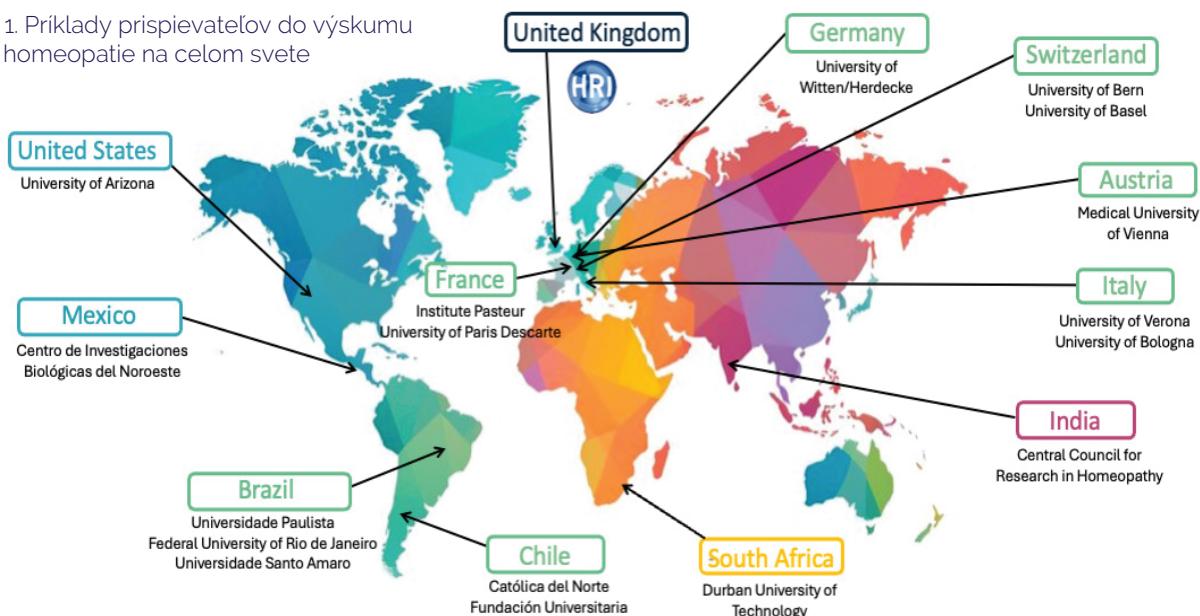
priniesol zistenie, že päť zo šiestich metaanalýz – v ktorých sa analyzovalo 182 randomizovaných klinických skúšaní hodnotiacich lieky používané na prevenciu a liečbu rôznych ochorení – preukázalo významnú účinnosť homeopatickej liečby v porovnaní s placebom (str. 3 – 5).

To zahŕňa aj metaanalýzu individualizovanej homeopatickej liečby z roku 2014, v ktorej sa zistilo, že homeopatia má 1,5 až 2-násobne vyššiu pravdepodobnosť priaznivého účinku ako placebo [OR = 1,53, IS (1,22 – 1,91)], pričom najväčšie klinické účinky sa pozorovali v skúšaníach najvyššej kvality [OR = 1,98, IS (1,16 – 3,38)] (str. 4).

Súčasný klinický výskum zahŕňa 286 randomizovaných štúdií, z toho 166 dvojito zaslepených skúšaní, ktoré hodnotia homeopatickú liečbu používanú na liečbu rôznych ochorení a poskytujú podrobné informácie o účinnosti homeopatie pri konkrétnych ochoreniach (str. 4). Okrem toho rozsiahle observačné štúdie realizované v celej Európe poskytujú údaje o vplyve homeopatie v reálnych podmienkach klinickej praxe (str. 5). To zahŕňa významné zníženie používania konvenčných liekov pri zachovaní podobných výsledkov u pacientov (napr. –57 % antibiotík pri infekciách dýchacích ciest; –71 % psychotropných liekov pri úzkosti/depresii a –46 % nesteroidných antiflogistik (NSAID) pri ochoreniach pohybového aparátu); zníženie nákladov na zdravotnú starostlivosť (–35 %) (str. 5) a zanedbateľné nežiaduce udalosti (< 0,0001 %) (str. 6).

Vedecský pokrok v oblasti homeopatie ide ruka v ruku s rastúcim záujmom verejnosti o doplnkové terapie, čo sa prejavuje tým, že 25,9 % Európanov využíva doplnkovú a alternatívnu medicínu²⁵. Na túto skutočnosť poukázal celosvetový summit Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) o tradičnej medicíne, ktorý sa konal v roku 2023²⁶.

Obrázok 1. Príklady prispievateľov do výskumu v oblasti homeopatie na celom svete



Experimentálny výskum: základy homeopatie

Mechanizmy účinku homeopatických liekov sa skúmajú prostredníctvom experimentálneho výskumu, pričom sa využíva multidisciplinárny prístup, ktorý dodáva prebiehajúcejmu výskumu v tejto oblasti rozmanitosť a hĺbku. Základný výskum homeopatie je rozdelený do dvoch hlavných oblastí:

- **Fyzikálno-chemický výskum sa zameriava na pochopenie vlastností homeopatických prípravkov**⁴⁻⁶. Hlbšie skúmanie špecifických vlastností „dynamizovaných“ alebo „potencovaných“ prípravkov, ako sú homeopatické lieky (t. j. vyrobené s použitím jedinečného viacstupňového procesu, pri ktorom sa striedavo vykonáva riedenie a pretrepávanie), je nevyhnutné na to, aby sme dokázali presne porozumieť tomu, v čom spočíva schopnosť týchto prípravkov účinne pôsobiť v živých systémoch.
- **Biologický výskum skúma účinky homeopatických liekov na živé systémy**⁷⁻¹⁰. Táto oblasť zahŕňa štúdie *in vitro* (s použitím izolovaných zložiek, napr. bunkových kultúr) a štúdie *in vivo* (zahŕňajúce celé živé organizmy, napr. zvieratá a rastliny). Tieto typy výskumu prinášajú dôkazy o merateľných účinkoch homeopatických liekov na živé systémy.

Nedávny pokrok v základnom výskume otvára nové možnosti, vďaka ktorým výskumníci dokážu lepšie pochopiť mechanizmy, ktorými homeopatické lieky pôsobia, a tiež identifikovať nové ciele pre klinické aplikácie.

Fyzikálno-chemický výskum v oblasti homeopatie

Fyzikálno-chemický výskum v oblasti homeopatie dosiahol v uplynulých rokoch významný pokrok, o čom svedčia nedávne systematické prehľady, ktoré uskutočnili Tournier a kol.⁴⁻⁶ **Analýza viac ako 200 štúdií ukazuje, že 72 % týchto štúdií preukázalo merateľné a špecifické fyzikálno-chemické vlastnosti homeopatických liekov**, zachytené vďaka modernej technológii⁵.

Sofistikované spektroskopické techniky, ako Ramanova spektroskopia,²⁷ UV-viditeľná spektroskopia²⁸ a nukleárna magnetická rezonancia (NMR),²⁹⁻³⁴ odhalili jedinečné molekulové štruktúry a vzorce usporiadania molekúl vody^{28,35} v homeopatických liekoch,²⁵⁻²⁸ zatiaľ čo diferenciálna skenovacia kalorimetria poskytuje pohľad na ich špecifické termodynamické vlastnosti^{36,37}. Tieto „podpisy“ sú nielen reprodukovateľné, ale závisia aj od východiskovej látky, a to aj pri veľmi vysokých riedeniach⁵.

Výsledky týchto analýz priniesli niekoľko nových hypotéz o mechanizmoch účinku homeopatických liekov⁴. Prvá hypotéza sa sústreďuje na tvorbu nanoštruktúr počas výrobného procesu, pričom tieto štruktúry sú schopné prenášať špecifické „informácie“ z východiskovej látky²⁹⁻³⁴. Druhá dôležitá hypotéza vychádza z predpokladu, že koherenčné oblasti vytvorené počas dynamizácie/potencovania vedú k vytvoreniu tekutých prípravkov s elektromagnetickými vlastnosťami, ktoré sú schopné interagovať s biologickými systémami^{38,39}. Tieto objavy, overené nezávislými laboratóriami vo viacerých krajinách, sú podložené rigoróznym vedeckým rámcom, ktorý zahŕňa systematické kontroly, dvojito zaslepené metodiky a rozličné podmienky merania⁵.

Takto získané nové údaje nielenže ovplyvňujú smerovanie budúceho výskumu, ale tiež majú priame využitie v priemysle, pretože sú cenným zdrojom informácií, ktoré slúžia na zlepšenie výrobných štandardov, zlepšenie metód kontroly kvality a optimalizáciu techník prípravy.

Výskum fyzikálno-chemických vlastností homeopatických liekov pokračuje a prináša nové poznatky, ktoré výskumníkov v tejto oblasti posúvajú čoraz bližšie k odpovedi na kľúčovú otázku – akým spôsobom homeopatické lieky vyvolávajú biologické účinky v živých systémoch, ako sme už mali možnosť pozorovať na rôznych experimentálnych modeloch?

FYZIKÁLNO-CHEMICKÉ EXPERIMENTY

- **72 % štúdií dokazuje, že homeopatické lieky majú špecifické vlastnosti** – to je možné vďaka použitiu moderných technológií (napr. spektroskopia, NMR)⁵
- **Výskum skúmajúci viaceré teórie mechanizmu účinku homeopatických liekov pokračuje**⁴

Biologický výskum v oblasti homeopatie

Výskum preukázal, že homeopatické lieky dosahujú merateľné biologické účinky pri použití rôznych experimentálnych modelov, od bunkových kultúr až po rastliny⁷⁻¹⁰. Tieto laboratórne štúdie poskytujú mimoriadne užitočné poznatky o homeopatických liekoch tým, že eliminujú placebo efekt.

In Vitro Studies

Systematické prehľady základného biologického výskumu poskytujú presvedčivé dôkazy o účinnosti homeopatických liekov, pričom sa zistilo, že **77 % z 58 publikácií prezentuje preukázateľné dôkazy o merateľných biologických účinkoch v kontrolovaných podmienkach**⁷. Okrem toho analýzy, ktoré uskutočnili Bellavite a kol. (2014, 2015), priniesli zistenia o komplexných farmakodynamických mechanizmoch, pričom zdôraznili nelineárne reakcie a systémovo špecifické účinky^{40,41}.

Napríklad viaceré štúdie preukázali biologické účinky homeopatického lieku *Gelsemium sempervirens*, ktorý sa tradične používa na liečbu úzkosti a neurologických porúch, a to vo viacerých štúdiách založených na bunkových testoch, ktoré vykonali rôzne laboratória⁴²⁻⁴⁴. Ukázalo sa, že **liek *Gelsemium* v riedení 3 C a 5 C zvyšuje energetický metabolizmus v ľudských neurónoch**, pričom nastáva zvýšenie tvorby ATP ($p < 0,01$), mitochondriálneho dýchania ($p = 0,0031$) a glykolýzy ($p = 0,0001$).⁴³ Experimenty tiež priniesli zistenia, že **liek *Gelsemium* zvýšil počet a dĺžku nezrelých neurónov** ($p < 0,0001$), čo naznačuje jeho schopnosť zlepšiť nervové prepojenia a stimulovať regeneráciu⁴³. V neposlednom rade **najnovšie štúdie (2024) priniesli zistenia, že *Gelsemium* má ochranné účinky proti bunkovému stresu**⁴⁴, t. j. proti zmenám v štruktúre alebo funkcii buniek, ktoré súvisia so zvýšenou náchylnosťou na rakovinu a choroby súvisiace so starnutím.

Tieto zistenia sa overujú pomocou prísnych metodických protokolov vrátane štandardizovaných podmienok kultivácie buniek, validovaných bunkových línií a systematických kontrol kontaminácie.

In Vivo Studies

Výskum na zvieracích modeloch potvrdzuje merateľné účinky homeopatických liekov v komplexných biologických systémoch. Systematické prehľady, ktoré vypracovali Bonamin a Endler (2010) a Bonamin a kol. (2015), poskytujú hĺbkovú analýzu týchto štúdií, pričom zdôrazňujú **výrazné zlepšenie kvality použitej metodiky**, pričom 82 % výskumov zahŕňa randomizáciu a 43 % štúdií sa uskutočňuje dvojito zaslepeným spôsobom^{8, 9}. Bonamin a kol. (2015) zistili, že **takmer tri štvrtiny preskúmaných štúdií preukázali pozitívne biologické účinky homeopatických liekov**⁹. Ak si opäť vezmeme ako príklad liek *Gelsemium*, jeho účinky možno preukázať pomocou behaviorálnych a neurologických modelov *in vivo*^{45 - 47}. Zistilo sa napríklad, že ***Gelsemium* v riedení 5 C až 30 C znižuje úzkosť pri myšiach a dosahuje výsledky porovnateľné s diazepamom, avšak bez sedatívnych účinkov**⁴⁶.

Jeden z najrobustnejších a najviac reprodukovateľnejších modelov pochádza zo štúdií na obojživelníkoch⁴⁸. **Práca Endlera a kol. (2015) o účinku homeopatických ultravysokých riedení tyroxínu na žubrienky skokana hnedého (*Rana temporaria*, lat.) priniesla pozoruhodné výsledky, ktoré zopakovalo 7 laboratórií v 4 krajinách⁴⁸. Výskumníci pozorovali významnú zmenu v rýchlosti metamorfózy**, pričom v štúdiách realizovaných výskumníkom A sa rýchlosť progresie znížila o 11,4 %, výskumník B pracujúci v tom istom laboratóriu zaznamenal zníženie o 9,5 % a v štúdiách, ktoré uskutočnili nezávislí výskumníci na iných miestach, došlo k zníženiu o 7 % ($p < 0,001$)⁴⁸. Tento konzistentný spomaľujúci účinok homeopatického lieku *Thyroxine T30x* je obzvlášť zaujímavý vzhľadom na to, že hormón tyroxín má vo svojej bežnej molekulárnej forme opačný účinok – urýchľuje metamorfózu.

Hoci všetky výsledky boli štatisticky významné, rozdiely vo výsledkoch medzi jednotlivými pracovnými skupinami odrážajú vplyv experimentálnych podmienok (sezónnosť, teplota biotopu a trvanie experimentu) a zdôrazňujú potrebu prísnej štandardizácie protokolu, aby sa zlepšila reprodukovateľnosť v jednotlivých laboratóriách.

Štúdie na rastlinných modeloch

Systematické prehľady, ktoré zostavili Betti a kol.⁴⁹ a Majewsky a kol.⁵⁰, umožnili vytvoriť rámec pre hodnotenie biologických testov na rastlinách (experimenty s použitím rastlín na meranie funkčnej aktivity rôznych látok). Štúdie boli rozdelené do štyroch hlavných oblastí: testy s neporušenými rastlinami⁵⁰, testy s použitím rastlín vystavených abiotickému stresu (stres spôsobený neživými faktormi, ako je svetlo alebo teplota)⁵¹, fytopatologické modely (choroby rastlín spôsobené patogénmi)⁵² a poľnohospodárske skúšania v teréne^{53, 54}.

Ücker a kol. (2018) pri dôkladnej aktualizácii tejto oblasti výskumu vyhodnotili 192 publikácií obsahujúcich 202 experimentov¹⁰. Spomedzi týchto experimentov 74 experimentov (37 %) spĺňalo štandardy vysokej kvality (bodové hodnotenie podľa Manuscript Information Score > 5), pričom pri 42 experimentoch sa používali prísne kontroly. Významné je, že **95 % týchto kontrolovaných štúdií preukázalo pozitívne účinky v porovnaní s placebom, a to aj pri veľmi vysokých riedeniach presahujúcich hranicu Avogadrovej konštanty**¹⁰ (hranica, po prekročení ktorej sa očakáva, že sa v roztoku nenachádzajú žiadne molekuly východiskovej látky).

Pozoruhodným príkladom je výskum na rastlinách žaburinky (*Lemna gibba*, lat.), ktoré boli vystavené stresu vo forme

miernej otravy arzénom a následne podstúpili liečbu homeopatickým liekom *Arsenicum album* alebo placebom (2010)⁵⁵. Tieto randomizované, zaslepené experimenty ukázali, že **žaburinka liečená vysokými riedeniami homeopatického lieku *Arsenicum* vykazovala významné zvýšenie rýchlosti rastu v porovnaní s kontrolnými skupinami** ($p < 0,001$). Úspešná replikácia týchto experimentov, ktorú uskutočnili Ücker a kol. v roku 2022, dodáva týmto výsledkom pozoruhodnú robustnosť⁵⁶.

Štúdie na rastlinných modeloch prinášajú sľubné výsledky, pričom ich osobitnou výhodou je, že poskytujú objektívne a kvantifikovateľné merania bez etických otázok. Harmonizácia protokolov a podmienok rastu by však ešte viac mohla podporiť pokrok v tejto oblasti.

Biologický výskum – *in vivo* aj *in vitro* – zohráva kľúčovú úlohu vo vedeckom pokroku homeopatie: preukázaním kvantifikovateľných biologických účinkov homeopatických liekov táto práca dláždi cestu novým potenciálnym klinickým aplikáciám a poskytuje kľúčové poznatky, ktoré podporujú a umožňujú overiť hodnovernosť existujúcich klinických štúdií.

BIOLOGICKÉ EXPERIMENTY

- **77 % experimentov uvádza reprodukovateľné účinky homeopatických liekov** na rôznych modeloch (bunky, živočichy, rastliny)⁷
- **95 % dobre kontrolovaných experimentov na rastlinách prinieslo výsledky dokazujúce významné účinky homeopatických liekov v porovnaní s placebom**¹⁰
- **Kvalita výskumu sa v priebehu času zlepšila** vďaka moderným analytickým technológiám, prísny kontrolám a overovaniu výsledkov vo viacerých laboratóriách⁴

Klinický výskum: homeopatia založená na dôkazoch

Hodnotenie klinickej účinnosti homeopatie výrazne pokročilo a liečba je **v súčasnosti podložená významnými vedeckými dôkazmi**. Klinické dôkazy o účinnosti homeopatie dnes spočívajú na troch pilieroch:

1. **Systematické prehľady a metaanalýzy**^{11, 12, 57 - 62} zohrávajú ústrednú úlohu pri syntetizovaní výsledkov pochádzajúcich z viacerých jednotlivých štúdií, čo umožňuje vyvodiť čo najpresvedčivejšie závery o účinnosti/efektívnosti liečby.
2. **Randomizované kontrolované skúšania**^{13, 14, 63, 64} predstavujú zlatý štandard uplatňovaný pri priamom hodnotení účinnosti liečby v umelo kontrolovaných podmienkach. Prostredníctvom prísnej metodiky (vrátane randomizácie, dvojitého zaslepenia a porovnávaní s placebom alebo štandardnou liečbou) sa v rámci skúšania stanovuje kauzálny vzťah medzi liečbou a klinickými výsledkami, ktoré však nemusia nevyhnutne odrážať účinnosť v reálnych podmienkach klinickej praxe.
3. **Observačné štúdie**^{15 - 22} predstavujú dôležitý rozmer hodnotenia účinnosti v reálnych podmienkach klinickej praxe. Umožňujú tiež sledovať dlhodobé účinky, nákladovú efektívnosť, bezpečnosť liečby a vplyv na kvalitu života pacientov.

Tieto prístupy spoločne poskytujú komplexné hodnotenie homeopatie.

Vedecké recenzie a metaanalýzy: prehľad klinických dôkazov

Už v roku 1991 Kleijnen a kol. vykonali prelomovú metaanalýzu: tá priniesla pozitívne výsledky, ktoré nebolo možné úplne odôvodniť placebo efektom⁶. Hodnotenie klinickej účinnosti homeopatie sa v posledných rokoch výrazne posunulo vpred vďaka pokročilým metaanalýzám. Napredovanie v tejto oblasti sa začalo metaanalýzou, ktorú uskutočnili Linde a kol. v roku 1997, pričom jej výsledky priniesli pozitívne zistenia pre homeopatiu (OR: 2,45, IS: 2,05 – 2,93)⁶¹. Nasledovala diskusia v súvislosti so štúdiu, ktorú vykonali Shang a kol. v roku 2005 a na základe zistení dospeli k záveru, že účinky homeopatie sú podobné účinkom placeba⁶². Následne sa však zistilo, že tento výsledok bol založený na podmnožine zahŕňajúcej iba 8 skúšaní z celkového počtu 110 skúšaní zaradených do štúdie a autori navyše nesprávne vykonali analýzu citlivosti, tzn. že negatívny výsledok bolo možné získať len pri použití presne tejto množiny 8 skúšaní. Ak sa použila iná množina skúšaní, celkový výsledok sa zmenil na pozitívny v prospech homeopatie.⁶⁵

Mathie a jeho kolegovia vykonali obzvlášť robustné analýzy (2014 – 2019)^{12, 57 – 59}: v štúdiu Mathieho a kol. z roku 2014 (22 skúšaní) sa zistilo, že individualizovaná homeopatická liečba má 1,5 až 2,0-násobne vyššiu pravdepodobnosť, že bude prospešná, v porovnaní s placebom [OR = 1,53, IS (1,22 – 1,91)], pričom presvedčivejšie výsledky sa zaznamenali vo vysokokvalitných skúšaníach [OR = 1,98, IS (1,16 – 3,38)]¹², zatiaľ čo analýza neindividualizovanej liečby z roku 2017 (54 skúšaní) priniesla výsledky, podľa ktorých sú účinky mierne pozitívne⁵⁷. Ďalšie analýzy porovnávajúce homeopatiu so skupinami inými ako placebo (napr. bežná liečba alebo žiadna liečba) však narážali na obmedzenia kvôli problémom s metodikou a malému počtu skúšaní^{58, 59}.

V nedávnom prehľade (2023), ktorý zachytáva údaje zo 182 randomizovaných klinických skúšaní zameraných na prevenciu alebo liečbu akéhokoľvek ochorenia, sa zistilo, že päť zo siedmich metaanalýz preukázalo, že homeopatia má významný účinok presahujúci rámec placeba¹¹. Na základe upravených kritérií GRADE táto štúdia dospela k záveru, že dôkazy podporujúce účinnosť sú „vysoké“ v prípade individualizovanej homeopatickej liečby a „stredné“ v prípade neindividualizovanej homeopatickej liečby.

Rôzne typy ochorení priniesli rozličné výsledky. Pozitívne výsledky boli zaznamenané napríklad pri fibromyalgii s významným zlepšením bolesti (SMD = -0,54, p = 0,02) a citlivých miest (SMD = -0,42; p = 0,03)⁶⁶, detskej hnačky⁶⁷ a pooperačnom ileu⁶⁸. Oblasti ako stomatológia⁶⁹ a psychiatrické poruchy⁷⁰ však nepriniesli presvedčivé zistenia, čo poukazuje na potrebu ďalšieho výskumu s vylepšenou metodickou rigoróznosťou a štandardizáciou.

V jednom systematickom prehľade bez metaanalýzy (NHMRC – Národná rada pre zdravie a lekárske výskum, 2015) sa hodnotili dôkazy o homeopatickej liečbe podľa jednotlivých ochorení, pričom sa zistilo, že „neexistuje žiadny spoľahlivý dôkaz“ o účinnosti homeopatickej liečby pri žiadnom zo 61 ochorení⁷¹. Táto štúdia vyvolala polemiku pre svoju bezprecedentnú definíciu spoľahlivých dôkazov, t. j. štúdie museli mať minimálne 150 účastníkov a hodnotenie kvality 5/5 podľa Jadadovej stupnice (prehľadová správa, str. 275 v prílohách).

V dôsledku toho bolo len 5 štúdií z celkového počtu 176 štúdií zahrnutých do tohto systematického prehľadu klasifikovaných ako „spoľahlivé“⁷¹. Vzhľadom na vysoký ohlas v médiách vydala výkonná riaditeľka NHMRC, profesorka Anne Kelsová, verejné vyhlásenie, v ktorom uviedla: „Na rozdiel od niektorých tvrdení tento prehľad nedospel k záveru, že homeopatia je neúčinná.“⁷²

SYSTEMATICKÉ PREHLÁDY A METAANALÝZY

- Podľa zistení, ktoré prinieslo 5 zo 6 metaanalýz, je homeopatická liečba účinnejšia ako placebo¹¹
- Najrigoróznejšia štúdia dokazuje, že individualizovaná homeopatická liečba má 1,5 až 2,0-násobne vyššiu pravdepodobnosť, že bude prospešná, v porovnaní s placebom, pričom najkvalitnejšie klinické skúšania priniesli najpresvedčivejšie výsledky¹²
- Rôzne typy ochorení prinášajú rôzne výsledky, napr. pozitívne výsledky pri fibromyalgii, detskej hnačke a pooperačnom ileu, ale nepresvedčivé zistenia v oblasti stomatológie a pri psychiatrických poruchách^{63 – 67}
- Homeopatická liečba má v porovnaní s porovnateľnou konvenčnou liečbou silný bezpečnostný profil^{23, 24}

Randomizované kontrolované skúšania: skúmanie cielenej klinickej účinnosti homeopatickej liečby

Klinický výskum zaznamenal výrazný nárast: v súčasnosti bolo v recenzovaných odborných časopisoch publikovaných 329 kontrolovaných klinických štúdií¹³ vrátane 286 randomizovaných klinických skúšaní, ktoré prinášajú podrobné informácie o účinnosti homeopatie pri konkrétnych ochoreniach. Z uvedených štúdií sa v 166 dvojito zaslepených randomizovaných klinických skúšaníach porovnávala homeopatická liečba s placebom pri 100 rôznych ochoreniach¹⁴.

Medzi klinicky relevantné a kvalitné príklady patrí štúdia, ktorú uskutočnili Taylor a kol. (2000), zameraná na celoročnú alergickú rinitídu, pričom pri tejto štúdiu sa použil prísny multicentrický, dvojito zaslepený, placebom kontrolovaný dizajn⁶³. Štúdia odhalila významné zlepšenie prietoku vzduchu cez nos (priemerný rozdiel 19,8 l/min; 95 % IS: 10,4 – 29,1; p = 0,0001)⁶³. Podobne skúšanie pod vedením Yakira a kol. (2019) zamerané na predmenštruačný syndróm (PMS) preukázalo významné zlepšenie skóre PMS (zníženie z 0,443 na 0,287 v skupine s homeopatickou liečbou v porovnaní so znížením z 0,426 na 0,340 v skupine s placebom; p = 0,043)⁶⁴. Silnú stránku tejto štúdie, ktorá spočíva v dôslednej metodike, podčiarkuje prospektívny dizajn štúdie, výpočet mohutnosti a analýza zámeru liečby.

Napriek týmto sľubným výsledkom výzvy pretrvávajú aj naďalej. Rozptyl štúdií naprieč mnohými ochoreniami si vyžaduje cielenejší výskum, aby sa posilnil súbor dôkazov pre jednotlivé ochorenia a preukázala sa reprodukovateľnosť. Okrem toho prispôsobenie štandardnej metodiky používanej pri randomizovaných kontrolovaných skúšaníach s prihliadnutím na špecifiká individualizovanej homeopatickej liečby predstavuje pretrvávajúcu výzvu – problém, s ktorým sa stretávajú výskumníci, ktorí sa pokúšajú vyhodnotiť akúkoľvek formu personalizovanej

medicíny, najmä komplexné intervencie, ktorých súčasťou sú hlbkové konzultácie a tiež lekárske predpisy prispôbené potrebám každého pacienta.

RANDOMIZOVANÉ KONTROLOVANÉ SKÚŠANIA

- 329 klinických štúdií (randomizovaných a nerandomizovaných) publikovaných v recenzovaných odborných časopisoch, ktoré porovnávali pacientov užívajúcich homeopatickú liečbu s pacientmi, ktorí užívali placebo, inú liečbu alebo neužívali žiadnu liečbu¹³
- 286 randomizovaných kontrolovaných skúšaní, ktoré sa zaoberali liečbou 152 ochorení¹⁴
- 166 dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní, ktoré sa zaoberali liečbou 100 ochorení¹⁴

Observačné štúdie: európsky pohľad na účinnosť homeopatie v reálnych podmienkach klinickej praxe

Observačné štúdie dopĺňajú randomizované kontrolované skúšania tým, že poskytujú cenné informácie o účinnosti liečby v reálnych podmienkach klinickej praxe. V prípade homeopatie majú tieto štúdie ďalšiu výhodu v tom, že umožňujú poskytovanie individualizovanej liečby bežným spôsobom bez toho, aby bolo ohrozené poskytovanie starostlivosti, ako sa to môže stať pri umelo stanovených obmedzeniach v rámci randomizovaného kontrolovaného skúšania. Výsledkom je, že **observačné štúdie odrážajú skutočnú klinickú prax, merajú vplyv na kvalitu života a zachytávajú výsledky hlásené pacientom, čo je v súlade s tým, že moderná zdravotná starostlivosť čoraz viac uznáva dôležitosť takýchto údajov z klinickej praxe.** Viaceré rozsiahle európske štúdie^{15 - 22} dokazujú, že tento prístup k hodnoteniu liečby má pridanú hodnotu:

Francúzska štúdia EPI316 – 18 (8 559 pacientov) priniesla zistenie, že pacienti, ktorých liečili všeobecní lekári s homeopatickou kvalifikáciou, užívali výrazne menšie množstvo konvenčných liekov: o 57 % menej antibiotík pri infekciách dýchacích ciest¹⁶, o 71 % menej psychotropných liekov pri úzkosti/depresii¹⁷ a o 46 % menej nesteroidných antiflogistík (NSAID) pri ochoreniach pohybového aparátu¹⁸, pričom sa udržali rovnaké klinické výsledky. Hlbková metodologická analýza, ktorú vypracoval Moride (2021), posilnila dôveryhodnosť týchto výsledkov tým, že zdôraznila robustnosť dizajnu štúdie EPI3 a potvrdila, že zistenia z tejto štúdie sa dajú zovšeobecniť a uplatniť na francúzsku populáciu⁷³.

Nemecká dlhodobá štúdia (3 677 pacientov), ktorá prebiehala počas 24 mesiacov v 103 ambulanciách primárnej zdravotnej starostlivosti, dokumentovala pretrvávajúce zlepšenie príznakov počas 8 rokov u pacientov s chronickými ochoreniami, ako sú bolesti hlavy (migréna, tenzný typ), alergická rinitída a atopický ekzém u dospelých, ako aj atopická dermatitída a opakujúce sa infekcie u detí. Skóre závažnosti významne pokleslo zo 6,2 na 2,7 u dospelých pacientov a zo 6,1 na 1,7 u detí (p < 0,001)¹⁹.

Štúdia, ktorá sa uskutočnila v talianskom regióne Toskánsko²¹ (5 877 pacientov) ilustruje príklad úspešného začlenenia homeopatie do systému verejného zdravotníctva¹².

Štúdia sa pôvodne zameriavala na pacientov, ktorí sa liečili na klinikách všeobecného zamerania, a priniesla zistenie, že 88,8 % týchto pacientov zaznamenalo zlepšenie príznakov, pričom 68,1 % uviedlo výrazné zlepšenie alebo úplné ustúpenie príznakov²¹. V rámci tejto širokej populácie pacientov sa pri špecifickom zameraní na onkológiu dostalo do popredia štatisticky významné zlepšenie (p < 0,01) príznakov spojených s onkologickou liečbou vrátane návalov tepla, únavy a úzkosti²¹.

ÚDAJE Z KLINICKEJ PRAXE

- **Rozsiahle observačné štúdie vo viacerých európskych krajinách dokazujú vplyv homeopatie v reálnych podmienkach klinickej praxe^{15 - 19, 21 - 22}**
- **Homeopatická liečba sa spája so zníženým používaním konvenčných liekov, napr. o 57 % menej antibiotík pri infekciách dýchacích ciest¹⁶**
- **14 z 21 štúdií zameraných na ekonomické hodnotenie poukazuje na pozitívny ekonomický vplyv začlenenia homeopatie do systémov zdravotnej starostlivosti²⁰**

V Spojenom kráľovstve sa v štúdií v nemocničnom prostredí²² (6 544 pacientov) sledovali pacienti počas šiestich rokov s použitím prísnej metodiky. Štúdia zahŕňala širokú škálu chronických ochorení, ako je napríklad ekzém, astma, migrény, syndróm dráždivého čreva (IBS), príznaky súvisiace s menopauzou, syndróm chronickej únavy (CFS), zápalové ochorenia čriev (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída), artritída a rakovina. Výsledky ukázali, že 70,7 % pacientov uviedlo zlepšenie svojho stavu, pričom 50,7 % zaznamenalo výrazné zlepšenie (lepšie alebo oveľa lepšie)²².

Vysoká kvalita, veľký rozsah a geografická rozmanitosť tohto súboru štúdií poskytuje jednoznačné dôkazy o potenciálnej úlohe homeopatie v moderných systémoch zdravotnej starostlivosti, najmä pri optimalizácii využívania zdrojov a poskytovaní individualizovanej zdravotnej starostlivosti. Okrem toho sa v týchto príkladoch riešia neoddeliteľné metodologické obmedzenia observačných štúdií (nedostatočná randomizácia, skreslený výber vzhľadom na to, že sa uskutočňuje spomedzi pacientov, ktorí si aktívne vyberajú homeopatiu, a skreslené hodnotenie vzhľadom na subjektívne výsledky), a to použitím robustných protokolov, validovaných kritérií hodnotenia a sofistikovaných štatistických analýz^{16, 73}, čo prináša cenné informácie o účinnosti v reálnych podmienkach klinickej praxe.

Dôsledky pre zdravotnicke systémy: ekonomický a organizačný vplyv

Nedávny systematický prehľad vypracovaný Ostermannom a kol. (2024), ktorý analyzoval 21 štúdií zameraných na ekonomické hodnotenie, poskytuje komplexný prehľad o začlenení homeopatie do moderných systémov zdravotnej starostlivosti, pričom 14 štúdií preukázalo priaznivý ekonomický vplyv²⁰. Hoci nemecká štúdia, ktorú uskutočnili Leemhuis a Seifert (2024), uvádzala vyššie maloobchodné ceny homeopatických liekov (o 30 % drahšie ako konvenčné alternatívy), táto analýza bola kritizovaná pre metodické nedostatky vrátane nereplikovateľných metód a neprimeraného porovnávania liekov⁷⁴.

Dôkazy z európskych observačných štúdií poukazujú na významný ekonomický prínos^{20, 75 - 77}. Údaje z Francúzska naznačujú, že pri začlenení homeopatie do systému zdravotnej starostlivosti sa celkové výdavky na zdravotnú starostlivosť znížia v priemere o 35 %²⁰. Presvedčivé sú aj konkrétne analýzy nákladov: štúdiá, ktorú vypracoval Trichard (2005), zameraná na rinofaryngitídu v detskom veku, preukázala významné zníženie priamych nákladov na liečbu (88 € v porovnaní s 99 €, $p < 0,05$) aj nepriamych nákladov, pričom počet dní, ktoré rodičia museli stráviť na OČR, sa znížil o 69,9 %^{75, 76}. Nemecká štúdiá skúmajúca integrovanú starostlivosť, ktorú uskutočnil Kass (2020), priniesla dôkazy o priaznivej nákladovej efektívnosti, najmä v prípade depresie, s prírastkovým pomerom nákladovej efektívnosti 11 879 € na jeden QALY (rok života štandardizovanej kvality) – čo je výrazne pod štandardnou hranicou 50 000 €⁷⁷.

Kľúčovým faktorom týchto ekonomických prínosov je obmedzenie používania špecifických konvenčných liekov^{15 - 18}, ako to dokumentuje štúdiá EPI3^{16 - 18}, ktorá preukázala zníženie množstva liekov bežne predpisovaných v rámci primárnej zdravotnej starostlivosti, ako sú antibiotiká¹⁶ a nesteroidné antiflogistiká (NSAID)¹⁸ (pozri str. 12). Toto zistenie potvrdzuje aj Medionho výskum v oblasti onkológie¹⁵, kde sa „doplnková“ homeopatická liečba spájala s 12 % znížením používania konvenčných podporných liekov na zmiernenie fyzických vedľajších účinkov onkologickej liečby ($p < 0,01$), pričom pacienti si dokázali naďalej pokračovať v liečbe podľa stanoveného onkologického protokolu. Toto zníženie predstavuje dvojakú ekonomickú výhodu: zníženie priamych nákladov na drahé lieky a zníženie výdavkov súvisiacich s manažmentom nežiaducich účinkov liekov.

Analýzy bezpečnosti ešte viac zlepšujú ekonomický profil homeopatie. Metaanalýzy, ktoré vypracovali Stub a kol., preukázali porovnateľnú mieru výskytu nežiaducich účinkov ako pri placebe (OR: 0,99, 95 % IS: 0,86 – 1,14) a mimoriadne nízku mieru výskytu závažných nežiaducich účinkov ($< 0,0001$ %)²³. Ďalšia metaanalýza, ktorú pripravili Stub a kol. (2022), zameraná na observačné štúdiá, priniesla zistenia poukazujúce na výnimočne nízku mieru závažných nežiaducich udalostí ($p < 0,0001$ %), významne nižšiu ako pri porovnateľnej konvenčnej liečbe²⁴. Tento priaznivý bezpečnostný profil sa premieta do zníženia nákladov spojených s manažmentom vedľajších účinkov, dodatočnými konzultáciami a neplánovanými hospitalizáciami.

Záver: vedecký rámec homeopatie a strategické perspektívy

Výskum v oblasti homeopatie zaznamenal v posledných desaťročiach výrazný pokrok, pričom v súčasnosti je k dispozícii koherentná dôkazová základňa vo viacerých podoblastiach základného aj klinického výskumu. Základný výskum úspešne identifikoval špecifické fyzikálno-chemické vlastnosti homeopatických liekov^{4 - 6} a preukázal merateľné biologické účinky na experimentálnych modeloch^{7 - 10}. Klinický výskum zaznamenal významný rozvoj¹³, pričom sa zvyšuje počet kvalitných randomizovaných kontrolovaných skúšaní a rozširuje sa medzinárodná spolupráca, ktorá posilňuje dôkazovú základňu¹⁴. Je pozoruhodné, že hoci individuálny

prístup uplatňovaný v homeopatii predstavuje výzvu vzhľadom na konvenčné dizajny štúdií, viaceré randomizované kontrolované skúšania skúmajúce individualizovanú homeopatickú liečbu preukázalo superiórne účinky v porovnaní s placebom pri rôznych typoch ochorení^{12, 63, 64}.

Významný pokrok z hľadiska celkového stavu dôkazovej základne homeopatie, ktorý sme zaznamenali v posledných rokoch, vyplýva zo zmeny všeobecného prístupu zdravotníckych orgánov k rozhodovaniu na základe dôkazov, pričom sa čoraz viac uznáva význam toho, aby zdravotnícke orgány zohľadňovali zistenia vyplývajúce z reálnych dôkazov (RWE – Real-World Evidence) spolu s poznatkami z tradičných randomizovaných kontrolovaných skúšaní^{78, 79}. Toto uznanie hodnoty observačných údajov zvyšuje platnosť zistení z viacerých rozsiahlych observačných štúdií, ktoré preukazujú klinický prínos homeopatickej liečby. Za osobitnú zmienku stojí aj ekonomický vplyv homeopatie²⁰, pričom štúdie preukázali zníženie nákladov na zdravotnú starostlivosť a optimalizáciu využívania zdrojov v zdravotníctve^{20, 75, 76} a zároveň prispeli k riešeniu závažných problémov v oblasti verejného zdravia, ako je napríklad rezistencia na antibiotiká¹⁶ alebo zlepšenie kvality života pacientov¹⁵.

Pre úplný kontext je tiež potrebné poznamenať, že účinnosť homeopatie presahuje rámec humánnej medicíny a používanie homeopatickej liečby sa sľubne sa rozvíja vo veterinárnej medicíne^{80, 82} a v oblasti poľnohospodárstva^{81, 82}. Úspech v týchto oblastiach, kde je placebo efekt minimálny, poskytuje ďalšie dôkazy podporujúce vierohodnosť biologickej aktivity homeopatických liekov. Napríklad homeopatické intervencie preukázali merateľné pozitívne účinky na zdravie rastlín, čo naznačuje, že môžu prispieť k vývoju nových udržateľných a ekologických poľnohospodárskych postupov^{82, 83}.

Výskum v oblasti homeopatie má však svoje obmedzenia, ktoré je potrebné riešiť. Najmä súčasné klinické údaje sú rozptýlené, pričom 286 randomizovaných kontrolovaných skúšaní sa zaoberá 152 rôznymi typmi ochorení¹⁴.

Hoci táto rozmanitosť poukazuje na široké možnosti využitia homeopatie, je potrebný cielenejší výskum zameraný na kľúčové oblasti, v ktorých sa homeopatia ukázala ako najslubnejšia z hľadiska klinického prínosu. Tento strategický prístup k budúcemu výskumu je nevyhnutný pre posilnenie a konsolidáciu dôkazov, čo umožní vyvodit' robustnejšie závery týkajúce sa účinnosti homeopatie pri rôznych typoch ochorení.

Na záver možno konštatovať, že pri posudzovaní existujúcej dôkazovej základne zameranej na homeopatiu a jej vnímaní ako celku vyvstáva jasný pozitívny smer: s prihliadnutím na komplexnú mozaiku zistení, ktoré priniesol základný a klinický výskum, údaje naznačujú, že homeopatia má potenciál zohrávať cennú úlohu pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti v budúcnosti a môže pomôcť uspokojiť rastúcu potrebu účinnej a cenovo dostupnej zdravotnej starostlivosti orientovanej na pacienta.

Homeopatia preto predstavuje možnosť liečby, ktorá si zasluhuje seriózne zváženie zo strany akademikov aj rozhodovacích orgánov, ako aj pridelenie výskumných zdrojov potrebných na komplexné preskúmanie tejto široko používanej formy tradičnej doplnkovej a integračnej medicíny (TCIM).



Viac informácií o Inštitúte pre homeopatický výskum (HRI)

HRI je charitatívna organizácia so sídlom v Spojenom kráľovstve, ktorej cieľom je podporovať vysokokvalitný výskum v oblasti homeopatie na medzinárodnej úrovni.

Viac informácií o tom, čo robíme, ako môžete pomôcť, a takisto možnosť prihlásiť sa na odber noviniek nájdete na webových stránkach www.HRI-Research.org.

 info@HRI-Research.org

Follow us

15. [Medioni, J](#) et al. Benefits of Homeopathic Complementary Treatment in Patients With Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study Based on the French Nationwide Healthcare Database. *Clin Breast Cancer*, 2023; **23(1)**:60-70

16. [Grimaldi-Bensouda, L](#) et al. Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007-2008. *PLoS One*, 2014; **9**, e89990.

17. [Grimaldi-Bensouda, L](#) et al. Homeopathic medical practice for anxiety and depression in primary care: the EPI3 cohort study. *BMC Complement Altern Med*, 2016; **16**, 125.

18. [Rossignol, M](#) et al. Impact of physician preferences for homeopathic or conventional medicines on patients with musculoskeletal disorders: results from the EPI3-MSD cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012; **21**, 1093-1101.

19. [Witt, CM](#) et al. How healthy are chronically ill patients after eight years of homeopathic treatment?--Results from a long term observational study. *BMC Public Health*, 2008; **8**, 413.

20. [Ostermann, T](#) et al. Overview and quality assessment of health economic evaluations for homeopathic therapy: an updated systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* **24**, 117-142 (2024).

21. [Rossi, E](#) et al. Integration of Homeopathy and Complementary Medicine in the Tuscan Public Health System and the Experience of the Homeopathic Clinic of the Lucca Hospital. *Homeopathy*, 2018; **107(2)**:90-98.

22. [Spence, DS](#) et al. Homeopathic treatment for chronic disease: a 6-year, university-hospital outpatient observational study. *J Altern Complement Med*, 2005; **11**, 793-798.

23. [Stub, T](#) et al. Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*, 2016; **26**, 146-163.

24. [Stub, T](#) et al. Adverse effects in homeopathy. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Explore*, 2022; **18**, 114-128.

25. [Kemppainen, L](#) et al. Use of complementary and alternative medicine in Europe: Health-related and sociodemographic determinants. *Scandinavian Journal of Public Health*, 2017; **46**, 448.

26. [WHO Traditional Medicine Global Summit](#) 2023 meeting report: Gujarat Declaration. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 2023; **14**, 100821.

27. [Konar, A](#) et al. Raman spectroscopy reveals variation in free OH groups and hydrogen bond strength in ultrahigh dilutions. *Int J High Dilution Res*, 2016; **15**, 2-9.

28. [Marschollek, B](#) et al. Effects of Exposure to Physical Factors on Homeopathic Preparations as Determined by Ultraviolet Light Spectroscopy. *The Scientific World Journal*, 2010; **10**, 49-61.

29. [Demangeat, JL](#). Water proton NMR relaxation revisited: Ultrahighly diluted aqueous solutions beyond Avogadro's limit prepared by iterative centesimal dilution under shaking cannot be considered as pure solvent. *Journal of Molecular Liquids*, 2022; **360**, 119500.

30. [Van Wassenhoven, M](#) et al. Nanoparticle Characterisation of Traditional Homeopathically Manufactured Cuprum metallicum and Gelsemium sempervirens Medicines and Controls. *Homeopathy*, 2018; **107**, 244-263.

31. [Demangeat, JL](#). Gas nanobubbles and aqueous nanostructures: the crucial role of dynamization. *Homeopathy*, 2015; **104**, 101-115.

32. [Chikramane, PS](#) et al. Why Extreme Dilutions Reach Non-zero Asymptotes: A Nanoparticulate Hypothesis Based on Froth Flotation. *Langmuir*, 2012; **28**, 15864-15875.

Odkazy na literatúru

- [Prasad, R](#). Homoeopathy booming in India. *The Lancet*, 2007; **370**, 1679-1680.
- [Commission of the European Communities](#). Homeopathic Medicinal Products. (1997).
- [European Parliament; Council of the European Union](#). Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use. vol. 2001/83/EC (2001).
- [Tournier, A](#) et al. Physicochemical Investigations of Homeopathic Preparations: A Systematic Review and Bibliometric Analysis—Part 3. *J Altern Complement Med*, 2021; **27(1)**:45-57
- [Tournier, A](#) et al. Physicochemical Investigations of Homeopathic Preparations: A Systematic Review and Bibliometric Analysis—Part 2. *J Altern Complement Med*, 2019; **25**, 890-901 (2019).
- [Klein, S](#) et al. Physicochemical Investigations of Homeopathic Preparations: A Systematic Review and Bibliometric Analysis—Part 1. *J Altern Complement Med*, 2018; **24**, 409-421.
- [Witt, CM](#) et al. The in vitro evidence for an effect of high homeopathic potencies - a systematic review of the literature. *Complement Ther Med*, 2007; **15**, 128-138.
- [Bonamin, LV](#) et al. Animal models for studying homeopathy and high dilutions: Conceptual critical review. *Homeopathy*, 2010; **99(1)**:37-50
- [Bonamin, LV](#) et al. The use of animal models in homeopathic research - a review of 2010-2014 PubMed indexed papers *Homeopathy*, 2015; **104**, 283-291.
- [Ücker, A](#) et al. Systematic Review of Plant-Based Homeopathic Basic Research: An Update. *Homeopathy*, 2018; **107**, 115-129.
- [Hamre, HJ](#) et al. Efficacy of homoeopathic treatment systematic review of meta-analyses of randomised placebo-controlled homoeopathy trials for any indication. *Syst Rev*, 2023; **12(1)**:191.
- [Mathie, RT](#) et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2014; **3**, 142.
- [Gaertner, K](#) et al. Bibliography of Homeopathic Intervention Studies (HOMIS) in Human Diseases. *J Integr Complement Med*, 2023; **29**, 14-21.
- [Homeopathy Research Institute](#). What scientific evidence is there that homeopathy works? (2014).

33. [Chikramane, PS](#) et al. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective. *Homeopathy*, 2010; **99**, 231–242.
34. [Demangeat, JL](#). NMR relaxation evidence for solute-induced nanostructured superstructures in ultramolecular aqueous dilutions of silica-lactose. *Journal of Molecular Liquids*, 2010; **155**, 71–79.
35. [Elia, V](#) et al. Experimental evidence of stable water nanostructures in extremely dilute solutions, at standard pressure and temperature. *Homeopathy*, 2014; **103**, 44–50.
36. [Rey, L](#). Can low-temperature thermoluminescence cast light on the nature of ultra-high dilutions? *Homeopathy*, 2007; **96**, 170–174.
37. [Elia, V](#) et al. Calorimetric and conductometric titrations of nanostructures of water molecules in iteratively filtered water. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2013; **111**, 815–821.
38. [Yinnon, T](#) et al. Domains Formation Mediated by Electromagnetic Fields in Very Dilute Aqueous Solutions: 2. Quantum Electrodynamic Analyses of Experimental Data on Strong Electrolyte Solutions. *Water*, 2015; **7**, 48.
39. [Bono, J](#) et al. Emergence of the Coherent Structure of Liquid Water. *Water*, 2012; **4**, 510–532.
40. [Bellavite, P](#) et al. Cell sensitivity, non-linearity and inverse effects. *Homeopathy*, 2015; **104**, 139–160.
41. [Bellavite, P](#) et al. High-dilution effects revisited. 2. Pharmacodynamic mechanisms. *Homeopathy*, 2014; **103**, 22–43.
42. [Venard, C](#) et al. Comparative Analysis of Gelsemine and Gelsemium sempervirens Activity on Neurosteroid Allopregnanolone Formation in the Spinal Cord and Limbic System. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;407617 (2011).
43. [Lejri, I](#) et al. Gelsemium Low Doses Increases Bioenergetics and Neurite Outgrowth. *American Journal of BioScience*, 2022; **10(2)**, 51–60
44. [Lejri, I](#) et al. Gelsemium low doses protect against serum deprivation-induced stress on mitochondria in neuronal cells. *J Ethnopharmacol*, 2025; **336**, 118714.
45. [Bellavite, P](#) et al. Homeopathic Doses of Gelsemium sempervirens Improve the Behavior of Mice in Response to Novel Environments. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011; **2011**, 362517.
46. [Bellavite, P](#) et al. Testing homeopathy in mouse emotional response models: pooled data analysis of two series of studies. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012; **2012**, 954374.
47. [Vitet, L](#) et al. Beneficial effects of Gelsemium-based treatment against paclitaxel-induced painful symptoms. *Neurol Sci*, 2018; **39(12)**:2183-2196
48. [Endler, PC](#) et al. Amphibians and ultra high diluted thyroxine – further experiments and re-analysis of data. *Homeopathy*, 2015; **104**, 250–256.
49. [Betti, L](#) et al. A Review of Three Simple Plant Models and Corresponding Statistical Tools for Basic Research in Homeopathy. *The Scientific World Journal*, 2010; **10**, 2330–2347.
50. [Majewsky, V](#) et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with healthy plants. *Homeopathy*, 2009; **98**, 228–243.
51. [Jäger, T](#) et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with abiotically stressed plants. *Homeopathy* **100**, 275–287 (2011).
52. [Betti, L](#) et al. Use of homeopathic preparations in phytopathological models and in field trials: a critical review. *Homeopathy*, 2009; **98**, 244–266.
53. [Faedo, L](#) et al. The use of mineral dynamised high dilutions for natural plant biostimulation; effects on plant growth, crop production, fruit quality, pest and disease incidence in agroecological strawberry cultivation. *Biological Agriculture & Horticulture*, 2024; **40(4)**, 267–287.
54. [Di Lorenzo, F](#) et al. Systemic Agro-Homeopathy: A New Approach to Agriculture. *OBM Integrative and Complementary Medicine*, 2021; **6**, 1–12.
55. [Jäger, T](#) et al. Effects of Homeopathic Arsenicum Album, Nosode, and Gibberellic Acid Preparations on the Growth Rate of Arsenic-Impaired Duckweed (Lemna gibba L.). *The Scientific World Journal*, 2010; **10**, 2112–2129.
56. [Ücker, A](#) et al. Critical Evaluation of Specific Efficacy of Preparations Produced According to European Pharmacopeia Monograph 2371. *Biomedicines*, 2022; **10**, 552.
57. [Mathie, RT](#) et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2017; **6(1)**:63.
58. [Mathie, RT](#) et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other-than-Placebo Controlled, Trials of Individualised Homeopathic Treatment. *Homeopathy*, 2018; **107**, 229–243.
59. [Mathie, RT](#) et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other-than-Placebo Controlled, Trials of Non-Individualised Homeopathic Treatment. *Homeopathy*, 2019; **108**, 088–101.
60. [Kleijnen, J](#) et al. Clinical trials of homoeopathy. *BMJ* **302**, 316–323 (1991).
61. [Linde, K](#) et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *The Lancet*, 1997; **350**, 834–843.
62. [Shang, A](#) et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *The Lancet*, 2005; **366**, 726–732.
63. [Taylor, M](#) et al. Randomised controlled trial of homoeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *BMJ*, 2000; **321(7259)**:471-6.
64. [Yakir, M](#) et al. A Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial with Individualized Homeopathic Treatment Using a Symptom Cluster Approach in Women with Premenstrual Syndrome. *Homeopathy*, 2019; **108**, 256–269.
65. [Lüdtke, R](#) et al. The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol*, 2008; **61**, 1197–1204.
66. [Boehm, K](#) et al. Homeopathy in the treatment of fibromyalgia—A comprehensive literature-review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, 2014; **22**, 731–742.
67. [Jacobs, J](#) et al. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; **22**, 229–234.
68. [Barnes, J](#) et al. Homeopathy for Postoperative Ileus?: A Meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1997; **25**, 628.
69. [Raak, C](#) et al. A systematic review and meta-analysis on the use of Hypericum perforatum (St. John's Wort) for pain conditions in dental practice. *Homeopathy*, 2012; **101**, 204–210.
70. [Rotella, F](#) et al. Homeopathic Remedies in Psychiatric Disorders: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol*, 2020; **40**, 269–275.
71. [Homeopathy Research Institute](#). Homeopathy: An Overview – Report. (2014).
72. [Homeopathy Research Institute](#). CEO- statement-signed. (2019).
73. [Moride, Y](#). Methodological Considerations in the Assessment of Effectiveness of Homeopathic Care: A Critical Review of the EPI3 Study. *Homeopathy*, 2022; **111**, 147–151.
74. [Mosley, AJ](#). Pharmacoeconomic Study of Homeopathic Medicines: A Critical Appraisal of Methods and Conclusions Shows Serious Cause for Concern. *Homeopathy*, 2024; **113**, 274–278.

75. [Trichard, M](#) et al. Effectiveness, Quality of Life, and Cost of Caring for Children in France with Recurrent Acute Rhinopharyngitis Managed by Homeopathic or Non-Homeopathic General Practitioners. *Dis-Manage-Health-Outcomes*, 2004; **12**, 419–427.
76. [Trichard, M](#) et al. Pharmacoeconomic comparison between homeopathic and antibiotic treatment strategies in recurrent acute rhinopharyngitis in children. *Homeopathy*, 2005; **94**, 3–9.
77. [Kass, B](#) et al. Effectiveness and cost-effectiveness of treatment with additional enrollment to a homeopathic integrated care contract in Germany. *BMC Health Serv Res*, 2020; **20**, 872.
78. [Haute Autorité de Santé](#) (HAS), F. Guide méthodologique : Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. (2021).
79. [European Medicines Agency](#) (EMA). Real-world evidence. EMA Official Website.
80. [Mathie, RT](#) et al. Veterinary homeopathy: Systematic review of medical conditions studied by randomised trials controlled by other than placebo. *BMC Vet Res*, 2015; **11**, 236.
81. [Mathie, RT](#) et al. Veterinary homeopathy: systematic review of medical conditions studied by randomised placebo-controlled trials. *Vet Rec*, 2014; **175**, 373–381.
82. [Doehring, C](#) et al. Efficacy of homeopathy in livestock according to peer-reviewed publications from 1981 to 2014. *Vet Rec*, 2016; **179**, 628.