

Artisjokk, rosenrot, koenzym Q10- en gjennomgang av kliniske studier

Hovedoppgave i samfunnsfarmasi

Johanna Eide Ytterbøl



Veileder: Dr. Scient. og Cand. Pharm. Tonje Krogstad

Farmasøytisk institutt

Det matematisk- naturvitenskaplige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

20.11.2008

1. Forord

Denne masteroppgaven ble utført ved Farmasøytisk institutt, avdeling for samfunnsfarmasi i perioden januar 2008- november 2008. Tonje Krogstad har vært veileder for oppgaven.

Jeg ønsker å takke veileder for god dialog, støtte og nyttige innspill underveis i prosessen. Jeg vil også takke familien min for stor innsats i forhold til å passe lille Matilde for at mamma skulle jobbe med oppgaven.

2. Sammendrag

Masteroppgaven ble utført på Farmasøytisk institutt, avdeling for samfunnsfarmasi ved universitetet i Oslo i perioden januar 2008- november 2008

Hensikten med oppgaven har vært å gjennomgå og evaluere kliniske studier som finnes på kosttilskuddene artisjokk/ *Cynara Scolymus*, rosenrot/ *Rhodiola Rosea* og koenzym Q10 etter bestemte kvalitetskriterier. Studiene skulle være randomiserte, dobbelblindete og placebokontrollerte. Bare studier fra 2000 og frem til i dag ble evaluert i oppgaven.

Bakgrunn for valg av artisjokk, rosenrot og koenzym Q10, har til dels vært at alle har hatt stor markedsmessig interesse, og at de skal ha effekt på lidelser som rammer svært mange mennesker, blant annet hjerte- og karlidelser, kreft, neurologiske lidelser, dyspepsi og bedret fysisk kapasitet.

Litteratursøkene ble foretatt i store vitenskaplige databaser for kliniske studier. Det ble søkt i blant annet Medline, Ovid, PubMed, Cochrane og Pharmaceutical abstract i peioden januar 2008- november 2008. Det ble inkludert 26 studier som oppfylte de overnevnte kravene om randomisering, dobbeltblinding og placebokontrollering i oppgaven. Gjennomgående trekk var studier med få deltakere over korte perioder med ofte flere metodologiske mangler. Mange studier ble ekskludert på grunn av mangler ved kvalitetskriteriene. I tillegg ble det også inkludert åtte review innenfor behandling med koenzym Q10.

Det ble funnet få studier på artisjokk (seks stykker). Det antydes en effekt på dyspepsi og senking av total kolesterol, men med et behov for flere og større studier som kan bekrefte en eventuell effekt.

Studiene på rosenrot (åtte stykker) var tvetydige, noen antydet effekt ved milde og moderate depresjoner, samt virkning på fysisk og mental kapasitet og trøtthet/utmattelse, mens andre studier ikke klarte å vise effekt.

På koenzym Q10 ble det inkludert 12 studier, blant annet innenfor hjerte- og karsykdommer, Diabetes og parkinsons sykdom. Samtlige viste positive tendenser, men det vil være behov for flere, større og lengre studier for å bekrefte tendensene. Det ble også inkludert åtte review,

med blant annet fire som evaluerte Q10 i forhold til kreftterapi. Tendensene var de samme her som for de studiene jeg inkluderte.

3. Innholdsfortegnelse

1. Forord
2. Sammendrag
3. Innholdsfortegnelse
4. Innledning
 - 4.1. Bakgrunn for valg av tema
 - 4.1.1. Sunn og frisk – helse er viktig
 - 4.1.2. Bruken av naturmidler øker
 - 4.2. Kort om begreper
 - 4.2.1. Legemidler
 - 4.2.2. Naturlegemidler
 - 4.2.3. Naturmidler/kosttilskudd
 - 4.2.4. Bivirkninger/interaksjoner
 - 4.2.5. Bruk av påstander
 - 4.2.6. Produktkontroll
 - 4.2.7. Kliniske studier
 - 4.3. Tema og problemstilling
 - 4.3.1. Hensikt med oppgaven
 - 4.3.2. Kort gjennomgang av de tre naturmidlene/kosttilskuddene
 - 4.3.2.1. Artisjokk/ *Cynara Scolymus*
 - 4.3.2.2. Rosenrot/ *Rhodiola Rosea*
 - 4.3.2.3. Koenzym Q10/Quinon
5. Materiale og metode
6. Resultat
 - 6.1. Kort oppsummering
 - 6.2. Artisjokk/ *Cynara Scolymus*
 - 6.2.1. Studie 1 (48)
 - 6.2.2. Studie 2 (49)
 - 6.2.3. Studie 3 (50)
 - 6.2.4. Studie 4 (51)
 - 6.2.5. Studie 5 (52)
 - 6.2.6. Studie 6 (41)
 - 6.3. Rosenrot/ *Rhodiola Rosea*
 - 6.3.1. Studie 1 (53)

- 6.3.2. Studie 2 (54)
- 6.3.3. Studie 3 (55)
- 6.3.4. Studie 4 (57)
- 6.3.5. Studie 5 (58)
- 6.3.6. Studie 6 (59)
- 6.3.7. Studie 7 (60)
- 6.3.8. Studie 8 (61)

6.4. Koenzym Q10

- 6.4.1. Studie 1 (62)
- 6.4.2. Studie 2 (63)
- 6.4.3. Studie 3 (64)
- 6.4.4. Studie 4 (65)
- 6.4.5. Studie 5 (66)
- 6.4.6. Studie 6 (68)
- 6.4.7. Studie 7 (69)
- 6.4.8. Studie 8 (70)
- 6.4.9. Studie 9 (71)
- 6.4.10. Studie 10 (72)
- 6.4.11. Studie 11 (73)
- 6.4.12. Studie 12 (74)
- 6.4.13. Studie 13 (75)
- 6.4.14. Studie 14 (76)
- 6.4.15. Studie 15 (77)
- 6.4.16. Studie 16 (78)
- 6.4.17. Studie 17 (79)
- 6.4.18. Studie 18 (80)
- 6.4.19. Studie 19 (81)
- 6.4.20. Studie 20 (82)

7. Analyse og konklusjon

7.1. Analyse

- 7.1.1. Materiale og metode
- 7.1.2. Resultater generelt
- 7.1.3. Resultater for artisjokk, rosenrot og koenzym Q10

7.2. Konklusjon

4. Innledning

4.1 Bakgrunn for valg av tema

4.1.1 Sunn og frisk – helse er viktig

Folk er i dag svært opptatt av helse og livskvalitet. Mange er også opptatt av å ha kontroll over egen helse. Helsevesenet har kunnskap om og medisiner til å kurere mange flere lidelser enn tidligere. Reklamen fokuserer i større grad på sunnhet og ”det naturlige alternativet”, men også på det å fremstå som vellykket og ungdommelig. Samtidig blir befolkningen i de vestlige land eldre og eldre. Vi ser at situasjonen tilsier at markedet for naturmidler/kosttilskudd er stort.

4.1.2 Bruken av naturmidler/kosttilskudd øker

Bruken av alternativ behandling og derunder kosttilskudd har hatt en kraftig økning de siste årene. En undersøkelse fra USA i 2002 viste at 75 % av befolkningen hadde benyttet en eller annen form for alternativ behandling, og rundt halvparten av behandlingsformene foregikk ved egenbehandling. Hovedtyngden av brukerne er kvinner med høy utdanning, i alderen 35-49 år. Tallene fra 2002 viser også at 25 % av den amerikanske befolkningen brukte urtemedisin eller høydose vitaminpreparater sammen med legemidler. Undersøkelser i Norge bekrefter samme hovedvekt av brukere som USA. (2) Det er også sett en økende bruk av alternativ medisin innenfor helsevesenet, og stadig flere sykehus tilbyr i dag alternativmedisinsk behandling, blant annet med urter.(3)

Også i Norge har vi hatt en kraftig økning i bruken av alternativ medisin og naturmidler/kosttilskudd. I 1998 ble det omsatt kosttilskudd for 382. 000 kr, i 2006 var det økt til 2.2 milliarder. I 2008 vil omsetningen trolig passere tre mrd kroner, i tillegg er det anslått en omsetning på mellom 600-800 millioner kroner gjennom internett og postordre. Det betyr at kosttilskudd brukes i et stort omfang. Naturmidlet rosenrot var i 2005 det fjerde mest solgte i Norge (4) med 86 millioner kroner i omsetning, urte/urteblandinger kom på tredjeplass med omsetning på 108 millioner kroner. I tillegg til at man vet lite om produktene,

øker den store omsetningen behovet for økt forskning på sikkerhet og effekt for disse preparatene.¹

Årsak til den kraftige økningen i omsetningen av kosttilskudd kan blant annet være et ønske om å ta ansvar for egen helse og ikke belaste andre med sine plager. Kosttilskudd og naturlegemidler er lett tilgjengelige og enkle å bruke til egenbehandling, og man trenger i utgangspunktet ikke å kontakte lege før bruk. Det er tidsbesparende, produktene fås kjøpt på en rekke forskjellige arenaer som dagligvarehandel og helsekostbutikker i tillegg til apotek. Ved en rekke tabubelagte lidelser, som psykiske lidelser, impotens, irritert mage/tarm, overvekt og dårlig mental og fysisk kapasitet, vil reseptfrie tilgjengelige kosttilskudd i mange tilfeller representere et foretrukket alternativ til kontakt med lege eller annet helsepersonell. De fleste produktene er i tillegg å få kjøpt via internett og postordre der det er full anonymitet i forhold til anskaffelse.

En annen årsak til økt bruk av kosttilskudd kan være en økende fokusering på sunnhet og helse, og troen på at alt fra naturen er sunt og ufarlig, og dermed bedre enn ”vanlige” syntetiske legemidler. En annen årsak kan være bransjens egen aggressive markedsføring der de hevder at produktene kan bedre den generelle helsen og hverdagen til de som bruker produktene, sammen med en omfattende bruk av kjendiser og ”fagpersoner” (fysioterapeuter, personlig trenere) for å fremme spesielle produkter, som for eksempel Vitaproe, En undersøkelse gjennomført av Norsk Gallup på oppdrag for bransjen fra 2002, viste at 48 % av 1019 forbrukere sa seg helt enig, eller ganske enig i påstanden ”*stoler på informasjonen om helsekost*”, 49 % sa seg helt eller ganske enig i påstanden ”*helsekost er godt kontrollert*” og 59 % sa seg helt eller ganske enig i påstanden ”*myndigheter og ernæringsfysiologer er for negative tilbruken av kosttilskudd*”. (5) Det ser altså ut til å være en stor tro på kosttilskudd/naturmidler i den norske befolkningen, til tross for at mange av preparatene har lite dokumentasjon på effekt og sikkerhet. Imidlertid har det den seinere tid vært gjennomført studier og metastudier som viser at noen kosttilskudd trolig gir effekt, samt at mange av dem har en mild bivirkningsprofil. (6) Det er grunn til å tro at de positive forskningsresultater sannsynligvis også bidrar til økt bruk av kosttilskudd. Men bruken av kosttilskudd kan også sees i sammenheng med at det er en generell tendens i samfunnet til økt forbruk på behandling av sykdom, diverse plager og bedring av helse og livskvalitet. Bruken av

¹ Det vil kun bli benyttet begrepet kosttilskudd for kosttilskudd og naturmidler heretter i oppgaven, da begrepet kosttilskudd er definert i forskrift mens naturmidler ikke er det.

legemidler øker også. Tall fra 2007 viste en omsetning på 17,4 mrd kroner i Norge. På verdensbasis og i Norge er det kolesterolsenkende legemidler som topper salgsstatistikken, I USA ble Lipitor omsatt for 12.9 mrd \$US, mens legemiddelet i Norge hadde en omsetning på 278.8 millioner kroner. Virkestoffet Simvastatin er det mest brukte virkestoffet. Også andre legemidler til behandling av hjerte- og karlidelser kom høyt opp på listen.(7) Hjerte- og karsykdommer forårsaker de fleste for tidlige dødsfall, i tillegg er sykdomsgruppen ofte assosiert med langvarige helseproblemer og nedsatt livskvalitet. (8) Informasjon fra statistisk sentralbyrå viser at to av fem dør av hjerte- og karsykdom, (9) og til tross for en nedgang i antall dødsfall som følge av hjerteinfarkt, er det fremdeles den vanligste dødsårsaken i Norge (8). En vil kunne tenke seg at det å finne frem til kosttilskudd som har effekt på disse lidelsene både vil være nyttig og representere et stort marked for salg. Coenzym Q10 og artisjokk er to produkter som skal ha effekt på hjerte- og karlidelser. I tillegg hevdes det at rosenrot skal virke der kroppen trenger det, og dermed vil det kunne tenkes at også rosenrot kan ha effekt på hjerte- og karlidelser. (10) Det er derfor spennende å undersøke om det finnes klinisk dokumentasjon for effekten.

Data som er grunnlag for undersøkelsene er hentet fra den vestlige verden. I andre deler av verden som for eksempel Afrika, benytter over 80 % av befolkningen naturmedisin til behandling av sykdom og lidelser ved at de bruker de tradisjonelle healerne, mange har verken råd eller tilgang på leger og legemidler. WHO ønsker å fremme bruken av naturmidler i kombinasjon med skolemedisinen i Afrika, for at det skal kunne være et helsetilbud til alle. Det betyr også at kunnskap hos såkalte tradisjonelle healere vil leve videre, og ny forskning baserer seg nå i større grad på planter som allerede blir benyttet av tradisjonelle healere i stedet for forskning ved hjelp av screening metoden, der en mer vilkårlig samling av plantemateriale blir samlet inn for analyse. Denne metoden å forske på, kalles etnofarmakologisk, og har to formål: 1) å finne frem til potensielle nye legemidler og 2) å bidra til en mer sikker og effektiv bruk av naturmedisinen. (11) Dette kan også bidra til en økende bruk av naturmidler.

Artisjokk, Rosenrot og Q10 har alle vært i skuddet, som blant annet tall fra BRN viste. Alle tre stoffene skal virke på lidelser som rammer svært mange mennesker så som hjerte- og karlidelser, kreft, psykiske lidelser og neurologiske lidelser. Rosenrot og Q10 kommer som nevnt høyt opp på salgsstatistikken, begge selges i apotek, og apotekene står i dag for omkring 20 % av omsetningen av naturmidler/kosttilskudd. (5), derfor er det viktig for farmasøyter å

ha god kunnskap om naturmidler for å kunne gi nyttig og riktig informasjon. Undersøkelser gjort av farmasøytisk tidsskrift viser at mange kvier seg for å gi råd. (12) Artisjokk har som sitt bruksområde irritert mage/tarm, og en muligens kolesterolsenkende effekt. Som nevnt tidligere, er de kolesterolsenkende statinene på salgstopp og i antall DDD. Det er likevel alvorlige bivirkninger knyttet til legemidlene, med rabdomyolyse i ytterste konsekvens, (13) og et virksomt kosttilskudd med mild bivirkningsprofil ville være svært interessant. Irritert mage/tarm er noe omkring 10 % av den norske befolkningen sliter med (14), de fleste av disse er kvinner. Noen vil kanskje også synes det er en lidelse som er vanskelig å snakke med helsepersonell om, og derfor vil det kunne være stort potensial for naturmidler som kan bedre tilstanden.

4.2. Kort om begreper.

4.2.1 Legemiddeldefinisjon (jmf. legemiddeloven§2):

"Med legemidler forstås i denne lov stoffer, droger og preparater som er bestemt til eller utgis for å brukes til å forebygge, lege eller lindre sykdom, sykdomssymptomer eller smerter, påvirke fysiologiske funksjoner hos mennesker eller dyr, eller til ved innvortes eller utvortes bruk å påvise sykdom." (15) Det er Statens legemiddelverk som bestemmer om et stoff eller en urte blir klassifisert som legemiddel på bakgrunn av definisjonen. Det finnes to ulike grunnlag for klassifisering, den ene bygger på klassifisering i henhold til innhold, og er nedtegnet i legemiddellisten og urtelisten. I Norge blir klassifisering av urter ”basert på rene tørkede/friske urter, evt. vandige uttrekk(for eksempel te). Andre ekstrakter, inkludert produkter med konsentrerte urteuttrekk, må vurderes av legemiddelverket i hvert enkelt tilfelle.” (16)

4.2.2 Naturlegemidler

Et naturlegemiddel inneholder stoffer fra naturen, enten i sin opprinnelige form, eller bearbeidet. Det vanligste er stoffer fra planteriket, men det gjelder også substanser fra dyreriket, salter og mineraler. Naturlegemidler er til bruk mot lettere plager som ikke krever legetilsyn, og de skal inntas via munnen, eller påføres hud eller slimhinner lokalt.

Naturlegemidler er godkjent av Statens legemiddelverk og har markedsføringstillatelse. Et naturlegemiddel må tilfredsstillere samme krav til kvalitet som vanlige legemidler og angi virksom mengde/antatt virksom mengde for produktet, for å sikre et mest mulig standardisert produkt. Det stilles ikke samme krav til sikkerhet og effekt som for andre legemidler, kravet her er at det skal kunne dokumenteres at innholdsstoffene i naturlegemidlet har vært i bruk i folkemedisinen i Europa eller Nord-Amerika i minst 30 år. Hvis det kan fremvises dokumentasjon og kliniske studier på naturlegemidlet, kan kravet om 30 års bruk fravikes. Naturlegemidler skal ikke tilsettes definerte legemiddelstoffer eller blandinger av disse, og de skal være reseptfrie. Hvis naturlegemidlet har et bruksområde/indikasjon der det også kan være bakenforliggende alvorlig sykdom, eller hvor det kan være vanskelig å vurdere plagene, skal det merkes med anbefaling om kontakt av lege før anvendelse. (17) Regelverket for naturlegemidler er forankret i naturlegemiddelordningen av legemiddeloven § 4-8a [Legemiddelforskriften § 4-8a](#). (18) Den er nylig revidert, og det åpnes nå for en videre tolkning av egenbehandling ved spesielle bruksområder/indikasjon i forhold til tidligere. Kravet er at det merkes som nevnt ovenfor. Det skal også bli enklere å fravike krav om 30 års bruk ved farmakologisk, toksikologisk og klinisk dokumentasjon ved søknad om godkjenning hos Statens legemiddelverk.

Fra 30.04.2011 vil Norge implementere direktivet for tradisjonelle plantebaserte legemidler (direktiv 2001/83/EF) som er vedtatt i EØS-komiteen, den eksisterende naturlegemiddelordningen vil fortsatt gjelde for ikke plantebaserte preparater (per i dag, finnes ingen slike.) I direktivet deles det mellom tradisjonelle plantebaserte legemidler (TPL) og veldefinerte plantebaserte legemidler (VPL), der TPL er den gruppen som likner mest på dagens karakterisering VPL må tilfredsstillere samme krav til sikkerhet og effekt som tradisjonelle legemidler. Den vitenskaplige komiteen for plantebaserte legemidler i EU arbeider med å lage felleskapsmonografier med produktneutrale informasjon om sikkerhet og bruk som skal samles i en felleskapsliste ("Community list") for blant annet å lette søknadsprosessen for markedsføringstillatelse av tradisjonelle plantebaserte legemidler. (19)

4.2.3 Naturmidler/kosttilskudd

Et naturmiddel er et preparat fremstilt fra mer eller mindre bearbejdet bestanddeler fra plante- og dyreriket. Det stilles ingen særskilte krav til kvalitet, sikkerhet eller effekt utover de retningslinjer som faller inn under næringsmiddeloven.(20) Et hvert stoff som er ment å inntas av mennesker blir klassifisert som næringsmiddel hvis de ikke faller inn under gruppen legemidler, kosmetikk, tobakk, narkotika eller psykotrope stoffer (jmf definisjon fra EU Food Law. Parlaments og rådforordning (EF) nr.178/2002) (21) Det er ikke krav til forhåndsgodkjenning av Mattilsynet, forutsatt at det ikke er tilsatt større mengde vitaminer eller mineraler enn lovfestet godkjent definert mengde. Naturmidler selges blant annet i helsekostbutikker og dagligvarebutikker, på apotek og via postordre og internett. Naturmidler er heller ikke definert i noen forskrift/lov.

Kosttilskudd er næringsmidler som skal være et supplement til vanlig kost, og som inneholder konsentrerte mengder av vitaminer og mineraler eller andre stoffer med en ernæringsmessig eller fysiologisk effekt alene eller i kombinasjon. I forskrift om kosttilskudd (22) finnes minimums- og maksimumsgrenser for tillatt vitamin- og mineralinnhold. Overskrides denne mengden, vil det klassifiseres som et legemiddel og følgelig falle inn under legemiddeloven.

Ernærings- og helsepåstander på næringsmidler, reguleres gjennom forskrift av 21.desember 1993, nr.1385 og 1386 om merking og deklarasjon av innhold. Et kosttilskudd kan ikke gi uttrykk for å forebygge, lindre eller lege sykdommer, sykdomssymptomer eller smerte (jmf merkeforskriftens §5), (23) men det kan benytte helsepåstander som ikke er av medisinsk art hvis det finnes grunnlag og dokumentasjon for påstandene. Lovene skal seinere erstattes av nytt lovverk fra EU om bruk av helsepåstander på næringsmidler.(24)

Det er ofte stor variasjon på deklart innholdsfortegnelse og faktisk innhold både hva gjelder mengde plante/droge og innhold av andre stoffer det ikke er deklart for i kosttilskudd. Det kan være mangelfull innholdsfortegnelse. Det kan også være et problem å få en nøyaktig innholdsfortegnelse fordi det er naturlig variasjon i plantemateriale, variasjon fra hvilken del av planten som er brukt, og når på året planten blir høstet. Disse forhold vanskeligjør kvaliteten på kliniske studier av effekt. I en undersøkelse fra 2005 som testet innholdsstoffer i rosenrotprodukter, viste det seg at flere av dem ikke inneholdt noen av de aktive stoffene i rosenrot. (25) Etter en undersøkelse som ble foretatt av Mattilsynet, Folkehelseinstituttet og

Statens legemiddelverket, kom det frem at av 82 testede kosttilskuddprodukter viste 21 av dem å inneholde ulovlig tilsatte legemiddelsubstanser og helsefarlige stoffer. (26) Et av eksemplene var produktet Potensun, som viste seg å inneholde tadalafil, en analog av sildenafil som er klassifisert som et legemiddel. I en annen undersøkelse gjennomført av Mattilsynet, hvor fokus var merking og markedsføring av kosttilskudd, var det kun fire produkter av 95 undersøkte som tilfredsstilte kravene.(27). Mangelfull merking kan føre til at det er vanskelig å forutse bivirkninger og eventuelle interaksjoner mellom de tilsatte legemidlene og eventuelle andre legemidler som brukeren benytter i tillegg. Og med et økende forbruk av kosttilskudd, er det viktig at de gjøres flere studier, både når det gjelder sikkerhet og effekt. Det er derfor viktig at farmasøyter på apotekene forholder seg til produsentnøytral informasjon og ikke utelukkende stoler på den informasjonen man får fra produsentene. (12) Apotekene står i dag for nesten 20 % av omsetningen av kosttilskudd. (5)

4.2.4 Bivirkninger/interaksjoner

Alle kroppsfremmede stoffer kan gi bivirkninger, det kan derfor forekomme bivirkninger av naturlegemidler som av vanlige legemidler, men de er ofte milde og som regel knyttet til magebesvær eller utslett og kløe. Imidlertid kan noen naturlegemidler gi kraftigere bivirkninger, og enkelte personer er mer utsatt for bivirkninger enn andre. Det gjelder blant annet personer med nedsatt lever- og nyrefunksjon, alvorlig sykdom, høy alder eller ulike allergier samt gravide og ammende kvinner. Det er også mindre kunnskap om ulike bivirkninger av naturlegemidler enn av legemidler som forskrives av lege og som har gjennomgått en rekke sikkerhetsstudier. Det er derfor å anbefale at personer som faller innenfor en av de ovenfor nevnte kategoriene, tar kontakt med lege før eventuell bruk av naturlegemidler. Enkelte naturlegemidler kan også interagere med annen medisin, både ved å senke effekt og ved å øke effekt, og dermed også kanskje antall bivirkninger, slik f eks Johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan påvirke en rekke legemidler og derfor kun kan selges ved apotek. Men det er også flere matvarer, kosttilskudd og alkohol som kan påvirke effekt av legemidler. Store mengder grønne grønsaker, hvitløk og tranebær kan påvirke Marevan, et blodfortynnende legemiddel. Grapefrukt kan også påvirke en rekke legemidler som blant annet cyklosporin og en del blodtrykksenkende legemidler. (17)

4.2.5 Bruk av påstander

I 2003 satte Helsedepartementet (nå helse- og omsorgsdepartementet) ned et utvalg for å gå gjennom retningslinjer i forhold til bruk av medisinske påstander, Syseutvalget. Utvalget kategoriserte de medisinske påstandene nedfelt i ”påstandslisten” av Statens legemiddelverk fra 1998 for å kunne avklare hvilke utsagn som direkte kunne knyttes til medisinske påstander, og hvilke som kunne brukes på naturlegemidler og kosttilskudd. Påstandene ble delt inn i tre grupper, der kategori A omfatter medisinske påstander som ikke er lov å benytte på næringsmidler, som for eksempel ”kolesterolsenkende”. Kategori B gir eksempler på helsepåstander som er tillatt å benytte på næringsmidler forutsatt at det finnes tilstrekkelig dokumentasjon. Et eksempel er ”kan hjelpe mot lett forhøyet kolesterol” mens kategori C omfatter påstander som ikke er lovlige fordi de er svært generelle og vil være vanskelig å dokumentere, som blant annet ”gunstig virkning på kolesterolet”. (28) Dette lovverket vil være gjeldende til det nye felles lovverket fra EU blir klart.

4.2.6 Produktkontroll

Bransjerådet for naturmidler (BRN) er et organ for helsekostbransjen i Norge, og er et samarbeidsprosjekt mellom de store kjedene Sunkost, Life og Naturli`Vis, leverandører og noen enkeltstående butikker. BRN representerer bransjen ved politiske høringer, kontakter med departement, kontrollmyndigheter og Stortinget. Visjonen til organet er at naturmidler og helsekost skal være en del i forbyggende helsearbeid, anbefalt av helsemyndigheter og som en naturlig del av forbrukernes daglige kosthold. Et av de viktigste tiltakene er kvalitetssikring av alle produkter som omsettes, og en etisk forsvarlig markedsføring. Kvalitetssikringen innebærer en teknisk kontroll av innholdsstoffer, og en vurdering av innholdstoffene opp mot kjent kunnskap, studier og tradisjoner. Kvalitetssikringen foretas av Farmasøytisk institutt avdeling farmakognosi ved Universitetet i Oslo. I 1992 gikk bransjerådet og detaljistforbundet sammen for å kvalitetssikre produktene på det norske markedet, og Norsk register for Naturmidler ble dannet, NONA. Det er frivillig å registrere produktene i NONA, men produkter som skal distribueres i de overnevnte kjedene må gjennomgå en produktkontroll som er analyse av produktet, en vurdering av egenmeldingsskjema og etikett. Eksisterende produkter skal også gjennomgå produktkontroll, og blir innkalt i grupper. (29)

NONA er et frittstående organ som skal sikre en faglig oppdatert og produsentnøytral forbrukerveiledning. Oppgavene er å administrere kvalitetssikringen og registreringen av kosttilskudd. Godkjente produkter blir merket med NONA-logoen og blir publisert på nettsiden (30)

4.2.7 Kliniske studier

Definisjon:

”Enhver systematisk studie av legemidler på mennesker for å undersøke:

- Effekt/påvirkning av fysiologiske funksjoner
- Bivirkninger
- Terapeutisk verdi
- Kinetikk”

(31)

De etiske aspektene ved klinisk forskning, er svært viktig å evaluere, og det stilles derfor strenge krav til at hensynet til forsøkspersonenes helse og integritet alltid skal gå foran hensyn til selve forskningen og samfunnet som helhet. Noen av de tiltakene som blir satt i verk i forbindelse med kliniske studier, er at studiene skal følge GCP(”good clinical practice”) . Det betyr at Helsinkideklarasjonen skal følges, studiene skal utføres på en måte som kan gi valide resultater, deriblant placebokontrollerte/cross-over kontrollerte, randomiserte og dobbelblindete studier. Det skal alltid informeres muntlig og skriftlig før en samtykkeerklæring undertegnes, og det skal alltid være lov å trekke seg når som helst i studien. Et dårlig planlagt og/eller gjennomført studie, er uetisk. (32)

Begrepene randomisering, dobbeltblinding og placebokontrollert er som nevnt parametere som er essensielle for å sikre en god klinisk studie. Randomiseringen skal sikre at behandlingsgruppene er tilfeldig satt sammen. Det er ofte ønskelig å dobbeltblinde studien, det vil si at verken behandler eller deltaker vet hvilken behandling som gis, noe som er med på å unngå subjektive meninger som kan påvirke studiedeltakeren. Grunnen til at studien skal være placebokontrollert, er at en ønsker å sikre at det faktisk er preparatet som gir den observerte virkningen, og ikke andre faktorer som blant annet positive forventninger, eller at

man får ekstra god oppfølging og dermed føler bedring av den grunn. Dette er spesielt ”uttalt ved subjektive symptomer som kvalme, smerte, hodepine og neurologiske symptomer”(33), og er derfor svært viktig ved studier på naturmidler/naturlegemidler, der nettopp behandling av subjektive symptomer er det mest aktuelle indikasjonsområde.

Ved utførelse av metastudier, som er studier av flere kliniske studier (for eksempel alle studier på Q10 innenfor en bestemt indikasjon), stiller man også spesielle krav til god kvalitet, og disse kravene kan deles inn i fire steg. Første steget er å bestemme seg for hvilke krav som skal stilles til de enkelte studiene for at de skal bli med i analysen eller utelukkes – inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Studiene som er gjort bør blant annet tilfredsstillende de formelle kravene til GCP, som nevnt over.

Neste steg er å identifisere og velge ut de studiene som skal med i analysen. Det knytter seg en rekke spørsmål til det å skulle studere og samle forskning publisert av andre, blant annet om søkemetodene som er benyttet i de utvalgte databasene har vært gode nok, og om det har vært søkt i tilstrekkelig mange databaser til å få et fullstendig bilde av forskningen som finnes på de aktuelle stoffene. Det er viktig å ta med i betraktningen at det kan finnes kliniske studier som ikke er publisert, spesielt med tanke på negative studier, men det kan også være studier som viser lovende resultater, men der manglende midler kan være årsak til at studiene ikke blir publisert. Disse elementene må vurderes når man skal trekke konklusjoner i forhold til de funnene man gjør.

Når en har bestemt hvilke studier som skal med, skal det gjennomføres en kritisk analyse av studiene. Siste steget i denne prosessen er å foreta en samlende analyse av alle studiene som er med. Det vil særlig bli lagt vekt på kvaliteten på forskningen, om det finnes tilstrekkelige studier som kan bekrefte indikasjon/bruksområde, eller om det er mangler både med tanke på antall studier og i forhold til kvalitet på studiene.

Eventuelle interessekonflikter som knytter seg til om produsent har vært involvert i og sponset forskningen eller liknende, er også viktig å vurdere. For at forskningen skal være god og holdbar, er det nødvendig å ta hensyn til de overnevnte elementene. (34)

4.3 Tema og problemstilling

4.3.1 Hensikt

Klinisk forskning, bruk i folkemedisinen i 30 år, finnes det noen svar? I denne oppgaven skal jeg se på forskningsresultater knyttet til effekt og se om det er mulig å finne noen svar. Jeg tar for meg de tre kosttilskuddene Artisjokk (*Cynara Scolymus*), Rosenrot (*Rhodiola Rosea*), og koenzym Q10 og vurderer klinisk dokumentasjon som finnes på disse substansene.

Hensikten med denne masteroppgaven har vært å:

- undersøke kliniske studier som er gjennomført på stoffene artisjokk, rosenrot og Coenzym Q10
- gjøre en vurdering av studiene i forhold til bestemte kvalitetskrav, som er viktige for å kunne få riktige og generaliserbare resultater.
- Forsøke å si noe om nytteverdien av stoffene på bakgrunn av funnene i forhold til allmennheten
- Lage en kortfattet gjennomgang av artisjokk, rosenrot og koenzym Q10, og den informasjonen og kliniske forskningen som finnes for dem, med de begrensningene denne oppgaven har.

Kort gjennomgang av de tre naturmidlene/kosttilskuddene

4.3.2.1 Artisjokk/*Cynara Scolymus*

Cynara Scolymus/artisjokk hører til kurvblomstfamilien *Asteracea*. Planten har blitt brukt i folkemedisinen fra lang tid tilbake i tid og man har funnet omtaler av artisjokk fra egyptiske og romerske tider. Artisjokkens innholdsstoffer er blant annet kaffeoylkinasyrer som er estere av kaffesyre og kinasyre. Cynarin er en av kaffeoylkinasyrene. Den finnes kun i små mengder i planten, men dannes under ekstraksjonsprosessen. I tillegg er artisjokken relativt rik på flavonoider som cynarosid og scolymus, og man tenker seg at disse kan være medvirkende til noen av plantens antatte medisinske effekter. Bitter smak på artisjokkplanten skyldes bitterstoffer som er sesquiterpener, f.eks. cynaropikrin. Artisjokkbitterstoffene er ustabile, og det er tvilsomt om det finnes i fysiologisk aktive konsentrasjoner i ferdigprodukter. Bitterstoffene blir gjerne forbundet med bedring av fordøyelsen, og dette er av de foreslåtte bruksområdene til artisjokk.

Artisjokk skal øke galleproduksjon og utskillelse i tarmen, og dermed kunne virke mot irritert mage/tarm, ikke-spesifikk dyspeptisk besvær. Den blir også brukt for sin angivelige kolesterol- og lipidsenkende effekt, som knyttes til den økte utskillelsen av gallesyre, samt kolesterolsenkende effekter av flavonoidene. Artisjokk har vist antioksidanteffekter *in vitro*, og dermed beskyttende mot en rekke oksidasjonsprosesser i kroppen. Det er artisjokkbladene som brukes i kosttilskudd, mens bunnen av blomsten, artisjokkhjertet blir benyttet som grønnsak. Det er foretatt en rekke *in vitro*- og dyreforsøk. Det er relativt få kliniske studier, og mange tilfredsstillende ikke de krav som er satt for at en studie skal være av god kvalitet, nemlig randomisert, placebokontrollert og dobbelblindet.

I den tyske monografien ”commission E”, anbefales en dosering for artisjokkpreparater på seks gram daglig av tørket plante, gjerne fordelt på tre ganger daglig. Undersøkelser som er foretatt på et utvalg av 11 forskjellige artisjokkpreparater, viste imidlertid stor variasjon av innhold. Kaffeoylkinasyre som er av stoffene som antas å ha helsebringende effekt, varierte i innhold fra 0.001 % til 5 %. Liknende resultater ble avdekket også for flere av de andre innholdsstoffene. (35).(36)

Artisjokk ser ut til å være vel tolerert, ingen alvorlige bivirkninger eller interaksjoner er rapportert, men som en generell anbefaling, bør det alltid praktiseres stor forsiktighet med naturmidler til gravide og ammende kvinner, da det ikke er spesifikke krav til sikkerhetsstudier for disse produktene. (37)

Kort om indikasjonene:

1) Hyperlipidemi/hyperkolesterolemi.

Hyperlipidemi brukes om høye verdier av fettstoffene kolesterol og triglycider i blodet. Ved målinger av kolesterol ser man på totalkolesterolet og på de to komponentene HDL (high density lipoprotein) og LDL (low density lipoprotein) hver for seg. HDL (bør være høyere enn 1,0 mmol/l) blir ofte omtalt som det gode kolesterolet, og har vist seg å beskytte mot hjertesykdom, mens høye LDL verdier (bør være lavere enn 3,0 mmol/l) er knyttet til økt risiko for hjertesykdom. Det samme gjelder for høye verdier av triglycider i blodet, 2,3 mmol/l regnes som forhøyede verdier av triglycider. Primær hyperlipidemi skyldes ofte arvelige komponenter (familiær hyperkolesterolemi), men livsstil er også et viktig aspekt her. Sekundær hyperlipidemi er diabetes, nyre- og leversykdom, forhøyet triglycridnivå som følge av høyt alkoholinntak, og sykdommer i thyroidea. (38) Forekomst av familiær hyperkolesterolemi der flere familiemedlemmer har forhøyet kolesterol, og knyttet til flere gener i Norge ligger på omkring 200.000 personer. (39) I en undersøkelse foretatt av 14 kliniske studier med til sammen 122.458 personer med koronarsykdom, hadde 39,6 % av kvinnene og 34,1 % av mennene hyperlipidemi. (40)

Virkning av artisjokk/*Cynara Scolymus* på forhøyet kolesterol skal være gjennom påvirkning av kolesterolsyntesen og bedret effekt på totalkolesterolet og LDL, samt HDL/LDL ratio. Det er angitt to mulige virkninger, der den ene knytter seg til økt utskillelse av galle fra lever, mens den andre er en indirekte modulering av HMG-CoA reduktase. (41) De aktive komponentene er antatt å være Cynarin og Luteolin. (35)

2) Dyspepsi

Dyspepsi eller magekatarr er en tilstand med tilbakevendende eller kroniske smerter og ubehag i øvre del av mage. Vanlige symptomer er oppblåsthet, kvalme og tidlig metthetsfølelse, tilleggspilger er ofte irritert tykktarm med forstoppelse, diaré og luftproblemer. Årsaken er ukjent, men det er sett et økt aktivitets- og følsomhetsnivå i mage-tarm systemet, og faktorer som stress, bekymringer, depresjon kan virke utløsende eller forverrende på tilstanden. Behandling består av symptomlindring, enten ved hjelp av

livsstilsintervensjoner eller medikamentell behandling. Irritert mage- tarm rammer omkring 10 % av befolkningen i Norge. (35)

Artisjokk/ *Cynara Scolymus* tenkes å virke via økt utskillelse av galle, da det er sett en nedgang i flow av galle ved dyspepsi. (36) Økt utskillelse av galle er også knyttet til den mulige effekten mot bakrus.

4.3.2.2 Rosenrot/*Rhodiola rosea*

Rosenrot tilhører bergknappfamilien, og er en flerårig urt, som vokser i store deler av verden, også i Norge. De antatt viktigste stoffene i Rosenrot er fenylpropanoider(rosavin), fenyletanol derivater(salirrosid), flavanoider, mono- og triterpener og fenolsyrer. Rosenrot sies å ha en adaptogen effekt, som betyr at den skal øke kroppens tilpasningsevne og motstandskraft, samt at den virker generelt der det trengs, og følgelig på alle organer. Rosenrot skal virke prestasjonsfremmende, både fysisk og mentalt, ved å øke oksygenopptak, redusere mengde stresshormon og som antioksidant. (10)

Det er gjennomført en rekke studier på Rosenrot, men de fleste av dem er skrevet på russisk eller kinesisk, og dermed lite tilgjengelige for andre.(42) Andre bruksområder er hjerte-kar sykdomer, bedret hukommelse, økt seksuell lyst, vektreduksjon, samt mild og moderat depresjon. Det er varierende hvilke studier som finnes på de ulike bruksområdene.

Vanlig dosering av rosenrot ligger mellom 100-600 mg daglig, og det anbefales at man starter med lave doser. Det er imidlertid et problem at mange produkter ikke inneholder tilstrekkelig mengder av de aktive stoffene i rosenrot. Det kan også være mindre mengde rosenrot i produktet enn det som er deklarerert for, Det har vært foretatt analyser som har vist at flere av produktene som omsettes har svært lite innhold eller ingenting av de aktive stoffene i rosenrot. (25)Bivirkningsprofilen til rosenrot viser få og lite alvorlige bivirkninger, som kvalme og lettere allergiske reaksjoner. Ved søk på Relis, en database med produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell, gav rosenrot 53 treff på temaer som omhandler blant annet spørsmål om bivirkninger, interaksjoner og effekt. RELIS legger vekt på at det finnes lite informasjon om bivirkninger og ingen data på interaksjoner

mellom legemidler og rosenrot, men at det likevel ikke kan utelukkes på grunn av de manglende sikkerhetsstudier på substansen. (43)

Kort om indikasjonene:

1) Depresjon

Depresjon kjennetegnes blant annet av nedsatt sinnstemning, mindre energi, for lite/for mye søvn og matinntak, dårligere hukommelse, konsentrasjon og selvtillitt. Det er lite kunnskap om årsakene til depresjon, men det finnes holdepunkter for genetisk disposisjon, men man vet ikke hvilke gener som disponerer. Forskjellige sykdommer kan utløse depresjon, som for eksempel hjerneslag, hjerteinfarkt, rusmisbruk og forhøyete kortisolnivåer over lang tid. Diagnose skjer ved bruk av standardiserte spørreskjemaer, der ICD-10 blir benyttet til å stille diagnose, mens intensitet/grad, samt behandlingseffekt blir målt gjennom blant annet "Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale" (MADRS).(44) Forekomst av lettere depresjoner er økende i befolkningen, 20 % kvinner og 10 % menn vil ha depressive episoder i løpet av livet. Om lag fem % av befolkningen kunne hatt nytte av behandling, men kun 50 % oppsøker lege. (38)

Rosenrot/*Rhodiola Rosea* skal virke via de adaptogene egenskapene til planten, som skal hjelpe kroppen til motstand mot ødeleggende effekter av stressmarkører i kroppen og virke antidepressiv ved milde og moderate depresjoner. Rosenrot skal også virke ved å redusere mengde stresshormon i kroppen, øke oksygenopptak, prestasjonsevne, styrke og virke smertestillende. Det er på disse effektene de fleste studiene er foretatt, også de som blir behandlet i denne oppgaven. (10) De antatt virksomme stoffene er rosavinene, salidroside, flavanoidene, mono- og triterpener og fenolsyrer, der innhold av rosavinene er det som blir deklart for. Flere av innholdstoffene er etablerte antioksidanter. (42)

4.3.2.3 Coenzym Q10 eller quinon

Q10 er en vitaminliknende substans som tilhører quinonene. De finnes i alle cellene i kroppen og er med i cellenes energiproduksjon. Kroppen lager Q10 selv fra aminosyren tyrosin sammen med folsyre, niacin, riboflavin og pyridoxine gjennom en åttetrinns syntesevei, og kroppens totale nivå av Q10, er estimert til mellom 0.5-1.5g, med normale blodnivåer på

0.7-1.0 µg/ml. (45) I doser over 30 mg daglig, blir Q10 i Norge klassifisert som et legemiddel.(16) Det antas at Q10 nivået synker med alder, ved utilstrekkelig næringsinntak, stress, anstrengende fysisk aktivitet, enkelte sykdomstilstander som blant annet hjertesvikt, AIDS, kreft hypertensjon og KOLS, og ved bruk av enkelte legemidler som for eksempel kolesterolsenkende legemidler som statinene.(46) Disse faktorene vil dermed kunne påvirke kroppens stoffomsetning og energiproduksjon. (47). Det er vist at tilførsel av eksogent Q10 øker kroppens Q10nivåer, men det er ikke klart å entydig vise at en økt tilførsel påvirker sunnhetstilstanden i kroppen. (47). Undersøkelser som ble gjennomført på 1960- og 1970 tallet, viste at Q10 virker som en antioksidant, og det er via denne funksjonen, samt rollen i oksidativ phosphorylering i mitokondriene som bidrar til Q10s kliniske bruk.(46).

Det er lav biotilgjengelighet av Q10. Absorpsjonen avhenger av tilgjengelig fett i GI-trakt (mage/tarm-systemet), og mer enn 60 % skilles ut via feces etter administrering.

De viktigste bruksområdene for Q10 er innefor hjerte-karlidelser, med antatt virkning på hjertesvikt, hypertensjon, kolesterolsyntesen og til behandling av Diabetes type II. Det blir også brukt som tilskudd til cytostatika-behandlede kreftpasienter, med antatt virkning å redusere bivirkninger av denne terapien. Q10 skal også ha effekt på sykdommer som Parkinson, migrene og muligens ALS, samt virke antitrettende ved fysiske anstrengelser, AIDS, infertilitet og tannkjøttbetennelser. Dette er et vidt spekter av andvendelsesområder, noe som antydes forklart ved at Q10 finnes i alle cellene i kroppen, og i spesielt høye konsentrasjoner der det er stor energiomsetning som hjertemuskulaturen. (47)

Kort om indikasjonene:

1) Hjerte- og karsykdommer

Hypertensjon: Høyt blodtrykk, kjennetegnes ved blodtrykk over 140/90 mmHg.

Hypertensjon fremskynder utvikling av aterosklerose, gir økt risiko for cerebrovaskulær hypertensjon og kardiovaskulær sykdom er alder, røyking, hyperkolesterolemi, diabetes, overvekt og inaktivitet sammen med arvelig disposisjoner for tidlig kardiovaskulær sykdom.

Hyperlipidemi: Se oversikt under Artisjokk.

Hjertesvikt: Hjertesvikt oppstår som følge av at hjertets pumpefunksjon ikke klarer å tilfredsstillende kroppens behov og dermed må aktivere kompensasjonsmekanismer, og er derfor et klinisk syndrom og ikke en diagnose. Hypertensjon og iskemisk hjertesykdom står for om

lag 75 % av all hjertesvikt. Forekomst i Norge anslås til omkring 80.000-100.000 personer, men det er stigende, 75 % av dem er over 75 år. Hjertesvikt deles inn i fire kategorier på bakgrunn av alvorlighetsgrad (NYHA I- IV), der den første kategorien er uten symptomer, den andre karakteriseres av smerte ved anstrengende fysisk aktivitet, den tredje ved moderat fysisk aktivitet, og den siste av smerter ved minimal aktivitet.

Diabetes type2: Sykdommen skyldes insulinresistens og utilstrekkelig insulinproduksjon, og assosieres ofte med overvekt, hypertensjon, hyperlipidemi og økt tendens til aterosklerose og karakteriseres ved blodsukkernivå på $\geq 11,1$ mmol/l, eller fastende $\geq 7,0$ mmol/l. Diabetes er knyttet til en rekke komplikasjoner som blant annet nevropati, mikroangiopati og aterosklerotisk hjerte- og karsykdom. (38)

Koenzym Q10 nivåer i kroppen har vist seg å være lavere ved lidelser som hypertensjon, hjertesvikt og hos personer med hyperkolesterolemi som blir behandlet med statiner. Q10 skal virke på hjerte- og karlidelser ved å senke blodtrykket, bedre endotel funksjon, og ved økte nivåer av Q10, bedre symptombilde i hjertesviktpasienter. Effekten relateres til Q10s essensielle rolle i ATP produksjon i mitokondriene, og som en antioksidant. (46)

2) Neurologiske sykdommer

Parkinson: Parkinsons sykdom er en progredierende sykdom som rammer hjernen (substantia nigra) og skyldes hovedsakelig dopaminmangel. Hovedsymptomene er akines/bradykinesi, rigiditet, hviletremor og motorisk ustabil. Det er også vanlig med psykiske symptomer som kognitiv svikt og emosjonelle forandringer. Forekomst av Parkinsons sykdom i Norge er mellom 6000-8000 pasienter. (38)

Det antas at Q10 virker ved en beskyttende og bedret effekt i mitokondriene, og via antioksidant effekt. Parkinsons sykdom er assosiert med mitokondri dysfunksjon og oksidative skader. Effekter ved migrene, er knyttet til liknende effekter. (45)

Q10 antas i tillegg å ha effekt ved kreftsykdommer, ved immunsviktsykdommer, ved betennelsesykdommer i tannkjøtt, ved impotens og ved å motvirke trøtthet og muskulære skader ved fysisk anstrengelse. (45)

5. Materiale og Metode

Fremgangsmåten for å finne studier som er gjort på artsjokk, rosenrot og koenzym Q10, har vært litteratursøk i databasene Medline (Ovid), Pubmed, International Pharmaceutical Abstracts, Biological abstracts, Embase og ISI web of knowledge. Jeg har også henvendt meg til produsentene Pharmanord, Soloray og Gevita, der Pharmanord har vært behjelpelig med materiale og kliniske studier på Q10 fra deres dokumentasjoner på Q10 preparatet Bio-Quinon. Det er også foretatt søk i EBM Reviews Cochrane Central Register of Controlled Trials, men disse studiene var i stor grad publisert i de tidligere nevnte databasene. I tillegg er det søkt på Google og Kvasir for å se hvilken informasjon som var tilgjengelig i disse databasene. Ved funn av studier, er litteraturlistene gjennomgått og kontrollert.

Søkene ble foretatt ved hjelp av det engelske trivialnavnet og det latinske navnet på stoffene artisjokk (artichoke/ *Cynara scolymus*), rosenrot (roseroot/*Rhodiola rosea*), og Coenzym Q10. De ble deretter begrenset ved termen "clinical trials". Ytterligere begrensninger i forhold til indikasjoner /bruksområde ble ikke gjort. Det ble heller ikke begrenset i forhold til om studiene var placebokontrollert (placebo-controlled), dobbelblindet (double-blind) eller randomisert (randomized). Grunnen var et ønske om å få et bredest mulig materiale å studere. Hensikten med dette var å undersøke om det var foretatt mange studier som ikke falt inn under inklusjonskriteriene, det vil si at de skulle være nettopp placebokontrollert, randomisert og dobbelblindet. Disse studiene blir ikke gjennomgått spesielt i oppgaven, men vil være med i vurderingen av den totale forskningen som gjøres på artisjokk, rosenrot og Q10.

Søkene ble gjennomført i perioden januar 2008 - november 2008

Studier som kun så på effekt av ulike doseringer på samme stoff, undersøkte virkningsmekanismer til de antatte virkestoffene og bivirkningsstudier er ikke inkludert i oppgaven. Kombinasjonspreparater er inkludert for artisjokk og rosenrot, men ikke for Q10, og studier av matvarer er utelatt. Søkene ble begrenset til studier publisert på engelsk og tysk, for å unngå omfattende oversettelser fra andre språk, og det er kun tatt med studier fra år 2000 og frem til i dag.

6. Resultat

6.1 Kort oppsummering

6.2 Artisjokk/*cyanara scolymus*

Englisch W. et al.; 2000 (48)

”Efficacy of Artichoke Dry Extract in patients with Hyperlipoproteinemia”

Hensikt med studien: Å undersøke effekt av artisjokk i behandling av pasienter med hyperlipoproteinemi.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert multisenter studie. Der deltakerne mottok enten artisjokk (1800mg) eller placebo i seks uker.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: Pasienter mellom 18-70 år, med en initial total kolesterol på > 7.3 mmol/l
- Eksklusjonskriterier: Personer som ikke falt inn under inklusjonskriteriene.

143 pasienter ble inkludert i studien

Behandlingsopplegg: Fire tabletter standardisert artisjokkektinkt 450mg eller placebo daglig i seks uker. (to morgen og to kveld). Etter en, to fire og ved studieslutt etter seks uker ble det tatt blodprøver og eventuelle bivirkninger, kosthold, alkoholforbruk, røyking og medisiner ble registrert. Det ble målt for kolesterol (totalkolesterol, LDL, HDL) og triglycider i tillegg til utvalgte leverenzymmer og glukose i blodet. Primært effektmål: Forskjell i endring av totalkolesterol og endring av γ -glutamyltranspeptidase i blodet fra baseline til slutt. Statistiske analyser som ble benyttet, var ANOVA, ”intention- to- treat”, ”per protocol”, students t-test, og en $\alpha= 0. 05$.

Resultater: Endring i totalkolesterol og LDL-kolesterol fra utgangspunkt(baseline), viste en statistisk signifikant forskjell (P= 0,0001) mellom aktiv behandling med artisjokk og placebo.

Nedgangen i total kolesterol var på 18.5 % i artisjokkgruppen sammenliknet med 8.6 % i placebogruppen. LDL-kolesterolet sank med 22.9 % i den aktive behandlingsgruppen, mot 6.3 % i placebogruppen. HDL/LDL ratio ble redusert med 22.2 % mot 7.2 % i placebogruppen. Det ble ikke rapportert om noen bivirkninger i løpet av studien. Det blir i studien konkludert med at det er klare bevis for å anbefale artisjokkpreparatet til behandling av hyperlipoproteinemi og dermed kunne forhindre utviklingen av atherosklerose og hjerte- og karsykdommer

Diskusjon: Det var relativt mange deltakere, som er viktig for å kunne få robuste resultater. Studien ble gjennomført i henhold til GCP, Helsinkideklarasjonen, godkjent av lokal etisk komite, og det ble gitt muntlig og skriftlig samtykke til deltakelse. Det blir imidlertid ikke beskrevet noen prosedyre for randomiseringen og hvorvidt placebo og aktiv behandling var like i henhold til utseende, smak og lukt. Artisjokkpreparatet var et standardisert produkt som dermed er generaliserbar og tilgjengelig for befolkningen. Bruken av målbare parametere gir en styrke til studien, i studien konkluderes det positivt i favør av Artisjokk, men enkelte av de testede parametrene som ikke viste signifikant positiv endring (triglyceridverdiene), ble ikke diskutert eller beskrevet, og dette blir en svakhet ved studien.

Max H. Pittler et al., 2003 (49)

” Effectiveness of artichoke extract in preventing alcohol-induced hangovers: a randomized controlled trial”

Hensikt med studien: Å undersøke effekt av artisjokk på å forhindre alkoholindusert bakrus.

Studiedesign: randomisert, dobbelblindet og placebo kontrollert cross-over studie.

Deltakerne mottok enten et kommersielt standardisert produkt av artisjokk eller placebo.

Studiedeltakere: friske frivillige, gjennom utsendelse av brev.

- Inklusjonskriterier: friske frivillige mellom 18 og 65 år. Kvinner i fertil alder som bruker prevensjon.
- Eksklusjonskriterier: graviditet, ammende, diabetes, tarmsykdommer, gallestein, all form for neurologiske og psykologiske sykdommer, ved mistenkt allergi mot alkohol

og artisjokk, medisinerer annet enn prevensjon. I tillegg ble personer som hadde en historie med alkohol eller stoffmisbruk ekskludert.

Deltakerne fylte ut et standardisert spørreskjema for å kartlegge alkoholvaner og eventuelt misbruk. Totalt 15 personer falt inn under inklusjonskriteriene og ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg:

Deltakerne mottok tre kapsler inneholdende 320mg standardisert artisjokk ekstrakt eller placebo før og etter alkoholinntak. Med en ukes utvaskingsperiode i mellom ble samme prosedyre gjentatt men med omvendt preparat. På forhånd måtte deltakerne definere mengde og type alkohol som normalt ville gi bakrus. Type alkohol, mengde, alkoholprosent og antall alkoholholdige og ikke alkoholholdige drinker ble registrert. Fortrinnsvis likt begge studiedager.

Primært endepunkt: forskjell i bakrus score mellom artisjokk og placebo som ble definert ut i fra et sett med vanlige symptomer totalt 20 stykker.

Sekundære endepunkt: kognitiv prestasjon, humør og affekt ble målt ved hjelp av standardiserte spørreskjema, testene ble plukket ut ved hjelp av ekspertise på området. Det ble også benyttet objektive mål som måling av blodtrykk og hjerterytme som ble målt en time før alkoholinntak og morgenen etter.

Resultat: Av de totalt 15 personene, var det ingen drop-outs, alle fullførte slik behandlingsopplegget sa. Det var ingen signifikante forskjeller mellom behandling med artisjokk og placebo ved noen av de testede endepunktene, og resultatene antyder at det ikke er noen effekt av artisjokk ekstrakt til å forhindre alkoholindusert bakrus. Studien konkluderer med at det er behov for større studier på feltet.

Diskusjon: Det var relativt få deltakere, dette gjør det vanskelig å trekke noen konklusjon som kan genereres, og i tillegg kan det tenkes at utvalgsmetoden ikke er representativ for befolkningen. Personene som ble invitert med i studien, var kun frivillige ved Peninsula medisin skole i Exeter, UK. Ved aktiv behandling var det ikke spesifisert mer utover styrke og at preparatet var standardisert, det er krav om at aktiv behandling og placebo skal være like og ikke mulige og skille fra hverandre. En annen svakhet ved studien kan være den utstrakte bruken av subjektive mål kontra objektive målemetoder, som kan gjøre det vanskeligere å

sikre at man har fått med seg de viktigste parametrene. Ellers er studien godt beskrevet og gjennomført i henhold til GCP.

G. Holtmann et al.; 2003 (50)

”Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial”

Hensikten med studie: Å undersøke effektivitet av artisjokk i behandlingen av pasienter med funksjonell dyspepsi.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert multisenterstudie.

Deltakerne mottok enten et kommersielt produkt av artisjokk ekstrakt eller placebo i seks uker.

Studiedeltakere: Pasienter med vedvarende eller tilbakevendende smerter eller ubehag sentrert i øvre abdomen og en diagnose på funksjonell dyspepsi. Pasientene ble rekruttert av allmennpraktiserende leger.

- Inklusjonskriterier: diagnostisert funksjonell dyspepsi. Fysiske undersøkelser og laborietester ble foretatt for å kunne utelukke eventuelle andre sykdommer, og for å kunne etablere diagnosen.
- Eksklusjonskriterier: Personer som falt ut etter de fysiske undersøkelsene og laborietestene under inklusjonskriteriene. Pasienter med utpreget refluxsymptomer, og pasienter med hovedsakelig symptomer på IBS ble ikke inkludert i studien. Pasienter som ellers brukte medisiner som påvirket GI-systemet ble heller ikke inkludert. Totalt ble 247 pasienter i alderen 18 til 75 år inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: To kapsler med standardisert artisjokk ekstrakt 320 mg (LI220) eller placebo tre ganger daglig i en periode på seks uker. Primært endepunkt: Pasientens karakterisering av forhåndsbestemte endringer i dyspeptiske symptomer hver uke og totalt etter seks uker, på en skala bestående av fire kategorier der 0= ikke bedring; og 3= fullstendig bedring med en totalsum fra 0-18 etter fullførte seks uker. Sekundære endepunkt: total endring av individuelle dyspeptiske symptomer, total score på intensiteten av hvert enkelt symptom, endring av baseline og quality of life der det ble benyttet et standardisert

spørreskjema. Det ble også foretatt en total vurdering av efficacy fra både pasient og etterforsker. Intensiteten på symptomene ble angitt ved hjelp av en firepunkts skala der 0= ingen symptomer til 3= alvorlige symptomer. Rapportering av eventuelle bivirkninger ble av begge parter registret og monitorert, det ble også klinisk signifikante endringer i laboratorieverdiene og vitale tegn. Til slutt ble det benyttet et spørreskjema for å vurdere symptom mønsteret i forbindelse med mage- og tarmsykdom. Det ble lagt opp til møter før start og etter to, fire og seks uker, med telefonintervjuer i mellom møtene. Det ble benyttet intention-to-treat analyser, tosidig t-test og Wilcoxon U-test. Det ble også foretatt per protocol analyser. Med et deltakerantall på 115 var det mulig med en styrke på 90 %.

Resultat: Studien viste at det var en signifikant bedring av det overordnede symptom bilde i ALE (artichoke leaf extract)-gruppen sammenliknet med placebogruppen ($P < 0.01$). Personene i ALE-gruppen viste også signifikant bedring på quality of life skjema (NDI) ($P < 0.01$). I en subgruppeanalyse, delte man personer med tillegg av irritert magesyndrom, og de uten, inn i to grupper. De med tilleggssymptomene hadde liten bedring, mens av de uten, oppnådde 33.3 % å bli helt fri for symptomer. Både hos behandlere og pasienter var det en høyere andel av personer med tilfredsstillende, god eller veldig god effekt av behandling i ALE-gruppen (85,5 % og 84.7 %) sammenliknet med placebogruppen (69.6 % og 68.7 %). Det ble rapportert inn 70 bivirkninger, hovedsakelig milde til moderate plager, noen flere i ALE-gruppen sammenliknet med placebogruppen. Studien konkluderer med at artisjokk er signifikant bedre enn placebo i behandling av dyspepsi, forskjellen ble målt til 15 % som er innenfor den grensen som er satt for andre typer medikamenter når det gjelder mål for behandling. Bruken av artisjokk gir effektiv behandling av dyspepsi i henhold til de fremsatte resultatene. Videre studier på eksakte mekanismer er nødvendig.

Diskusjon: Studien er gjennomført i henhold til GCP, det er relativt mange deltakere med. Det er benyttet standardisert produkt av artisjokk og rekrutteringen foregikk i allmennpraksis, som også var den potensielle målgruppen for en eventuell behandling. Det er også gitt beskrivelser av randomisering og forklaringer i forhold at placebo og Artisjokk preparatet var likt i forhold til utseende, lukt og farge. Det er kun benyttet subjektive mål for å karakterisere effekten, dette kan tenkes å være en svakhet med studien. Studien er sponset av Lichtwer Pharma AG, Berlin Germany, og dette kan være en feilkilde i forhold til en eventuell interessekonflikt.

Greenlee. H., Atkinson. C., Stanczyk. F.Z., Lampe. J.W.; 2007 (51)

”A pilot and feasibility Study on the Effects of Naturopathic Botanical and Dietary Intervension on Sex Steroid Hormone Metabolism in Premenopausal Women”

Hensikt med studien: Undersøke effekten av naturopatisk botaniske og diett intervensjoner på kjønnsormon metabolismen i premenopausale kvinner.

Studiedesign: Placebokontrollert, randomisert, dobbelblindet, parallellarm pilotstudie. Deltakerne mottok enten kombinasjonspreparatet med *Curcuma longa*, *Cynara scolymus*, *Rosmarinus officinalis*, *Schisandra chinensis*, *Silybum marinum* og *Taraxacum officinalis*, diettendringer eller placebo.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: kvinner 21-45 år, premenopausale med regelmessig menstruasjonssykluser, 25-32 dager lang. Kroppsmasseindeks(BMI) 17-30 kg/m², samt villige til å reise til klinikken der studien ble gjennomført.
- Eksklusjonskriterier: Bruk av orale prevensjonsmidler(hormonelle), urter som virker hormonelt, bruk av annen type medisin som påvirker den hepatiske metabolismen, inkludert antidepressiva og antihistaminer. Graviditet, ammende, eller kvinner med planer om graviditet de seks neste månedene. Kvinner med historie med hormonrelaterte sykdommer, som diabetes, thyroid-sykdommer, eller historie med brystkreft, nyre-, lever-, eller galleblæresykdom.

40 deltakere ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Studien startet med en run-in periode for å undersøke evne og lyst til å følge studien. Det ble fylt ut et spørreskjema over matinntak samt et ”baseline” spørreskjema, inneholdende, demografiske spørsmål, medisinsk historie, og bruk av alternativ og komplementærmedisin. Menstruasjonsyklus ble kartlagt og det ble foretatt kliniske undersøkelser og blodprøver ved tidlig folikkelfase (dag tre-fem i syklus), og ved sein folikkelfase (dag 9-11 i syklus), deltakerne fikk utdelt Clearblue ovulasjonssett til bruk fra dag 11 i syklus, ved ovulasjon ble deltakerne kalt inn til klinikken for undersøkelse, urin- og blodprøver i midten av lutealfasen.

Deltakere som ønsket å bli med videre, ble inkludert i studien, totalt 40 kvinner. De ble randomisert inn i tre ulike studiearmene, en behandlingsgruppe, en placebogruppe og en diettgruppe. Ti deltakere ønsket ikke å bli randomisert inn i diettgruppen og ble dermed randomisert mellom behandling eller placebo, 15 deltakere i behandlings- og placebogruppen og 10 i diettgruppen. Behandlings- og placebogruppen ble dobbelblindet, mens diettgruppen ikke ble blindet. Studien gikk over fire menstruasjonssykluser, totalt fem med run-in perioden. Deltakerne mottok fire kapsler to ganger daglig sammen med måltid, kombinasjonspreparatet inneholdt 100mg *Curcuma longa* (95 % standardisert curcumin), 100mg *Cynara scolymus* (6:1 ekstrakt), 100mg *Rosmarinus officinalis* (5:1 ekstrakt), 50mg *Schisandra chinensis* (20:1 ekstrakt), 100mg *Silybum marinum* (80 % standardisert silybin, silidianin og silymarin) og 100mg *Taraxacum officinalis* (4:1 ekstrakt) per kapsel. Oppfølging via e-post og telefon (en, to, fire, seks, åtte, ti og 12 uker etter start).

I løpet av perioden, ble deltakerne bedt om å føre daglig oversikt over menstruasjonssyklus, samt gi beskjed ved hver oppstart. Den siste syklusen ble gjennomført som den første syklusen i run-inperioden. Blodprøver fra tidlig follikkelfase en og fem, ble analysert for relevante blodverdier. I tidlig og sein follikkelfase en og fem ble serum analysert for østrogener, androgenerandrostenedion, total testosteron, og fri testosteron, kjønnsormonbindende globulin(SHBG) og metabolske markører. Serum fra midtlutealfase en og fem ble analysert for total østradiol, fritt østradiol og SHBG. Urinprøvene ble brukt til å analysere østrogennivået og kreatinin-nivået i urinen i sein follikulær fase. Serum og urin biomarkørene ble sammenliknet mellom studiearmene, ved hjelp av intention- to- treat analyser. I analyser av behandlingsgruppen, ble alle (15) deltakerne i placebogruppen inkludert, mens ved analyser av diettgruppen, ble kun de deltakerne som ble randomisert til en av tre grupper inkludert (10). Biomarkørdataene ble valgt til 95 % konfidensintervall, og en P-verdi på ≤ 0.05 som statistisk signifikant.

Resultater: 896 kvinner fra tidligere deltakelse ved studier ble kontaktet og 101 kvinner svarte på lokal henvendelse, av disse var 289 kvinner interessert, og 40 kvinner ble tilslutt inkludert (13 fra de som ble kontaktet, og 27 fra de som svarte på henvendelsen). Det ble ikke observert noen statistisk signifikante forskjeller fra baseline undersøkelsene. 90 % av deltakerne fullførte studien, to trakk seg på bakgrunn av medisinske årsaker, ikke relatert til studien, to ble borte på grunn av manglende oppfølging. Compliance var ikke helt optimal, men det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de tre studiearmene. Det ble

observert statistisk signifikante forskjeller i blodverdier i tidlig folikkelfase mellom behandlingsgruppen og placebogruppen, nedgang i serum dehydroepiandrosteron(P=0.02), DHEAS(P=0.07), androstenedion(P=0.05) og estron-sulfat(P=0.08). Det ble ikke observert noen andre statistisk signifikante forskjeller. Dette var hovedsakelig en studie for å se om den var gjennomførbar, og derfor ikke tilstrekkelig god nok styrke på studien for å kunne oppdage endringer i biomarkørene. Det ble funnet en nedgang i androgener, som trolig er involvert i utviklingen av brystkreft, og det vil derfor være av interesse med videre studier på området.

Diskusjon: Det var relativt få deltakere med i denne studien, utvalgsmetoden var god men dette var en pilotstudie, og eksklusjonskriteriene var omfattende. Hensikten var å kunne se tendenser slik at større studier eventuelt kan settes i gang. Det var også et kombinasjonsprodukt med flere andre substanser, det kan gjøre det vanskeligere å knytte spesielle effekter til artisjokk spesielt. Det blir ikke gitt noen beskrivelse av randomiseringsprosessen, dette er en svakhet ved studien, men det er benyttet nøye beskrevet målbare effekter som gir styrke til studien.

Skarpanska-Stejnborn. A., et.al; 2008 (52)

”The influence of supplementation with artichoke (*Cynara Scolymus L.*) extract on selected redox parameters in rowers”

Hensikt med studien: Å undersøke påvirkningen av tilskudd med *Cynara Scolymus L.*(artisjokk) på utvalgte redoxparametre(balansen mellom oksidanter og antioksidanter) hos roere.

Studiedesign: Dobbelblindet, randomisert placebokontrollert studie. Deltakerne mottok enten en kapsel med artisjokkblad ekstrakt(400mg) eller placebo tre ganger daglig i fem uker.

Studiedeltakere: medlemmer av det polske landslaget i roing. Totalt 22 personer ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Deltakerne ble randomisert til enten behandling eller placebo, 12 personer endte i behandlingsgruppen og 10 personer i placebogruppen. Ved oppstart og slutt av studien gjennomførte deltakerne en 2000m maksimaltest på en romaskin. Før hver test, ett

minutt etter gjennomført test, og etter 24 timer restitusjon, ble det samlet inn blodprøver. Det ble testet for superoksid dismutaseaktivitet, glutathion peroxidase aktivitet, glutathion reduktase aktivitet, reduserte glutathionnivåer og tiobarbituratsyre-reaktiv-substans konsentrasjon i røde blodceller. Kreatinkinase aktivitet og total antioksidant kapasitet(TAC) ble målt i plasmaprøver, melkesyre ble målt i blodkapillærprøver, og det ble foretatt serumlipid profil.

Resultat: I løpet av restitusjonstiden var TAC i behandlingsgruppen signifikant høyere ($P < 0.05$) enn i placebogruppen. Serum totalkolesterol nivåer ved studiens slutt, var signifikant lavere ($P < 0.05$) i behandlingsgruppen sammenliknet med placebogruppen. Studien konkluderte med at inntak av artisjokkbladekstrakt med høy antioksidantpotensial førte til høyere plasma TAC, sammenliknet med placebo, men at det ikke påvirket/begrenset den oksidative skaden på erythrocyttene.

Diskusjon: Deltakerantallet var lavt i denne studien, og utvalgsmetoden svært smal, det vil derfor være vanskelig å kunne generalisere noe ut i fra resultatene fra studien. Det var gode målbare effekter og doseringen var i henhold til anbefalinger.

Bundy. R., et.al; 2008 (41)

”Artichoke leaf extract (*Cynara Scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: A randomized, double blind placebo controlled trial”

Hensikt med studien: Vurdere effekt av artisjokkblad ekstrakt (ALE), *Cynara scolymus* på plasma lipid nivåer og generell velvære i ellers friske voksne med mild/moderat hyperkolesterolemi.

Studiedesign: Rand’omisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie. Deltakerne mottok enten standardisert ALE (1280mg) eller tilsvarende placebo i 12 uker. Det standardiserte produktet ble testet etter Ph.eur monografi.

Studiedeltakere: Potensielle deltakere ble identifisert gjennom søk i databasen ved ”Pathology Department, Royal Berkshire Hospital, Reading, UK”. 1000 deltakere ble identifisert i henhold til

- Inklusjonskriterier: Totalt plasmakolesterol i område 6.0-8.0 mmol/l målt de tre siste månedene.
- Eksklusjonskriterier: omfattende sykdom, gallesykdom, graviditet, bruk av kolesterolsenkende legemidler eller Warfarin, alkoholmisbruk og leverdysfunksjon.

Det ble også rekruttert via lokalavis. 131 Potensielle deltakere ble bedt om å fylle ut et spørreskjema om medisinsk historie. 75 personer ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Deltakerne ble bedt om å faste 12 timer i forkant av undersøkelser som ble gjennomført ved oppstart og ved studieslutt, og de ble bedt om å fylle ut et generelt velvære (livskvalitet)-spørreskjema, før høyde, vekt og blodtrykk ble målt, samt blodprøver tatt. Deltakerne mottok deretter forbruk til fire kapsler ALE eller placebo daglig i 12 uker. Etter seks uker ble deltakerne bedt om å fylle ut et et spørreskjema om diett i løpet av studien. Primære endepunkt: total kolesterol, LDL, HDL kolesterol, og triglycider(TAG). Sekundært endepunkt: mål på generell velvære ut i fra et spørreskjema for kartlegging av seks tema: angst, depressiv stemning, positiv velvære, selvkontroll, generell helse og energi samt en total poengsum. Et spørreskjema ble så fylt ut etter studieslutt, der deltakerne skulle karakterisere symptomer før og etter ved hjelp av fire kategorier: definitiv bedring, noe bedring, uforandret, verre. De ble bedt om å gjette medisinen, og beskrive eventuelle bivirkninger og andre kommentarer. Data ble analysert ut i fra en ”intention to treat” analyse, ved hjelp av SPSS.

Resultat: Av de 75 deltakerne som ble randomisert inn i studien, var det to personer i placebogruppen som trakk seg, så totalt 73 personer deltok i studien. Det ble rapportert om to bivirkningsepisoder, en i hver gruppe. Det var liten sannsynlighet for at disse var knyttet til studien, men de ble tatt ut av studien uten sluttmålinger. Kvinner over 50 år var hoveddel av personer som deltok i studien, det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. De primære endepunktene viste en nedgang i total kolesterol i den gruppen som mottok ALE på ca 4.2 %, og økte i placebogruppen med ca 1.9 %, som indikerte en statistisk signifikant forskjell($P=0.025$). Det ble ikke observert andre statistisk signifikante forskjeller for de primære endepunktene. De sekundære endepunktene viste at den totale poengsummen ved oppstart og ved slutt var tilnærmet lik for de to gruppene, men viste en statistisk signifikant forskjell for begge gruppene mellom oppstart og slutt($P<0.001$). Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene i diettspørreskjemaet eller i spørreskjemaet som ble fylt ut ved studiens slutt. I studien blir det oppsummert en svak men positiv effekt med tilskudd av et standardisert ALE-preparat(1280mg daglig). Effekten er mindre enn den

tilsvarende studien av English et al.(2000). Årsakene blir forklart med mulig lavere inntak av ALE, samt at total kolesterol var høyere i utgangspunktet.

Diskusjon: Utvalgsmetoden var vid, og dette er viktig for å kunne sikre et best mulig representativt utvalg, men eksklusjonskriteriet om deltakerne ikke skulle være under behandling med kolesterolsenkende legemidler, førte til et mindre deltakerantall. Men 75 personer kan ikke regnes for få deltakere i denne sammenheng. Det var god beskrivelse av randomiseringsmetode og av studiemedisinen, dette gir en styrke til studien. Det er benyttet et Artisjokkpreparat som er standardisert og tilgjengelig for forbruker. Det var og valgt målbare effekter, samt vurderinger av antall deltaker i forhold til styrke på resultatene. En svakhet kan være en mulig interessekonflikt, Lichtwer Pharma (UK) har bidratt med midler til studien i form av studiemedisin og penger.

Rosenrot/ *Rhodiola rosea*.

Darbinyan. V., et al; 2000 (53)

”*Rhodiola Rosea* in stress induced fatigue – A double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty”

Hensikt med studien: Undersøke effekten av repeterende lavdose tilskudd med standardisert ekstrakt SHR/5 *Rhodiola rosea* L.(RRE) på trøtthet gjennom nattevakt hos unge, friske leger.

Studiedesign: Dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert cross-over studie med en utvaskingsperiode. Deltakerne mottok enten en tablett RRE eller placebo daglig i to uker, før en utvaskingsperiode og deretter motsatt behandling i to uker.

Studiedeltakere:

- Inklusjonkriterier: Alder mellom 24-35 år begge kjønn, evnen til å gjennomføre med god compliance, skriftlig informert samtykke.

- Eksklusjonskriterier: Mentale lidelser, eller psykologiske eller omfattende følelsesmessige problemer, somatiske lidelser, eller trøtthet, bruk av annen form for medisin.

Totalt 56 personer ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Primære endepunkt: studere effekten av *Rhodiola rosea* på trøtthet, gjennom evaluering av lyttende og visuell korttidshukommelse og evne til mental oppmerksomhet. Det ble foretatt fem tester for å evaluere grad av tretthet:

- 1) Hurtighet på å sette sammen ord og mening, målt i sekunder
- 2) Hurtighet på subtraksjon av en gitt numerisk sekvens så langt fra tallene 90 og 99- 0, målt i sekunder
- 3) Hurtighet på baklengs staving av ord med seks bokstaver, målt i sekunder
- 4) Antall korrekte memorerte ord uavhengig av rekkefølge og tidsbegrensning av ti presenterte ord. Målt i antall riktige
- 5) Hurtighet på organisering av tall i minkende rekkefølge, tallene ble distribuert tilfeldig i rekker, målt i sekunder.

Det ble beregnet en trøtthets index ut i fra testene, og poengsum fra hver test før og etter nattevakt, og for alle testene samlet, ble beregnet. Deltakerne ble randomisert til enten behandling med en tablett *Rhodiola rosea* i to uker eller placebo, før en utvaskingsperiode på to uker og bytte av behandling mellom gruppene i to nye uker. Deltakerne gjennomførte testene ved oppstart av studien, ved slutten av de to første ukene, etter to ukers utvaskingsperiode og til slutt etter de to siste ukene av studien. Gruppene var fordelt med 26 personer i gruppe A (14 kvinner, og 12 menn), og 30 personer gruppe B (19 kvinner og 11 menn). De statistiske analysene som ble benyttet var toarmet students T-test.

Resultat: Alle deltakerne fullførte studien, det ble ikke rapportert om noen bivirkninger. Total trøtthets index viste en signifikant bedring etter to uker med RRE preparat. Det var stor variasjon mellom de ulike testene og på samme test i de ulike periodene. Resultatene viste en større sensitivitet for testene ved de første to ukene, enn ved testrunde tre og fire, noe som kan tyde på at dosen som ble benyttet, ble for lav over lengre tids bruk, at deltakerantallet var for lavt til å kunne trekke noen vide konklusjoner, og at det kunne være hensiktsmessig å endre noen av testene ved eventuelle nye studier. Men det blir oppsummert i studien at *Rhodiola rosea* kan redusere generell trøtthet under enkelte stressende forhold.

Diskusjon: Deltakerantallet er relativt lavt, og utvelgelsen er muligens lite representativ og ensartet. Men det blir benyttet cross-over, som vil si at hver deltaker er sin egen kontroll, det er derfor mulig med lavere antall deltakere for likevel å kunne oppnå valide resultater. Det er ingen beskrivelse av randomiseringen, men studiemedisinen er godt beskrevet. Det blir ikke benyttet noen fysiologiske mål på effekt, og gjennomførte tester kan være vanskelig å reproducere og bidra til svakere styrke ved studiet. Forfatter av studien ville ønsket å endre noen av testene ved eventuelle nye studier.

Wing S.L., et al; 2003 (54)

”Lack of Effect of *Rhodiola* or Oxygenated Water Supplementation on Hypoxemia and Oxidative Stress”

Hensikt med studie: Undersøke effekten av to potensielle ”oksygenfremmende” tilskudd på hypoksi og oksidativt stress ved en simulert høyde på 4600 moh.

Studiedesign: Randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet ”crossover” studie. Deltakerne mottok behandling for syv dager med placebo, *rhodiola rosea*, og en akutt dose med stabilisert oksygen løst i vann, som ble inntatt i en bestemt rekkefølge etter randomisering.

Studiedeltakerne:

- Inklusjonskriterier: Friske menn og kvinner.
- Eksklusjonskriterier: personer med tidligere tilfeller av høydesyke, sykdommer som relateres til respirasjonsorganet, hjertet, nyrer, skjoldbruskkjertelen, lever, diverse blodsykdommer, og diabetes. Gravide og ammende kvinner, samt kvinner som planla en graviditet.

Spørreskjemaer angående generelle helse- og medisinske spørsmål ble fylt ut av deltakerne, og det ble gitt en skriftlig bekreftelse. Femten tilsynelatende friske menn og kvinner i alderen 20-33 år, hvorav seks menn, og ni kvinner ble inkludert. Alle deltakerne var ikke-røykende og moderat aktive.

Behandlingsopplegg: Deltakerne fikk retningslinjer i forhold til kosthold som ble analysert ved ESHA Research, Salem, OR. Deltakerne fikk instruksjoner i forhold til mengde trening

dagen før og til 24 timer etter testene. På testdagene, hadde deltakerne med seg skjema for matinntaket de tre siste dagene, aktivitetsdagbok og 50ml morgenurin. Hjerterytme, blodtrykk og SaO₂ (puls oksimeter oksyhemoglobin metning) ble målt før oppstart. PcO₂ (arterielt oksygen fra blod fra kapillærene) ble målt før oppstart, etter 30 minutter og etter 60 minutter. SaO₂ ble målt hvert 10.minutt gjennom testen. Markører for oksidativt stress, LPO (lipid peroksid i serum) ble målt ved oppstart og slutt og MDA (malondialdehyd i urin), ble målt fra urinprøvene. Deltakerne mottok enten fire ounce (28, 35gram) placebo eller fire ounce stabilisert oksygentilskudd før teststart. En plexiglasshette koblet til en oksygentank ble plassert over deltakernes hode, hensikten var å simulere et oksygeninnhold liknende 4600 moh. Etter 30 minutter, mottok deltakerne igjen enten fire ounce placebo eller stabilisert oksygentilskudd.

Etter avsluttet test, mottok de enten en syv dagers kur (fire kapsler daglig) med placebo eller *Rhodiola rosea*(447mg pr kapsler). Det ble foretatt tre slike tester med to ukers intervall. Deltakerne bedømte grad av høydesyke ved hjelp av et spørreskjema utviklet spesielt for personer som utsettes for ekstreme forhold som blant annet høydesyke. Spørreskjema ble fylt ut rett før oppstart av testen, og 45 minutter ut i testen, og analysert gjennom poengsetting av cerebrale symptomer(AMS-C) og respiratoriske symptomer(AMS-R). En AMS-C ≥ 0.07 og AMS-R ≥ 0.06 , gav en indikasjon på høydesyke.

Resultat: En deltaker fullførte ikke behandlingen med *Rhodiola rosea* som følge av sykdom, men fullførte behandlingen med placebo og stabilisert oksygen. Blodtrykket og hjerterytme viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene, det viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i PcO₂ eller SaO₂. LPO verdiene økte noe i placebo gruppen og minket noe i *Rhodiola rosea* gruppen, dette kan tyde på en svak nedgang i produksjon av LPO, men ingen signifikante forskjeller ble vist. MDA verdiene viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. En deltaker i placebogruppen opplevde høydesyke etter de på forhånd definerte kriteriene i spørreskjemaet, og en annen deltaker opplevde AMS-R ved alle tre testene. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. I studien blir det oppsummert at ingen av de to testede tilskuddene hjelper mot utvikling av hypoksi over korte perioder. Resultatene antyder en senking av oksidativt stress, men det trengs flere studier for å kunne fastslå en mulig effekt.

Diskusjon: Det var få deltakere i studien, og det blir ikke spesifisert noe om utvelgelsesmetode. Samtidig er bruksområdet ikke noe som er ment for store brukermasser,

men mer for spesielle brukere. Det er likevel viktig å ha tilstrekkelig antall deltakere og gode utvelgelsesmetoder for at resultatene skal bli valide. Det blir ikke beskrevet om studie er gjennomført i henhold til GCP, Helsinkideklarasjonen eller godkjent av etisk komité, dette er svært viktig ved studier på mennesker. Det er benyttet målbare effekter, men det finnes ingen gjennomføringsplan for randomisering, eller kontroller i forhold til studiemedisinen. Det er gjennomgående store mangler ved studien.

Shevtsov. V.A., et al; 2003 (55)

”A randomized trial of two different doses of a SHR-5 *Rhodiola Rosea* extract versus placebo and control of capacity for mental work”

Hensikt med studien: Undersøke effekt og toleranse av *Rhodiola rosea* SHR-5 ekstrakt på uspesifikk trøtthet og stress.

Studiedesign: Dobbelblindet, randomisert og placebokontrollert studie med fire studiearmar, to behandlingsgrupper, en placebogruppe, og en kontrollgruppe (ingen behandling)
Deltakerne mottok enten to eller tre tabletter med *Rhodiola rosea* SHR-5 eller placebo, avhengig av gruppe. De to behandlingsgruppene mottok enten standard dose *Rhodiola rosea* SHR-5(185,0mg per kapsel) eller en og en halv ganger denne dosen.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: Mannlige kadetter ved det militære institutt til den russiske føderasjon(RF), forsvarsdepartementet i alderen 19-21 år.
- Eksklusjonskriterier: Storrøykere (mer enn 20 per dag) ble ekskludert.

Studien ble gjennomført i perioden 18-23 mai i Moskva, da kadettene i denne perioden skulle gjennom nattoppdrag.

Behandlingsopplegg: Deltakerne ble randomisert inn i følgende grupper: Gruppe en: 41 deltakere - to kapsler *Rhodiola rosea* SHR-5. Gruppe to: 20 deltakere – tre kapsler *Rhodiola rosea* SHR-5. Gruppe tre: 40 deltakere – to kapsler placebo. Gruppe fire: 20 deltakere – ubehandlet kontrollgruppe. Alle deltakerne mottok studiemedisinen kl fire på morgenen, en time før testene. De statistiske parametrene som ble benyttet var Mann-Whitney test for å sammenlikne placebogruppen med de andre gruppene med hensyn til en veldefinert

antitrotthets indeks (AFI), samt students t-test, toarmet, for å se intergruppevariasjoner i forhold til baseline og sammenlikning av før- og etterverdier i hver gruppe. To ulike kategorier på effekt ble undersøkt:

- 1) Kapasitet for mentalt arbeid, objektive parametere
- 2) Fysiologiske objektive parametere og et evalueringsskjema med subjektive parametere for sikkerhetsdata.

Det ble benyttet tre ulike tester i kategori en: test for å måle hurtighet og kvalitet på oppgaveløsingen, test for undersøke effekten av trøtthet på evnen til å memorere informasjon over en kort periode og test for evaluere oppmerksomhet, og evnen til å flytte/endre oppmerksomheten. Målene på disse testene ble foretatt gjennom endring av oppgaveutførelsen, der $AFI > 1$ = redusert trøtthet/økt innsats, mens $AFI < 1$ = økt trøtthet/minkende innsats. Testene i kategori to: fysiologiske parametere (blodtrykk og hjerterytme (puls)), og spørreskjemaer, ett for deltakeren til å fylle ut, og ett for legen og assistenten til å fylle ut. Spørreskjemaene ble fylt ut ved oppstart, og to timer etter inntatt studiemedisin.

Resultater: Alle deltakerne var menn mellom 19-21 år i god fysisk og mental form. De var trent for å takle fysiske og mentale anstrengelser og stress. Alle deltakerne fullførte studien, og det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppesammensetningene. Det ble ikke rapportert om noen bivirkninger. I henhold til spørreskjemaene ble det ikke rapportert om følelsen av forverring etter behandling, men heller en tendering mot en følelse av bedring etter behandling i *Rhodiola rosea* SHR-5 gruppene. I kategorien for effekt på mental kapasitet, viste det en signifikant forskjell mellom placebogruppen og de som mottok *Rhodiola rosea* SHR-5. Det ble ikke observert noen forskjeller mellom placebo- og kontrollgruppe i henhold til Mann-Whitney testene. De fysiologiske parametrene viste en signifikant forskjell mellom placebogruppen og de to gruppene som mottok *Rhodiola rosea* SHR-5, men ingen signifikant forskjell mellom placebo- og kontrollgruppen. Studien viste at det var ingen signifikante forskjeller mellom de to ulike doseringene av *Rhodiola rosea* SHR-5, noe forfatterne konkluderer med kan skyldes at den optimale dosen ligger omkring dette område. Studien konkluderer også med at effekten av *Rhodiola rosea* er størst på kvaliteten av arbeidet mer enn på hurtigheten på arbeidet.

Diskusjon: Deltakerantallet er relativt høyt, som er bra for å få kvalitative resultater, men utvalget er svært ensartet, dette kan være nyttig for å utelukke forskjellige individuelle ulikheter, men kan muligens være vanskelig å generalisere til det store flertall av befolkningen. Studie er gjennomført i henhold til Helsinkidekarasjonen og godkjent av Helsedepartementet i Russland. Placebo er beskrevet som lik i utseende, lukt og farge sammenliknet med rosenrotproduktet. Det er benyttet både fysiologisk målbare effekter og subjektive tester, det er ikke nærmere beskrevet type test eller om dette er standardiserte tester. Det blir benyttet forskjellige doseringer av rosenrot, og det kan kanskje være med på at blindingen blir vanskeligere, det er ikke beskrevet om dette eventuelt blir kompensert for ved hjelp av flere placebo kapsler. I RELIS har denne studien vært evaluert, og her var oppsummeringen at det var mangler i forhold til metodologisk kvalitet, og at forskjeller i favør av produkt sammenliknet med placebo, også ble observert mellom placebogruppen og kontrollgruppen, og at mulige effekter kan skyldes utenom farmakologiske effekter. (56)

Earnest C.P., et al; 2004 (57)

”Effect of a Commercial Herbal-Based Formula on Exercise Performance in Cyclist”

Hensikt med studien: Undersøke effekten av et kommersielt urtebasert preparat på treningsutbyttet til syklister

Studiedesign: Randomisert, placebokontrollert og dobbelblindet studie. Deltakerne mottok enten kapsler(Optygen™)inneholdende 1000mg *cordyceps sinensis*(CS-4) og 300mg *Rhodiola rosea* rot ekstrakt eller placebo.

Studiedeltakere: Det ble rekruttert 17 mannlige amatørsyklister som konkurrerte aktivt i sykkelritt.

Behandlingsopplegg: Ni av deltakerne ble testet ved ”the Cooper Institute Center for Human Performance and Nutrition Research” i Dallas, Texas, mens de resterende åtte deltakerne ble testet ved ”Baylor University Cycling Research Center” i Waco, Texas. Alle syklister ble testet ved hjelp av samme protokoll og utstyr. Alle deltakerne var på forhånd kjent med testing av maksimalt oksygenopptak og trening til utmattelse. Det ble utført to tester med 14 dagers tilskudd av enten produktet(dette ble bestemt ut i fra anbefalt dosering og

behandlingslengde hos produsent) eller placebo mellom testene. De fire første dagene: seks kapsler daglig, de 11 neste, tre kapsler daglig. Deltakerne fulgte vanlige mat- og treningsrutiner, bortsett fra dagen med testøktene, deltakerne fulgte da en karbohydratrik diett, samt ingen koffein fem timer før testene. Deltakerne ble også bedt om å unngå legemidler el liknende som kunne påvirke hjerterytmen.

Testen ble gjennomført med oppvarming på 10 min (50w), økning til 75w i to minutter, deretter økning til 100W, og videre med 25W hvert fjerde minutt til utmattelse eller tap av pedalhastighet på 50rpm. Power output (PO) ble målt i stedet for en direkte måling av VO₂max, for å kunne undersøke hvor en eventuell behandlingseffekt ville oppstå. Gassutvekslings data ble samlet inn kontinuerlig ved hjelp av et pneumotachometer, en paramagnetisk O₂- analyser, og en infrarød CO₂-analyser. Variablene som ble målt ved hver test var: VO₂, lungekapasitet, ekvivalenter for oksygen og karbondioksid, og (endtidal partial pressure of O₂ og CO₂), disse ble benyttet til å undersøke PO. Det ble foretatt blodprøver for å måle melkesyre i blodet (blodlactat) ved hvile og underveis i testen. Det ble også foretatt test for forbruk av antall kalorier sammenliknet med mengden energiforbruk per minutt.

Resultat: Alle de 17 deltakerne fullførte studien, hvor ni fikk behandling, mens åtte fikk placebo. Det ble ikke funnet noe statistisk relevante forskjeller mellom eller innad i gruppene for noen av testene. Studien oppsummerer med at eventuelle svakheter eller årsaker til resultatet var at det standardiserte produktet ikke ble analysert for om det faktisk inneholdt det var deklart for, samt at tiden deltakerne inntok tilskuddet muligens var for kort til å gi noen effekt.

Diskusjon: Det er få deltakere i studien, og det blir ikke angitt noen oversikt over utvelgelsen. Det benyttes et standardisert produkt i studien, og dosering og behandlingslengde er valgt på bakgrunn av anbefalinger fra produsent, men ved undersøkelser på produsentens nettside, var det noe sprikende i forhold til behandlingslengde. Det ble sendt med et analysesertifikat fra produsent, men dette ble ikke etterprøvd i studien. Placebo og aktivt produkt var blindet i forhold til utseende, men det var vanskelig å blinde i forhold til en distinkt lukt for produktet. Dette er ikke nevnt i noen andre studier, om det skyldes at det ikke har vært problemer eller om det avslører eventuelle dårlige metoder for å blinde studiemedisinen blir bare spekulasjoner, men hadde vært interessant å undersøke. Det er benyttet samme produkt som i

Colsons studie, og problematikken i forhold til bruk av kombinasjonspreparater vil være det samme her

De Bock. K., Eijnde. B.O., Ramaekers. M., Hespel. P.; 2004 (58)

”Acute *Rhodiola Rosea* Intake Can Improve Endurance Exercise Performance”

Hensikt med studien: Undersøke effekt av *Rhodiola rosea* tilskudd på fysisk kapasitet, muskelstyrke, hurtighet, reaksjonstid og oppmerksomhet.

Studiedesign: Dobbelblindet, placebokontrollert, randomisert crossover studie inndelt i to faser med en fem dagers utvaskings periode, den ene for akutt virkning av *Rhodiola rosea*, den andre for langtidsbruk(fire uker), denne siste delen var ikke crossover. Deltakerne mottok enten to kapsler *Rhodiola rosea*(100mg per tablett) eller placebo for deretter å bytte i den første fasen, i den andre fasen mottok deltakerne to kapsler daglig enten placebo eller aktiv behandling i fire uker.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: friske, frivillige, fysisk aktive menn og kvinner og studenter.
- Eksklusjonskriterier: Inntak av kosttilskudd de siste seks månedene før studiestart, inntak av kontinuerlig medisin med unntak av antikonsepsjon og eventuelle sykdommer der de oppsatte testene er kontraindisert,

24 personer ble inkludert i studien, 12 kvinner og 12 menn.

Behandlingsopplegg: Studien ble delt inn i to faser, der den første fasen så på effekten av akutt inntak av *Rhodiola rosea*. Mens den andre fasen så på bruk over lengre tid (fire uker). Mellom fasene var det fem dagers utvasking. Fase en bestod av to tester, med to dager per test og fire dager i mellom hver test. Før teststart, ble deltakerne veid og deretter randomisert i grupper til enten to kapsler med 100mg *Rhodioloa rosea* (3 % rosavin og 1 % salidroside) eller placebo. Deretter ble det gjennomført test på hurtighet(ca 15 minutter, tid for å gjennomføre 25 sykluser med plate-tapping), reaksjonstid (ca 15 minutter, tid før respons på stimuli, 30 totalt) og evnen til å opprettholde oppmerksomheten (ca 30 minutter, teste evnen til å skille mellom bråk og signaler gjennom testen) uten hvile mellom testintervallene. Dag to startet med samme prosedyre, testene som ble gjennomført var maksimal isometrisk

muskelstyrke (ca 15 minutter), deretter utholdenhetstest (ca 30 minutter, målt ved hjelp av lungekapasitet, oksygenopptak, CO₂ produksjon).

Hele prosedyren ble gjentatt etter en fire dagers utvaskingsperiode, men med bytte av behandlingsgruppene. I fase to ble deltakerne randomisert til enten placebo eller aktiv behandling ut i fra målinger i fase en. Det var en tilnærmet lik kjønnsfordeling, utholdenhetskapasitet, maksimal isometrisk styrke og hurtighet mellom gruppene. Ved oppstart og slutt etter fire uker med tilskudd av enten en kapsel *Rhodiola rosea* (100mg) eller placebo to ganger daglig, ble det gjennomført identiske tester som i fase en. Det var ingen som trakk seg fra fase en i studie, mens en mann trakk seg i fase to av medisinske årsaker som ikke gjaldt studien. Statistiske analyser i fase en: parret t-test, fase to: ANOVA(2x2 (gruppe(placebo, aktiv behandling) x tid(før/etter)). $P = 0.05$ eller mindre, ble akseptert som statistisk signifikant.

Resultat: For utholdenhetstestene, viste aktiv behandling økt tid før utmattelse ($P < 0,05$), VO₂ og VCO₂ var 5 % høyere ($P < 0,05$), mens lungekapasitet kun tenderte mot en økning ($P = 0,07$). Melkesyre og hjerterytme (puls) var liknende i fase en, mens den var statistisk signifikant lavere i fase to hos de som hadde mottatt aktiv behandling. For muskelstyrke, vistes ingen signifikante forskjeller, for hurtighet, vistes ingen signifikante forskjeller, reaksjonstid og oppmerksomhet viste ingen endring og var stabile gjennom studien. Det blir oppsummert i studien at akutt inntak av *Rhodiola rosea* kan bedre utholdenhetskapasitet i unge friske frivillige, men denne responsen kom ikke frem over lengre tids bruk. Det blir konkludert med at *Rhodiola rosea* ikke bedret mental kapasitet eller årvåkenhet.

Diskusjon: Det er relativt få deltakere, men den ene delen av studien er cross-over styrt, og det betyr at deltakerantall kan være lavere for at resultatene skal være kvalitative. Det er ikke beskrevet noe i forhold til utvelgelse eller randomisering, samt at del to blir plukket ut på bakgrunn av målinger i del en, og derfor kanskje ikke randomisert? Studien er godkjent av lokal etisk komité, og det blir benyttet et standardisert rosenrot produkt som er tilgjengelig for forbrukeren. Det er også beskrevet blinding av studiemedisinen i forhold til utseende, lukt og smak. Det blir ikke beskrevet noen mulige interessekonflikter..

Narimanian M., et al; 2004 (59)

”Impact of Chisan® (ADAPT-232) on the quality- of- life and its efficacy as an adjuvant in the treatment of acute non- spesific pneumonia”

Hensikt med studien: Undersøke effekten av Chisan® (ADAPT-232) på akutt ikke-spesifikk lungebetennelse og påvirkning på livskavlitet(QOL).

Studiedesign: Dobbelblindet, placebokontrollert, randomisert pilotstudie, der deltakerne mottok enten et standardisert produkt(Chisan®) med *Rhodiola rosea* L., *Schisandra chinensis* Turcz. Baill., og *Eleutherococcus senticosus* Maxim, eller placebo i tillegg til standardbehandling med cephazoline, bromhexidine og theophylline. Studien ble gjennomført ved Departementet for familiemedisin(allmenntilleggsmedisin) ved den armenske stats medisinske institutt mellom april og desember 2003.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: Menn eller kvinner mellom 18-65 år med diagnostisert akutt ikke-spesifikk lungebetennelse.
- Eksklusjonskriterier: Pasienter med kjent allergi for urtemedisin eller bitterstoffer, pasienter med kontraindikasjoner og hypersensitivitet, mot cephazoline, bromhexidine eller Teotard, resistens mot cephazoline, samt gravide eller ammende kvinner.

Pasienter med psykiske lidelser eller andre lidelser ble også ekskludert fra studien.

60 personer ble inkludert i studien, 32 kvinner og 28 menn med en gjennomsnittsalder på 36.5 år.

Behandlingsopplegg: Deltakerne ble delt inn to grupper, 30 personer i hver, der den ene gruppen mottok Chisan (fire flasker a 120ml) i tillegg til standardbehandling, mens den andre gruppen mottok placebo (fire flasker a 120ml) og standardbehandling. Deltakerne tok 20ml to ganger daglig i 10-15 dager av enten behandling eller placebo. Ved oppstart, etter den akutte fasen og ved studiets slutt ble det gjennomført en test for undersøke kognitiv kapasitet og fylt ut et standardisert spørreskjema for å kartlegge quality of life (livskvalitet) (QOL). Effekten av behandlingen ble evaluert ut i fra lengde på antibiotikabehandlingen, kliniske manifestasjonene i den akutte fasen av sykdommen, resultatene fra spørreskjema og test.

Resultat: Compliance ble sikret gjennom innsamling av flaskene og spørsmål til deltakerne. Alle deltakerne fullførte studien og ingen rapporterte om bivirkninger. Dataene ble analysert ved hjelp av statistiske program. Behandlingstid var signifikant forskjellig mellom de to gruppene, de som mottok Chisan hadde i gjennomsnitt 5.67 dager med antibiotika, sammenliknet med placebo, som hadde 7.53 dager i gjennomsnitt for behandling med antibiotika. Det ble vist en signifikant bedring av mental kapasitet hos deltakerne som mottok Chisan sammenliknet med placebo og ved oppstart sammenliknet med ved slutt. Spørreskjemaet for kartlegging av livskvalitet ble delt inn i fysiske, psykiske, sosiale og miljømessige forhold. Det var en signifikant bedring innen alle områdene hos deltakerne som mottok Chisan sammenliknet med de som mottok placebo, spesielt ved de fysiske parametrene ($P < 0.001$). I studien blir det oppsummert at tilleggsbehandling med Chisan(ADAPT 232) ved behandling av akutt ikke-spesifikk lungebetennelse, minker antall dager med antibiotika behandling, reduserer lengden på akutt fasen og bedrer mental kapasitet i perioden, samt bedrer QOL signifikant, og Chisan anbefales som tilleggsterapi.

Diskusjon: Antall personer i studien er relativt lav, det blir ikke angitt noen beskrivelse av utvelgelsesmetoder, men studien er gjennomført i henhold til GCP og er godkjent av nasjonal etisk komité. Det er beskrevet en blinding av studiemedisinen i forhold til utseende, lukt og farge, og produktet er produsert i henhold GMP (Good Manufacturing Practice). Det er ingen biologisk målbare effekter i studien, men det blir benyttet objektive tester i tillegg til de subjektive effektmålene. Det er benyttet standardiserte tester, og det er ikke oppgitt noen eventuelle interessekonflikter i studien.

Colson. S. N., et.al; 2005 (60)

”Cordyceps sinensis- and Rhodiola Rosea-Based Supplementation in Male Cyclists and Its Effect on Muscle Tissue Oxygen Saturation”

Hensikten med studien: Undersøke effekten av tilskudd med en blanding av *cordyceps sinensis* (*Cs*) og *Rhodiola rosea* (*Rr*) på muskelvevs oksygenmetning hos mannlige syklister under maksimal trening.

Studiedesign: placebo-kontrollert, randomisert pre-post studiedesign. Deltakerne mottok enten *Cs-Rr*-blandingen eller placebo.

Studiedeltakerne:

- Inklusjonskriterier: friske menn i alderen 18- 50 år, på forhånd definerte verdier på pre-trenings test.
- Eksklusjonskriterier: Sykdommer som kan relateres til hjerte-kar, lungene, nyrene og det metabolske systemet.

Totalt åtte personer ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Studiedeltakerne mottok enten aktiv behandling med *Cs-Rr*, seks kapsler (2000mg) hver morgen i seks dager, etterfulgt av tre kapsler hver morgen i syv dager, eller tilsvarende behandling med placebo. Alle deltakerne gjennomførte to utmattelsestester på ergometersykler for å finne deltakernes $VO_2\text{max}$ (maxpuls), fysiologiske reaksjoner ($Sto_2\%$, oksygenmetning i muskelvev) og TE(tid før utmattelse/maxpuls). Resultatene ble registrert gjennom målene ANOVA(analyse av variasjonene) ulikheter, variasjoner hos deltakerne mellom testene og mellom deltakerne. ANCOVA(analyse av kovariasjon)for å undersøke om alder var influerende på resultatet. Det ble benyttet regresjonsanalyser for å bestemme Sto_2 og V_t , de ble angitt i absolutte verdier og i forhold til relativ $Vo_2(L\text{-min}^{-1})$. Tre kvalifiserte personer analyserte uavhengig av hverandre, for til slutt å sammenlikne resultatene.

Resultat: Alle åtte deltakerne fullførte studien. Det ble ikke funnet statistisk fysiologiske forskjeller innen eller mellom gruppene. De gjentatte målingene av ANOVA, viste signifikante forskjeller mellom deltakerne i behandlingsgruppen og kontroll gruppen i henhold til før og etter målene på Sto_2 . Det ble ikke vist noen signifikante forskjeller mellom gruppene på Sto_{2t} , og ANCOVA viste at alder ikke var influerende på resultatene. Det blir konkludert med i studien at en ikke kunne si at rosenrot ville gi en økt blodflow til de arbeidende musklene og dermed øke oksygenmetning under maksimal trening, til tross for preparatets antatte effekt som en vasodilaterende antioksidant. Mulige årsaker som blir nevnt er: dose-respons, lengden på inntaket av tilskuddet, samt aspekter ved selve behandlingsopplegget som blant annet lavt deltakerantall, friske personer, samt alderen på deltakerne.

Diskusjon: Det er svært få deltakere i denne studien, dette gjør det vanskelig å få sikre resultater. Små individuelle forskjeller, vil kunne gi store utslag på eventuelle effekter. Det er vanskelig å kunne generalisere data ut i fra et så lite studie, og det kan kun angi en mulig

tendens som må forskes videre på. Det er heller ikke nevnt noe om utvelgelsesmetode, randomisering, eller om studiene har fulgt retningslinjer i henhold til GCP. Det er valgt et standardisert produkt som er tilgjengelig for forbrukerne, og det gis i en dose og over en behandlingsperiode som er i samsvar med produsent. Det var imidlertid sprikende informasjon i forhold til det som stod på nettsiden for produktet. Effektmålene var målbare, og dette er en styrke ved studien, men generelt er dette et studie som presenterer dårlig forskningsmetodikk. Produktet er et kombinasjonsprodukt, som gjør det ytterligere vanskelig å si noe om virkningen til Rosenrot

Darbinyan. V., et al; 2007 (61)

”Clinical trial of *Rhodiola Rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression”

Hensikt med studien: Undersøke effekten og sikkerhet av *Rhodiola rosea* SHR-5 i behandling av mild til moderat depresjon.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie over en seks ukers periode. Deltakerne mottok enten *Rhodiola rosea* SHR-5(170mg per kapsel) eller placebo.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: menn og kvinner mellom 18-70 år diagnostisert med en mild/moderat depresjon i henhold til de offisielle diagnostiske kriteriene for psykiske lidelser i USA. Alvorlighetsgrad på depresjonen ble bestemt ut i fra spesielt relaterte spørreskjema.
- Eksklusjonskriterier: tidligere forsøk på selvmord, organiske eller metabolske lidelser, szhizofreni og andre lidelser med vrangforestillinger, gravide eller ammende, samt personer med andre kroniske lidelser som hjerte-karsykdommer og diabetes.

Totalt 91 personer ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Deltakerne som ble inkludert i studien, måtte gjennom en medisinsk undersøkelse og blodprøver ved oppstart og ved slutten av studien. Det ble gjennomført en run-inperiode på to uker, uten inntak av legemidler, og deltakerne ble deretter randomisert inn i en av tre grupper. Gruppe A: to tabletter daglig med *Rhodiola rosea* SHR-5 standardisert

ekstrakt (340mg daglig) en gang daglig. Gruppe B: to tabletter to ganger daglig med *Rhodiola rosea* SHR-5 standardisert ekstrakt (680mg daglig). Gruppe C: to tabletter placebo en gang daglig. Deltakerantall på 30 personer i hver gruppe ble estimert for tilstrekkelig, ut ifra et konfidensintervall på 95 % og styrke på 1-5 % som vil si en estimering av 30 % effektforskjell mellom placebo- og behandlingsgruppe. Deltakerne måtte fylle ut overnevnte spørreskjemaer ved oppstart og ved slutt(dag 42) etter seks ukers behandlinglengde, og forskjellen i poeng før og etter, ble sammenliknet som primært effektmål. Mens de sekundære effektmålene var subgrupper i spørreskjemaet:

- 1) Søvnløshet
- 2) Emosjonell ustabilitet
- 3) Hypokondri og somatisering
- 4) Selvfølelse

Alle disse gruppene reflekterer ulike somatiske og psykologiske aspekter ved mild/moderat depresjon.

I løpet av studien ble det benyttet telefonkontakt eller personlig kontakt med legen. Alle klager og bivirkningsrapporteringer ble dokumentert av forskningsledere, leger og monitorer, for å sikre sikkerheten til deltakerne. Ved studiens slutt ble tablettglassene og avsluttende samtale med legen benyttet for å fastslå compliance. De statistiske metodene som ble benyttet var students t-test, og "the Wilcoxon non-parametric two-tailed rank test, og interimanalyser.

Resultat: Av de 91 deltakerne som ble inkludert i studien, var det to som avbrøt av ikke-medisinske grunner, Det ble ikke rapportert om noen alvorlige bivirkninger, og ingen ble ekskludert som følge av non-compliance. Det var ingen statistisk signifikante demografiske forskjeller mellom gruppene. Resultatene av det primære effektmålet, viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene ved oppstart, men det ble oppnådd statistisk signifikante forskjeller i gruppe A og B ($P < 0.0001$) ved studiens slutt, dette var ikke tilfelle for gruppe C ($P < 0.3306$). Det ble funnet statistisk signifikante forskjeller i de sekundære effektmålene søvnløshet, emosjonell ustabilitet, hypokondri og somatisering i gruppe A og B, men det siste effektmålet, selvfølelse, viste ingen signifikante forskjeller i gruppe A og gruppe C, men signifikant bedring i gruppe B. I studien blir det oppsummert at *Rhodiola rosea* SHR-5 standardisert ekstrakt har signifikant anti-depressiv effekt i pasienter med mild/moderat depresjon.

Diskusjon: Studien har 90 deltakere, den er godt beskrevet i henhold til utvelgelse, randomisering og at rosenrotproduktene er like med placebo i forhold til utseende, lukt og smak. Det blir imidlertid benyttet ulik dosering på Rosenrot, og dette kan muligens føre til vanskeligere blinding. Det er foretatt vurderinger i forhold til antall deltakere for å oppnå tilstrekkelig styrke på resultatene, studiet er generelt bra planlagt og gjennomført. Det kan være en mulig interessekonflikt, da produsent av Rosenrotproduktet har finansiert studiet og kan føre til en muligens svakere styrke på studien.

Coenzym Q10

Shults. C.W. et al; 2002 (62)

”Effects of Coenzym Q10 in Early Parkinson Disease”

Hensikten med studien: Undersøke sikkerhet samt å bestemme doseregime til Q10, og dets effekt på å forsinke funksjonelle ferdigheter i tidlig Parkinsons sykdom.

Studiedesign: Dobbelblindet, placebokontrollert, randomisert multisentert studie. Deltakerne mottok enten Q10 eller placebo i dosene 300, 600, eller 1200 mg/d fordelt på fire måltider.

Studiedeltakerne:

- Inklusjonskriterier: tilstedeværelse av alle tre kjennetegnene for Parkinson sykdom, tremor i hvile, bradykinesi og stivhet der symptomene skulle være asymmetriske, diagnostisert i løpet av de fem siste årene hos menn eller kvinner på 30 år og eldre. Kvinnene måtte være postmenopausale i minimum 2 år, kirurgisk steril eller brukt prevensjon minimum 2 måneder før oppstart,
- Eksklusjonskriterier: bruk av medisiner til å behandle Parkinsons sykdom, bruk av enkelte antioksidanter innen 60 dager før oppstart av studien, 120 dager før ved bruk av Q10, andre alvorlige tilleggskomplikasjoner og sykdommer.

Det ble tilslutt inkludert 80 personer i studien.

Behandlingsopplegg: Ved screening, gjennomgikk deltakerne en evaluering med medisinsk historie, fysiske tester og utvalgte standardiserte tester for klinisk vurdering av parkinsons sykdom. En måned etter screening, ble baslineverdier på parkinsons sykdom og blodprøver samlet inn, og deltakerne ble randomisert til koenzym Q10 (300-, 600- eller 1200 mg/d) eller placebo. Det ble foretatt evalueringer ved første, fjerde, åttende og 16.måned, der man så på om progrediering av sykdommen, og eventuell oppstart med medisinen levodopa.

Blodprøvene ble tatt ved oppstart og avslutning av studien for å se på eventuelle endringer i mitokondriefunksjon og plasmanivåer av koenzym Q10. Primært effektmål: Endring i total score på spesifikt skjema for parkinsons sykdom (UPDRS). Statistiske analyser som ble brukt, var etter intention –to-treat prinsippet. Studien er skissert for å oppdage eventuelle tendenser, og ikke så bastante effekter, og derfor var de statistiske vurderingene også mindre stringente. Det ble benyttet statistisk signifikans med $P= 0. 10$, det ble likevel vurdert effekt mot en tosidig $p= 0. 05$.

Resultat: Det ble observert en $p= 0. 09$ for det primære effektmålet, som betydde en statistisk signifikant endring etter den på forhånd definerte styrken på studien. Ved sammenlikning av hver behandling, som var bestemt til sekundært effektmål, viste det en signifikant forskjell mellom placebo og gruppen som mottok 1200mg/d med koenzym Q10 ($P= 0. 04$). Det konkluderes i studien med en positiv effekt på parkinsons sykdom, og at det tyder på at høyeste dose er mest effektiv, men at det er behov for større studier for å bekrefte resultatene.

Diskusjon: Studien var designet som et pilotstudie, med kun ensidig p-verdi for statistisk signifikans, det betyr, at en på bakgrunn av disse resultatene, kun kan antyde effekter og eventuelt oppfordre til større studier. Det var flere deltakere med her enn for mange av de andre inkluderte studiene, og det var ellers studie som var godt beskrevet for de valgte parametrene.

Müller. T., Büttner. T., Gholipour. A.F., Kuhn. W.; 2003 (63)

”Coenzym Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson`s diseas”

Hensikt med studien: Undersøke effekt av tilskudd med Q10 på symptomer knyttet til Parkinsons sykdom og på utfall i ”Farnsworth- Munsell 100 Hue test” (FMT).(Kinneer. P. R, Proposals for scoring and assessing the 100- Hue test, Vis. Res. 10 (1970) 423-433)

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert parallellgruppe studie. Der deltakerne enten mottok Q10 (360 mg) eller placebo i fire uker.

Studiedeltaker:

- Inklusjonskriterier: Stabile behandlede Parkinsons pasienter og kvinner og menn i alderen 49-81 år ble inkludert i studien.
- Eksklusjonskriterier: demente, additiv CNS patologi, fremskreden Parkinsons sykdom, tidligere behandling med preparater som virker på det dopaminerge systemet, behandling med Digitalis, fargeblindhet eller retinopati.

Det ble til slutt inkludert 28 personer i studien, 14 kvinner og 14 menn ble randomisert i to grupper(syv menn og kvinner i hver gruppe).

Behandlingsopplegg: Ved oppstart og ved studiens slutt ble det fylt ut standardisert skjema for kartlegging av alvorlighetsgrad av Parkinson sykdom som tar for seg både motorisk og mental funksjon, evne til å klare hverdagen og komplikasjoner av behandlingen. De gjennomførte også FMT testen, en test for å karakterisere fargesynet. Deltakerne mottok enten kapsler med Q10, eller placebo etter de første testene. FMT testen gikk ut på å bestemme antall feil i forhold til å skjelve farger fra hverandre, da forverring av synet er et av symptomene ved Parkinsons sykdom. Det ble foretatt CT- og MRI, og ingen av deltakerne viste noen spor av atrofi eller parenchymale lesjoner. I de statistiske analysene ble ANCOVA sammen med kjønn og alder som kovariater benyttet for sammenlikning av eventuelle skjjevheter innenfor gruppene. Det ble sett på forskjell i poeng på testene ved oppstart og ved studiens slutt, og forskjeller mellom gruppene. Signifikansnivået ble bestemt til 0.025 på grunn av de to variablene.

Resultat: Det ble vist en mild signifikant reduksjon i begge testene i gruppen som fikk Q10, de motoriske symptomene bedret seg ikke. I placebogruppen så man en signifikant nedgang i antall feil i fargeblindhetstesten, men ingen signifikant nedgang i funksjonstesten for Parkinsons sykdom. Forskjellen mellom gruppene var signifikant bedre for gruppen som mottok Q10 sammenliknet med placebogruppen (P= 0.008). Det ble ikke vist noen signifikante forskjeller i funksjonstesten mellom placebo og Q10 gruppene. Q10 ble bra tolerert, og ingen bivirkninger ble rapportert. Det blir konkludert med i studien at Q10 ga

moderate fordelaktige effekter hos parkinsonspasienter, men at flere tilleggsstudier med høyere doser Q10 er nødvendig.

Diskusjon: Det var relativt få deltakere med i studien, det er ingen beskrivelser av utvelgelse og randomisering, og ingen spesifisering i forhold til om Rosenrotproduktet var standardisert eller eventuelle tester for innhold. Studien ble godkjent av lokal etisk komité. Dosering ligger innenfor normal dosering av Q10, men noe lavere enn dose som ble testet ut av Shults et al. i 2002. Behandlingslengde på studien er relativt kort sammenliknet med andre studier som er gjennomført ved Parkinsons sykdom. Det blir benyttet vanlige standardiserte spørreskjemaer og tester, men det blir påpekt at enkelte av testene bar preg av tilvenning ved siste gjennomførelse, dette kan være en svakhet ved studien og resultatene. Forfatter oppsummerer med at det ville være nyttig med en innkjøringsperiode for å utelukke eventuelle endringer som ikke knytter seg til Q10. Det lave antall deltakere og svakheten ved den metodologiske kvaliteten, fører til at det blir vanskelig å generalisere noe ut i fra resultatene.

Storch. A, MD., et al; 2007 (64)

”Randomized, Double-blind, Placebo-Contolled Trial on Symptomatic Effects of Coenzyme Q10 in Parkison Disease”

Hensikt med studien: Undersøke om nanopartikulær CoQ10 er sikker og gir symptomatiske effekter i Parkinsons sykdom uten motoriske fluktasjoner.

Studiedesign: Randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet multisenterstudie med parallellgrupper. Deltakerne mottok enten placebo eller nanopartikulær CoQ10(100 mg) tre ganger daglig over en periode på tre måneder.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: Personer som ble inkludert var mellom 40-75 år, diagnostisert med Parkinsons sykdom, hadde en poengsum mellom II og III på modifisert ”Hoehn-Yahr skala”(ref) og 16 poeng eller mer på UPDRS motorisk skala og stabil antiparkinsonmedisinering (med eller uten Levodopa) de siste fire ukene før inkludering.

- Eksklusjonskriterier: Bruk av CoQ10 de tre siste månedene før inkludering, ved inntak av mer enn 149 IU vitamin E eller kalsium, magnesium eller andre former for vitamintilskudd de tre siste månedene før inkludering, bruk av kolesterolsenkende legemidler, thyroidhormoner, anthiarytmia, warfarin, metformin eller olanzapin, parkinsonisme, atypisk parkinsons, hyperthyroidisme, epilepsi, eller psykose og legemiddelindusert dykinesi.

Totalt 131 pasienter ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Deltakerne gjennomgikk undersøkelser ved screening, oppstart, ved slutten av måned en, to og tre og ved studieslutt etter fem måneder(to måneder utvaskingsperiode). Primært endepunkt: endring i poengsum i UPDRS del II og III(ADL, daglige aktiviteter og motoriske komponenter) (Fahn. S., Elton. R. L. UPDRS Development Committee. The unified Parkinson`s Diseas Rating Scale. In: Fahn. S., Madsen. C. D., Calne. D. B. eds. Recent developments in Parkinson`s Diseas. Vol2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987: 153-163, 293-304) fra oppstart til interimanalysen ved tre måneder(avslutning av behandling) og mellom placebogruppen og de som mottok Q10. Og sekundære endepunkt: Total UPDRS, "Hoehn and Yahr score", samt standardiserte spørreskjemaer for daglig funksjon, parkinsons sykdom, depresjon og behandlingsrespons. Sikkerhetsparametere som ble evaluert: rapportering av eventuelle bivirkninger, laboratorietester gjennomført ved screening, oppstart, ved slutten av tre måneder og ved studieslutt, elektrokardiografi ved oppstart og ved tre måneder, og til slutt vitale tegn ved alle møtene. Plasma Q10 ble mål ved oppstart, etter avslutning av behandling(etter tre måneder) og etter utvaskingsperioden på to måneder. Deltakerne tok ikke studiemedisinen på møtedagene for å få steady-state plasma nivå. De statistiske analysene ble beregnet med et konfidensintervall på 95 % for at en eventuell forskjell på 20 % fra oppstart til behandlingsslutt(tre måneder) skulle kunne oppdages. For å oppnå dette måtte antall deltakere i hver gruppe være minimum 53, totalt 106 i studien. Det ble benyttet en t-test med signifikans på $P=0.05$. Det ble inkludert 131 personer, for å kunne ta høyde for eventuelle dropout uten å påvirke de statistiske dataene. Det ble benyttet intention- to- treat analyser for primært endepunkt. Også ved sekundære endepunkt ble det benyttet t-tester, og det ble benyttet per protokoll populasjon for både primært og sekundære effektmål. Bivirkningsrapportering ble sammenliknet mellom gruppene ved hjelp av "Fisher exact test", alle P-verdiene var tosidige.

Resultat: Av 131 inkluderte personer, fullførte 106 (55 personer i placebogruppen, 51 personer i Q10 gruppen). Det var ingen signifikante forskjeller i demografiske karakteristika. Av de som ikke fullførte studien var det personer som i løpet av studien måtte endre parkinsonsmedisinen, som førte til ekskludering (syv i placebogruppen og 11 i Q10 gruppen), på grunn av bivirkninger (tre i placebogruppen og to i Q10gruppen) og to personer trakk til bakte skriftlig samtykke (placebogruppen). Disse ble likevel inkludert i sikkerhetsanalysene. Primært effektmål i intention- to- treat analysen viste endring fra oppstart til behandlingsslutt i begge grupper, henholdsvis $P < 0.001$ for placebo og $P = 0.007$ for Q10, men det ble ikke vist noen statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene. Resultatene fra per protokoll, viste liknende tall, med en signifikant endring i begge grupper fra oppstart til slutt, men ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Studien viser imidlertid en signifikant placebo effekt, noe som er kjent fra flere studier på Parkinson sykdom. Det ble ikke vist noen statistisk signifikante forskjeller i de sekundære effektmålene, foruten i "Hoehn and Yahr scale", der man så en signifikant forskjell mellom gruppene ($P = 0.04$). Nedgangen i antall poeng kom fra Levodopagruppen. Sikkerhetsanalysene viste at Q10 er vel tolerert, de fleste rapporterte bivirkningene var milde og moderate og gav ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Gruppen som mottok Q10 hadde en signifikant økning i Q10 plasma nivåer fra oppstart og til etter avsluttet behandlingsperiode ($P < 0.001$), men var tilbake til oppstartsnivå etter to måneders utvasking. Det var ingen forskjeller i placebogruppen. Det konkluderes med i studien at nanopartikulær Q10 på 300 mg daglig er sikker og bra tolerert i pasienter med Parkinson, det gir Q10 plasma nivåer som er tilstrekkelig for å gi eventuelle intracellulære effekter og er liknende standardpreparater på 1200 mg daglig. Studien viste ingen symptomatiske effekter med tilskudd av Q10.

Diskusjon: Studien har et stort antall deltakere, det er gjennomført en bred utvelgelse fra 13 forskjellige kliniker, randomiseringsmetode og studiemedisinen er godt beskrevet og gjennomført i henhold til GCP. Studien er i tillegg registrert i "Clinicaltrial.gov" ved oppstart av studien for å sikre en tilgjengelighet av studien uavhengig av resultater og eventuell publisering (ref. tidsskriftet). Det blir påpekt at i studier som gjennomføres på Parkinsons sykdom, må tas høyde for en uttalt placebo effekt, dette er ikke nevnt i de andre studiene. Studien er godt planlagt, og gjennomført.

Sándor. P. S., et al; 2005 (65)

”Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial”

Hensikt med studien: Undersøke effekten av koenzym Q10 som migrene profylakse.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie, der deltakerne mottok enten CoQ10 (100 mg tre ganger daglig) eller placebo i tre måneder etter en innkjørings/oppstartsfase på en måned, der alle deltakerne mottok placebo.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: personer mellom 18-65 år, tilfredsstillende kriterier fra ”International Headache Society” (IHS) (Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1998; 8:1-96) for migrene med eller uten aura, med en migrenehistorie på ett år eller mer, to-åtte anfall i måneden, mindre eller lik fem r/måneden med intervall hodepine, ikke overforbruk av migrenemedisin, ingen organiske eller psykiatriske sykdommer, kun kvinner som bruker prevensjon (p-piller).
- Eksklusjonskriterier: personer som ikke falt inn under inklusjonskriteriene ovenfor.

Totalt 42 pasienter ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Deltakerne mottok placebo i en måned etter at de ble inkludert i studien. Ved andre møte ble deltakerne randomisert til en behandling med CoQ10 300 mg eller placebo hvis de hadde opplevd minst ett migreaneanfall. Deltakerne førte migrenedagbøker. Primært effektmål: endring i anfallsfrekvensen ved studieslutt (4 måneder) sammenliknet med ved oppstart. Sekundære effektmål: reduksjon av migrenedager, gjennomsnittlig varighet, alvorlighetsgrad, dager med oppkast/kvalme, og mengde akutt migrenemedisin på migrenedager. Statistiske analyser: intention-to-treat populasjon, Mann-Whitney U test, ble benyttet for forskjeller mellom gruppene, X² test for respons og endring gjennom studien. Signifikansnivået ble bestemt til P= 0. 05 for multiple sammenlikninger.

Resultat: Av deltakerne, var det seks personer som ikke fullførte studien (tre sluttet på grunn av mangel på effekt(to fra placebogruppen), to på grunn av oppfølging, en på grunn av allergi). Gruppene var sammenliknbare, bortsett fra varigheten på hodepinen, den var lengre i behandlingsgruppen (P= 0. 032). Primært effektmål viste en mer uttalt endring i CoQ10

gruppen sammenliknet med placebo ($P=0.05$), samt endring i anfallsfrekvens ($P=0.01$), fortsatt nedgang i anfallsfrekvens mellom måned en og fire ($P=0.03$). Dette ble ikke observert i placebogruppen. Antall hodepinedager fra oppstart til slutt, viste signifikant nedgang ($P=0.04$), Alvorlighetsgrad, gjennomsnittlig varighet, og akutt medisinerings, viste ingen forskjeller mellom gruppene. Studien konkluderer med effekt av CoQ10 gjennom bedret mitokondriell funksjon. Det ble observert størst effekt på frekvens og GI-plager og gir en signifikant bedring av migrenen sammenliknet med placebo. Det er svært godt tolerert, og det blir antydning at CoQ10 vil kunne være et alternativ for barn og gravide, men at flere studier er nødvendig for å bekrefte resultatene.

Diskusjon: Det er relativt få deltakere i studien, og ingen beskrivelse av utvelgelsen. Studien er gjennomført i henhold til GCP, Helsinkideklarasjonen og er godkjent av lokal etisk komité. Det er beskrivelse for randomiseringsopplegg og blinding av studiemedisinen, og doseringen ligger innenfor vanlig dosering av Q10. Effektmålene baserer seg på dagbøker og subjektive opplevelser av sykdommen, dette kan føre til svakere validitet på studiene, da opplevelser kan være vanskelig å sammenlikne. Det er en mulighet for interessekonflikt i denne studien, produsenten av Q10 produktet, bistod med både studiemedisin og penger.

Stamelou. M., et al; 2008 (66)

”Short-Term Effects of Coenzyme Q10 in Progressive Supranuclear Palsy: A Randomized, Placebo-Controlled Trial”

Hensikt med studien: Vurdering av kortidseffekt av koenzym Q10 i ”Progressive Supranuclear Palsy”(PSP), en nevrodegenerativ sykdom.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie, der deltakerne mottok enten flytende emulsjon med nanopartikulær CoQ10 (fem mg per kg kroppsvekt) eller placebo daglig i seks uker.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: PSP pasienter ved Marburg universitet, avdeling for neurologi med følgende kriterier: klinisk mulig PSP; PSP stadium \leq III, evne og mulighet til å gi skriftlig samtykke.

- Eksklusjonskriterier: resultater som motstrider inklusjonskriteriene, 85 år eller eldre, andre neurodegenerative sykdommer, demens, sykdommer som påvirker hjernen, utilstrekkelig prevensjon hos fertile kvinner, gravide, ammende, bruk av CoQ10, antioksidanter, legemidler som påvirker mitokondriell aktivitet, HMG-CoA reduktase hemmere de siste 60 dagene. Bruk av andre CNS-aktive legemidler, Levodopa de siste 30 dagene.

Av 78 potensielle deltakere, ble 21 personer inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Deltakerne ble randomisert til enten behandling med en emulsjon av CoQ10 (fem mg per kg kroppsvekt) eller placebo (tilsvarende) i seks uker. Deltakerne fylte ut en rekke standardiserte spørreskjemaer for å kartlegge klinisk status ved oppstart og ved slutt. CoQ10 nivået ble målt, energimetabolitter ble målt ved hjelp av magnetisk resonans spektroskopi. Primært effektmål: Endring i ADP fra oppstart til studieslutt i CoQ10gruppen sammenliknet med placebogrupperen i en intention-to-treat analyse. De sekundære endepunktene ble analysert på en utforskende og deskriptiv måte. Statistiske analyser ved hjelp av tosidig "Wilcoxon-Mann-Whitney" test, kategoriske variabler ved hjelp av "Fisher exact" test. Statistisk signifikant hvis $P < 0.05$.

Resultat: 20 personer fullførte studien per protokoll. Det ble rapportert om tre milde bivirkninger i CoQ10gruppen. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de to gruppene. For å verifisere compliance, ble CoQ10 nivået målt før studiestart og ved studieslutt. CoQ10 nivået økte signifikant i behandlingsgruppen fra start til slutt, mengden oksidert CoQ10 viste ingen endring for gruppene fra start til studieslutt. Det var en signifikant reduksjon i ADP i cortex (Occipital lobe) ($P = 0.0009$), i høyre basal ganglion ($P = 0.02$), samt en reduksjon, men ikke signifikant i venstre basal ganglion, liknende tendenser fant man ved flere metabolitter det ble testet for. De kliniske evalueringene i form av spørreskjemaer, viste signifikant bedring i total poengsum i PSP-skala hos deltakerne som mottok CoQ10, sammenliknet, med placebo. ($P = 0.0008$), det ble også vist en signifikant bedring i FAB-skalaen for deltakerne som mottok CoQ10 ($P = 0.04$), de andre testene viste en bedre tendens for deltaker som ble behandlet med CoQ10, men det ble ikke vist noen signifikante forskjeller for disse. Det blir konkludert med i studien at behandling med CoQ10 gir en mild klinisk forbedring, den er sikker og veltolerert, samt at den bedrer den cerebrale energi-metabolismen. Det oppfordres til flere studier for å kunne bekrefte eventuelle neurobeskyttende potensialer.

Diskusjon: Det er relativt få deltakere i studien, men dette er i hovedsak en fase II studie, der det er mindre krav til antall og tatt i betraktning sykdommen som det studeres, finnes det få personer med PSP, og sansynligvis vanskelig å få studier med mange deltakere. Studie er godkjent av etisk komité og registrert i ”clinicaltrial.gov”. (67) Det blir benyttet et standardisert Q10 produkt og randomiseringsprosessen er beskrevet. Det blir benyttet standardiserte tester, og det rapporteres ikke om mulige interessekonflikter.

Keogh. A., et al; 2003 (68)

”Randomised Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Coenzyme Q10 Therapy in Class II and III Systolic Heart Failure”

Hensikt med studien: Undersøke effekten av coenzym Q10 i pasienter med ”New York Heart Association”(NYHA) klasse II og III hjertesvikt som skyldes iskemisk eller utvidet kardiomyopati.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert studie, der deltakerne mottok enten CoQ10 (150 mg/d) eller placebo i tre måneder.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: personer mellom 18-80 år med hjertesvikt klasse II eller klasse III symptomer som følge av iskemisk, valvulær eller idiopatisk utvidet kardiomyopati med venstre ventrikkel forverring, (ejeksjonsfraksjon < 0.4), stabil medisinerings de siste to månedene. Alle stod på maksimal terapi med ACE-hemmere og andre medikamenter for utenom betablokkere.
- Eksklusjonskriterier: personer med potensielt reversible tilfeller av venstre ventrikkel dysfunksjon eller myokarditt, hjerteinfarkt de siste tre månedene eller hatt diagnosen hjertesvikt i mindre enn seks måneder. Personer med angina som bruker mer enn fem nitroglycerintabletter i uken, brukere av betablokkere, Selen, vitamin A, C eller E.

Det ble inkludert 39 personer i studien.

Behandlingsopplegg: Ved oppstart og ved studieslutt etter tre måneder, ble deltakerne undersøkt for symptomklassifisering etter NYHA og SAS(Specific Activities Scale), fysisk

aktivitetstest på seks minutter, gjennomført på tredemølle, vurdering av klinisk utfall av hjertesvikt som remisjon, transplantasjon eller død, ekkokardiografisk venstre ventrikkelfraksjons forkortning, Plasmanivåer av CoQ10, serum kreatinin, natrium, kalium og Compliance på inntak av studiemedisinen. Primært endepunkt: Symptomklassifiseringen i henhold til NYHA. Sekundære endepunkt: SAS skala, treningslengde på tredemølle testen og ekkokardiografisk venstre ventrikkelfraksjons forkortning. Det ble sett på forskjell mellom resultater fra testene ved oppstart og ved studieslutt, i tillegg til forskjeller mellom CoQ10gruppen og placebogruppen. Det ble bestemt et signifikansnivå på $P < 0.05$. Det ble beregnet at et deltakerantall på 16 personer i hver gruppe ville være tilstrekkelig til å detektere eventuelle forskjeller med et signifikansnivå på $P < 0.05$ og en styrke på 0.8.

Resultat: Fire av deltakerne avsluttet studien før slutt (to i hver gruppe), tre som følge av ulike bivirkninger og en som følge av eksklusjonskriteriene. Det ble ikke observert forskjeller i forbindelse med compliance, eller stabilitet av behandlet hjertesvikt mellom de to studiegruppene. Det ble observert små, men signifikante forskjeller mellom oppstart og avslutning for CoQ10 gruppen i NYHA klassifiseringen ($P = 0.0001$) og i SAS klassifiseringen ($P = 0.004$), det ble ikke observert noen signifikante endringer i placebogruppen, og heller ikke noen signifikante forskjeller mellom CoQ10gruppen og placebogruppen. Det ble observert signifikant endring fra oppstart til slutt på treningstesten for CoQ10gruppen (bedring med 21 meter), det ble ikke observert signifikante endringer for placebo, det var ikke signifikant forskjell mellom CoQ10 og placebo på lengde, men det ble observert signifikant endring i tid ($P = 0.056$), samt en positiv korrelasjon mellom CoQ10 plasmanivå og bedring i testtid. Det ble ikke observert endringer i ekkokardiografiske parametere eller serum kreatinin. Det ble observert en tredobling av CoQ10 nivåer i aktiv behandlingsgruppe. Det var ingen død eller hjertetransplantasjoner i løpet av studien. Det blir oppsummert i studien at CoQ10 viste flere positive effekter, men på grunn av lavt deltakerantall og kort varighet, ikke tilstrekkelig sterk for å oppdage eventuelle statistisk signifikante forskjeller. Det oppfordres til flere studier på samme felt.

Diskusjon: Antall deltakere i studien er lavt, noe som kan føre til at eventuelle forskjeller ikke blir oppdaget, eller at man ser effekter som ikke er sanne. Rekrutteringen har foregått via to sykehus, og studien er godkjent av lokal etisk komité. Det er beskrevet metode for blinding av studiemedisinen med tanke på likt utseende, lukt og smak, men det er ikke gitt noen beskrivelse i forhold til randomiseringsprosessen. Studien har fysiologisk målbare effekter,

som kan være med på å gi sikrere resultater. Det er nødvendig med flere studier for å bekrefte eventuelle effekter, noe som blir oppsummert i studien.

Belardinelli. R., et al; 2006 (69)

”Coenzym Q10 and exercise training in chronic heart failure”

Hensikt med studien: Undersøke om tilskudd av CoQ10 kan bedre kardiosirkulatoriske effekter og endotel funksjon hos pasienter med kronisk hjertesvikt.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert cross-over studie, der deltakerne mottok CoQ10 (100mg tre ganger daglig), CoQ10 + fysisk trening, placebo, placebo + fysisk trening etter en bestemt rekkefølge.

Studiedeltakerne:

- Inklusjonskriterier: Pasienter med hjertesvikt klasse NYHA II og III, klinisk stabil de tre siste månedene, uendret medisinering de tre siste månedene, ingen sykehusinnleggelser for akutt hjertesvikt, evne til fysisk aktivitet.
- Eksklusjonskriterier: nylig akutt koronar sykdom, nedsatt utilstrekkelig nyrefunksjon (serum kreatinin > 2.5 mg/dl), nedsatt leverfunksjon, ukontrollert hypertensjon, bruk av antioksidanter, eventuelle neurologiske eller ortopediske begrensninger.

Totalt 23 pasienter ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Deltakerne ble randomisert til en av tre grupper, der hver gruppe bestod av de fire utvalgte behandlingene i ulik rekkefølge. Hver behandling varte i fire uker. Antall deltakere ble bestemt ut i fra en $\alpha = 0.05$ og $\beta = 0.2$. Primært effektmål: effekt av CoQ10 og fysisk trening på Vo_{2max} , ejsjonsfraksjon og endotelavhengig dilatasjon. Ved oppstart og etter hver endte behandling, gjennomførte deltakerne en symptombegrensende hjerte- lungetest (ved hjelp av ergometersykel), undersøkelse av blodstrøm i armarterien, innhold av stoffer i blodet (bestemme nivå av CoQ10 og E-vitamin) og en lavdose dobutamin stress EKG. Det ble ikke endret noe på fast medisinering i løpet av studien, men ni av deltakerne sluttet med statiner en måned før oppstart av studien. Det ble satt et signifikansnivå på $P < 0.05$.

Resultat: Av de 23 inkluderte deltakerne, fullførte 21 personer etter protokoll (en på grunn av jobb, en som følge av skade). Det ble ikke rapportert om noen bivirkninger knyttet til CoQ10 tilskudd eller treningsopplegg. Det ble vist en signifikant økning av plasma CoQ10 etter tilskudd ($P < 0.0001$), CoQ10 gav en signifikant nedgang i urinsyre nivået ($P < 0.0001$) og en signifikant økning i HDL ($P = 0.0588$), mens totalkolesterolet, LDL, triglycider og E-vitamin nivået ikke endret seg signifikant. CoQ10 gav signifikant effekt på VO₂max ($P < 0.0001$), venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon økte signifikant fra start til etter tilskudd med CoQ10 ($P = 0.0023$), det var også signifikant økning av venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon ved Dobutamin metningspunkt ($P < 0.0001$) sammen med redusert venstre ventrikkel endesystolisk volum ($P < 0.01$). Det var signifikant bedring i endotelavhengig relaxering etter CoQ10 tilskudd ($P = 0.0021$), det ble ikke sett samme endring i ikke endotelavhengig relaxering. Det var korrelasjon mellom plasmanivået av CoQ10 og respons på de ulike parametrene. Ved fysisk aktivitet, så man liknende resultater, med signifikant reduksjon av plasma lipidprofil, total kolesterol ($P = 0.0122$), LDL ($P = 0.0017$) og urinsyre ($P < 0.0001$). Det ble ikke observert noen signifikant endring av HDL, triglycidverdier, eller E-vitamin nivåer. Fysisk aktivitet førte til signifikante forbedringer i hjerte- lunge parametrene gjennom økt VO₂max, venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon, og venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon ved dopamin metningspunkt i samme skala som CoQ10. Det ble også vist signifikant bedring i endotelavhengig relaxering. I kombinasjonen mellom CoQ10 og fysisk aktivitet, så man en interaksjon med en mulig synergistisk effekt på urinsyre i plasma ($P < 0.0001$) og på redusert systolisk fortykning av vegg ($P = 0.00192$). Det ble ikke funnet andre signifikante interaksjoner, som kan skyldes lavt antall deltakere i studien. Det blir konkludert med at tilskudd med CoQ10 er sikkert og gir signifikant bedring i endotelavhengig dilatasjon av armarterien, venstre ventrikkel kontraktilitet og funksjonell kapasitet. Tillegg av fysisk aktivitet gav ytterligere økning i plasma CoQ10 og bedring av alle parametrene. De potensielle fordelene var uten nevneverdige bivirkninger.

Diskusjon: Få deltakere gjør det vanskelig å generalisere, og eventuelle effekter kan utebli. Det er ikke gitt noen beskrivelser av utvelgelsesmetode, randomiseringsopplegg eller av eventuelle tester for innholdstoffer i produktet, det kommer ikke frem om det er snakk om et standardisert produkt. Effektmålene er målbare, men det er klare mangler i forhold til metodologisk kvalitet. Og det blir som nevnt oppfordret til flere studier på området for å oppnå sikrere resultater.

Playford. D. A., Watts. G. F., Croft. K. D., Burke. V.; 2002 (70)

”Combined effect of coenzyme Q10 and fenofibrate on forearm microcirculatory function in type 2 diabetes”

Hensikt med studien: Undersøke effekt av fenofibrat og Q10 hver for seg og i kombinasjon på endotelavhengig og endoteluavhengig vasodilaterende effekt på mikrosirkulatorisk funksjon i diabetes type2.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert studie, der deltakerne mottok enten mikronisert fenofibrat (200mg), CoQ10 (200mg), fenofibrat (200mg) og CoQ10 (200mg) eller placebo i 12 uker. I forkant av studiestart, var det en innkjøringsperiode, monitoreringsperiode (run-in) på seks uker.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: Diabetes type2 og dyslipidemi (fastende triglycerid > 1.8 mmol/l, eller HDL < 1.0 mmol/l, total kolesterol < 6.5 mmol/l, totalkolesterol/HDL-ratio > 4).
- Eksklusjonskriterier: personer eldre enn 75 år, BMI > 40kg/m², hjerte- karepisoder, bruk av insulin, røyking, makroalbuminuri, kreatinemi (>150µmol/l), unormale lever- eller muskelenzymer, bruk av antioksidanter og lipidregulerende tilskudd, hypertensjon (> 160/90 mmHg), høyt alkoholinntak, behandling med ACE-hemmere og kalsiumantagonister.

Totalt 80 personer ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Før oppstart gjennomførte deltakerne kliniske undersøkelser, urinprøveanalyser, EKG og funksjonstest av det autonome nervesystemet. Blodprøver ble tatt etter 14 timer faste. De vaskulære funksjonene ble sammenliknet med 18 friske frivillige, ikke-diabetikere med normale lipidverdier på omtrent samme alder (syv menn, 11 kvinner med en gjennomsnittsalder på 54 år). Mikrosirkulatorisk funksjon i underarmen ble målt etter seks uker innkjøringsperiode (run-in) med en bestemt diett med lavere fettinnhold, og til slutt ved endt studie etter 12 uker. Etter innkjøringsfasen ble pasientene randomisert til mikronisert fenofibrat (200mg), CoQ10 (200mg), Fenofibrat (200mg) og CoQ10 (200mg) eller placebo i 12 uker. Deltakerne ble monitorert hver fjortende dag underveis i studien. Mikrosirkulatorisk funksjon ble målt. Blodtrykk og puls ble målt, før blodflow ble testet for respons på

acetylcholin (ACh), bradykinin, natrium nitrofericyanid(CNP), for til slutt å tilsette monomethyl L-arginin, alene og sammen med ACh. Det ble analysert minimum 15 slike sykluser og målt for responsen på de overnevnte stoffene. Det ble foretatt analyser av en rekke blodmarkører for Diabetes type 2, som kolesterolverdier, insulin, HbA1c, plasma glukose og proteiner. Insulinresistens ble kalkulert ved hjelp av en modell (Glukose X insulin/22.5). (Matthews. D. R., et al. Homeostasis modell assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia.1985; 28: 412-9.) De statistiske analysene som ble benyttet var GLM("general linear modell") for behandlingseffekter og ANOVA der interaksjoner ble identifisert.

Resultat: Av de 80 pasientene som ble inkludert i studien, hadde man sammenlignbare karakteristika, med en hovedandel middelaldrende menn, overvektige, typisk diabetisk lipidprofil, normotensive og med god glykemisk kontroll. Totalt 67 deltakere fullførte studien. To av deltakerne trakk seg som følge av tilfeldig sykdom, en på grunn av allergisk reaksjon, og ti personer trakk seg etter utilfredsstillende eller avvist **re-cannulation**. Fenofibratene førte til statistisk signifikant lavere plasma kolesterol, triglycider, ikke-HDL kolesterol, LDL kolesterol, fibrinogen, urinsyre og alkalisk fosfatase($P < 0.001$), mens HDL kolesterol, LDL partikkelstørrelse, homocysteine og APO-1 økte signifikant($P < 0.001$). Det ble ikke vist noen endringer i forhold til blodtrykk, glykemiske verdier eller isoprostaner (prostaglandin liknende forbindelser). Plasmaverdier av Q10 økte signifikant med tilskudd av Q10($P < 0.001$), og ble knyttet til lavere systolisk blodtrykk og HbA1c($P < 0.05$). Det ble ikke funnet noen andre signifikante forskjeller i de testede parameterne for studiestoffene. Av de deltakerne som fullførte, hadde alle god compliance. Dette ble målt ved hjelp av opptelling av studiemedisinen, måling av plasma Q10 nivåer og endring av plasmalipid, alkalisk fosfatase og urea. For test av blodflow i underarm, viste kombinasjonen fenofibrat + CoQ10 en signifikant endring av vasodilaterende respons på Acetylcholin(ACh) ($P = 0.001$), bradykinin ($P = 0.016$), Natrium nitrofericyanid ($P = 0.006$) og ACh + L-NMMA ($P < 0.001$) og kombinasjonspreparatet var signifikant bedre enn behandling med CoQ10 eller Fenofibrat alene. Deltakerne som fikk kombinasjonspreparatet, normaliserte den vasodilaterende funksjonen sammenliknet med kontrollgruppen med ikke-diabetikere, mens det i de andre behandlingsgruppene ikke kunne ses samme resultater. Det blir konkludert i studien med at bedret underarmsblodflow i gruppen som mottok kombinasjonspreparatet, kan skyldes en økt frisetting, minkende nedbrytning samt økt sensitivisering for NO som følge av blant annet CoQ10 antioksidant effekt. Det blir antydnet at en koadministrering av CoQ10 sammen med

fenofibrat eller andre fibrater vil øke de kardiovaskulære effektene, men at det trengs flere studier for videre å bekrefte dette.

Diskusjon: Deltakerantallet i studien var relativt lavt, da det var fire forskjellige behandlingsarmer og kun 67 av 80 personer som ble inkludert. Det er ikke angitt noen beskrivelser i forhold til utvelgelse, randomisering eller evaluering av studiemedisinen. Studien er godkjent av lokal etisk komité, og det er benyttet fysiologisk målbare effekter. Det er flere mangler ved den metodologiske kvaliteten på studien.

Tiano. L., et al; 2007 (71)

”Effect of coenzyme Q10 administration on the endothelial function and extracellular superoxid dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study”

Hensikt med studien: Undersøke om tilskudd med coenzym Q10 (CoQ10) kan bedre ekstracellulær superoksid dismutase (ecSOD) aktivitet og endotelavhengig (ED) vasodilatisjon i pasienter med koronarsykdom. (CAD).

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet placebokontrollert studie, der deltakerne enten mottok CoQ10 (300mg) eller placebo fordelt på tre doser i en måned.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: Pasientene ble inkludert hvis de hadde opplevd en hjerte-kar hendelse som blant annet hjerteinfarkt tre måneder tidligere eller mer, klinisk stabile, klare å trene, ikke endret medisinerings de tre siste månedene.
- Eksklusjonskriterier: deltakelse i ulike rehabiliteringsprogram og/eller tilskudd av antioksidanter.

Totalt 38 personer ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Deltakerne ble randomisert til enten behandlingsgruppen som mottok Q10 eller placebogruppen, totalt 19 personer i hver gruppe. Ved oppstart og ved studieslutt etter en måned, ble det testet for endotelfunksjon, en hjerte-lungeaktivitet og målinger av endotelbundet ecSOD aktivitet. EcSOD ble målt ved hjelp av en bolusinjeksjon med Heparin,

som frigjør ecSOD fra endotelet til plasma. Endotelfunksjon ble målt ved hjelp av ultralydapparat på ekstremitetene, målingene ble tatt ved oppstart, 90 sekunder etter løsning av mansjetten, og 30 sekunder etter inntak av sublinguallt nitroglycerin. Hjerter- og lungeaktivitetstesten ble gjennomført på en ergometersykel, der utåndingsgasser, blodtrykk, og hjerterytme ble målt hvert minutt gjennom stadig økende arbeidskrav og ved nedtrappingen. De statistiske analysene ble gjennomført ved bruk av t-test for gjennomsnitt, χ^2 test for kategoriske data, og ANOVA tester for variasjoner i behandlings- og placebogrupper. En P-verdi < 0.05 ble satt som statistisk signifikansnivå, og Pearson korrelasjonskoeffisient ble brukt for å se på styrken av forhold mellom de ulike parametrene.

Resultat: Alle deltakerne i behandlingsgruppen fullførte studien, i placebogrupper trakk to personer seg av grunner som ikke knyttet seg til studien. I tillegg ble tre deltakere ekskludert fra analyseresultatene på grunn av hemolyse i plasma. Totalt 14 personer fullførte studien i placebogrupper. CoQ10 tilskudd resulterte i en firedobling av CoQ10 i plasma ($P < 0.0001$). Det var ingen endring i CoQ10 nivået i placebogrupper. EcSOD aktiviteten i behandlingsgruppen var statistisk signifikant høyere enn i placebogrupper ($P = 0.019$). Analyser viste at deltakerne med lavest ecSOD aktivitet ved studiestart, økte aktiviteten mest. Endotelfunksjonen ble signifikant bedret sammenliknet med placebogrupper ($P < 0.0001$). Det ble ikke funnet forskjeller i hvilende arteriediameter i ekstremitetene (armen) fra oppstart til studieslutt. Deltakerne som mottok CoQ10 hadde en signifikant økning i VO_2 , ventilasjonsterskel, O_2 puls på maksimal treningsbelastning, DVO_2/DW (økning i oksygenopptak i forhold til stigende arbeidskrav), og systolisk blodtrykk ved maksimal treningsbelastning ($P = 0.029$). Studien konkluderer med at tilskudd av CoQ10 til pasienter med koronarsykdom som har normal venstre ventrikkelfunksjon, gir økt ecSODnivåer, og bedret endotelfunksjon. Personer med lavest ecSOD i utgangspunktet hadde størst bedring, noe som antyder at jo større oksidativt stress, jo bedre antioksidativ effekt av CoQ10. Det blir bemerket et behov for flere studier til å bekrefte resultatene og vise kliniske fordeler.

Diskusjon: Deltakerantallet var lavt. Det var ingen beskrivelse av utvelgelsesmetode, blinding av studiemedisinen eller godkjenninger av etisk komité. Det er gitt en beskrivelse av randomiseringsprosessen, og det er benyttet et standardisert Q10 produkt. Det er imidlertid store metodologiske mangler ved kvaliteten på studiene.

Kendler. B.S; 2006 (72)

”Supplemental Conditionally Essential Nutrients in Cardiovascular Diseases Therapy”

Review: Tilskudd av organiske forbindelser som i utgangspunktet finnes og produseres av kroppen i tilstrekkelige mengder til å virke i de fysiologiske prosessene.

Oppsummering/konklusjon: Ser på effekt av tilskudd med CoQ10 i situasjoner der CoQ10 nivået er utilstrekkelig som følge av sykdom, mangel på stoffer som er essensielle i syntesen av CoQ10 eller legemidler. CoQ10 er en komponent i elektrontransportkjeden for ATP syntesen i mitokondriene og virker som en intracellulær antioksidant. Ved hjerte- og karsykdommer og diabetes type2 har man sett lave verdier av CoQ10 i hjertemuskulaturen, samt at sykdommene ofte assosieres med økte oksidative prosesser i kroppen. De mulige effektene av CoQ10 skal blant annet være bedring av blodtrykk og motvirkning av oksidative prosesser i kroppen. Det blir oppsummert i denne metastudien at CoQ10 som tilleggsterapi etter bevis berettiger en inklusjon i behandlingen av akutt hjerteinfarkt, koronarsykdom, kronisk hjertesvikt og ikke-insulin avhengig diabetes mellitus (diabetes type2). Videre sies det at studier som har vist negative resultater, trolig skyldes utilstrekkelig dosering og/eller utilstrekkelig varighet, og at det er viktig at helsepersonell er kjent med komplementær terapi innenfor hjerte- karsykdommer.

Rosenfeldt. F. L., et al; 2007 (73)

”Coenzym Q10 i the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials.”

Review: Koenzym Q10 i behandling av hypertensjon, en metaanalyse av kliniske studier.

Oppsummering/konklusjon: Det blir oppsummert i metaanalysen at koenzym Q10 har et potensial til å senke systolisk og diastolisk blodtrykk, uten signifikante bivirkninger, og at det har effekt både alene og sammen med konvensjonell antihypertensiva. Det blir derfor anbefalt i antihypertensiv terapi, og man mener også at Q10 kan ha en mulig terapeutisk effekt på hypertensive pasienter med konstant forhøyet nivå av oksidativt stress, som for eksempel hos diabetikere eller nyresviktpasienter. Det etterlyses imidlertid flere studier. Eventuell interessekonflikt kan være Pharma Nords finansielle bistand til analysen.

Levy. H. B., Kohlhaas. H. K.; 2006 (74)

”Considerations for Supplementing with Coenzym Q10 During Statin Therapy”

Review: Betragtninger for tilskudd med koenzym Q10 sammen med statin terapi.

Oppsummering/konklusjon: De kolesterolsenkende statinene virker blant annet ved å hemme kolesterolsyntesen gjennom inhibering av HMG- CoA reduktase og mevalonat, og dermed også mengde CoQ10 i blodet, CoQ10 dannes via mevalonatveien. Imidlertid betyr ikke dette nødvendigvis lavere vevsnivåer av CoQ10. Konklusjonen er at det ikke kan gis noen generell, rutinemessig anbefaling om tilskudd med CoQ10 til alle pasienter som bruker statiner. Det oppfordres til flere studier, kanskje spesielt på undergrupper, og dose- og varighetsstudier.

Marchoff. L, Thompson. P. D.; 2007 (75)

”The role of Coenzym Q10 in Statin- Associated Myopathy”

Review: Koenzym Q10s rolle i statinassosiert myopathi

Oppsummering/konklusjon: Det blir oppsummert at til tross for at statiner reduserer sirkulerende CoQ10 nivåer, kan det ikke påvises reduserte nivåer av intramuskulært CoQ10. Supplementering av CoQ10 øker plasmanivå, men det er ikke klart om det har noen effekter i kroppen. Men selv om det ikke er noen klare bevis for effektivitet, kan tilskudd med CoQ10 prøves hos pasienter som har utviklet myalgi, men man må fortsette på statiner i mangelen på noe annet. Noen vil kunne respondere, om så via placeboeffekten. Eventuelle studier som skulle se på om CoQ10 kan forhindre myalgi i statinbehandlede personer, ville kreve et svært høyt deltakerantall, men sees på som viktig for å kunne bekrefte en mulig effekt.

Mizuno. K., et al; 2008 (76)

”Antifague effects of coenzym Q10 during physical fatigue”

Hensikt med studien: Undersøke effekten av koenzym Q10 på fysisk utmattelse/trøtthet.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert tre delt cross-over studie, der deltakerne mottok tre kapsler Q10 (100mg), Q10 (300mg) og placebo to ganger daglig i åtte dager hver, der den siste dagen var testdagen.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: Friske frivillige kvinner og menn med god helse
- Eksklusjonskriterier: røykere, historie med sykdom, medisiner av kronisk sykdom, tilskudd av vitaminer, vekt lavere enn 40kg, bloddonor innen en måned før eventuell inklusjon, hemoglobinnivå <12.0 g/dl. God helse ble sikret gjennom fysiske undersøkelser, som EKG, røntgen av bryst, blodspeil (glukose, hemoglobin, kreatinin, uremisk nitrogen, natrium, kalium, klorid, urinsyre, mm), lipidprofil, antall blodceller og urinprøveanalyser. De inkluderte deltakerne hadde alder 37.5 ± 9.9 år, høyde: 163.0 ± 8.1 cm, vekt: 58.3 ± 11.3 kg, BMI: 21.9 ± 4.0 kg/m. Totalt 17 friske frivillige ble inkludert i studien, ni kvinner og åtte menn

Behandlingsopplegg: Deltakerne ble randomisert til å motta tre kapsler med enten CoQ10 (100mg eller 300 mg) eller placebo to ganger daglig i en uke før testdagen. Samme deltaker gjennomførte tre runder, en av hver behandling. Deltakerne fastet fra kl 20.00 dagen før testdag til kl 07.15, de startet med å fylle ut et spørreskjema med rangering av subjektiv følelse av trøtthet/utmattelse på en skala fra 0 (ingen trøtthet/utmattelse) til 100 (total utmattelse). Det ble tatt blodprøver, og blodtrykk og hjerterytme ble målt. Rett før start mottok deltakerne enten tre kapsler med CoQ10 eller placebo. Testen ble gjennomført på ergometersykkel med bestemt arbeidskrav til 80 % av maxpuls i to timer, testen ble gjennomført to ganger (totalt fire timer) per dag i alle gruppene. I løpet av testen ble blodtrykk målt hvert 30 minutt Etter siste test, fylte deltakerne på nytt ut spørreskjema om rangering av trøtthet/utmattelse. Blodtrykk og hjerterytme ble målt og det ble tatt blodprøver. Etter en restitusjonsperiode, ble samme prosedyre gjentatt. Under testen ble deltakerne bedt om å gjennomføre en test med maximal hastighet uten motstand i tråkket i 10 sekunder etter 30 minutter, og 30 minutter før slutt. Blodprøvene ble analysert. Statistiske analyser ble benyttet for å kunne sammenlikne resultatene mellom placebo og de to CoQ10gruppene. Alle P-

verdiene var tosidige, og $P < 0.05$ ble satt til statistisk signifikant. Det ble benyttet SPSS analyseprogram.

Resultat: Det ble ikke observert noen forskjeller mellom CoQ10 gruppene og placebogruppen ved oppstart. Det ble ikke observert noen forskjeller i verdiene i løpet av den fysiske testen. Det ble observert endring i maksimal hastighetstestene underveis, som antydte en effekt av CoQ10 tilskudd på 300mg sammenliknet med placebo, samt en lavere poengsum på spørreskjema etter gjennomført test. Det ble ikke vist noen endringer i blodspeil, og COQ10 plasmanivå var høyere i CoQ10gruppene enn i placebogruppen. Det blir konkludert med i studien at tilskudd av koenzym Q10 bedrer subjektiv opplevelse av trøtthet/utmattelse, samt fysisk gjennomføring av utmattelsestrenings-test, og at CoQ10 kan motvirke uønskede tilstander av fysisk trøtthet/utmattelse.

Diskusjon: Deltakerantallet er svært lavt, det vil derfor være vanskelig å generalisere resultatene. Det vil både være vanskelig å oppdage eventuelle effekter og det vil kunne være effekter som skyldes individuelle forskjeller og ikke Q10. Selv om studie er cross-over styrt og derfor krever et lavere antall deltakere. Utvelgelsen er skjedd via annonsering, men det blir ikke beskrevet årsaker til det lave deltakerantallet. Studie er godkjent av lokal etisk komité og følger Helsinkideklarasjonen, det er benyttet et standardisert produkt som er tilgjengelig for forbruker. Det er ikke beskrevet noen metode for randomiseringsprosessen.

Kon. M., et al; 2008 (77)

”Reducing exercise-induced muscular injury in kendo athletes with supplementation of coenzym Q10”

Hensikt med studien: Undersøke effekten av antioksidanten koenzym Q10 (CoQ10) på muskulære skader og oksidativt stress under fysisk trening.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie der deltakerne mottok enten CoQ10 (300mg daglig) eller placebo i 20 dager.

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: japanske kendo eliteutøvere fra Universitetet i Tsukuba som passet for studien etter gjennomført medisinsk og tilskudds historikk.
- Eksklusjonskriterier: personer som ikke falt inn under inklusjonskriteriene.

Ingen av utøverne brukte antiinflammatoriske legemidler eller tok kosttilskudd i løpet av studien. Totalt 18 personer ble inkludert i studien.

Behandlingsopplegg: Deltakerne ble randomisert til tilskudd med enten CoQ10(100mg) eller placebo, tre kapsler daglig fra 14 dager før treningsleiren og til etter denne var ferdig, totalt 20 dager. Alle deltakerne spiste lik diett i de dagene som ble gjennomført på treningsleir. Ved oppstart av studien, første dag på treningsleir, dag tre, dag fem og én uke etter treningsleirens slutt, ble det samlet inn blodprøver av deltakerne. De kjemiske analysene som ble foretatt var kreatininkinase (Ck) aktivitet og myoglobulin i serum (markører for muskelskade), opptelling av leukocytter, neutrofile celler og monocytter, samt CoQ10 konsentrasjon og lipid peroksid(markør for grad av oksidativt stress) i serum. Elektronfangeraktivitet mot superoksider ble også målt. Data fra studien ble analysert ved hjelp av tosidig ANOVA. Ved signifikante forskjeller ble det foretatt en posthoc analysetest. Prosentvis forandring mellom gruppene ble sammenliknet ved hjelp av t-test.

Resultat: Vekt og kroppsfett endret seg ikke for noen av deltakerne i løpet av studien. Konsentrasjon av CoQ10 i serum, økte signifikant i gruppen som mottok CoQ10 tilskudd fra studiestart til dag fem på treningsleiren ($P < 0.01$), mens det var ingen endring i placebogruppen. Kreatininkinase nivået økte kraftig under treningsleiren, men prosentvis økning mellom CoQ10 og placebo viste en signifikant lavere økning for CoQ10 ($P < 0.05$) og en mulig redusert fysisk aktivitets induert muskelskade hos utøverne. Nivåene av Myoglobulin viste samme mønster som kreatininkinase ($P < 0.05$). Lipid peroksidnivået endret seg ikke i noen av gruppene, men prosentvis endring i CoQ10 gruppen var signifikant lavere enn placebogruppen ved dag tre og fem. Det ble ikke vist noen signifikante forskjeller i antall leukocytter, neutrofile celler, og monocytter mellom CoQ10gruppen og placebogruppen. Ingen forskjell eller endring ble vist for elektronfanger aktivitet mot superoksider. Studien konkluderer med at CoQ10 reduserte CK og Mb konsentrasjon i serum under treningsleiren, og at resultatene støtter opp om at CoQ10 tilskudd er nyttig for redusert muskelskade hos treningsutøvere (atleter).

Diskusjon: Det er svært lavt antall deltakere i studien, og utvalget er smalt, det vil derfor trolig være lite representativt for den store andelen av befolkningen. Det vil i tillegg være vanskelig å få valide data med så få deltakere. Studien er godkjent av lokal etisk komité, og det er benyttet et standardisert produkt. Det er likevel flere mangler ved den metodologiske kvaliteten på studien.

Balercia. G., et al; 2008 (78)

”Coenzym Q10 treatment in infertile man with idiopathic asthenozoospermia: a placebo- controlled, double- blind randomized trial”

Hensikt med studien: Vurdere effekten av koenzym Q10 behandling på bedret sædkvalitet hos menn med ukjent infertilitet.

Studiedesign: Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie, der deltakerne mottok enten Q10 (200mg/daglig) eller placebo i seks måneder etter en måned innkjøringsfase og etterfulgt av en tre måneders oppfølgingsfase. (T- -en, T- null, T- +tre, T- +seks og T- +ni)

Studiedeltakere:

- Inklusjonskriterier: Menn i alderen 20-40, infertil > to år, jevnlig seksuell omgang med en potensiell fertil kvinne, normale rheologiske karakteristika (utseende, konsistens) på sæd, volum og pH innenfor normalområdet, antall sperm > 20 X 10⁶/ml, spermbevegelse (fremover) < 50 %, eventuelle bakterier, infeksjoner, fravær av sykdommer i genitaliene, anatomiske abnormaliteter, fravær av systemiske sykdommer og bruk av legemidler de tre siste månedene, ikke-røykende, ikke alkohol- eller narkotikamisbruk, eksponert for kjemikalier. Inklusjonskriteriene måtte oppfylles både ved T- 1 og ved T-0 for å inkluderes i studien.
- Eksklusjonskriterier: forbigående nedgang eller bedring i sædkvalitet i løpet av innkjøringsfasen (run-in) førte til ekskludering fra studien.

Totalt 60 personer (27-39 år) ble inkludert i studien. Alle deltakerne gjennomgikk en medisinsk vurdering, samt historiske og kliniske undersøkelser i forkant av inkludering.

Behandlingsopplegg: Deltakerne ble randomisert til en av to grupper, der man mottok to kapsler daglig med enten Q10 (100 mg) eller placebo i seks måneder etter en innkjøringsfase

på en måned. Etter seks måneder behandling, fulgte en tre måneders oppfølgingsfase. Deltakerne leverte inn sædprøver ved T- 1 og T- 0, deretter ble det levert inn prøver til analyse etter tre måneder behandling (T- 3), seks måneder (T- 6) og ved studieslutt (T- 9). I tillegg til ble det foretatt analyser på sæd for å evaluere nivå av CoQ10 og QH2 i plasma ved T- 0, T- 3, T- 6 og T- 9. Ved T- 0 og T- 6 ble det foretatt telling av spermier for å kunne se eventuelle endringer i løpet av behandling. Rutinemessige blodprøver ble foretatt ved T0 og T6 for sikkerhet av behandlingen. Primært effektmål: bedring i spermbevegelse. Måling av spermbevegelser ble foretatt ved hjelp av et spesielt analyseprogram, CoQ10 nivåer i plasma ble bestemt ved hjelp av HPLC. Statistiske analyser som ble benyttet var Kolmogorov-Smirnov test for å kontrollere randomiseringen, homogenitet mellom gruppene ble foretatt ved hjelp av students t-test. Prosentvis variasjon ved T- 1, Pearsons korrelasjons koeffisient ble benyttet til å evaluere forholdene mellom variablene.

Resultat: Fem personer fullførte ikke studien, 28 personer av 30, fullførte i behandlingsgruppen, mens 27 av 30 personer fullførte i placebogruppen. CoQ10 nivåene økte signifikant i sædplasma etter behandling ($P < 0.0001$). Det ble også målt signifikant høyere CoQ10 nivåer i spermcellene ($P < 0.0001$). Det ble målt signifikant høyere nivåer av QH2 i både sædplasma og i spermene ($P < 0.0001$) for begge verdiene. Det ble ikke vist noen forskjeller mellom gruppene ved oppstart i spermkvalitet. Etter behandling, hadde behandlingsgruppen en signifikant bedring i total spermbevegelse ($P < 0.0001$) og bevegelse fremover ($P = 0.0002$), samt i de kinetiske parametrene ($P < 0.0001$). Det ble ikke observert noen endring i placebogruppen for noen av parametrene. Det ble sett en sammenheng mellom utgangsverdier og respons på behandling, da de med lavest oppstartsverdier hadde statistisk signifikant høyere sannsynlighet for å respondere på behandlingen. Etter tre måneders utvasking, ble spermbevegelse og de kinetiske parametrene signifikant redusert i behandlingsgruppen sammenliknet med resultatene fra T6. Det ble ikke oppdaget noen variasjon i gruppene ved noe tidspunkt knyttet til konsentrasjon av spermier, atypiske spermceller eller volum. Det ble oppdaget ni spontane graviditeter i løpet av studieperioden, hvor seks av dem var i CoQ10gruppen, og tre i placebogruppen. Det ble ikke rapportert om bivirkninger, og det ser ut til at CoQ10 er veltolerert. Det blir konkludert med at tilskudd av CoQ10 kan gi en positiv effekt i behandling av ukjent infertilitet, trolig knyttet til CoQ10 virkefelt, involvering i mitokondrierespirasjonskjeden og antioksidanteffekt.

Diskusjon: Det er et relativt lavt antall deltakere i studien, men dette er en tilstand der det antagelig vil være vanskelig å rekruttere store deltakerantall uten å gå nasjonalt og internasjonalt. Rekrutteringen har foregått via sykehus. Det er ingen beskrivelser av randomiseringsmetoden, men det er beskrivelser for blinding av studiemedisinen som skal sikre at placebo og Q10 er like med tanke på utseende, lukt og smak. Det er ikke gjennomført noen tester av det standardiserte produktet som er benyttet i studien for innholdstoffene. Studien er godkjent av lokal etisk komité.

Bruken av koenzym Q10 i kreftterapi:

Conklin. K. A.; 2005 (79)

”Coenzym q10 for Prevention of Anthracycline- Induced Cardiotoxicity”

Review: Koenzym Q10 og forhindring av anthracyclin induert kardiotoxicitet.

Oppsummering/konklusjon: Anthracycliner inducerer en akutt men reversibel depresjon av hjertemuskel funksjon og en kronisk irreversibel cardiomyopati (kronisk sykdom i hjertemuskel som følge av fortykning, vekst eller stivhet i karvegg), dette fører ofte til ufullstendig pumping av blod ut i årene(ref medisinsk ordbok,translate, google). Det ser ut til at CoQ10 tilskudd sammen med anthracycliner kan forhindre denne bivirkningen. Forfatter foreslår potensielle mekanismer: Det blir antydnet at CoQ10 forhindrer en reduksjon av anthracyclinene til semiquinon gjennom kompetitiv blokkering av det aktive enzymsetet, eller via en oksidasjon-reduksjonsreaksjon. Det kan også skje via en kompetitiv blokkering av det aktive setet med det reduserte anthracyclin. Det blir imidlertid konkludert med at det er behov for flere studier for å bekrefte resultatene, for å finne ut om eventuelle langtidseffekter, optimal dosering, absorpsjon og eventuell interaksjon med anthracyclinene. Men dataene er lovende og kan muliggjøre en tøffere dosering med anthracyclinene på grunn av nedsatt bivirkningsprofil og dermed bedre effekt på kreftsykdommen.

Roffe, Schmidt, Ernst; 2004 (80)

“Efficacy of Coenzym Q10 for Improved Tolerability of Cancer Treatments: A systematic Review”

Review: Hensikten med review har vært å summere og vurdere bevis som er tilgjengelig av koenzym Q10 preparater på å eventuelt å bedre toleranse av kreftterapi.

Oppsummering/konklusjon: Resultatene fra review indikerer at CoQ10 kan gi noe beskyttelse mot toksisitet som er assosiert med kreftterapi. Men ankepunktet er svakheter i studiedesign og rapportering i alle studiene som er sett på, store mangler i de statistiske analysene, og i kriteriene for god forskning (randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert). Og tross for positive resultater, trengs det flere og større studier for å kunne se om CoQ10 er et bra tilskudd i kreftterapi for å øke toleransen for de cytotoksiske legemidlene.

Lawenda. B. D., et al; 2008 (81)

”Should Supplemental Antioxidant Administration Be Avoided During Chemotherapy and Radiation Therapy”

Review: Ser på om tilskudd med antioksidanter bør frarådes under kjemoterapi og stråling.

Oppsummering/konklusjon: Det oppsummeres at det til tross for to tiår med studier på bruk av antioksidanttilskudd sammen med kjemoterapi og stråling, ikke har kommet frem noen sikre data på at det kan gis noen guide for klinisk bruk. Data fra et begrenset antall randomiserte, kontrollerte studier viste at høydoseantioksidanttilskudd under stråling, hadde gitt dårligere kontroll med tumor og kortere overlevelsesrate. Det blir også pekt på at det finnes begrenset antall studier som har vist nedsatt toksisitet av cytostatika uten å ta bort effekten, samt en bedring av cytostatikabehandlingen. Det er derfor behov for flere studier, blant annet dose-respons studier, varighet av behandling, når en bør begynne, og eventuelle interaksjoner før eventuelt å kunne anbefale bruk av antioksidanter sammen med kjemoterapi og stråling.

Gerber. B., Scholz. C., Reimer. T., Briese. V., Janni. W.; 2006 (82)

“Complementary and alternative therapeutic approaches in patients with early breast cancer”

Review: Systematisk review av komplementær og alternativ terapeutiske tilnærminger til pasienter med tidlig brystkreft.

Oppsummering/konklusjon: Forfatterne vil ikke komme med noen anbefalinger for brystkreftpasienter, på grunn av mangel på data som sammenlikner konvensjonell terapi med komplementær og alternativ terapi, og behov for bedre studier som kan bevise en eventuell anbefaling for bruk. Men det blir samtidig lagt vekt på at det er viktig at legene har en god dialog med pasientene sine om bruk av komplementær og alternativ medisin. For CoQ10 spesielt blir det konkludert med at det ikke er klart å vise noen klare effekter på brystkreft, til tross for enkelte studier som har vist bedret livskvalitet (både ved redusert symptombyrde og ved redusert bivirkningsprofil av kjemoterapeutika) med tilskudd av CoQ10 sammen med annen kreftterapi og enkelte kasus som har beskrevet full remisjon etter CoQ10 bruk. I et dyrestudiet ble det derimot vist en nedgang i effekt av stråleterapi som følge av CoQ10 tilskudd. Antatt virkning av CoQ10 i brystkreft er både som cytostatisk middel (adjuvant), og som beskyttende middel ved kjemoterapi.

7. Analyse og konklusjon

7.1 Analyse

7.1.1 Materiale og metode

I denne oppgaven er kun studier som er gjennomført med randomisering, dobbelblinding og placebokontrollering tatt med i betraktning. Etter retningslinjer for god forskning GCP (good clinical practice) (32), blir dette angitt som faglige kvalitetskriterier ved kliniske studier. GCP

stiller i tillegg krav om etisk forsvarlig gjennomførte studier på mennesker, der studiene bør gjennomføres i henhold til Helsinkideklarasjonen og godkjennes av kvalifiserte etiske komiteer. Dette har ikke vært et kriterie for inkludering i denne oppgaven, men tatt med i betraktning og vurdering av kvaliteten ved de utvalgte studiene. Alle studiene i oppgaven presenteres som randomiserte, men ved noen av dem har det vært vanskelig å kontrollere hvorvidt de faktisk har vært det, fordi det ikke foreligger noen beskrivelse av gjennomføringen. Det svekker studiens reproduserbarhet. Det er svært viktig at forskning er reproduserbar, og ved flere av studiene som er tatt med i denne masteroppgaven er det mangelfulle opplysninger som svekker reproduserbarheten. Blant studiene som er tatt med i oppgaven, er det studier der antall tabletter/kapsler er ulikt fordelt på de forskjellige gruppene, dette kan bidra til en dårligere blinding.

Studier som omfattet effekt av ulike doseringer på samme stoff, hypotesetesting i forhold til virkningsmekanismer av de antatte virkestoffene og bivirkningsstudier ble ikke inkludert i oppgaven. Årsaken til at disse studiene ble utelatt, er fokuset på klinisk dokumentasjon i forhold til bruksområdene. Studier med eventuelle kombinasjonspreparater ble inkludert for artisjokk og rosenrot, men ikke for Q10, da dette ville innebære mange flere studier, det er om lag dobbelt så mange studier av Q10 i oppgaven. Å utelate kombinasjonspreparater er den beste måten å evaluere en eventuell klinisk effekt på, ingen andre substanser vil da kunne påvirke et resultat i den ene eller andre retningen. Årsaken til at jeg likevel har tatt det med for artisjokk og rosenrot skyldes et ønske om å få flest mulige studier, og derved få best oversikt over hva som er gjort.

Det er heller ikke inkludert studier med matvarer, da det kan være svært vanskelig å gjennomføre en god blinding på disse. Det vil i tillegg være vanskeligere å deklare for riktig mengde substans i produktene. Det fantes flere studier med artisjokk presentert blant annet som grønnsak, juice og innbakt i brød. Matvarer inneholder stoffer utenom virkestoffet, og de kan påvirke resultatet, mens det i kapsler og tabletter helst bare finnes stoffer som er inerte og ikke gir effekter.

Etter inklusjonskriteriene ble søkene begrenset til studier som er publisert på engelsk og tysk. Det kan bety at ikke alle relevante studier er inkludert. Det forholdet kan gi en svakhet (34). Når jeg likevel har valgt å begrense søket til engelsk og tysk er dette begrunnet med at mye av

forskningen publiseres på engelsk og at det innenfor rammene av denne oppgaven ville bli for omfattende å oversette rapporter fra andre språk.

Jeg har begrenset de gjennomgåtte studiene fra år 2000 og frem til i dag, både fordi dette gir en indikasjon på nåværende interesse for substansene, men også for å begrense antall studier, først og fremst på koenzym Q10 siden dette er en oppgave som tar for seg flere substanser

Det var stor variasjon mellom antall kliniske studier som ble funnet for henholdsvis artisjokk, rosenrot og Q10. Med tanke på at rosenrot i 2005 var det fjerde mest solgte kosttilskuddet i Norge, var det overraskende at det ikke fantes flere gode studier. En av årsakene kan være at det er gjennomført studier i både Russland og Kina som er publisert på de respektive språk og derfor ikke har vært tilgjengelig for denne oppgaven, men det kan også skyldes studier som faller utenfor de valgte inklusjonskriteriene. Jeg fant om lag 32 kliniske studier. Med tanke på mulige bruksområder for rosenrot, ville det også være naturlig at det fantes et vidt spekter i kliniske studier, men jeg fant at de fleste dreide seg om fysisk og til dels mental kapasitet. Artisjokk er mindre kjent. Det fantes studier fra 70-tallet og frem til midten av 90-tallet, men disse falt utenfor inklusjonskriteriene og mange av dem var det vanskelig å få tilgang til, bortsett fra sammendrag. Det er imidlertid tydelig at det er interesse for alle tre substansene per dags dato, da flere av de inkluderte studiene er fra 2007- 2008.

Elementer som har gjort det vanskelig å sammenlikne de ulike studiemedisinene, er mangelen på beskrivelser av produktet. I noen tilfeller var det angitt innholdsdeklarasjon, i andre tilfeller var det oppgitt et produsentnavn og i noen studier var det ikke angitt noe nærmere enn substans og styrke. Enkelte studier gjennomførte egne tester for å bekrefte innhold. Det kunne vært interessant og sett på bestemte produkter for lettere å sammenlikne, men det var få som ga treff i databasen og dermed ikke oppfylte de på forhånd bestemte inklusjonskravene.

Et gjennomgående trekk ved de inkluderte studiene, var lave deltakerantall som kan gjøre det vanskeligere å oppdage reelle effekter, såkalte type II feil ($\beta > 0.2$). Lave deltakerantall kan også føre til at individuelle variasjoner, såkalte bias kan gi falske effekter, type I feil. Det vil også svært ofte være begrenset generaliserbarhet i studier med få deltakere, og mange av studiene hadde ingen begrunnelse eller utregning for antall deltakere i studien.(83)

Studiene er referert etter et bestemt mønster med hensikte med studien, studiedesign, studiedeltakere, behandlingsopplegg, resultat og en kort diskusjon til slutt for å gjøre det mest mulig oversiktlig og forståelig. Enkelte momenter er utelatt for å få en bedre flyt i teksten, språket er kortfattet og til tider i stikkordsform for at ikke hvert enkelt studie skal bli for detaljert og omfattende. Faren kan imidlertid være at studiene fremstår som mindre nyanserte og grundige enn de er.

7.1.2 Resultat/ generelle betraktninger

Dokumenterte effekter og dokumentert sikkerhet på kosttilskudd og naturlegemidler mangler i stor grad, og med økende forbruk og kombinerings av legemidler sammen med kosttilskudd og naturlegemidler er det et stort behov for bedre dokumentasjon. I en undersøkelse gjennomført på nettsider fra 2003, viste det seg at av 338 forhandlere av urtebaserte preparater, var det 81 % som brukte helsepåstander, og 35 % brukte medisinske termer som behandle, forhindre og forebygge, samt diagnostisering av sykdom i markedsføringen sin (84).

Bransjerådet for Naturmidler etterlyser større aksept fra helsepersonell og myndigheter i bruken av alternativ medisin, og gode kliniske studier som kan dokumentere effekt og sikkerhet, vil kunne bringe dem nærmere. Det er ikke krav til å gjennomføre effekt og sikkerhetsstudier på kosttilskudd og naturlegemidler, de baserer seg på folkemedisinsk bruk. I dag brukes imidlertid ofte urtene annerledes enn tidligere, med mer bruk av konsentrerte ekstrakter, kapsler og tabletter (85). Det vil derfor være viktig med studier på disse. Folk lever lengre og bruker flere medisiner. Dermed øker også faren for eventuelle interaksjoner, spesielt i pasientgrupper med nedsatt nyre- og leverfunksjon, disse interaksjonene kan i verste fall være dødlige. Det er derfor viktig med gode sikkerhetsstudier på både legemidler, naturlegemidler og kosttilskudd for å kunne avdekke eventuelle bivirkninger og interaksjoner.

Kliniske studier på alternativ medisin kjennetegnes ofte av lavt deltakerantall og manglende metodologiske kvaliteter på studiene. "National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)" som er en underavdeling av "National Institutes of Health" i USA ønsker å bedre kvaliteten på denne forskningen. De har blant annet satt i gang et klinisk forskningsprosjekt som går ut på å studere om *Ginkgo Biloba* kan bremse utviklingen av Alzheimers sykdom, og over 3000 deltakere over 75 år er inkludert i fire stater (California, Maryland, North Carolina og Pennsylvania). En annen måte å bedre kliniske studier på, er å

jobbe for at innholdsdeklarasjon og faktisk innhold skal stemme overens, uttaler Josephine Briggs, direktøren i NCCAM. En analyse de foretok på *Ginkgo Biloba*, viste at 75 % ikke hadde samsvar. (86)

I tidsskrift for Den Norske Lægeforening, blir klinisk dokumentasjon på bruken av solhatt mot øvre luftveisinfeksjoner evaluert. Eldre studier har vist positive effekter, men ved gjennomgang, er det oppdaget flere metodologiske mangler ved disse studiene. Det blir lagt vekt på nye store randomiserte, dobbelblindete placebokontrollerte studier den siste tiden, der studiene har holdt høy kvalitet, men hvor ingen resultater tyder på effekt. Det blir oppsummert at det derfor ikke finnes grunnlag for å anbefale solhatt til lindring og behandling av øvre luftveisinfeksjoner. Det blir også påpekt at solhatt har en akseptabel sikkerhetsprofil, men at det på bakgrunn av innvirkning på flere CYP-enzymmer i kroppen, ikke kan utelukkes eventuelle interaksjoner. (87)

I en hovedfagsoppgave som er gjennomført ved Farmasøytisk institutt, avdeling for samfunnsfarmasi i 2006, blir dvergpalme, gresskarfrø, soya og rødkløver vurdert på bakgrunn av klinisk dokumentasjon på bruken mot lette plager av benign prostatahyperplasi (BHP), og akutte symptomer i menopausen, samt eventuelle effekter på langsiktige symptomer ved østrogenbortfall i menopausen. Det blir oppsummert i oppgaven at de kliniske studiene varierte i forhold til blant annet antall deltakere, varighet, studiemedisin og inklusjons- og eksklusjonskriterier, noe som hadde gjort det vanskelig å sammenlikne studiene for hver enkelt urt. Det blir også her lagt vekt på at det ofte var mangelfull beskrivelse av randomisering og blinding i studien, som gav tvil om kvaliteten på studiene. (88)

I en studie av Noni, der man skulle se på hvordan produktet markedsføres i Norge, med bakgrunn i at det er et av de mest brukte helsekostpreparatene blant kreftpasienter her til lands, ble det ikke funnet noen publiserte humanstudier, kun in-vitro forsøk og forøk på dyr. Og det konkluderes med i studien at markedsføringen her er betenkelig. (90)

I arbeidet med denne oppgaven har jeg funnet samme tendenser som i den ovenfor nevnte hovedoppgaven. De gjennomgående trekkene som har vært felles for alle de inkluderte studiene, er få deltakere, kort varighet og mangler ved selve studiegjennomføringen og beskrivelsen.

Dette bekrefter på nytt viktigheten både av at det gjennomføres kliniske studier på kosttilskudd og naturlegemidler for eventuelt å kunne bekrefte den folkemedisinske bruken, og hvor viktig det er med store kliniske studier med høy metodologisk kvalitet.

7.1.3 Resultater for de tre stoffene

Artisjokk/ *Cynara Scolymus*

Ved å søke på termene artisjokk, *Cynara Scolymus* og kliniske studier i de aktuelle databasene (Ovid, Embase, Medline, Cochrane, Pubmed mm), kom det opp 37 treff. Av disse var det flere studier som var gjengitt flere ganger i de ulike databasene, og noen var ikke randomiserte, dobbelblindet eller placebokontrollerte. Det var til slutt seks studier som falt inn under kriteriene. Søk i Google gav treff på 4.080. 000 for "Artichoke" og 162.000 for *Cynara Scolymus*. Noen av treffene skyldtes grønnsaken, men det viser likevel at det er stor kommersiell interesse for kosttilskuddet. Jeg fant en metastudie fra 2007 som tar for seg bruken av artisjokk. Her blir det oppsummert at artisjokk muligens kan lindre noen symptomer knyttet til dyspepsi og irritert mage- og tarm syndrom, men at det er mindre klare holdepunkter for at den er effektiv i behandling av hyperlipidemi. Heller ikke bruken av artisjokk for å behandle bakrus, har blitt bevist i noe studie. (91) Av de inkluderte studiene i denne oppgaven, er det ikke tatt med studier på irritert mage- og tarm, da det ikke ble funnet noen studier som falt inn under inklusjonskriteriene. Undersøkelse av litteraturlisten til overnevnte metastudie, viste heller ingen randomiserte, dobbelblindete og placebokontrollerte studier for dette bruksområdet. Det ble inkludert en studie på dyspepsi, som viste positive signifikante effekter i favør artisjokk. På hyperlipidemi, er det inkludert to studier i denne oppgaven, det siste er ikke beskrevet i metastudien, på grunn av publiseringsår, 2008. Begge studiene viser positive signifikante effekter på totalkolesterolet ved bruk artisjokk (48+41). Det ene viste en nedgang på 18,5 % og forskjell mellom artisjokk og placebo på 9,9 % (48), mens det andre kun viste nedgang på 4,2 % og forskjell mellom gruppene på 6,1 % (41). Det finnes imidlertid svakheter ved gjennomførelsen av begge studiene. Begge studiene hadde relativt kort varighet, og kun den ene beskrev randomiseringsprosessen, deltakerantall i den nyste studien hadde relativt få deltakere og det kan derfor være vanskelig å konkludere noe mer utover at det ser ut til å finnes positive effekter av artisjokk på totalkolesterolet, men at det trengs flere større studier for å kunne bekrefte en effekt. Pittler med kolleger kommer til liknende konklusjon i en review på artisjokk i behandling av hyperkolesterolemi (92). Også i den overnevnte metastudien konkluderes det slik.

En av de andre studiene på artisjokk, undersøkte effekt mot bakrus, den viste ingen signifikante effekter. Studien hadde svært få deltakere, og det var mangler i forhold til utvelgelses- og randomiseringsmetode, noe som kan ha påvirket resultatet. Undersøkelsen av artisjokk på hormonmetabolismen, viste positive tendenser, men var gjennomført som en pilotstudie og studien var ikke skissert for å kunne konkludere med noe utover en eventuell interessant tendens som må studeres videre. Den siste studien som gikk på antioksidant effekt av artisjokk på redoxparametre, viste positive resultater i favør av artisjokk, men studien hadde store mangler ved den metodologiske kvaliteten, blant annet svært lavt antall deltakere, lite representativ utvelgelse, og svakheter ved studieoppsettet.

Oppsummert, er det vanskelig å trekke noen klare slutninger i forhold til dokumentasjon på artisjokk. Det var relativt få tilgjengelige studier, og flere av dem tilfredsstilte ikke inklusjonskravene for denne oppgaven og kvalitetskravene i henhold til GCP som sier at kliniske studier bør være randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert. Det var og vanskelig å sammenlikne de studiene jeg inkluderte, da de var studert for ulike bruksområder, hadde ulike preparater og ulike doseringer som kun ble testet for faktisk innhold i en studie. Men generelle oppfatninger er at studiene var preget av få deltakere, med kort varighet og en del mangler ved selve planleggingen og gjennomførelsen. Det kan se ut som Artisjokk har en positiv effekt ved dyspepsi. Her var deltakerantallet høyere enn for de fleste studier jeg fant, men det var kun det ene studie som var kvalifisert til inklusjon. Det kan også som nevnt over tyde på at artisjokk har en viss effekt på senking av totalkolesterolet, men sammenliknet med statinene som er det legemidlet som benyttes mest i forhold til å senke kolesterolet, har det en marginal effekt. Med tanke på studier som har vist at korrelasjonen mellom senking av LDL-kolesterolet og hjerte- og karsykdommer er så klar, vil det være tvilsomt om artisjokk kan representere noe alternativ i forhold til behandling med statiner. Til sammenlikning, var det i en studie som undersøkte effekten av Simvastatin og som gikk over 5,4 år, hele 4444 personer med (93). Det sier noe om hvor lavt deltakerantallet ved studiene på artisjokk er. Det er benyttet både subjektive og objektive effektmål i studiene. Ved bruk av subjektive effektmål, er det svært viktig med placebo kontroll, fordi det her vil være store muligheter for at andre effekter kan influere. (33)

Anbefalt dosering av artisjokk, ligger på seks gram tørket urt daglig. Alle studiepreparatene ligger innenfor og lavere enn anbefalt dose, men styrken vil kunne variere fra ekstrakt og

tørket artisjokk, sammen med at undersøkelser av flere artisjokkpreparater viste at flere hadde store avvik i innhold av de antatte virkestoffene. (ref innledning)

Det ser ut til at artisjokk er veltolerert på bakgrunn av de studiene som er gjennomført, men det finnes få eller ingen studier på sikkerhet.

Rosenrot/ *Rhodiola Rosea*

Ved søk på *Rhodiola Rosea* kom det opp 32 studier, det var også her mange av studiene som var nevnt flere ganger, og ikke falt inn under inklusjonskriteriene. Det er totalt åtte studier som ble inkludert og som blir gjennomgått i denne oppgaven. Søk på Google gav 1.380. 000 treff, det sier noe om markedsinteressen til rosenrot.

I en vurdering av rosenrot gjennomført av RELIS for Tidsskrift for Den Norske Legeforening i 2007, blir det konkludert med at det ikke kan anbefales bruk til noen, med bakgrunn i for dårlige og for få studier. I et motinnlegg fra en av produsentene av rosenrot, blir det fremhevet at ikke alle studiene er tatt med, og at konklusjonen var unyansert. (42) (94).

Gjennomgående trekk ved de studiene som er tatt med i denne oppgaven, er at de har lavt antall deltakere med i studiene. En studie hadde 121 deltakere, mens fire av de åtte studiene hadde færre enn 30 deltakere, en av disse hadde kun åtte deltakere (64) Det kan derfor være vanskelig å konkludere med effekt/ikke effekt ved studiene. Det er og gjennomgående metodologiske mangler ved studiene, med liten eller manglende beskrivelser av utvelgelsesmetode, randomiseringsmetode, og beregninger for antall deltakere som må være med for å kunne oppdage effekter som er der, og unngå eventuelle individuelle forskjeller, utenom studieeffekter som kan gi store utslag. For de fleste studiene er det beskrevet en blinding av studiemedisinen, i en av studiene blir det imidlertid påpekt en distinkt lukt ved rosenrotpreparatet som var vanskelig å kamuflere. Ingen andre studier har nevnt dette, til tross for at en av studiene hadde samme studiemedisin. Alle studiene foruten en studie (57) er godkjent av lokal etiske komiteer, og jeg tar høyde for at disse komiteene har implementert Helsinkideklarasjonen i sine vurderinger. Det var ingen studier som foretok egne analyser av innholdsstoffene, og med tanke på undersøkelser som er foretatt der flere produkter viste stor variasjon mellom deklart innholdsstoff og faktisk innhold, ville dette være nyttig prosess før oppstart av en studie.

Av de åtte studiene som er inkludert i denne oppgaven, er det tre studier som konkluderer med ingen effekt (55, 57, 58), to studier har tvetydige svar. De antyder imidlertid en effekt, men uttrykker behov for flere og større studier (53, 54,), mens tre studier konkluderer med signifikante effekter i favør av rosenrotpreparatet. Det ene er imidlertid et kombinasjonspreparat, som gjør det vanskeligere å tilskrive rosenrot effekt.

De fleste studiene ser på effekten av rosenrot på fysisk og mental kapasitet og utmattelse/trøtthet (fatigue). Til tross for dette var det vanskelig å gjøre en direkte sammenlikning, da både design, deltakere, studiemedisin og behandlingsopplegg varierte i så stor grad. Det kan tyde på at rosenrot har effekt på subjektiv opplevelse av mental og fysisk trøtthet/utmattelse, og studien på rosenrot i behandling av mild til moderat depresjon viste lovende resultater, men jeg må slutte meg til konklusjonen fra RELIS om at studiene jevnt over har såpass store metodologiske mangler at det er vanskelig å si noe sikkert om effekt. Det er behov for større, flere og lengre studier på rosenrot for å bekrefte eventuelle effekter. Når det gjelder toleranse av rosenrot, ser det ut til at den er veltolerert, men det er få eller ingen studier som har studert sikkerhet av rosenrot

Coenzym Q10

Det er gjennomført en rekke studier på Q10, både prekliniske og kliniske, og det kom opp 928 treff på søketermene Q10 og kliniske studier. Ved ytterligere innsnevring med placebokontrollert og randomisert, ble antall treff på 249, noe som viser en stor interesse for bruken og den mulige effekten av Q10. Mange av studiene er imidlertid gamle og noen av studiene er gjengitt flere ganger i ulike databaser. Ved søk på Google, fikk Q10 treff på 11. 200. 000. I tillegg mottok jeg også rasjonale på Q10 fra produsenten Pharamanord og fikk tilsendt 38 kliniske studier, der 11 av dem falt inn under inklusjonskriteriene om randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert. Studiene var imidlertid av eldre årgang, og er derfor ikke inkludert i gjennomgangen. Studiene fra Pharamanord omhandlet de bruksområdene som er tatt med i denne oppgaven, foruten studier som er gjort på tannkjøttbetennelse. Det ser ikke ut til at det er publisert noen studier innenfor dette bruksområdet etter 2000, og er derfor kanskje ikke like aktuelt lenger. Det har vært målt redusert serum og tannkjøttnivåer av Q10 hos pasienter med tannkjøttbetennelse, og det fins noe dokumentasjon som blant annet viste bedret

inflammasjonstilstand og mindre tannmotilitet, men studie var lite, slik at det er vanskelig å konkludere. (45)

Av de studiene jeg fant, var det fire hovedkategorier av indikasjoner, hjerte- og karsykdommer, neurologiske sykdommer, kreftsykdommer og ved fysisk aktivitet. Det er i tillegg en enkeltstående studie om effekt av Q10 på infertilitet av ukjent årsak. Til forskjell fra de andre substansene i oppgaven, er det tatt med review for Q10 i selve oppgaven, mens jeg for de andre, drøfter dem i diskusjonen. Årsaken er at det fantes mange reviewer på Q10, og for å få et bredest mulig utvalg uten å gjengi akkurat de samme studiene som allerede er oppsummert, valgte jeg å ta dem med i oppgaven. Det er noen studier som er overlappende. I behandlingen av kreft, fant jeg flere review, men ingen studier som falt inn under inklusjonskriteriene. De var enten for gamle, manglet randomisering, dobbeltblinding eller placebokontrollering eller var allerede oppsummert andre steder. Jeg synes likevel det var viktig å få med behandling innenfor kreftsykdommer, fordi undersøkelser viser at veldig mange kreftpasienter bruker alternativ medisin og helsekostprodukter, enten som tilleggsterapi for å lindre smerter, eller som et alternativ til tradisjonell medisin.(95). Det er og tatt med noen review på hjerte- og karlidelser.

Det er til dels vanskelig å sammenlikne alle studiene på Q10, fordi de omhandler så mange forskjellige temaer, men det er de samme prinsippene som gjelder her, som ved de to andre stoffene. Generelt er det få deltakere med i studiene, av 12 studier, var det kun en som hadde flere enn 100 (64). Halvparten av studiene hadde ingen beskrivelse av utvelgelsen, fem av dem ingenting om randomiseringsmetoden, de var gjennomgående korte av varighet, uten en av studiene på Parkinsons sykdom som varte i 16 måneder (62). Dosene var gjennomgående like, i området rundt 300 mg/daglig, mens to av studiene så på ulike effektive doser. I to av studiene så de på effekt av ulik dosering (62, 76). I den ene studien var det den høyeste dosen (1200mg/daglig) som var mest effektiv, og dette tilsvarer tredoblet dose av det de fleste studiene benyttet. Alle studiene var godkjent av etiske komiteer, enten lokalt eller nasjonalt, og dermed trolig sikret etiske verdier i forhold til deltakerne. Av de tolv studiene, var det ingen som konkluderte negativt, men over halvparten konkluderte med et behov for flere og større studier for å kunne bekrefte eventuelle effekter. Det er benyttet både subjektive og objektive effektmål, og i studiene på Parkinsons sykdom og migrene (62, 63, 64, 65, 66), blir det benyttet standardiserte skjemaer og dagbøker for å måle effektivitet. I slike studier er det som sagt viktig med placebokontroll, fordi det her i større grad baserer seg på subjektive

opplevelser. I den ene studien på Parkinsons sykdom blir dette tatt i betraktning ved vurderingen av effekt, da det er kjent at man ved denne sykdommen ofte opplever stor placeboeffekt (64). Fire av studiene har gjort beregninger i forhold til antall deltakere. (62, 64, 69). Det er to pilot/fase II studier, og disse har naturlig nok lavere deltakerantall, men de kan heller ikke konkludere med effekt, men heller antyde, og eventuelt oppfordre til større studier.

Det kan se ut som Q10 kan ha en effekt i behandling av neurologiske sykdommer, men på grunn av fare for placeboeffekt, mye bruk av subjektive måleverdier, og lavt deltakerantall, er det vanskelig å konkludere. Studien med effekt av Q10 på migrene, viste signifikante forskjeller i forhold til placebo (65). Det vil være behov for flere, større og bedre metodologiske studier for å bekrefte en eventuell effekt.

Mye tyder også på at Q10 har en effekt i hjerte- og karsykdommer. Det er klart å vise at det ved disse sykdommene er lavere verdier av Q10 i plasma, men det er ikke klart å bevise at plasmaverdiene av Q10 samsvarer med nivå av Q10 inne i cellene (72) Det blir i flere studier konkludert med at det er behov for flere studier også her for å bekrefte eventuell effekt.

Studiene på bruken av Q10 mot utmattelse og muskelskader under fysisk trening (76, 77) viser positive effekter i favør av Q10, men begge studiene hadde svært få deltakere, slik at det likevel vil være vanskelig å si noe om effekten her.

Bruken av Q10 i kreftterapien viser at Q10 har gitt lovende resultater i å motvirke bivirkninger av anthracykliner, men at det er behov for studier på langtidseffekter, samt eventuelle interaksjoner med anthracyklinene (79), mens det i en annen review blir oppsummert med at slev om det finnes tendenser til å motvirke bivirkninger og toksisitet av kreftterapien, er studier preget av store metodologiske mangler og at det derfor er behov for flere, større og bedre skisserte studier for å bekrefte en eventuell effekt. (80) I en review som så på generelt tilskudd av antioksidanter sammen med stråling og kreftterapi, frarådes derimot bruken, da noen studier har vist seg å påvirke strålebehandling i negativ retning, og at det trengs flere studier på dose, sikkerhet og effekt før en eventuell anbefaling (81). Det samme blir oppsummert for bruken av Q10 hos pasienter med brystkreft (82).

7.2 Konklusjon

I denne oppgaven er det gjennomført litteratursøk på kosttilskuddene artisjokk/ *Cynara Scolymus*, rosenrot/*Rhodio Rosea* og koenzym Q10. Det har vært stor variasjon med tanke på antall studier som ble funnet for hver av dem, samt varierende grad av randomiserte, dobbelblindete og placebokontrollerte studier. Elementer som har gjort det vanskelig å sammenlikne de inkluderte studiene, er at svært mange ulike bruksområder blir studert, både innad og på tvers av de tre substansene. De varierte og med tanke på design og varighet. Innenfor hvert enkelt kosttilskudd, var det store forskjeller i forhold til antall deltakere, lengde, metodologisk kvalitet, studiemedisin og benyttet dosering. Gjennomgående trekk for alle studiene var imidlertid få deltakere, kort varighet og mangler ved selve studiegjennomføringen og beskrivelsen.

Det er vanskelig å trekke noen klare slutninger i forhold til dokumentasjonen på artisjokk, det var relativt få tilgjengelige studier med kun seks inkluderte. Det ser imidlertid ut til at artisjokk kan ha en positiv effekt ved dyspepsi. Studier viste også en svak nedgang i total kolesterol, men det vil være behov for flere og større studier for å kunne bekrefte eventuelle effekter av artisjokk ved begge indikasjonene.

Rosenrot ble i 2005, det fjerde mest solgte kosttilskuddet i Norge (BRN), og det selges i stort omfang i store deler av verden. Til tross for dette, fantes det få randomisert, dobbelblindete og placebokontrollerte studier, og kun åtte studier ble inkludert. Det kan tyde på at rosenrot har effekt på subjektiv opplevelse av mental og fysisk trøtthet/utmattelse. Men det er store mangler ved den metodologiske kvaliteten av studiene slik at det er vanskelig å trekke noen slutninger på effekt av rosenrot fra dette materialet.

Det var gjennomført en rekke studier på Q10, noen falt utenfor inklusjonskriteriene ved at de var for gamle eller ikke tilfredsstilte kravene til randomisering, dobbeltblinding og placebokontroll. Det ble til slutt inkludert 12 studier, og samtlige viste en positiv tendens i favør Q10. Q10 er et kroppseget stoff, og det tolereres derfor godt, men det er behov for flere, større og lengre studier, samt av bedre metodologisk kvalitet.

1. REFERANSELISTE
2. Waaseth. M., masteroppgave, ”naturlegemidler, omsetning og lovgivning”. Ved *Universitetet iTromsø*, 2004
3. Nyborg. L., Launsø. L., Utprøvinger av alternativ behandling innenfor helsevesenet i møte mellom helsepersonell og alternative behandlere, *NAFKAM skriftserie nr5*. *Universitetet i Tromsø*, 2007: <http://www.ub.uit.no/munin/handle/10037/1402> (lesedato 15.11.2008)
4. Bransjerådet for Naturmidler. Markedsdata, salgstell <http://www.brn.no/wsp/brn/webon.cgi?session=gBQS5XzGbJt2yAoPFzBCrwuyVEvP5A&func=index> (Lesedato 17.10.2008)
5. Bransjerådet for Naturmidler. Markedsdata, Helsebarometert. <http://www.brn.no/wsp/brn/webon.cgi?session=tH0tdTiMMaloZ9cqtQ44fLHt8MWxsx&func=index>) (lesedato 17.10.2008)
6. Ernst. E., Herbal medicines: where is the evidence? Growing evidence of effectiveness is counterbalanced by inadequate regulation. *bmj*, vol.321, 12. 08. 2000 www.bmj.com
7. Legemiddelindustriforeningen. Legemiddelstatistikk, tall og fakta, 2008 www.lmi.no (Lesedato 15.10.2008)
8. Hjerne- og karsykdommer, tall fra Sosial- og Helsedepartementet http://www.shdir.no/ernaering/mat_og_helse/hjerne_og_karsykdommer_64235 (Lesedato 15.11.2008)
9. Informasjon om hjerte- og karsykdom, tall fra statistisk sentralnivå. www.ssb.no/helsetilstand (15.10.2008)

10. Brown, Richard P., Gerbarg, Patricia L. og Ramazanov, Zakir: *Rhodiola rosea, A Phytomedicinal Overview*. HerbalGram (tidsskrift for American Botanical Council) 2002, no. 56 s.40-52)
11. Nelson-Harrison et al: Ethnobotanical research into the 21st century, *Ethnomedicine and Drug Discovery* (Iwu MM & Wotton JC, eds); Elsevier, Amsterdam (2002) pp. 283-307
12. Bjermeland. M., Kosttilskudd til besvær. *Farmasøytisk tidsskrift, NFT*, 1, 2008; 7-13)
13. Åsberg. A., Smertefulle bivirkninger i musklene. *Apollon*, 4, 2006
14. God morgen Norge, overlege Per Olav Vandvik ved sykehuset innlandet. (14/10.2008)
15. legemiddeloven § 2 LOV 1992-12-04 nr 132: Lov om legemidler m.v. (legemiddeloven).
16. urtelisten § 4 FOR-1999-12-27-1565: Forskrift om legemiddelklassifisering (legemiddellisten, unntakslisten og urtelisten)
17. Statens Legemiddelverk: Markedsføring for plantebaserte legemidler.
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16199.aspx?filterBy=CoppyToMedecs
18. Statens Legemiddelverk: Regelverket for naturlegemidler er forankret i naturlegemiddelordningen av legemiddeloven§4-8a [Legemiddelforskriften § 4-8a](#)
19. Statens Legemiddelverk: Naturlegemidler
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_28455.aspx?filterBy=CoppyToConsumer

20. Samuelsen. A. B., Prosjektoppgave farmakognosi. Forelesningsnotater. *Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, 2005*)
21. jmf definisjon fra EU Food Law. Parlaments og rådforordning (EF) nr.178/2002)
www.mattilsynet.no
22. Forskrift om kosttilskudd (FOR 2004-05-20 nr 755 <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20040520-0755.html>)
23. Helsepåstander regulert av forskrift, merkeforskriftens §5
24. Nytt lovverk, tillatte helsepåstander.
<http://www.brn.no/wsp/brn/webon.cgi?session=tH0tdTiMMaloZ9cqtQ44fLHt8MWxSX&func=index> (Lesedato. 17.10.2008)
25. Urtekilden, undersøkelse av innholdstoffer i rosenrot, www.rolv.no (08.08.2008)
26. Kosttilskudd kan inneholde ulovlige og helsefarlige stoffer, *Mattilsynet*, 2008
(www.mattilsynet.no/mat/ernaering/kosttilskudd/kosttilskudd_kan_inneholde_ulovlige_og_helsefarlige_stoffer_60044) (Lesedato. 15.10.2008)
27. Rapport om kosttilskudd, *Mattilsynet*, 2007
http://www.mattilsynet.no/mat/ernaering/kosttilskudd/rapport_om_kosttilskott_berre_fire_av_95_heldt_m_l_46410
28. Syse. A., Alnæs. L., Backer. T., Fulke. Å., Høie. S., Johansson. L., Madsen. S., Mhyre. T. J., Poleszynski. D. V. , Refsum. H., Reiss. A.H., Sem. S. W., & Smestad. A. E.: Utredning fra “utvalg nedsatt av Helsedepartementet for å vurdere hvilke påstander knyttet til legemiddellignende produkter som kan eller vil føre til at produktet blir et legemiddel, og enkelte andre nærliggende problemstillinger” (i kortform: Syseutvalget). 2003
29. Bransjerådet for Naturmidler: Produktkontroll. www.brn.no

30. Norsk Register for Naturmidler as. Brosjyre om NONA www.nona.no
31. Åsberg. A., forelesningsnotater, "klinisk utprøving og dokumentasjon"
Farmakologisk avdeling. Farmasøytisk institutt, universitetet i Oslo; 2005
32. (ICH Topic E 6 (R1), Guideline for Good Clinical Practice, CPMP/ICH /135/95,
2002. (FOR-2003-09-24 nr 1202ref
33. Andrew. E. Klinisk utprøving av legemidler, kompendium: Farmakologisk avdeling.
Farmasøytisk institutt, universitetet i Oslo: 2001
34. "Metaanalyser – statistisk alkymi for det 21. århundre?" *Tidsskrift for Den norske
legeforening*
35. Monografi artisjokk/ *Cynara Scolymus*. Norsk Register for Naturmidler as,
www.nona.no
36. Artichoke, *Herbal Medicines 2nd edition*
37. RELIS: Fritekstsøk på artisjokk, www.relis.no,
38. Norsk legemiddelhandbok: Terapikapitlene Hjerte- og kar sykdommer, Diabetes
type2, Neurologiske sykdommer og Depresjon. Nettugaven, Norsk
legemiddelhandbok, 2007
39. Pasienthandboka: Hyperlipidemi
<http://www.pasienthandboka.no/default.asp?mode=document&documentid=1130>
(Lesedato. 15.11.2008)
40. Astra Zeneca, risikofaktorer Astrolit, nr 4, 2003
41. Bundy. R., Walker. A. F., Middleton. R. W., Wallis. C., Simpson. H. C. R.,
Artichoke leaf extract (*Cynara Scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise

healthy hypercholesterolemic adults: A randomized, double blind placebo controlled trial, *Phytomedicine* 15, 2008

42. Roland. P. D., Amundstuen. L., Rosenrot – påstander og dokumentasjon: *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*. 7, 2007; 127: 882-883 www.tidsskriftet.no. (Lest 06.04.2008)
43. RELIS: Fritekstsøk på rosenrot, www.Relis.no
44. Montgomery. S. A., Asberg. M., A new depression scale designed to be sensitive to change.(MADRS) *British Journal of Psychiatry*, 1979; 134: 382-389
45. Fuke. C., Krikorian. S. A., couris. R. R., Coenzym Q10: A Review of Essential Functions and Clinical Trials, *U.S Pharmacist, A Jobson Publication*, 9 (13); 2002
46. Littaru. G. P., Tiano. L., Clinical aspects of coenzym Q10: an update. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2005; 8: 641-646
47. Monografi Q10. Norsk Register for Naturmidler as www.nona.no
48. Englisch. W., Beckers. C., Unkauf. M., Ruepp. M. and Zinserling. V., Efficacy of Artichoke Dry Extract in Patients with Hyperlipoproteinemia, *Arzneim-Forsch/Drug res* 50 (I), Nr 3 (2000)
49. Pittler. M. H., White. A. R., Stevinson. C., Ernst. E., Effectiveness of artichoke extract in preventing alcohol-induced hangovers: a randomized controlled trial, *Canadian Medical Association*, 20
50. Holtmann. G., Adam. B., Haag. S., Collet. W., Grünewald. E. & Windeck. T., Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial, *Blackwell Publishing Ltd.*, 2003

51. Greenlee. H., Atkinson. C., Stanczyk. F. Z. and Lampe. J. W., A Pilot and Feasibility Study on the Effects of Naturopathic Botanical and Dietary Interventions on Sex Steroid Hormone Metabolism in Premenopausal Women, *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention*, 2007
52. Skarpanska-Stejnborn. A., Pilaczynska- Szczesniak. L., Basta. P., Deskur-Smielcka. E., Horoszkiewicz- Hassan. M.: The influence of supplementation with artichoke (*Cynara Scolymus*) extarcton selected redox parameters in rowers, *International Journal Sport Nutrition & Exercise metabolism*. 18 (3): 313-327, 2008
53. Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A, Gabrielian E, Wikman G., Wagner H: Rhodiola rosea in stress induced fatigue –a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. Department of Neurology, Armenian state Medical University, Yerevan, Armenia, 2000
54. Wing. S. L., Askew. J., Luetkemeier. M. J., Ryujin. D. T., Kamimori. G. H., Grissom. C. K., Lack of Effect of Rhodiola or Oxygenated Water Supplementation on Hypoxemia and Oxidative Stress, Wilderness and *Environmental Medicine*, 14, 2003
55. Shevtsov. V. A., Zholus. B. I., Shervarly. V.I., Vol`skij. V. B., Korovin. Y. P., Khristich. M. P., Roslyakova. N. A. and Wikman. G., A randomized trial of two different doses of SHR-5 Rhodiola rosea extract versus placebo and control of capacity for mental work, *Phytomedicine* 10, 2003
56. (www.tidsskriftet.no) 2007; 127: 882-883
57. Earnest. C. P., Morss. G. M.,Wyatt. F., Jordan. A. N., Colson. S., Church. T. S., FitzGerald. Y., Autrey. L., Jurca. R., Lucia. A., Effects of a Commercial herbal-Based Formula on Exercise Performance in Cyclists, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2004

58. De Bock. K., Eijnde. B.O., Ramaekers. M., Hespel. P., Acute Rhodiola rosea intake can improve endurance exercise performance, *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 14, 2004
59. Narimanian. M., Badalyan. M., Panosayan. V., Gabrielyan. E., Panossian. A., Wikman. G., Wagner. H., Impact of Chisan (ADAPT-232) on quality-of-life and its efficacy as an adjuvant in the treatment of acute non-specific pneumonia, *Phytomedicine* 12, 2005
60. Colson. S. N., Wyatt. F. B., Johnston. D. L., Autrey. L.D., FitzGerald. Y. L. and Earnest. C. P., Cordyceps sinensis- and Rhodiola rosea-based supplementation in male cyclists and its effect on muscle tissue oxygen saturation, *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2005, 19 (2)
61. Darbinyan. V., Aslanyan. G., Amroyan. E., Gabrielyan. E., Malmstrøm. C., Panossian. A., Clinical trial of Rhodiola rosea L. extract SHR-5 in treatment of mild to moderate depression, *Nord J Psychiatry* vol. 61, No 5-2007
62. Shults. C. W., Oakes. D., Kieburtz. K., Flint Beal. M., Haas. R., Sandy Plumb. C., Juncos. J. L., MD; Ira Shoulson, MD; Julie Carter, RN, MS, ANP; Katie Kompoliti, MD; Joel S. Perlmutter, MD; Stephen Rerich, MD; Matthew Stern, MD; Ray L. Watts, MD; Roger Kurland, MD; Eric Molho, MD; Madaline Harrison, MD; Mark Lew, MD; and Parkinson Study Group: Effects of Coenzyme Q10 in Early Parkinson Disease, *Arch Neurol/vol 59, 2002. American Medical Association, 2002*
63. Müller. T., Büttner. T., Gholipour. A.F., Kuhn. W, Coenzyme Q10 supplementations provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson`s disease. *Neuroscience Letters* 341, 2003; 201-204
64. Storch. A., Jost. W. H., Vieregge. P., Spiegel. J., Greulich. W., Durner. J., Müller. T., Kupsch. A., Henningsen. H., Oertel. W. H., Reichmann. H., for the German Coenzyme Q10 Study Group: Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial on Symptomatic Effects of Coenzyme Q10 in Parkinson Disease, *Arch Neurol./vol.64 ,2007*

65. Sandor. P. S., Di Clemente. L., Coppola. G., Saenger. U., Fumal. A., Magis. D., Seidel. L., Agosti. R. M. and Schoenen. J., Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial, *Neurology* 64, 2005
66. Stamelou. M., Reuss. A., Pilatus. U., Magerkurth. J., Niklowitz. P., Eggert. K. M., Krisp. A., Menke. T., Schade-Brittinger. C., Oertel. W. H., and Höglinger. G. Ü., Short-term effects of Coenzyme Q10 in Progressive Supranuclear Palsy: A Randomized, Placebo-Controlled Trial, *Movement Disorders*, Vol.23, No.7, 2008
67. (Registrering av kliniske forsøk, *Tidssrift for Den Norske Lægeforening*, 18, 2004; 124 (lest 12.11.2008))
68. Keogh. A., Fenton. S., Leslie. C., Aboyoun. C., Macdonald. P., Zhao. Y. Z., Bailey. M., and Rosenfeldt. F., Randomised Double-Blind, Placebo-Contolled Trial of Coenzyme Q10 Therapy in Class II and III Systolic Heart Failure, *Heart, Lung and Circulation*, 2003:12
69. Bellardinelli. R., Mucaj. A., Lacalaprice. F., Solenghi. M., Seddaiu. G., Principi. F., Tiano. L. and Littarru. G. P., Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure, *European Heart Journal* (2007), 27
70. Playford. D. A., Watts. G. F., Croft. K. D., Burke. V., Combined effect of coenzymeQ10 and fenofibrate on forearm microcirculatory function in type 2 diabetes, *Atherosclerosis* 168, 2003
71. Tiano. L., Belardinelli. R., Carnevali. P., Principi. F., Seddaiu. S. and Littarru. G. P., Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: double-blinds, randomized controlled study, *European Heart Journal*, (2007), 28
72. Kendler. B. S., Supplemental Conditionally Essential Nutrients in Cardiovascular Disease Therapy, *Journal of Cardiovascular Nursing*, Vol.21, No 1, 2006

73. Rosenfeldt. F. L., Haas. S. J., Krum. H., Hadj. A., Ng. K., Leong. J-L. and Watts. G.F., Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials, *Journal of Human Hypertension* (2001) 21
74. Levy. H. B. and Kohlhaas. H. K., Considerations for Supplementing with Coenzyme Q10, During Statin Therapy, *The Annals of Pharmacotherapy*, 2006
75. Marcoff. L., Thompson. P. D., The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy, *Journal of the American College Cardiology*, 2007
76. Mizuno. K., Tanaka. M., Nozaki. S., Mizuma. H., Ataka. S., Tahara. T., Sugino. T., Shirai. T., Kajimoto. Y., Kuratsune. H., Kajimoto. O., and Watanabe. Y., Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue, *Nutrition* 24, 2008
77. Kon. M., Tanabe. K., Akimoto. T., Kimura. F., Tanimura. Y., Shimizu. K., Okamoto. T. and Kono. I., Reducing exercise-induced muscular injury in kendo athletes with supplementation of coenzyme Q10, *British Journal of Nutrition* (2008) 100
78. Balercia.G., Buldreghini. E., Vignini. A., Tiano. L., Paggi. F., Amoroso. S., Ricciardo-Lamonica. G., Boscaro. M., Lenzi. A. and Littarru. G. P., Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial, *Fertility and Sterility*, 2008
79. Conklin. K.A., Coenzyme Q10 for prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity, *Integrative cancer therapies* 4(2), 2005
80. Roffe. L., Schmidt. K., Ernst., Efficacy of Coenzym Q10 for Improved Tolerability of Cancer Treatments: A Systematic Review. *Journal of clinical oncology* Vol. 22 (21), 2004
81. Lawenda. B. D., Kelly. K. M., Ladas. E. J., Sagar. S. M., Vickers. A., Blumberg. J. B. Should Supplemental Antioxidant Administration Be Avoided During

Chemotherapy and Radiation Therapy?, *jnci. Oxfordjournals.org Commentary*, Vol. 100, Issue 11, 2008

82. Gerber. B., Scholz. C., Reimer. T., Briese. V. and Janni. W., Complementary and alternative therapeutic approaches in patients with early breast cancer: a systematic review, *Breast Cancer Research and treatment* (2006) 95
83. Skovlund. E., Planlegging av klinisk utprøvinger, 2007
84. Morris. C. A. & Avorn. J.: Internet marketing of herbal products. *JAMA*, 2003, 290 (11): 1505-1509
85. Åsberg. A., Paulsen. B. S., & Hartmann. A.: Helsekost, naturmidler og naturlegemidler – Er bruken av disse midlene ukomplisert i dagens medisin? *Norsk Farmasøytisk Tidsskrift*, 2005, 113 (3): 13-17
86. "Vitenskapelig forskning på alternativ medisin" *Tidsskrift for Den norske legeforening* nr. 21, 2008; (128): 2480-2481 www.tidsskriftet.no (lest 12.11.2008))
87. (http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1434831) Raknes. G., & småbrekke. L.: *Echinacea spp.* (solhatt) og øvre luftveisinfeksjon. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 2006; 126 (19): 2526-2527. (lesedato 18.11.2008)
88. Samsonstuen. L., Dvergpalme, gresskarfrø, soya og rødkløver – en gjennomgang av kliniske studier. 2006, Farmasøytisk institutt ved Universitetet i Oslo.
89. Johansen. R., Helsekostproduktet noni – er markedsføringen I samsvar med forskningen? *Tidsskrift for Den norske legeforening* nr. 6, 2008; (128): 694-697 (Lesedato. 19.11.2008)
90. (Foster. J., Haber. S. L.: Clinical uses of artichoke leaf extract. *American journal Health- System Pharma*, 64, 2007: 1906-1909)

91. (Pittler. M. H., Thompson. C. J., Ernst. E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolemia Cochrane Review); *The Cochrane Library*: 1, 2006. oxford).
92. (Heart Protection Study, 1994. SPC simvastatin, Statens Legemiddelverk.
www.legemiddelverket.no)
93. (Lindseth. I., Ubalansert om rosenrot. Brev til redaktøren. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening* 15, 2007; 127. www.tidsskriftet.no (Lesedato 6.4.2008)
94. Johansen. R., Toverud. E. L., Norske kreftpasienter og helsekostmarkedet – hva brukes og hvorfor? *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening* nr. 6, 2006; 126: 773-775 (Lesedato. 12.11.2008)