

# KLINIČNE RAZISKAVE V FITOTERAPIJI

## CLINICAL TRIALS IN PHYTOTHERAPY

AVTORJA / AUTHORS:

Doc. dr. Nina Kočevar Glavač, mag. farm.  
Asist. Katja Stojilkovski, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko biologijo,  
Tržaška cesta 32, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: Nina.KocevarGlavac@ffa.uni-lj.si

## 1 ZGODOVINSKI MEJNIKI KLINIČNIH RAZISKAV

Zgodovina zakonodaje s področja kliničnih raziskav je znamenovana z dvema tragičnima dogodkoma. Prvi sega v leto 1937 in je povezan s **sulfanilamidom**, ki so ga v tistem času na veliko uporabljali za zdravljenje bakterijskih okužb v obliki tablet in praškov. Zaradi potrebe po tekoči obliki zdravila so v ameriškem podjetju S. E. Massengill hitro razvili novo farmacevtsko obliko. Pripravili so raztopino sulfanilamida v dietilenglikolu, dodali aromo malin in zdravilo poslali na tržišče (slika 1). Zaradi toksičnosti dietilenglikola, ki je niso preverili, je umrlo več kot sto ljudi (1). Druga zgodba se je odvijala v letih 1957 do 1962 in govori o **talidomidu**. Zdravilo so razvili v nemškem podjetju Grünenthal kot pomirjevalo, uspavalo in proti jutranji slabosti v nosečnosti. Tragedija je zapustila deset- do dvajset tisoč novorojenčkov z deformiranimi udi, največ v Evropi. Danes

### POVZETEK

Klinične raziskave so v sodobni medicinsko-farmaceutski znanosti pomembno orodje za dokazovanje varnosti in učinkovitosti zdravil – tudi zdravil rastlinskega izvora. Posebnosti načrtovanja in izvedbe kliničnih raziskav v fitoterapiji so povezane predvsem s kompleksnostjo kemijske sestave zdravilnih rastlin oziroma učinkovin. V članku predstavljamo osnove kliničnih raziskav, posebnosti kliničnih raziskav v fitoterapiji in primere kliničnih raziskav o učinkovitosti zdravil iz ameriškega slamnika.

### KLJUČNE BESEDE:

*klinične raziskave, fitoterapija, Echinacea sp.*

### POVZETEK

In modern medicine and pharmacy, clinical trials represent an important tool for evaluation of safety and efficacy of drugs, including herbal medicines. Specific features of designing and conducting clinical trials in phytotherapy originate in complex chemical composition of medicinal plants or bioactive compounds. The article represents the basics of clinical trials, specific features of clinical trials in phytotherapy, and cases of clinical trials assessing the effectiveness of *Echinacea* drugs.

### KLJUČNE BESEDE:

*clinical trial, phytotherapy, Echinacea sp.*

vemo, da učinkovina po daljšem obdobju jemanja povzroči periferni nevritis, poleg tega pa je tudi izjemno teratogena.

Slika 1: Steklenički zloglasnega zdravila s sulfanilamidom, katerega »okus po malinah« so imenovali tudi »okus po smrti« (1)



Ameriška zakonodajna oblast je v obeh primerih hitro odreagirala. Leta 1938, po tragediji s sulfanilamidom, je Agencija za hrano in zdravila v zakonu o hrani, zdravilih in kozmetičnih izdelkih predpisala, da morajo proizvajalci dokazati varnost zdravil še pred vstopom na tržišče. Leta 1962, po tragediji s talidomidom, pa so dodali še zakonsko zahtevo o dokazovanju učinkovitosti zdravil v kliničnih raziskavah (2).

### ALI STE VEDELI?

Pot od nove obetavne zdravilne učinkovine do izdaje dovoljenja za promet z zdravilom je v povprečju dolga 10 do 15 let in povezana s 300 do 500 milijoni ameriških dolarjev vloženi denarnih sredstev, od katerih zavzamejo klinične raziskave približno 70 odstotkov.

## 2 DEFINICIJA IN POMEN KLINIČNIH RAZISKAV

Klinične raziskave so v sodobni medicinsko-farmacevtski znanosti pomembno orodje za **dokazovanje varnosti in učinkovitosti** zdravil. Po definiciji gre za raziskave na zdravih in bolnih ljudeh, s katerimi sistematično proučimo klinične, farmakološke in neželene učinke zdravila s ciljem dokazati njegovi varnost in učinkovitost (3).

Z vidika varnosti in učinkovitosti za uporabo v zdravljenju dajejo klinične raziskave neprimerljivo pomembnejše podatke kot predklinični poskusi. Preiskovano zdravilo je namreč lahko izjemno učinkovito in povsem varno tako v *in vitro* kot *in vivo* (živalskih) laboratorijskih poskusih, a zaradi razlik v farmakoloških procesih, kot so na primer absorpcija, presnova in izločanje, povsem neučinkovito ali celo toksično za človeško telo.

## 3 OSNOVE KLINIČNIH RAZISKAV V MEDICINI

V nadaljevanju bomo definirali najpomembnejše elemente in korake izvedbe kliničnih raziskav zdravil, ki jih potrebujemo za razumevanje osnov tega področja. **Protokol klinične raziskave** je obsežen dokument, ki opisuje vse podrobnosti raziskave, od namena, načrta, bolnikov in so-

delujočih organizacij do pridobivanja in obdelave podatkov ter zagotavljanja kakovosti. Oblika in vsebina protokola sta poenoteni na mednarodni ravni in predpisani s standardi smernic ICH.

V procesu razvoja zdravila moramo izvesti štiri stopnje kliničnih raziskav, od katerih vsaka odgovori na specifična vprašanja. V **stopnji 1**, v katero vključimo 20 do 80 zdravih prostovoljcev, izvedemo farmakološke poskuse, s katerimi ugotavljamo absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje zdravila. Določimo tudi velikost odmerka, shemo odmerjanja, toleranco, varnost in neželene učinke. **Stopnja 2** je osredotočena na nadaljnje raziskave varnosti in učinkovitosti, ki obsegajo predvsem proučevanje odmerjanja in kliničnih učinkov. Preizkušano zdravilo dobi 100 do 300 bolnikov. Namen **stopnje 3**, ki zajame 1000 do 3000 bolnikov, je dokončna potrditev, da je preizkušano zdravilo varno in učinkovito za izbrano indikacijo. Dokončno tudi opredelimo optimalno shemo odmerjanja. Stopnja 3 je najdaljša in najdražja klinična raziskava. Do te stopnje pridobljene informacije so osnova za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Življenjski cikel zdravila se nato nadaljuje s **stopnjo 4**, ki pomeni nadaljevanje nadzora varnosti po prihodu zdravila na tržišče. Spremljamo predvsem podatke o novih neželenih učinkih, ki nastanejo po daljšem času uporabe (farmakovigilanca).

Eden izmed osnovnih elementov kliničnih raziskav, ki je osnova za primerjavo učinkovitosti preizkušane zdravila, je kontrolna skupina. **Placebo kontrolna skupina** prejme po videzu enako zdravilo, ki ne vsebuje biološko aktivne učinkovine. **Kontrolna skupina brez zdravljenja** ne dobi zdravila, **aktivno kontrolno skupino** pa zdravimo z obstoječim zdravilom.

Najpogostejša načrta izvedbe klinične raziskave sta vzporedni in navzkrižni. Pri **vzporednem načrtu** dobi ena skupina bolnikov preizkušano zdravilo, druga skupina pa je kontrolna. Pri **navzkrižnem načrtu** so bolniki deležni obeh obravnav: najprej na primer prejmejo preizkušano zdravilo, po časovno določeni prekinitvi pa še kontrolo. Bolnike razporedimo v obe skupini popolnoma naključno – govorimo o **randomizaciji**.

Kot zadnji ključni element kakovostno zasnovane klinične raziskave bomo izpostavili pomen enakovrednosti sestave obeh skupin bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo, in pomen enakovrednosti obravnave bolnikov. Zdravljena in kontrolna skupina morata biti enaki po številu ženskih in moških bolnikov, starostni strukturi in obliki bolezni, razlikujeta pa se lahko le po naključnih dejavnikih. Z enako-

vredno obravnavo bolnikov zagotovimo, da tako bolnike kot tudi celoten proces zdravljenja opazujemo enako pogosto, enako intenzivno in na enak način. Enakovrednost obravnave je najbolj zanesljiva pri **dvojno slepih raziskavah**, ko niti bolnik niti zdravnik ne veda, ali je bolnik vključen v zdravljenje ali kontrolno skupino. Pri **enojno slepih raziskavah** le zdravnik ve, v katero skupino spada bolnik.

#### ALI STE VEDELI?

Kriterijem kakovostne klinične raziskave v največji meri zadostimo z **randomizirano, kontrolirano in dvojno slepo raziskavo**. Zaželeno je, da so tako zasnovane vse klinične raziskave stopnje 3.

## 4 POSEBNOSTI IN IZZIVI KLINIČNIH RAZISKAV V FITOTERAPIJI

V splošnem so zdravilne rastline še vedno precej zaznamovane z napačnim dojemanjem, da so zdravila in ostali pripravki rastlinskega izvora povsem varni in netoksični, ker so naravni in ker imajo blago delovanje. To seveda ne drži – spomnimo se primerov zlorab oziroma nepravilne uporabe pripravkov iz rastlin, kot so navadna krhlika (*Rhamnus frangula* L.), gabez (*Symphytum officinale* L.) ali golostebelni sladki koren (*Glycyrrhiza glabra* L.). Zato danes regulatorni organi po vsem svetu vlagajo veliko naporov v oblikovanje in vpeljevanje zakonodaje s področja rastlinskih pripravkov (zdravil in prehranskih dopolnil), od smernic, standardov in zahtev za proizvodnjo in nadzor kakovosti do smernic, standardov in zahtev za izvedbo kliničnih raziskav.

Eden izmed največjih izzivov, a hkrati tudi ena izmed največjih »ovir« pri izvedbi kliničnih raziskav v fitoterapiji je **kompleksna kemijska sestava** pripravkov, tako s kvalitativnega kot kvantitativnega vidika. Zdravila in pripravki rastlinskega izvora so namreč zmesi številnih spojin, od katerih so nekatere nosilci farmakološkega delovanja, druge pa k delovanju prispevajo aditivno ali sinergistično. Pogosti so tudi primeri, ko sploh ne vemo, katere spojine so nosilci delovanja ali kakšni so mehanizmi delovanja. Sestava se spreminja v odvisnosti od vrste in dela uporabljene rastline, časa in lokacije nabiranja, načina predelave ter proizvodnega postopka, ki obsega na primer vrsto topila, razmerje med topilom in rastlinsko drogo ter metodo ekstrakcije. Zelo pomembna sta natančna **standardizacija** pripravka

in stalen nadzor kakovosti. Klinično raziskavo moramo v celoti izvesti z isto serijo pripravka.

Pri načrtovanju fitoterapevtske klinične raziskave moramo upoštevati, da imajo nekatere biološko aktivne spojine iz zdravilnih rastlin blage učinke ali da se klinični učinki pojavijo kasneje. Indikacijo, primarne in sekundarne izide ter shemo odmerjanja, ki jih bomo proučevali v klinični raziskavi, moramo zato določiti na podlagi obstoječega kliničnega znanja o zdravilni rastlini in ne na primer na podlagi primerjave z aktivno kontrolo (5, 6). Pri vrednotenju rezultatov različnih kliničnih raziskav o učinkovitosti iste zdravilne rastline moramo biti pozorni tudi na **vrsto in kakovost farmacevtske oblike** (7, 8).

Z upoštevanjem zgoraj izpostavljenih značilnosti in različnih možnosti, med katerimi se odločamo pri načrtovanju izvedbe kliničnih raziskav v fitoterapiji, lahko razložimo, zakaj pri kliničnih raziskavah o učinkovitosti pripravka iz iste zdravilne rastline pogosto dobimo različne rezultate.

#### ALI STE VEDELI?

Kompleksnost problematike kliničnih raziskav v fitoterapiji se najbolj odraža v heterogenosti rezultatov raziskav.

Literaturni podatki opozarjajo na pomanjkljivosti pri poročanju o nekaterih ključnih informacijah, kot so na primer metode botanične in kemijske identifikacije rastlinskega materiala. Po drugi strani v večini objavljenih poročil dosledno razložijo razloge in cilje raziskav, shemo odmerjanja, trajanje zdravljenja in pričakovane izide. V splošnem velja, da so poročila o fitoterapevtskih raziskavah novejšega datuma boljše kakovosti (7).

## 5 PRIMERI KLINIČNIH RAZISKAV – AMERIŠKI SLAMNIK (ECHINACEA SP.)

V farmaciji uporabljamo tri vrste ameriškega slamnika, škrlatni ameriški slamnik (*Echinacea purpurea*) (slika 2), ozkolistni ameriški slamnik (*Echinacea angustifolia*) in blede ameriški slamnik (*Echinacea pallida*). Ima protimikrobno, protiglivično, protivirusno, protivnetno in imunomodulatorno delovanje ter učinke na kožo, mišice in kosti. Uporabljamo ga kot dodatno zdravljenje pri prehladih in kroničnih okužbah dihal in spodnjega urinskega trakta. Izvedli so več

kot 100 raziskav, katerih rezultati so potrdili ali ovrgli delovanje pripravkov iz ameriškega slamnika. Večina raziskav se navezuje na imunomodulatorno delovanje in ponavljajoče se infekcije zgornjih dihal.

Slika 2: Škratni ameriški slamnik (*Echinacea purpurea*)



V članku smo povzeli nekaj novejših kliničnih raziskav od leta 1997 naprej, ki smo jih razdelili na dva sklopa – raziskave, s katerimi so potrdili proučevane učinke ameriškega slamnika, in raziskave, s katerimi niso dokazali učinka (9). Pri opisih manj kakovostnih raziskav smo izpostavili ključne pomanjkljivosti, ki bi bile lahko vzrok za nepravilno vrednotenje rezultatov. Če ne navajamo drugače, se v nadaljevanju izraz »ameriški slamnik« nanaša na vrsto *Echinacea purpurea*.

## 5.1 KLINIČNE RAZISKAVE, KI POTRJUJEJO UČINKOVITOST AMERIŠKEGA SLAMNIKA

Hoheisel in sodelavci so leta 1997 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano klinično raziskavo na 120 bolnikih z začetnimi simptomi akutne nekomplirane okužbe zgornjih dihalnih poti. Prvi dan so uživali 20 kapljic (1–2 ml) soka ameriškega slamnika ali placebo (ki je bil enake barve in je vseboval enak odstotek etanola) vsaki 2 uri, nato pa trikrat dnevno po 20 kapljic. Zdravljenje je trajalo do 10 dni. Ugotovili so, da je bil čas izboljšanja simptomov krajši pri skupini, ki je uživala slamnik (4 dni), kot pri skupini, ki je uživala placebo (8 dni). Pri skupini, ki so jo zdravili s slamnikom, so lahko prej prekinili zdravljenje kot pri kontrolni skupini. Zaključili so, da pravočasno zdravljenje s sokom ameriškega slamnika izboljša potek bolezni

in značilno skrajša trajanje navadnega prehlada in skrajša čas zdravljenja.

Brinkeborn in sodelavci so leta 1999 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano klinično raziskavo o učinkovitosti in varnosti različnih pripravkov ameriškega slamnika pri zdravljenju navadnega prehlada. 249 od 559 zdravih odraslih udeležencev je zbolelo in uživalo po 2 tableti trikrat dnevno. Skupina I je uporabljala pripravek iz 95 odstotkov zeli in 5 odstotkov korenine, skupina II pa enak pripravek kot skupina I, le v sedemkrat višji koncentraciji. Skupina III je uporabljala pripravek iz korenine in skupina IV je dobila placebo. Zdravljenje je trajalo, dokler se posamezniki niso počutili zdrave (kar so določili na podlagi lestvice simptomov), vendar ne več kot 7 dni. Ugotovili so, da je bilo zdravljenje značilno bolj učinkovito v prvih dveh skupinah, ki so ju zdravili s pripravkoma iz zeli in korenin.

Lindenmuth in sodelavci so leta 2000 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano raziskavo na 282 udeležencih, starih 18 do 65 let, v kateri so ugotavljali učinkovitost čaja iz slamnika na 95 udeležencih z začetnimi simptomi prehlada. Raziskava je trajala 90 dni. Udeleženci so uživali 5 do 6 skodelic čaja na dan, zdravljenje pa je trajalo 1 do 5 dni. Dokazali so značilno večjo učinkovitost zdravljenja pri skupini, ki je uporabljala slamnik.

Schulten in sodelavci so leta 2001 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano klinično raziskavo zdravljenja okužbe zgornjih dihalnih poti na 80 prostovoljcih. Uporabljali so sok iz svežih cvetov ameriškega slamnika, stabiliziran z etanolom, v odmerku 5 ml dvakrat dnevno. Ugotovili so značilno razliko med skupinama – v skupini, ki je uporabljala slamnik, je bolezen povprečno trajala 6 dni, pri skupini s placebom pa 9 dni.

Heinen-Kammerer in sodelavci so leta 2005 naredili prospektivno, nerandomizirano, multicentrično, mednarodno raziskavo na 995 bolnikih, v kateri so za zdravljenje kronične respiratorne bolezni uporabili tekoči izvleček ameriškega slamnika. 782 bolnikov je prejelo pripravek slamnika, 213 pa standardno zdravljenje. V skupini, ki so jo zdravili s slamnikom, je bila možnost za ponovitev bolezni 2,3-krat manjša in trajanje bolezni 1,4 dni krajše kot v kontrolni skupini. Opozoriti moramo na naslednje pomanjkljivosti. Ta raziskava ni bila randomizirana. Kontrola je bila brez placeba oziroma s standardnim zdravljenjem, ki ga niso opisali, prav tako niso navedli odmerjanja. Zaradi teh razlogov, bi lahko dobili lažno pozitivne rezultate.

## 5.2 KLINIČNE RAZISKAVE, KI NE POTRJUJEJO UČINKOVITOSTI AMERIŠKEGA SLAMNIKA

Turner in sodelavci so leta 2000 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano raziskavo, v kateri so ugotavljali učinke slamnika pri preprečevanju navadnega prehlada na 117 udeležencih. Pripravek so uživali trikrat dnevno po 300 mg 2 tedna. Značilne razlike v učinkovitosti niso dokazali, opazili pa so trend, da se je manj okužb in boleznij pojavilo pri skupini, ki je uživala slamnik. Pri tej klinični raziskavi niso navedli vrste slamnika (lahko bi šlo za vrsto, ki sploh nima proučevanih učinkov). Pripravek ni bil standardiziran, natančne sestave ne poznamo, vseboval naj bi 0,16 % cikorne kisline in skoraj nič ehinakozidov in alkimidov. Poleg tega so proučevali preprečevanje in ne zdravljenje prehlada; danes namreč vemo, da slamnik ne deluje pri preprečevanju okužb zgornjih dihal, izboljša pa čas zdravljenja boleznij.

Barret in sodelavci so leta 2002 opravili randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano klinično raziskavo na 148 udeležencih z začetnim prehladom. Ugotavljali so učinkovitost zdravljenja s kapsulami, ki so vsebovale posušene korenine ozkolistnega ameriškega slamnika (*Echinacea angustifolia*), korenine in zel škrlatnega ameriškega slamnika (*Echinacea purpurea*), timijan, poprovo meto in citronsko kislino kot konzervans. Kot placebo so uporabili 333 mg lucerne (*Medicago sativa*). Udeleženci so jemali 4 kapsule (247 mg slamnika) šestkrat dnevno prvih 24 ur prehlada in kasneje 4 kapsule trikrat dnevno, dokler simptomi niso izginili, vendar ne več kot 10 dni. Sami so beležili jakost in trajanje simptomov prehlada. Rezultati niso pokazali značilne razlike med skupinama, raziskava pa ima kar nekaj pomanjkljivosti. Pripravek je vseboval korenine ozkolistnega ameriškega slamnika in celo rastlino škrlatnega ameriškega slamnika. Te kombinacije niso analizirali niti niso preizkusili delovanja v nobenih predhodnih poskusih, zato bi bili lahko negativni rezultati posledica neustrezne kemijske sestave ali slabe biološke uporabnosti. Pomembna pomanjkljivost raziskave, ki bi lahko značilno vplivala na končne rezultate, je tudi subjektivno ocenjevanje poteka boleznij (jakosti in trajanja simptomov), ki je bilo prepuščeno udeležencem.

Taylor in sodelavci so leta 2003 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano klinično raziskavo na 407 otrocih v starosti 2 do 11 let, v kateri so preverjali učinek posušenega soka ameriškega slamnika. Bolniki so ob prvih znakih okužbe zgornjih dihalnih poti prejeli pripravek ali placebo in ga jemali do 10 dni. Otroci, stari 2 do 5 let, so

uživali 3,75 ml pripravka dvakrat dnevno, otroci, stari 6 do 11 let, pa 5 ml dvakrat dnevno. Razlik med skupinama niso ugotovili (trajanje boleznij, jakosti simptomov, trajanje povišane temperature, splošna ocena staršev, stranski učinki). Glavna kritika te klinične raziskave je, da količine izvlečka niso jasno definirali in da pripravek ni bil standardiziran. Placebo skupina je med samim zdravljenjem uporabljala tudi značilno več vitaminsko-mineralnih pripravkov, kar naj bi vplivalo na rezultate. Udeleženci so začeli z jemanjem pripravka precej pozno, šele ko so zdravniki potrdili dva znaka okužb zgornjih dihalnih poti. Subjektivno je bil tudi čas, kako hitro so udeleženci opazili simptome.

Yale in Liu sta leta 2004 preverjala učinkovitost standardiziranega liofiliziranega izvlečka ameriškega slamnika za zmanjšanje simptomov in trajanje navadnega prehlada. Naredila sta randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano raziskavo, ki je zajela 128 ljudi. Prejemali so 100 mg liofiliziranega stisnjenega soka ali placebo (laktozo) trikrat dnevno, dokler ni prišlo do izboljšanja simptomov, vendar ne več kot 14 dni. Bolniki so začeli z uporabo pripravka 24 ur od pojava simptomov, ki so jih dnevno zapisovali sami. Značilne razlike v učinkovitosti pripravka in placeba niso opazili. Pri tej raziskavi je vprašljiv odmerek, ki je nižji kot pri ostalih raziskavah. Poleg tega so simptome bolniki beležili subjektivno. Raziskava je zajela bolnike različnih starosti (18 do 62 let). Lažno negativen rezultat bi bil lahko posledica večjega števila v raziskavo vključenih starejših bolnikov, pri katerih je bolezen trajala dlje časa; vendar teh podatkov raziskovalci niso pojasnili.

Sperber in sodelavci so leta 2004 naredili randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano raziskavo na 48 udeležencih, starih od 18 do 64 let, v kateri so ugotavljali učinek soka ameriškega slamnika na umetno okužbo z rinovirusom 39. Udeleženci so pripravke uživali trikrat na dan po 2,5 ml, 7 dni pred okužbo z virusom in 7 dni po njej. Značilne razlike med skupinama niso ugotovili, so pa opazili trend, da je bilo manj prehladnih obolenj v skupini, ki je uživala pripravek s slamnikom. V tem primeru je problematična velikost vzorca, ki je premajhen, da bi imela hipoteza primerno moč. Poleg tega so preverjali preprečevanje boleznij, ne pa zdravljenja.

## 6 SKLEP

Na kaj moramo biti pozorni pri načrtovanju in vrednotenju kliničnih raziskav? Kakovostna klinična raziskava mora biti

randomizirana, dvojno slepa in kontrolirana. Število udeležencev mora biti zadostno, da je statistična moč dovolj velika. Posebej pozorno moramo zasnovati, katero indikacijo, primarne in sekundarne izide ter shemo odmerjanja bomo proučevali in na kakšen način (izogniti se moramo subjektivnemu ocenjevanju). Rastlinski pripravek mora biti standardiziran in enak v celotni raziskavi. Različne rastlinske vrste imajo lahko različne učinke oziroma različno jakost delovanja, rezultati pa se lahko razlikujejo tudi zaradi različnih farmacevtskih oblik in vrst izvlečkov. Pomembno je trajanje zdravljenja – včasih je opazovano obdobje prekratko, da bi se lahko pokazal učinek.

## 7 LITERATURA

1. U. S. Food and Drug Administration. *Sulfanilamide Disaster. Taste of Raspberries, Taste of Death, The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident.* <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SulfanilamideDisaster/>. Dostop: 12-04-2013.
2. U. S. Food and Drug Administration. *1960s Evidence of fetal malformation from thalidomide use in Europe prevented its approval in the United States. It also prompted fears of including women of childbearing potential in clinical trials. Milestones in U. S. Food and Drug Law History.* <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm131191.htm>. Dostop: 12-04-2013.
3. Uradni list Republike Slovenije, št. 31/2006. Zakon o zdravilih, 57. člen (klinično preskušanje zdravil). <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200631&stevilka=1266>. Dostop: 12-04-2013.
4. Dawson B, Trapp RG. *Basic & Clinical Biostatistics.* McGraw-Hill, 2004: 18.
5. Yuan H, Yang GP, Huang ZJ. *Clinical Study of Traditional Herbal medicine.* In: Liu WJH. *Traditional Herbal Medicine Research Methods: Identification, Analysis, Bioassay, and Pharmaceutical and Clinical Studies.* Wiley, 2011: 343–375.
6. Shulman LP, Banuvar S, Fong HH et al. *Discussion of a well-designed clinical trial which did not demonstrate effectiveness: UIC center for botanical dietary supplements research study of black cohosh and red clover.* *Fitoterapia* 2011; 82 (1): 88–91.
7. Gagnier JJ, Moher D, Boon H, Beyene J, Bombardier C. *Randomized controlled trials of herbal interventions underreport important details of the intervention.* *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (7): 760–769.
8. Khan IA. *Issues related to botanicals.* *Life Sci* 2006; 78 (18): 2033–2038.
9. *European Medicines Agency. Assessment report on Echinacea purpurea (L.) Moench., herba recens.* [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2009/12/WC500018261.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018261.pdf). Dostop: 17-04-2013.