Plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirkung des tibetanischen Kräuterpräparates Padma 28 auf die Claudicatio intermittens

H.S.		Smulski
J.		Wójcicki

Schlüsselwörter

Padma 28
periphere arterielle Verschlusskrankheit
Claudicatio intermittens
Doppelblindstudie

Zusammenfassung

Fragestellung: Evaluation der Wirksamkeit des tibetanischen Kräuterpräparates Padma 28 bei Claudicatio intermittens. **Studiendesign:** Randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie über 16 Wochen. **Rahmenbedingungen:** Sekundär- und Tertiärversorgung in Polen. **Patienten:** 100 Patienten zwischen 35 und 65 Jahren mit bereits vorbestehender Diagnose einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Stadium II mit Claudicatio intermittens, die eine typische Anamnese, einen positiven klinischen Status, eine maximale Gehstrecke von nicht über 250 m und eine minimale Dauer der Krankheit von 6 Monaten aufwiesen, wurden in die Studie aufgenommen. Ausschlusskriterien waren PAVK in einem anderen Stadium als II, konkomitierende schwerere oder eventuell die Gehfähigkeit einschränkende Krankheiten oder ein mangelndes steady state. 93 Patienten (93%) beendeten die Studie. **Intervention:** 2mal 2 Kapseln Padma 28 (380 mg) (n=50) oder Plazebo (n=50) pro Tag während 16 Wochen. **Hauptzielgrösse:** Verlängerung der auf dem Laufband standardisiert gemessenen maximale Gehstrecke. **Ergebnisse:** In der Padma-28-Gruppe nahm die mittlere maximale Gehstrecke von 87.5 m (CI 78.8 – 96.2) auf 187.7 m (CI 167.6 – 207.8) zu ($p < 0.001$). In der Plazebogruppe nahm die Gehstrecke bei standardisierter Laufbandergometrie statistisch nichtsignifikant um 12.5 m zu. Der Unterschied bezüglich Gehstreckenverlängerungen zwischen den beiden Gruppen ist sowohl nach 12 ($p < 0.01$) als auch nach 16 Wochen ($p < 0.001$) Behandlungsdauer statistisch hochsignifikant. **Schlussfolgerung:** Padma 28 ist klinisch relevant wirksam bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten im Stadium II mit Claudicatio intermittens.

Dr. med. H.S. Smulski, Abteilung für Innere Medizin, Bezirkskrankenhaus Szczecin, Sokolowskistraße 1, 70-811 Szczecin-Zdunowo, Polen

© 1994 S.Karger GmbH, Freiburg

Key Words

Padma 28,
peripheral arterial occlusive
disease,
intermittent claudication,
double-blind study

Abstract

Objective: To determine the efficacy of the Tibetan plant preparation Padma 28 for intermittent claudication.

Design: Randomized, placebo-controlled double-blind trial of 16 weeks duration.

Setting: Secondary and tertiary care in Poland.

Patients: 100 patients between the age of 35 to 65 with preestablished diagnosis of intermittent claudication, a typical anamnesis, a positive physical examination, a maximum walking distance of less than 250 m and a minimum duration of the disease of 6 months were included. Exclusion

criteria were peripheral arterial occlusive disease other than Fontaine II, concomitant severe diseases, or diseases affecting walking ability, or missing steady state. 93 patients (93 %) completed the study.

Intervention: Two capsules twice daily of Padma 28 (380 mg) (n = 50) or placebo (n = 50) for a duration of 16 weeks.

Results: Patients receiving Padma 28 exhibited on standardized ergometry an increase of the maximum walking distance from 87.5 m (CI 78.8 – 96.2) to 187.7 m (CI 167.6 – 207.8) ($p < 0.001$). The patients receiving placebo showed a non significant increase of 12.5 m. The increase in walking distance of the group receiving Padma 28 as compared to placebo was highly significant after 12 ($p < 0.01$) and 16 weeks ($p < 0.001$).

Conclusions: Padma 28 shows clinically relevant effectiveness in peripheral arterial occlusive disease of the lower extremities, Fontaine II, with intermittent claudication.

Gib

der Grippe .

keine Chance

Virubact

doppelt wirksam durch Echinacea und Thuja

»d

Anwendungsgebiete: Abwehrsteigernd bei W

Grippe und Erkältungskrankheiten, bei ent-

zündlichen und eitrigen Haut- und Schleimhauterkrankungen

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 20 mg Echinacea

und 10 mg Thuja.

Darreichungsform und Packungsgröße: Packung mit (N2)

DM 9,68. Apothekenpflichtig

Natürlich heilen sie mit Pflanzen

i

medisculab Arzneimittel GmbH ■ Schorndorfer Straße 32

70734 Fellbach ■ Tel.: (0711) 5 75 32-02 ■ Fax: 575 32-99

7/8

Ja ■ Virubact® interessiert mich sehr. Bitte schicken Sie mir kostenlos:

Q Farbprospekt „Phytologische Infektabwehr“

Q Ärztemuster Virubact nach § 47(3) AMG 76

Name

Fachrichtung

Straße

PLZ/Ort

19

1. Einleitung

Die Claudicatio intermittens bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) der unteren Extremitäten im Stadium II nach Fontaine äußert sich in der Regel - aufgrund einer inadäquaten Durchblutung der aktivierten Gehmuskulatur – durch das Auftreten heftiger ischämischer Muskelschmerzen im Bereich der Wade, die nach einer schmerzfreien Gehstrecke auftreten und den Patienten nach einiger Zeit zum Anhalten zwingen. In Ruhe, vorzugsweise bei stehender Position, erholt sich die Muskulatur von der Ischämie und der Patient kann bis zum nächsten Ischämieschmerz erneut eine bestimmte Wegstrecke zurücklegen. Die Prävalenz der Claudicatio

intermittens wurde von Hughson et al. (1978) bei einer Population im Alter zwischen 45 und 69 Jahren mit ca. 2% bei Männern und 1% bei Frauen quantifiziert[9].

Therapeutisch stehen die Ausschaltung vaskulärer Risikofaktoren (v.a. Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypertension) und ein kontrolliertes Gehtraining im Vordergrund, gefolgt von der medikamentösen Therapie mit vasoaktiven und thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen, der Fibrinolyse, der Angioplastie und schliesslich der gefässchirurgischen Intervention [2,5,9,12,15,25].

Das tibetanische Kräuterpräparat Padma 28 beruht auf einer tradierten lamaistischen Rezeptur [1,13] und enthält eine Kombination von 20 verschiedenen Kräutern (Tab. 1). Seit mehr als 15 Jahren wird es vor allem in der Schweiz zur Therapie der PAVK eingesetzt

Tabelle 1. Zusammensetzung von Padma 28

0.02

0.025

0.015

0.005

0.02

0.03

0.012

0.04

0.02

0.01

0.006

0.04

0.015

0.035

0.03

0.015

0.015

0.015

0.03

0.01

0.001

0.01

Aegle sepiar. fruct. Amomi medic, fruct. Aquilegiae viridi fol. Calendulae flos. Camphorajap.

Cardamomi fruct. Caryophylli fruct. Costus amarus rad. Gips

Hedychii rhiz. Lactucasat. fol. Lichen island Liquiritiae rad. Melia tousend fruct. Myrobalani

fruct. Plantaginis lane, herba Polygoni herba avicul. Potentillae herba aureae Santali rubr. lign.

Sida cordifolia rad. Tuber aconiti Valerianae rad.

[10,11]. Seine Evaluation unter kontrollierten klinischen Bedingungen in früher publizierten Doppelblindstudien zeigte vielversprechende Resultate [7,10,20,21,23,24].

Aufbauend auf dem Protokoll der in unserem Institut von Samochowiec et al. (1985/7)

durchgeführten Studie [20,21] führten wir im Rahmen der Dissertation des Erstautors (H.S.) eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studie zur Wirksamkeit von Padma 28 bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremität im Stadium II nach Fontaine mit Claudicatio intermittens durch.

2. Patienten und Methodik

2.1. Patienten

Von rund 500 untersuchten Patienten wurden aufgrund der vordefinierten Selektionskriterien 100 Patienten zwischen 35 und 65 Jahren mit der bereits vorbestehenden Diagnose einer Claudicatio intermittens in die Studie aufgenommen. Ca. die Hälfte der 100 Patienten erhielt vor Studieneintritt zur Sicherung der klinischen Diagnose eine konventionelle Angiographie; ebenfalls bei ungefähr 50% wurde konfirmativ eine Ultraschall-Doppler-Druckmessung durchgeführt. Bei rund 70% der Patienten lag das der Claudicatio intermittens zu-grundeliegende Strombahnhindernis femorodistal, bei ca. 20% iliakofemoral und bei den restlichen rund 10% iliakal.

Die Patienten wurden im Rahmen der sekundären und tertiären Versorgung in den Abteilungen für Diabetologie, Kardiologie und Angiologie des Vereinigten Bezirkskrankenhauses Marie Curie Skłodowska in Szczecin und in der klinischen Abteilung für Berufskrankheiten der Medizinischen Akademie der Universität Szczecin rekrutiert.

Alle Patienten wurden angewiesen, bisher eingenommene vasoaktive Substanzen abzusetzen und allfällige andere Begleitmedikationen, den Lebensstil und die Ernährung während des gesamten Verlaufs der Studie unverändert beizubehalten.

Die Selektion der Patienten fand nach folgenden Kriterien statt:

Einschlusskriterien

Jeder untersuchte Patient, der alle folgenden Kriterien erfüllte, wurde in die Studie aufgenommen: 1. Schriftliches Einverständnis des Patienten, an der Studie teilzunehmen

20

Smulski/Wójcicki

Plazebokontrollierte Doppelblindstudie

Vorbestehende dokumentierte Diagnose einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremität im Stadium Fontaine II mit Claudicatio intermittens

Positive, für Claudicatio intermittens typische Anamnese mit grob konstanter, wiederholbarer Gehstrecke bis zum ischämischen Wadenmuskelschmerz

4

Positiver klinischer Status mit fehlenden oder abgeschwächten Fusspulsen

Maximale Gehstrecke bei standardisierter Messung auf dem Laufband nicht über 250 m Dauer der Krankheit mindestens 6 Monate Voraussichtlich gute Compliance und Verfügbarkeit für den Follow-up

Kriterien zum Studienabbruch

Beim Auftreten einer der folgenden Punkte wurde für den betroffenen Patienten die Studie abgebrochen und der Grund dafür registriert:

Verschlechterung der PAVK mit Auftreten der Stadien III oder IV

Interkurrente schwerere Erkrankungen

Veränderung des Lebensstils, insbesondere Aufnahme von Gehtraining

Veränderung der medikamentösen Behandlung von Begleiterkrankungen

Unverträglichkeit der verabreichten Medikation

Schlechte Compliance

Nichterscheinen bei den Follow-up-Untersuchungen

Ausschlusskriterien

Beim Auftreten einer der folgenden Punkte wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen:

PAVK in einem anderen Stadium als Fontaine II

Konkomitierende schwerere oder eventuell die Geh-fähigkeit einschränkende Krankheiten, wie schwere venöse Insuffizienz, Anämie, Herzinfarkt innerhalb der letzten 8 Monate, Herzinsuffizienz, schwere Arthralgien etc.

Mangelndes Steady state der PAVK II

2.2. Medikation

Verum und Plazebo wurden in Form von Kapseln ab-gegeben, die bezüglich Aussehen, Geschmack und Ver-packung identisch waren. Die Kapseln enthielten entwe-der 380 mg Padma 28 oder 400 mg Lactose. Sowohl Verum als auch Plazebo wurden durch den Hersteller (Padma AG, Zurich) produziert, in Grosspackungen an-geliefert und von unserem Institut in Packungen zu je 100 Kapseln verpackt. Die Dosierung betrug 2mal 2 Kapseln pro Tag. An der Baseline-Untersuchung und an

$p < 0.001$

200 180 | 160

140 Γ

$\alpha >$

jt

« 120

Vi .c $\alpha >$ ü 100

| 80 -I,

1

60

40 -20

0

0

$p < 0.001$

-I

4 8 12

Studiendauer ab Baseline in Wochen

16

*' $p < 0.001$

-■ Padma 28

■-□- Plazebo

Abb. 1. Hauptzielgrösse: Maximale Gehstrecke in m. Die mit * bezeichneten p-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit den Werten bei Baseline innerhalb der Padma-28-Gruppe; die mit ** bezeichneten p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Gehstreckenverlängerung der Padma-Gruppe mit derjenigen der Plazebo-Gruppe.

21

den 3 folgenden Follow-up-Untersuchungen wurde je 2 Packungen mit 100 Kapseln des Verums oder des Plazebos durch den untersuchenden Arzt (der Erstautor, H.S.) abgegeben.

23. Randomisation und Verblindung

Der Randomisationsplan wurde nach der Permutationenliste von Rumke und de Jong [14] durch den Studienleiter (der Zweitautor, J.W.) vor Studienbeginn erstellt und bis zum Ende der Datenerhebung geheimgehalten. Er codierte die verschlossenen Packungen und händigte sie – ohne Kontakt zu den an der Studie teilnehmenden Patienten – dem untersuchenden und behandelnden Arzt (H.S.) aus. Er gewährte niemandem – insbesondere nicht den Patienten und dem untersuchenden und behandelnden Arzt – Einsicht in den Randomisationsplan. Es wurde darauf geachtet, dass die an der Studie teilnehmenden Patienten keinen Kontakt zueinander hatten.

2.4. Evaluationen

Alle Untersuchungen wurden durch den Erstautoren (H.S.) durchgeführt.

Allgemeine Untersuchung

Bei Eintritt und bei jeder Follow-up-Untersuchung wurden bei allen Patienten eine detaillierte Anamnese und ein vollständiger Allgemeinzustand erhoben (inkl. Pulsstatus, Arterienauskultation und konventionellem Oberarmblutdruck).

Laboruntersuchungen

Folgende Werte wurden bei der Eintritts- und bei der letzten Follow-up-Untersuchung bestimmt: Weisses und rotes Blutbild (inkl. Thrombozytenzahl), Thrombozytenaggregation [8], Hämoglobin, Hämatokrit, Gesamteiweiß, Cholesterin, Triglyceride, VLDL, LDL, HDL, Glucose, Harnstoff, Bilirubin, Kreatinin, Natrium, Kalium, Chlorid, alkalische Phosphatase, GOT, GPT und γ -GT.

Röntgen und EKG

Bei der Eintrittsuntersuchung wurde eine p.a.-Thoraxradiographie und ein Ruhe-EKG gemacht. Gehstreckemessung Die Gehstrecke wurde bei Eintritt und allen Follow-up-Untersuchungen standardisiert auf einem Laufband (Laufergotest Jaeger Junior LE) bei 13° Steigung und einer Geschwindigkeit von 3,2 km/h evaluiert. Die Patienten ruhten sich jeweils für 30 Minuten vor jeder

Messung aus. Gemessen wurde die maximale Gehstrecke, d.h., die Patienten gingen nach Auftreten der ersten Schmerzen noch so lange weiter, bis sie durch die Intensität der Schmerzen zum Anhalten gezwungen wurden [3,6].

Subjektive Beurteilung

Die subjektive Beurteilung wurde nach 16 Wochen Behandlung durch die Patienten nach folgendem Schema beurteilt: sehr gut/gut/mässig I keine Veränderung I Verschlimmerung.

Verträglichkeit

Unerwünschte Wirkungen wurden bei jeder Follow-up-Untersuchung erfragt und registriert. Zudem wurde auf eventuelle Veränderungen der Laborwerte geachtet (s.o.).

Drop-outs

Jeder Drop-out wurde nach Art und möglichem Zusammenhang mit der Medikation registriert.

2.5. Erfolgsbeurteilung

Alle Zielgrößen der Studie wurden vor Studienbeginn bestimmt.

Hauptzielgröße war die Verlängerung der standardisiert gemessenen maximalen Gehstrecke (siehe 2.4.); alternativ dazu teilten wir nach vordefinierten Relevanzkriterien die Patienten aufgrund der Verlängerung ihrer maximalen Gehstrecke in die drei Kategorien (1) klinisch relevant verbessert (Verbesserung > 50 %), (2) klinisch irrelevant verbessert (Verbesserung 11 – 50 %) und (3) nicht verbessert (Verbesserung < 11 %) ein [16].

Nebenzielgröße war die subjektive Beurteilung durch die Patienten am Ende der 16wöchigen Behandlung; im Sinne eines Screenings bezüglich möglicher Wirkmechanismen haben wir

zusätzlich den Oberarmblutdruck, die Blutfette (Totallipide, Cholesterin, Triglyceride, LDL) und die Thrombozytenaggregation evaluiert.

2.6. Statistische Auswertung

Die Verteilung folgender Eigenschaften auf Verum-bzw. Plazebogruppe wurde mittels χ^2 -Test ermittelt: Geschlecht, Alter, chirurgische und medikamentöse Vorbehandlung, Begleitmedikation, Begleiterkrankungen, Risikofaktoren (Diabetes, Rauchen, Hypertension, Hyperlipidämie) und initiale Gehstrecke.

Die Zielgrößen wurden mit dem Kolmogoroff-Smirnoff-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft

22

Smulski/Wójcicki

Plazebokontrollierte Doppelblindstudie

[26]. Da sie sich statistisch als normalverteilt erwiesen, wurden die Ausgangs- und Folgewerte der Zielgrößen innerhalb der einzelnen Vergleichsgruppen mittels Zwei-Stichproben-t-Test für paarige Stichproben (student's-t-test) verglichen [26].

Die Varianzen der Gehstreckenverlängerung der bei-den Vergleichsgruppen wurden mit dem F-Test verglichen [26]. Die Varianzen für die Gehstreckenverlängerung nach 12 Wochen erwiesen sich bei einer Signifikanzgrenze auf dem 5%-Niveau statistisch als nicht verschieden; die Varianzen für die Gehstreckenverlängerung nach 16 Wochen waren jedoch auf dem 5%-Niveau verschieden. Da die Gehstreckenverlängerung zwischen den beiden Gruppen mit dem Zwei-Stichproben-t-Test für unverbundene Stichproben (student 's-t-test) geprüft wurde, muss deshalb der p-Wert für die Gehstreckenverlängerung nach 16 Wochen als genähert betrachtet werden [26], was nach Pocock (1983) bei der Gesamtzahl von 93 Patienten und der Normalverteilung der Zielgrößen jedoch zulässig ist [17]. Die Signifikanzgrenze wurde bei alien Tests auf dem 5%-Niveau festgelegt (zweiseitiger Test).

gemeinstatus durchgeführt und die maximale Gehstrecke als Hauptzielgröße gemessen.

Laborunter-suchungen wurden nur in der letzten Folgeuntersuchung gemacht. In der 1. bis 3. Folgeuntersuchung erhielten die Patienten jeweils 2 Packungen der Medikation (Verum oder Plazebo).

3. Resultate

3.1. Verteilung auf die Vergleichsgruppen

Die Verteilung der Eigenschaften Geschlecht, Alter, chirurgische oder medikamentöse Vorbehandlung, Begleitmedikation, Begleiterkrankungen , Risikofakto-ren (Diabetes, Rauchen, Hypertension, Hyperlipidämie) und initiale Gehstrecke sind statistisch zufällig auf die Vergleichsgruppen verteilt (Tab. 2).

3.2. Drop outs

Insgesamt beendeten 7 Personen die Studie nicht. 6 drop outs entfielen auf die Plazebo-Gruppe; alle 6 Personen brachen die Studie wegen Verschlechterung

2.7. Studienablauf

Die Datenerhebung fand auf ambulanter Basis im Vereinigten Bezirkskrankenhaus Marie Curie Skłodowska in Szczecin von Mai 1984 bis Juni 1989 statt. Dabei wurde durchwegs folgendes Prozedere durchgeführt:

Eintrittsuntersuchung

In der Eintrittsuntersuchung wurden die Patienten de-finitiv in die Studie aufgenommen.

Wash-out-Periode

Bisher eingenommene vasoaktive Substanzen wurden mit Eintritt in die Studie abgesetzt und in einer 2wöchigen Vorperiode "ausgewaschen".

Baseline-Untersuchung und Abgabe der Medikation Bei der Baseline-Untersuchung, 2 Wochen nach Eintritt, wurden sämtliche Zielgrößen bestimmt, und nochmals eine allgemeine und eine angiologische Untersuchung durchgeführt. Die ersten 2 Packungen der Medikation (Verum oder Plazebo) wurden abgegeben.

Therapiephase Die Therapiephase dauerte 16 Wochen.

Follow-up-Untersuchungen

4, 8, 12 und 16 Wochen nach der Baseline-Untersuchung wurde eine Folgeuntersuchung gemacht. Dabei wurden jedesmal eine Anamnese und ein All-

Tabelle 2. Charakterisierung der Vergleichsgruppen bei Studieneintritt

23

80

Verlängerung der maximalen Gehstrecke

70

60

i] Padma 28 U Plazebo

50

\$ 40

I

30

73 % (n = 36)

80 % (n = 35)

2 20

10

20 % (n = 10)

20 % (n = 9)

klinisch relevant

klinisch irrelevant

nicht verbessert

Abb. 2. Hauptzielgröße: Maximale Gehstrecke – alternativer Approach nach vordefinierten Relevanzkriterien: klinisch relevant verbessert – Verbesserung > 50 %; klinisch irrelevant verbessert – Verbesserung 11 – 50 %; nicht verbessert – Verbesserung < 11 %.

des Allgemeinzustandes ab, was sie mit der Medikation in Verbindung brachten, ohne eine Verbesserung der maximalen Gehstrecke erlangt zu haben. 1 drop out entfiel auf die Verum-Gruppe; er brach die Studie nach 8 Wochen Therapiedauer aufgrund der Neudiagnose eines Blasenkarzinoms ab.

33. Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Es wurden in der Padma-28-Gruppe keine Nebenwirkungen beobachtet.

3.4. Hauptzielgröße: Verlängerung der maximalen Gehstrecke

Tab. 3 und Abb. 1 zeigen die Veränderung der mittleren maximalen Gehstrecke bis zum schmerzbedingten

Stop. In der Padma-28-Gruppe hat die mittlere Gehstrecke von 87.5 m (95%-Konfidenzintervall, CI 78.8 -96.2 m) bei Baseline um eine Differenz von 100.2 m auf 187.7 m (CI 167.6 – 207.8 m) nach 16 Wochen statistisch hochsignifikant zugenommen ($p < 0.001$). In der Placebogruppe nahm die Gehstrecke lediglich um 12.5 m zu, was statistisch nicht signifikant ist. Der Unterschied bezüglich Gehstreckenverlängerungen zwischen den beiden Gruppen ist sowohl nach 12 ($p < 0.01$) als auch nach 16 Wochen ($p < 0.001$) Behandlungsdauer statistisch hochsignifikant. Abb. 2 zeigt, dass nach unseren arbiträren Kriterien 36 von total 49 Patienten der Padma-28-Gruppe, aber kein einziger der Placebo-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung der maximalen Gehstrecke aufwies.

Tabelle 3. Hauptzielgrösse: Maximale Gehstrecke auf dem Laufband, ge-messen bei Baseline und bei den Follow-up-Untersuchungen (nach 4, 8, 12 und 16 Wochen). Mittlere Distanz (M) und Standardabweichung (SD) in m. Die Signifikanzwerte beziehen sich auf einen Vergleich mit den Mittelwerten bei Baseline innerhalb der Padma-28-Gruppe: *** $p < 0.001$.

Tabelle 4. Nebenzielgrösse: Subjektive Beurteilung durch die Patienten (nach 16 Wochen Behandlung). Zahl der Patienten (n) und prozentualer Anteil (%).

24

Smulski/Wójcicki

Placebokontrollierte Doppelblindstudie

Tabelle 5. Zusätzliche Nebenzielgrössen: Oberarmblutdruck, Totallipide, Cholesterol, Triglyceride, LDL und Thrombozytenaggregationsschwelle. Mittelwert (M) und Standardabweichungen (SD). Signifikanzwerte beziehen sich auf einen Vergleich mit den Mittelwerten bei Baseline innerhalb derselben Vergleichsgruppe. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

3.5. Nebenzielgrösse: Subjektive Beurteilung durch die Patienten

Tab. 4 zeigt, dass insgesamt 40 (82%) von total 49 Patienten der Padma-28-Gruppe die Wirkung von Padma 28 als gut oder sehr gut eingestuft haben, währenddem in der Placebo-Gruppe nur gerade 7(16%) von total 44 Patienten zu dieser Bewertung gelangten.

3.6. Zusätzliche Nebenzielgrössen

In Tab. 5 sind alle zusätzlichen Nebenzielgrössen zu-sammengefasst. Sie alle zeigen für die Padma-28-Gruppe eine signifikante Verbesserung; allerdings scheint das Sinken der Blutdruckwerte auf einer Placebowirkung oder auf der Gewöhnung an die experimentelle Situation zu beruhen, da systolischer und diastolischer Wert auch in der Placebogruppe signifikant abgenommen haben.

4. Diskussion

4.1. Mögliche Wirkmechanismen

Dem tibetanischen Kräuterpräparat Padma 28 werden blutlipidsenkende und thrombozytenaggregations-hemmende Mechanismen ebenso zugeschrieben, wie Wirkungen als Antioxidans [4,18,19,20,22,27,28,29]; hinzu kommen Beschreibungen von anti-atherosklerotischen Effekten und von Wirkungen auf das Immun-system [4,27,28]. In vorliegender Studie (zusätzliche Nebenzielgrössen) haben wir in der Padma-28-Gruppe eine statistisch signifikante Senkung von Triglyceriden, Cholesterol und LDL und eine ebenfalls statistisch signifikante Hemmung der Thrombozytenaggregation beobachtet. Inwiefern die verschiedenen hier aufgeführten Mechanismen eine Rolle bei der Wirksamkeit von

Padma 28 bei der Claudicatio intermittens spielen, ist im Moment noch unklar. Es ist aber zu vermuten, dass die Wirkung nicht auf einen Einzeleffekt einer bestimmten Leitsubstanz zurückzuführen ist, sondern auf die additive und eventuell synergetische Wirkung verschiedener Effekte.

Phytotherapeutika

in der Praxis -

Grenzen und Möglichkeiten

Haben Sie Interesse, arzneipflanzliche

Heilmittel, Phytotherapeutika,

in Ihrer Praxis einzusetzen und uns

hierüber zu berichten?

Dann laden wir Sie herzlich ein, uns über

untenstehenden Talon zu kontaktieren.

|| Ja, ich würde gerne Phytotherapeutika ausprobieren.

Name/Vorname:

Adresse:

PLZ/Ort: Telefon: _

Talon senden an: Bioforce AG

Abteilung Medizin Postfach 76 CH-9325 Roggwil

25

4.2. Vergleich mit anderen Studien und Schlussfolgerung

Die Daten der hier vorliegenden Studie stehen bezüglich mittlerer Gehstreckenverlängerung durch Padma 28 in Übereinstimmung mit den Resultaten der Doppel-blindstudien von Hürimann (1978), Schröder et al. (1984/5), Samochowiec et al. (1985/7) und Drabaek et al. (1993), die alle eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung der maximalen Gehstrecke unter Padma 28 aufzeigten [7,10,20,21,23,24]. Im Gegensatz zu den Arbeiten von Schröder et al, Samochowiec et al. und Drabaek et al. zeigten sich aber in unserer Studie überraschenderweise die relevanten Gehstreckenverlängerungen vorwiegend gegen Ende der 12wöchigen Behandlungsdauer – wir können nicht erklären, worauf dies beruht.

Im Gegensatz zur Studie von Schröder et al, aber in Übereinstimmung mit den anderen oben zitierten Arbeiten, war die Gehstreckenveränderung in der Placebo-gruppe minimal. Auch deshalb erscheint es unwahrscheinlich, dass die Gehstreckenverlängerung in der Padma-28-Gruppe etwa mit einem mangelnden steady state, mit zusätzlichem körperlichem Training oder einer

Placebowirkung zusammenhängen könnte. Insgesamt zeigt die mittlere Gehstreckenverlängerung unter Padma 28 um mehr als 100 % in unserer unter streng doppel-blinden Bedingungen geführten Studie eine klinisch relevante und statistisch hochsignifikante Wirksamkeit von Padma 28 bei der peripheren arteriellen Verschluss-krankheit der unteren Extremitäten im Stadium II nach Fontaine mit Claudicatio intermittens, die durch die Resultate aller oben zitierten kontrollierten Studien bestätigt wird.

Kontaktadresse

Dr.med. H.S. Smulski

Abteilung für Innere Medizin

Bezirkskrankenhaus Szczecin

Sokolowskistr. 1

70-811 Szczecin – Zdunowo

Polen

Literatur

- Badmajew P Jr, Badmajew V Jr, Park L: Healing Herbs. Berkeley, Red Lotus Press, 1982.
- Blombery PA: Intermittent claudication. An update of management. *Drugs* 1987;34:404-410.
- Bollinger A: Funktionelle Angiologie. Stuttgart, Thieme, 1979.
- Brzosko WJ: Laboratory and clinical studies on Padma 28. *Immunol Pol* 1983;8:216.
- Cossman JD: Intermittent claudication: Not so benign. *Am Heart J* 1986;5:1127-1128.
- Colt JD: A reproducible treadmill test for intermittent claudication. *Angiology* 1971;22:375-379.
- Drabaek H, Mehlsen J, Himmelstrup H, Winther K: A botanical compound, Padma 28, increases walking distance in stable intermittent claudication. *Angiology* 1993;44:(accepted for publication).
- Holdrinet A: A simple test for measuring platelet aggregation. *Thromb Diath Haemorrh* 1969;22:174-191.
- Hughson WG, Mann JE, Garrod A: Intermittent claudication: Prevalence and risk factors. *Br Med J* 1978;i:1379-1381.
- Hürlimann F: Eine lamaistische Rezeptformel zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschluss-krankheit. *Schweiz Rundsch Med* 1978;67: 1407-1409.
- Hürlimann F: Behandlung peripherer Durchblutungs-störungen mit Padma 28 – Erfahrungen über 15 Jahre. *Schweiz Z Ganzheitsmed* 1992;(suppl 1):20-21.
- Koenig FK: Acraldagnosis and possibilities of conservative treatment of chronic obstructive vascular diseases. *Angiology* 1983;34:484-490.
- Kowalewski K: Vladimir Badmajeff, Tibetan doctor in Europe. *J Res Ind Med* 1973;8:101-110.
- Lawrence DL, Bacharach AL (eds): Evaluation of Drug Activities. *Pharmacometrics*. London, Academic Press, 1964, vol 1.
- Maas U, Cachovan M, Alexander K: Einfluss eines kontrollierten Intervalltrainings auf die Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens. *Vasa* 1982; 11:91-96.
- Müller-Bühl V, Diehm C, Krais T, Zimmermann R, Mörl H, Eckstein HH: Clinical effects of intravenous iloprost in patients with intermittent claudication. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:127-131.
- Pocock SJ: Clinical Trials – A Practical Approach. Chichester, Wiley, 1983.
- Samochowiec L: Theoretische und chemisch-pharmakodynamische Untersuchungen von Padma 28. *Polbiopharm Rep* 1983;20:3-34.
- Samochowiec L, Janiec W, Wójcicki J: Influence of Padma 28 on the oxidation of palmitic acid-1-14C to 14C02. *Polbiopharm Rep* 1985;21:41-49.
- Samochowiec L, Wójcicki J, Kósmider K, Dadej R, Smulski H: Wirksamkeitsprüfung von Padma 28 bei der Behandlung von Patienten mit chronischen arteriellen Durchblutungsstörungen. *Polbiopharm Rep* 1985;21:3-40.
- Samochowiec L, Wójcicki H, Kósmider H, Dadej R, Smulski H: Wirksamkeitsprüfung von Padma 28 bei der Behandlung von Patienten mit chronischen arteriellen Durchblutungsstörungen. *Herba Polonica* 1987; 33:49-61 (Neufassung von [20]).
- Samochowiec L, Wójcicki J: Effect of Padma 28 on lipid endoperoxides formation. *Herba Polonica* 1987;33:219-222.

Schräder R: Wirksamkeit von Padma 28 auf die Claudicatio intermittens bei chronisch peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Kontrollierte Doppel-blindstudie. Inauguraldiss; Med. Fakultät Univ. Bern, 1984.

Schräder R, Nachbur B, Mahler F: Die Wirkung des tibetischen Kräuterpräparates Padma 28 auf die Claudicatio intermittens. Schweiz Med Wochenschr 1985;115:752-756 (Publikation von [23]).

Trübestein G: Diagnose und Therapie arterieller Durchblutungsstörungen; in Saletu B (Hrsg): Zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen. München, VAW, 1986.

Werner J: Medizinische Statistik. München, Urban & Schwarzenberg, 1984.

Wójcicki J, Samochowiec L, Dolata C: Treatment of angina pectoris with Padma 28.

Polbiopharm Rep 1983;20.

Wójcicki J, Samochowiec L, Ceglecka M, Juzyszyn Z, Tustanowski S, Kadubowska D, Juzwiak S: Effect of Padma 28 on experimental hyperlipidaemia and atherosclerosis induced by high-fat diet in rabbits. PhytotherRes 1988;2:119-123.

Wójcicki J, Gonet B, Samochowiec L, Juzwiak S: Effect of Padma 28 on ascorbate system in rats receiving a high-fat diet. Phytother Res 1989;3:54-56.

26

Smulski/Wójcicki

Plazebokontrollierte Doppelblindstudie