Der Effekt einer tibetischen Kräutermischung (Padma 28) auf die Gehstrecke bei stabiler Claudicatio intermittens

J.		Mehlsen
H.		Drabæk
J.R.		Petersen
K.		Winther

Abteilung für Klinische Physiologie, Abteilung für Klinische Chemie, Krankenhaus Frederiksberg, Dänemark

Schlüsselwörter

Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Claudicatio intermittens
konservative Behandlung
pflanzliche Arzneimittel
Padma 28

Zusammenfassung

Fragestellung: Bewertung möglicher günstiger Effekte des Kräuterpräparates Padma 28 auf die Gehstrecke bei Patienten mit stabiler Claudicatio intermittens. **Studiendesign:** Randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie des wirksamen Kräuterpräparates und einer Placebobehandlung. **Patienten:** Sechshundachtzig Patienten wurden in der Reihenfolge, in der sie unsere Klinik wegen Claudicatio intermittens auf ambulanter Basis aufsuchten, einem Screening unterzogen. Vierzig dieser Patienten entsprachen den Kriterien des Studienprotokolls. Diese Patienten wiesen ein Medianalter von 67 Jahren auf, litten im Median seit 5 Jahren an Claudicatio intermittens, und bei Aufnahme in die Studie war ihr Zustand klinisch stabil. Sechshunddreissig Patienten nahmen dem Protokoll entsprechend bis zum Ende der Studie teil. **Intervention:** Die Gruppe, die randomisiert der wirksamen Behandlung zugewiesen wurde, erhielt 2mal täglich 2 Kapseln zu 340 mg mit dem getrockneten Kräuterpräparat (Padma 28). Die andere Gruppe erhielt Placebokapseln. Die Behandlung wurde 4 Monate lang durchgeführt. **Hauptzielgrösse:** Hauptzielgrösse war die Änderung der maximalen Gehstrecke auf einem Laufband. Die schmerzfreie Gehstrecke wurde ebenso gemessen wie der systemische und periphere systolische Blutdruck. Der Quotient des systolischen Blutdrucks von Knöchel zu Oberarm wurde errechnet. Messungen wurden vor der Behandlung und einmal monatlich während der Behandlung durchgeführt. **Resultate:** Die Patienten mit Verumbehandlung erreichten im Vergleich zu der Placebogruppe eine signifikante Verlängerung sowohl der schmerzfreien als auch der maximalen Gehstrecke. Nach einem Monat Verumbehandlung verlängerte sich bei den Patienten dieser Gruppe die maximale Gehstrecke signifikant von 115 m (72–218 m) auf 227 m (73–1000 m; $p < 0,001$), wobei diese Verlängerung zu Studienende anhielt. In der Placebogruppe trat keinerlei signifikante Änderung der maximalen Gehstrecke ein. Weder bei der Verum- noch bei der Placebobehandlung konnten wir signifikante Änderungen des Quotienten des systolischen Blutdrucks nachweisen. **Schlussfolgerung:** Eine 4monatige Behandlung mit dem Kräuterpräparat Padma 28 führt bei Patienten mit bereits lange bestehender, stabiler Claudicatio intermittens zu einer signifikanten Verlängerung der Gehstrecke.

Dr. Jesper Mehlsen, Department of Clinical Physiology, Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg (Dänemark)

Key Words

Peripheral vascular disease Intermittent claudication
conservative treatment
herbal medicine Padma 28

Summary

The Effect of a Tibetan Herbal Mixture (Padma 28) on Walking Distance in Stable Intermittent Claudication

Objective: To study if a herbal mixture – Padma 28 – had beneficial effects on the walking distance in patients with stable intermittent claudication.

Design: Randomized, double-blinded study comparing active herbal mixture to placebo treatment.

Patients: Eighty-six consecutive patients attending our clinic for intermittent claudication on an outpatient basis were screened and forty patients met the criteria of the study protocol. These patients had a median age of 67 years and a median duration of intermittent claudication of 5 years and were in a clinically stable condition at inclusion. Thirty-six patients completed the study according to the protocol.

Intervention: The group randomized to active treatment received 2 capsules twice a day containing 340 mg of a dried herbal mixture (Padma 28). The other group received placebo capsules. Treatment was given for 4 months.

Main Outcome Measure: The study was designed to reveal as a main outcome measure the changes in the maximum walking distance on a treadmill. The pain-free walking distance was also measured as were the systemic and peripheral systolic blood pressures. The ankle pressure index (ankle systolic pressure/arm systolic pressure) was calculated. Measurements were performed before each treatment and each month during treatment.

Results: The patients on active treatment attained significant increments in pain-free as well as in maximum walking distance when compared to the group receiving placebo treatment. After active treatment for 1 month, the patients allocated to this group attained a significant increase in the maximum walking distance from 115 m (72–218m) to 227m (73– > 1,000m; $p < 0.001$) and this increment was retained at the termination of the study. The patient group receiving placebo treatment did not show any significant changes in the maximum walking distance. We could not demonstrate any significant changes in the ankle pressure index either during active or during placebo treatment.

Conclusion: Treatment with a herbal mixture – Padma 28 – over a period of four months significantly increases the walking distance in patients with stable intermittent claudication of long duration.

Das Auftreten von Claudicatio intermittens ist das Kenn-zeichen einer Atherosklerose in den Arterien der unteren Extremitäten. Die während des Gehens beginnenden Schmerzen resultieren aus einer inadäquaten regionalen Durchblutung, wodurch die Stoffwechselerfordernisse der aktivierten Muskulatur nicht erfüllt werden können. Die Ergebnisse von objektiven Messungen des Blutdruckes oder des Blutflusses in den Beinen und von Messungen an betroffenen Gefäßen durch bildgebende Verfahren stehen nicht in direkter Korrelation mit der Schwere der Symptome beim Gehen [1]. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass diese Techniken eine Umverteilung des Blutflusses zu den belasteten Muskeln nicht darstellen können [2]. Die Claudicatio intermittens wird mit Änderungen des Enzymgehaltes der Beinmuskulatur in Verbindung gebracht [3], jedoch sind diese Veränderungen aber eher als Ergebnis als als verursachender Faktor des Krankheitsprozesses zu betrachten, da ähnliche Veränderungen auch bei anderen Erkrankungen beobachtet werden können, die durch eine ungenügende Sauerstoffzufuhr charakterisiert sind [4].

Die Häufigkeit der Claudicatio intermittens bei einer unselektierten Population im Alter zwischen 45 und 69 Jahren beträgt bei Frauen etwa 1% und 2% bei Männern [5]. Obgleich die Claudicatio intermittens nur mit einem geringen Risiko einer Progression zu kritischer Ischämie oder Amputation verbunden ist, stellen die durch die Erkrankung bedingten physischen und

sozialen Einschränkungen für die Patienten häufig ein schweres und unterschätztes Problem dar [6]. Verzicht auf Rauchen [7] und systematische tägliche Gehübungen [8,9] sind Teil der konservativen Behandlung, sie werden aber oft durch

241

eine mangelnde Patienten-Compliance behindert. Mehrere Jahre hindurch war die rekonstruktive Gefäßchirurgie Bestandteil der Behandlung von Patienten mit obliterierender arterieller Verschlusskrankheiten in den Beinen. Wegen der -wenn auch geringen – perioperativen Risikofaktoren sind die chirurgischen Eingriffe jedoch weiterhin auf Patienten mit kritischer Ischämie beschränkt. Bei Patienten mit dem einzigen Symptom Claudicatio der Beine ist die konservative Therapie die Behandlung erster Wahl. Es wurden grosse Anstrengungen unternommen, Medikamente zur Linderung der Symptome der Claudicatio intermittens zu finden, und für mehrere konservative Behandlungsregime wurden günstige Effekte nachgewiesen [10–12]. Seit über 10 Jahren wird das tibetische Kräuterpräparat Padma 28 (hergestellt von Padma AG, CH-8702 Zollikon, Schweiz), insbesondere in der Schweiz vielen Patienten verabreicht und hat in Vorstudien vielversprechende Ergebnisse erbracht [13]. Ziel der vorliegenden Studie war die Beurteilung möglicher günstiger Effekte von Padma 28 bei Patienten mit bereits seit längerer Zeit bestehender, stabiler Claudicatio intermittens. Eine kurze Beschreibung der Studienergebnisse wurde bereits publiziert [14]. Zweck der vorliegenden Arbeit ist es, in Übereinstimmung mit empfohlenen Richtlinien eine genauere Darstellung zu liefern [15,16].

Patienten und Methode

Sechshundertachtzig Patienten wurden in der Reihenfolge ihres Erscheinens nach den folgenden Kriterien einem Screening unterzogen. Die klinische Diagnose der Claudicatio intermittens (CI) wurde überprüft durch: 1) ein durch Befragung bestätigter typischer CI-Verdacht, 2) klinisch stabiler Zustand seit mindestens 6 Monaten, 3) maximale Gehstrecke zwischen 50 und 300 m, gemessen auf einem Laufband mit einer Steigung zwischen 8 und 16 Grad und einer Geschwindigkeit zwischen 2,5 und 4,0 km/h, 4) in dem Bein mit CI-Symptomen ein Blutdruckverhältnis Knöchel zu Oberarm unter 0,85. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Symptomen einer chronischen Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Osteoarthritis in den unteren Extremitäten oder sonstige, die Gehstrecke einschränkende Erkrankungen. Vierzig Patienten (20 Frauen und 20 Männer) mit stabiler, peripherer Arterieninsuffizienz in den unteren Extremitäten wurden entsprechend dieser Kriterien in die Studie eingeschlossen. Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die Patienten wurden in der Abteilung für klinische Physiologie am Frederiksberg Spital, Dänemark, rekrutiert, wohin Patienten, bei denen der Verdacht auf CI besteht, von Allgemeinärzten zur Diagnose und Kontrolle überwiesen werden. Patienten mit bestätigter CI wurden anschließend mindestens 1 Jahr lang in 3monatigen Abständen mit Blutdruckmessungen in den unteren Extremitäten und Kontrollen der Gehstrecke auf einem Laufband überwacht. Bei jedem Follow-up wurden die Patienten auf die Bedeutung von Rauchgewohnheiten und Gehtraining hingewiesen, während der vorliegenden Studie war es den Patienten jedoch nicht erlaubt, die Medikation oder ihre Lebensgewohnheiten während der Studienperiode zu ändern. Der klinisch stabile Zustand wurde dadurch überprüft, dass sich zwischen den beiden letzten Untersuchungen vor Eintritt in die Studie die maximale Gehstrecke um nicht mehr als 20% geändert haben durfte.

Alle Patienten gaben nach eingehender Information ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

Design und Intervention

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Die Patienten wurden auf der Basis von Zufallszahlen (Geigy: Wissenschaftliche Tabellen) entweder der Verumbehandlung mit Padma 28^a in einer Dosis von 2mal täglich 2 Kapseln (zu je 340 mg) oder der Behandlung mit identisch aussehenden Pla-zebokapseln für die Dauer von 4 Monaten zugewiesen. Die Codierung erfolgte durch den Hersteller, und Plazebo und Verum wurden identisch abgepackt. Dem Untersuchungsteam war der Code nicht bekannt. Die mit verschiedenen Codes gekennzeichneten Kapselbehälter wurden je nach Randomisierungsergebnis den Patienten ausgehändigt. Es wurde darauf geachtet, dass die Patienten jeweils gesondert zu den Terminen erschienen. Keiner der Patienten hatte zuvor Padma 28 erhalten, so dass keiner den typischen Geruch und Geschmack des Wirkpräparates, abgefüllt in geschmacksneutralen Gelatinekapseln, kannte. Die Messungen wurden bei Einschluss in die Studie und einmal monatlich während der Studiendauer durchgeführt. Die Resultate wurden vor Entschlüsselung des Codes zur statistischen Analyse in den Computer eingegeben.

Klinische Beurteilung

Zur Beurteilung der Behandlungseffekte wurden von uns folgende Messungen durchgeführt: 1) bilateral der systolische Blutdruck an Knöchel und erster Zehe unter Verwendung der Dehnungsstreifen-Plethysmographie [17], 2) der systemische Blutdruck an beiden Oberarmen unter Verwendung der Standard-Sphygmomanometrie, 3) die Gehstrecke mittels eines Laufbandes, dessen Geschwindigkeit und Steigung individuell anhand vorheriger Tests eingestellt waren. In den nordischen Ländern gelten diese Methoden zur Messung der Gehstrecke als Standardmethode. Der Quotient Knöcheldruck zu Oberarmdruck wurde für beide unteren Extremitäten errechnet, dabei wurde der höchste, am Arm gemessene Wert des systolischen Druckes verwendet.

Die Resultate der Messungen der Gehstrecken werden angegeben als schmerzfreie Gehstrecke, definiert als die Strecke, nach der in einer der unteren Extremitäten der erste Schmerz auftritt, sowie als maximale Gehstrecke, definiert als die Strecke, bei der die Schmerzen den Patienten zum Anhalten zwingen. Wir haben zuvor gezeigt, dass die maximale Gehstrecke eine zuverlässige Messgrösse ist, mit einem Variations-

Zusammensetzung: Aegle fructus 20 mg, Amomi fructus 25 mg, Aquilegiae herba 15 mg, Calcii sulfas 20 mg, Calendulae flos 5 mg, Dextrocamphora 4 mg, Cardamomi fructus 30 mg, Caryophylli flos 12 mg, Costi radix 40 mg, Heychii rhizoma 10 mg, Lactucae folium 6 mg, Lichen islandicus 40 mg, Liquiritiae radix 15 mg, Meliae fructus 35 mg, Myrobalani fructus 30 mg, Plantaginis herba 15 mg, Polygoni herba 15 mg, Potentillae herba 15 mg, Santali lignum 30 mg, Sidae herba 10 mg, Tuber aconiti 1 mg, Valerianae radix 10 mg.

242

Mehlsen/Drabaek/Petersen/Winther Effekt von Padma 28 auf die Gehstrecke bei

Claudicatio intermittens

ab. 1. Demographische Daten von 36 Patienten mit CI, die randomisiert entweder einer 4monatigen Behandlung mit 2 × täglich 2 Kapseln Padma 28 zu 340 mg oder identisch aussehenden Plazebokapseln zugewiesen wurden³

Verumbehandlung

Plazebobehandlung

1 Alter der Patienten und Dauer der Symptome sind als Medianwerte angegeben; Wertebereich in Klammern.

koeffizienten von 11% [18]. Alle Messungen wurden von denselben beiden Krankenschwestern durchgeführt, die die Randomisierung nicht kannten. Die Messungen wurden bei normaler Zimmertemperatur und jeweils zur selben Tageszeit durchgeführt. Der Blutdruck wurde nur bei Einschluss in die Studie und nach 4 Behandlungsmonaten gemessen. Bei jeder Folgeuntersuchung wurden die Patienten vom Arzt nach dem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen befragt, die möglicherweise mit der durchgeführten Behandlung als Nebenwirkung zusammenhängen konnten.

Datenanalyse

Die Blutdruckwerte und der abgeleitete Quotient wurden mit paarigen und nichtpaarigen Rangsummentests verglichen. Der statistische Vergleich der Gehstrecken wurde mit einer nicht parametrischen zweifaktoriellen Varianzanalyse durchgeführt [18]. Auf folgende Variationsquellen wurde getestet: Behandlungsart, Zeit und Behandlungsart zu Zeit. Die Varianzanalyse erfasst also sowohl Veränderungen zwischen den Gruppen (Behandlung) als auch innerhalb der Gruppe (Zeit). Dieser Analysetyp wurde verwendet, um multiples Testen zu vermeiden. Jede Variable wird als Medianwert angegeben, der jeweilige Wertebereich steht in Klammern. Als Hauptzielgrösse der Studie galt eine Änderung der maximalen Gehstrecke auf dem Laufband. Wegen der beobachteten Standardabweichung bei der mittleren maximalen Gehstrecke von 47 m und der aktuellen Zahl von Patienten, die bis zum Ende an der Studie teilnahmen, wäre eine Änderung dieses Parameters um 55 m mit einer statistischen Sicherheit von 90% nachweisbar [19]. Die Patienten, die die Studie abbrachen, taten dies zu einem so frühen Zeitpunkt der Untersuchungen, dass auf eine Analyse auf Intention-to-treat-Basis verzichtet wurde.

Resultate

Nach der Randomisierung unterschieden sich die beiden Gruppen weder hinsichtlich Alter, Geschlecht, Rauchen, früherer gefässchirurgischer Eingriffe sowie Dauer der Symptome noch hinsichtlich der Gehstrecken (Tab. 1, 2). 4 Patienten – 2 in Untersuchung, Nr.

Abb. 1. Schmerzfreie (•) und maximale (■) Gehstrecke bei 40 Patienten mit CI. Es werden die mittleren Werte von 3 Untersuchungen vor Studieneinschluss gezeigt. Die Stabilität des Zustandes dieser Patienten ist offensichtlich.

jeder Gruppe – schieden innerhalb der ersten vier Wochen aus der Studie aus. 3 dieser Patienten hatten nicht genügend Zeit zur Teilnahme an der Studie, während der 4. Patient nicht zu den vereinbarten Terminen erschien.

Die gemessenen Daten sind in Tabelle 2 angegeben. Bei Studieneintritt unterschieden sich der systemische systolische Oberarmblutdruck und der Knöchelblutdruck zwischen den beiden Gruppen nicht. Die Blutdruckwerte und der errechnete Quotient von Oberarm- zu Knöchelblutdruck unterschieden sich hinsichtlich Behandlungsart oder Zeitpunkt nicht. Die Medianwerte der schmerzfreien und der maximalen Gehstrecken bei den 3 letzten

Untersuchungen vor Einschluss in die Studie sind in Abbildung 1 angegeben, wobei die anhaltende Stabilität dieser Parameter offensichtlich erkennbar ist. Die maximale Gehstrecke nahm bei einem Vergleich beider Gruppen unter der Verumbehandlung signifikant zu ($p < 0,02$). Sowohl die schmerzfreien ($p < 0,01$) als auch die maximalen Gehstrecken ($p < 0,001$) erhöhten sich in der Verumgruppe zunehmend. Eine Analyse der individuellen Änderungen der Gehstrecke zeigte, dass bei der Untersuchung 4 Monate nach der Randomisierung 7 von 18 Patienten unter

Verumbehandlung ihre maximale Gehstrecke zumindest verdoppelt hatten. 3 Patienten erreichten schliesslich eine Gehstrecke von über

243

Tab. 2. Medianwerte (Wertebereich in Klammern) von 36 Patienten mit Cl

SBP = Systemischer systolischer Oberarmblutdruck; ABP = Knöchelblutdruck; API = Quotient Knöcheldruck zu Oberarm-druck; PWD = schmerzfreie Gehstrecke; MWD = maximale Gehstrecke.

a Die Resultate wurden mittels nicht parametrischer zweifaktorieller Varianzanalyse getestet, und je nach Behandlungsart wurden signifikante Unterschiede bei den maximalen Gehstrecken (MWD) festgestellt ($p < 0,02$). Bei den Patienten der Verumgruppe verlängerten sich während der Studie sowohl die schmerzfreien Gehstrecken (PWD) ($p < 0,01$) als auch die maximalen Gehstrecken (MWD) ($p < 0,001$). Die Blutdruckwerte änderten sich während der Behandlung nicht.

500 m und waren bei ihren normalen Tagesaktivitäten nicht länger durch CI eingeschränkt. Einer von 18 Patienten aus der Placebogruppe verdoppelte seine maximale Gehstrecke nach Abschluss von 4 Monaten, keiner der Patienten in dieser Gruppe erreichte jedoch eine Gehstrecke von über 500 m. Keiner der Patienten meldete Nebenwirkungen während der Behandlung; die Compliance der Patienten war sehr gut bis zum Schluss der Studie.

Diskussion

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass das tibetische Kräuter-präparat Padma 28 die Gehstrecke von Patienten mit bereits lange bestehender, stabiler CI im Vergleich zu einer Placebobehandlung verlängert. Sowohl die schmerzfreien als auch die maximalen Gehstrecken erhöhten sich; während die Besse-rung bei der schmerzfreien Gehstrecke teilweise durch das statistische Phänomen der Regression auf den Mittelwert erklärt werden könnte, ist dies bei der maximalen Gehstrecke sicher nicht möglich. Im Gegensatz zu anderen Arzneimittelstudien unter diesen Bedingungen führte die Placebobehandlung zu keinen messbaren Änderungen der Gehstrecke. Ursache hier-für könnte sein, dass die Patienten sich bereits während mehr-facher vorgängiger Visiten in der Abteilung in einem gleich-bleibenden Zustand befanden und damit gleichzeitig mit den Messbedingungen vertraut wurden. Der fehlende Effekt der Placebobehandlung in unserer Studie unterstreicht, wie wichtig es ist, Patienten mit einem gesicherten stabilen Status in Studien zur Behandlung der CI einzuschliessen, wie von Taylor und Porter vorgeschlagen [20]. Das Blindverfahren könnte wegen des typischen Geruchs der Kapseln sowie Ge-schmacks des Kapselinhaltes beim Kräuterpräparat, der je-weils bei den Placebokapseln fehlt, in Frage gestellt werden [21]. Da aber weder die Patienten noch die Prüfarzte mit dem Unterschied vertraut und die Kapseln ansonsten identisch und geschmacksneutral waren, kann dieses Problem als gering betrachtet werden. Die Fortschritte bei der Gehstrecke von Patienten mit CI waren mit denen vergleichbar, die in kontrol-lierten Studien über die Effekte täglichen Muskeltrainings über 4–6 Monate festgestellt worden waren [12,13]. Die Zunahmen der Gehstrecke in unserer Studie zeigten sich innerhalb von 4 Wochen und blieben in den darauffolgenden 4 Monaten auf dem erreichten Niveau. Es ist daher unwahr-scheinlich, anzunehmen, der in der vorliegenden Studie beob-achtete Effekt könnte durch unbeabsichtigtes Körpertraining verursacht sein. Es war uns nicht möglich, signifikante Änderungen der Blutdruckwerte nachzuweisen. Unsere Befunde einer Verbesserung der Gehstrecke mit unbeständigen Änderungen der peripheren Blutdruckindizes stimmt aber mit früheren Resultaten überein [9,12].

Die vorliegende Studie war nicht konzipiert, mögliche Wirk-mechanismen des Kräuterpräparates aufzuzeigen. Vorstudien haben auf einen günstigen Effekt von Padma 28 auf die Thrombozytenaggregation und -aktivität hingewiesen [13], Änderungen, die sich günstig auf die regionale Durchblutung aus-wirken könnten. Es wurde auch nachgewiesen, dass Padma 28 die Leukozytenaktivierung reduziert [22,23]. Da aktive Leuko-zyten eine wichtige Rolle im Störungswiderstand der Mikro-zirkulation zu spielen scheinen und die Umverteilung des

244

Mehlsen/Drabaek/Petersen/Winther Effekt von Padma 28 auf die Gehstrecke bei Claudicatio intermittens

Blutes behindern können, könnte Padma 28 in dieser Hinsicht günstig wirken. Das komplexe Wechselspiel zwischen Thrombozyten, Leukozyten und freien Radikalen auf der einen Seite und der Arterienwand und enzymatischen Zusammensetzung der betroffenen Muskeln auf der anderen Seite, spielt eine Rolle bei den zu CI führenden Bedingungen. Da Padma 28 möglicherweise mehrere Wirkstoffe enthält, könnte dieses Kräuterpräparat potentiell mit mehreren Prozessen interagieren und so zu einer Verbesserung der klinischen Kondition der Patienten führen.

Literatur

Zetterquist S: The effect of active training on the nutritive blood flow in exercising ischemic legs. Scand J Clin Lab Invest 1970;25:101–111.

Alpert JS, Larsen OA, Lassen NA: Exercise and intermittent claudication. Blood flow in the calf muscles during walking studied by the Xenon-133 clearance method. Circulation 1969;39:353–359.

Dahllöf AG, Björntorp P, Holm J, Schersten T: Metabolic activity of the skeletal muscle in patients with peripheral arterial insufficiency. Effect of physical training. Eur J Clin Invest 1974;4:9–15.

Belman MJ, Kendregan BA: Exercise training fails to increase skeletal muscle enzymes in patients with chronic obstructive lung disease. Am Rev Respir Dis 1981;123:256–261.

Hughson WG, Mann JE, Garrod A: Intermittent claudication: Prevalence and risk factors. Br Med J 1978;1:1379–1381.

Jensen KH, Baekgaard N, Gaardsting OH, Jelnes R, Tønnesen KH: The social consequences of intermittent claudication. Ugeskr Laeger 1986;148:2715–2717.

Quick CRG, Cotten LT: The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. Br J Surg 1982;69:24–26.

Larsen OA, Lassen NA: Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. Lancet 1966;2:1093–1096.

Dahllöf A, Holm J, Schersten T, Sivertson R: Effect of physical training on walking tolerance, calf blood flow and blood flow resistance. Scand J Rehab Med 1976;8:19–26.

Verhaege R, Van Hoof A, Beyens G: Controlled trial of suloctidil in intermittent claudication. J Cardiovasc Pharmacol 1981;3:279–286.

Lindegård F, Jelnes R, Björkman H: Conservative drug treatment in patients with moderate severe occlusive peripheral arterial disease. Circulation 1989;80: 1549–1556.

Himmelsfrup H, Himmelstrup B, Mehlsen J, Trap-Jensen J: Effects of Vacusac in intermittent claudication: A controlled cross-over study. Clin Physiol 1991;11: 263–269.

Samochowiec L, Wojcicki J, Komider J: Wirksamkeitsprüfung von Padma 28 bei der Behandlung von Patienten mit chronischen arteriellen Durchblutungsstörungen. *Herba Polonica* 1987;33:49–61.

Drabaek H, Mehlsen J, Himmelstrup H, Winther K: A botanical compound, Padma 28, increases walking distance in stable intermittent claudication. *Angiology* 1993;44:863–867.

The Standards of Reporting Trial Groups: A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. *JAMA* 1994;272:1926–1931.

Ernst E, Jüni P: Kommentar zu Arbeit Drabaek: Eine tibetanische Kräutermischung zur Behandlung der PAVK. *Forsch Komplementärmed* 1994;1:274–275.

Nielsen PE, Bell G, Lassen NA: The measurement of digital systolic pressure by strain gauge technique. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;29:371–379.

Himmelstrup H, Himmelstrup B, Mehlsen J, Bonde J, Trap-Jensen J: The effects of herbal medicine and vacuum treatment on patients with stable intermittent claudication. *Ugeskr Laeger* 1987;149:845–848.

Bradley JV: *Distribution-free Statistical Tests*. Hampstead, Prentice-Hall, 1968; pp 138–141.

Taylor LM, Porter JM: Proposed design for a double blinded trial to evaluate medications for treatment of intermittent claudication. *J Vasc Surg* 1992;15: 882–884.

Blättler W: Untersucherblindheit in der Doppelblindstudie zu Padma 28 bei PAVK. *Forsch Komplementärmed* 1994;1:271.

Winther K, Kharazmi A, Himmelstrup H, Drabaek H, Mehlsen J: Padma-28, a botanical compound, decreases the oxidative burst response of monocytes and improves fibrinolysis in patients with stable intermittent claudication. *Fibrinolysis* 1994;8Suppl 2:47–19.

Matzner Y, Sallon S: The effect of Padma 28, a traditional tibetan herbal preparation on human neutrophil function. *J Clin Lab Immunol* 1995;46:13–23.

selenase

Natürlicher Schutz gegen Umweltbelastungen

Wirkstoff: Selen als Natriumselenit-Pentahydrat. Anwendungsgebiete: Nachgewiesener Selenmangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann. Zusammensetzung:

1 Injektions- bzw. Trinkampulle zu 2 ml Lösung enthält 100 µg reines Selen, 1 Injektionsflasche zu 10 ml Injektionslösung enthält 500 µg reines Selen, Jeweils als Natriumselenit-Pentahydrat in 0,9 %iger wässriger NaCl-Lösung. Gegenanzeigen: Selenintoxikationen. Darreichungsformen, Packungsgrößen: selenase pro injectione: 10 (N2) bzw. 50 (Anstaltspackung) Ampullen zu 2 ml Injektionslösung, 2 (N1) bzw. 10 (N2) Injektionsflaschen zu 10 ml Injektionslösung.

selenase peroral: 10 (N1) bzw. 50 (N2) Trinkamp. zu 2 ml Lösung. Verschreibungspflichtig
9/94 K

###

H.E.L.R.R

Antioxidans Suppletten® Nahrungsergänzung ► Selen ► Vitamin E ► β-Carotin

1 Supplette enthält 50 µg organisch gebundenes Selen in einer natürlichen Matrix aus Bierhefe, 36 mg Vitamin E, 4,8 mg β-Carotin. Zutaten: Glycerin, Sorbitsirup, Gelatine, Selenhefe, Vitamin E, Verdickungsmittel: Methylhydroxyethylcellulose und Guarkernmehl, Fructose, Emulgator: Lecithin, β-Carotin in Öl (Provitamin A), Aromastoffe natürlich, naturidentisch.

Verwendungsempfehlung: Als Nahrungsergänzung täglich 1–2 Suppletten lutschen oder kauen.

Packungsgrößen: Packung mit 20 Suppletten, Packung mit 50 Suppletten. Apothekenexklusiv
03/94 K

G-N-PHARM Arzneimittel GmbH