

Ziołowa kompozycja o właściwościach immunotropowych 40 lat w Europie, 20 lat w Polsce

Dr n. med. Barbara Dąbrowska-Bernstein
pediatra, immunolog, konsultant naukowy firmy Tymofarm

20 lat obecności w Polsce PADMY, dobrze znanej wśród lekarzy i pacjentów kompozycji ziołowej, opartej na tradycyjnej formule tybetańskiej, jest doskonałą okazją by spojrzeć na jej historię, dzień dzisiejszy oraz perspektywy dalszych zastosowań.

PADMA – kompozycja ziół tybetańskich wytwarzana od 1977 roku w Szwajcarii wg tradycyjnej receptury tybetańskiej. W Polsce dostępna od 1992 roku jako lek bez recepty PADMA 28 w tabletkach. Obecnie dostępna jest najnowsza wersja tej receptury, suplement diety PADMA BASIC w kapsułkach. Zawiera ona ten sam tradycyjny zestaw ziół PADMA z wyjątkiem akonityny (*Aconiti tuber*), którą usunięto ze składu zgodnie z zaleceniami Unii Europejskiej.

PADMA – wytwarzana jest od ponad 40 lat w szwajcarskiej firmie PADMA AG, która zachowuje tradycyjną, złożoną recepturę kompozycji ziołowej preparatu w niezmienionej postaci pod względem składu, jakości i pochodzenia roślin (Tybet i ekologiczne plantacje w Europie). Ponadto zapewnia właściwe warunki produkcji zgodnie z zasadami GMP, właściwą standaryzację produktów roślinnych i jakość gotowego produktu poprzez stosowanie między innymi analizy HPLC (high pressure liquid chromatography) i chromatografii cienkowarstwowej. Badania wskazujące na skuteczność terapeutyczną w schorzeniach naczyń obwodowych były podstawą do zarejestrowania Padmy 28 jako lek OTC w Szwajcarii w roku 1977.

PADMA – do Polski została sprowadzona we wczesnych latach 80-tych przez profesora Witolda Brzosko. Lekarz, wybitny wirusolog i hepatolog o światowym dorobku naukowym, pionier badań z zakresu immunopatologii i nieustrudzony propagator holistycznego podejścia do człowieka, zdrowia i choroby, dostrzegł zdumiewającą wielokierunkowość działania tego preparatu i jego szerokie możliwości leczniczego zastosowania. Otwartość profesora na tradycyjne wartości medycyny Wschodu połączona z możliwością zastosowania najnowszych metod badawczych w Zakładzie Immunologii Instytutu Chorób Zakaźnych AM w Warszawie, zapoczątkowała badania nad immunotropowymi właściwościami PADMY (1,2,9,19). Rozszerzenie ich w innych polskich ośrodkach naukowych o badania toksykologiczne, farmakologiczne i farmakodynamiczne, doprowadziło do rejestracji i wprowadzenia na rynek farmaceutyczny PADMY 28 jako leku OTC w 1992 roku.

Badania farmakologiczne, farmakodynamiczne „in vitro” i „in vivo” oraz farmakodynamika kliniczna

Badania farmakologiczne wykonane we wstępnej fazie oceny preparatu wykazały, że Padma 28 jest preparatem nietoksycznym, nie posiada również żadnych działań mutagennych i kancerogennych i może być stosowana w zaleconym przez producenta dawkowaniu bez obaw istotnych objawów niepożądanych.

Badania właściwości farmakodynamicznych Padmy 28 zapoczątkowane przez Lianga Wen Xi i wsp. (15) i kontynuowane we wczesnych latach 90-tych przez Samochowca i wsp. (21) i Giełdanowskiego i wsp. (8) pozwoliły usystematyzować główne substancje biologicznie czynne zawarte w Padmie 28, do których należą bioflawonoidy, garbniki i olejki eteryczne, a ponadto alkaloidy (akonityna), polisacharydy, mikro i makroelementy, witaminy, wolne i związane aminokwasy, glikoproteiny, glikoaminoglikany. Wykazały też, że poszczególne komponenty roślinne znajdują się w Padmie 28 w ilościach kilka lub kilkanaście razy mniejszych od dawek leczniczych i działają w specyficzny dla siebie sposób jako zestaw współpracujących ze sobą składników a nie jako ich prosta suma.

Złożony skład Padmy 28 warunkuje jej wielokierunkowe działanie biologiczne, z których najważniejsze, tradycyjnie przypisywane Padmie 28, jest jej działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe, antyoksydacyjne i antyperoksyda-

cyjne. Zespół tych właściwości decyduje o silnym działaniu Padmy angioprotekcyjnym, z powodzeniem wykorzystywanym w klinice chorób naczyniowych. Ponadto w mechanizmie działania Padmy 28 wykazano naukowo jej pozytywny wpływ na układ odpornościowy, określony jako „działanie immunomodulujące” lub immunoprotekcyjne.

W badaniach Ginsburga i wsp. (7), stosując wcześniej opracowane modele „in vitro” (hodowle komórek śródbłonka naczyniowego i ludzkich neutrofilii), badano wpływ Padmy 28 na procesy zapalenia i miażdżycy. Na podstawie wyników autorzy wnioskują, że **kompleksowe działanie składników roślinnych zawartych w PADMIE 28 może zapewnić skuteczną ochronę organizmu przeciwko kombinacji wielu substancji cytotoksycznych uszkadzających tkanki organizmu w przebiegu zapalenia. Ponadto preparat ten wykazuje zdolność zapobiegania utlenianiu lipidów wewnątrzkomórkowych, który to proces stanowi istotny element w powstawaniu blaszki miażdżycowej w ścianie naczynia.** Wnioski te stanowią znaczący przyczynek do zrozumienia znaczenia PADMY 28 w zapobieganiu i terapii zmian związanych z miażdżycowym stwardnieniem tętnic. Działanie PADMY 28 przeciwzapalne i silne działanie antyoksydacyjne zachęcają, zdaniem autorów, do kolejnych badań skuteczności oddziaływania tego preparatu na inne choroby związane z przewlekłymi stanami zapalnymi oraz działaniem wolnych rodników.

Znaczeniu i działaniu w patologii i fizjologii ludzkiej wolnych rodników poświęcona jest praca Suter i wsp. (27) skoncentrowana głównie na molekularnych mechanizmach procesów antyoksydacyjnych w systemie obronnym organizmu. Do substancji o silnych właściwościach antyoksydacyjnych autorzy zaliczają przede wszystkim substancje pochodzenia naturalnego takie jak: roślinne flawonoidy i polifenole, alfa-tokoferole, kwas askorbinowy, glutationy, proteiny wiążące metale ciężkie m.in. żelazo i miedź oraz enzymy (np. dysmutazy, katalazy lub peroksydazy). Badając aktywność Padmy 28 autorzy stwierdzili, że Padma 28 chroni proteiny DNA przed stresem oksydacyjnym. Właściwość tę Padma 28 zawdzięcza swemu potencjałowi redukcyjnemu i/lub łatwości wiązania metali ciężkich w postaci chelatów. **Zdaniem autorów z tego powodu Padma 28 jest efektywna w zwalczaniu zaburzeń funkcjonalnych związanych ze stresem oksydacyjnym, szczególnie w odniesieniu do komórek immunologicznych, które chronią przed procesem niszczenia własnych tkanek w przebiegu zapalenia.** Stwierdzenie to jest bardzo interesujące i obiecujące w perspektywie stosowania Padmy 28 jako leku adaptogennego w profilaktyce stanów związanych ze stresem oksydacyjnym. Szczególnie w sytuacji kiedy wiadomo obecnie, że stres oksydacyjny towarzyszy również: sytuacjom fizjologicznym takim jak intensywny wysiłek, sport wyczynowy, silny stres psychiczny, działaniu wielu trucizn środowiskowych, chorobie alkoholowej i paleniu papierosów, procesom starzenia się organizmu. We wszystkich tych sytuacjach wyczerpanie się endogennych zasobów antyoksydantów wpływa ujemnie również na funkcje układu odpornościowego organizmu, a poprzez jego powiązania czynnościowe, także na układ neuroendokryny i naczyniowy.

Najnowsze badania dotyczące pojemności antyoksydacyjnej PADMYY przeprowadzone na Wydziale Farmaceutycznym w Zakładzie Chemii Fizycznej Warszawskiego U.M. w 2008 roku wykazały, że **jedna kapsułka PADMYY BASIC ma taką aktywności antyoksydacyjną jak pięć rekomendowanych dziennych dawek witaminy C (4).**

Modulacyjny wpływ Padmy 28 wykazano również w odniesieniu do funkcji ludzkich neutrofilii (produkcja O_2 , degranulacja, migracja, adhezja), trombocytów, monocytów i makrofagów (7,16, 17,28).

Możliwość działania Padmy 28 na układ immunologiczny, jego funkcje odpornościowe i powiązania czynnościowe z układem neuro-endokrynym, rozważane były już we wczesnych okresach badań nad tym preparatem (5, 26). Zainicjowane w 2000 roku w Zakładzie Immunologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie badania immunotropowych właściwości Padmy 28, oparte na szerokiej gamie powszechnie uznawanych testów biologicznych „in vitro” oraz „in vivo” z zakresu nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej wykazały, że Padma 28 powoduje: 1/ wybitny wzrost immunogenności limfocytów oraz aktywności proangiogennych ocenianych testem GVH (graft versus host) i testem LIA (lymphocyte induced angiogenesis); 2/ zwiększenie liczby granulocytów we krwi, które w pierwszym okresie po opuszczeniu szpiku wykazują zmniejszone właściwości chemiluminescencyjne (działanie antyoksydacyjne preparatu); 3/ pobudzenie aktywności lokomocyjnej leukocytów (granulocytów i limfocytów) oceniane w teście chemotaksji; 4/ wzmożenie aktywności proliferacyjnej limfocytów odpowiadających w hodowli in vitro na T – zależny mitogen – PHA. **Podsumowując, wykazano immunomodulujące właściwości Padmy 28, to znaczy usprawniające i normalizujące upośledzone funkcje układu odpornościowego. Badania biologiczne potwierdziły również, że działanie to zależy od wielkości zastosowanej dawki i czasu podawania preparatu.** Zarówno zakres dawek działających jak i czas stosowania Padmy 28 jest stosunkowo szeroki. Zalecana dawka terapeutyczna u ludzi (od 3 do

6 tabletek na dobę) oraz preferowany czas leczenia Padmą 28 (nie mniej niż 6-9 tygodni), pozwala uzyskać jej optymalne działanie biologiczne w ustroju i optymalną, pożądaną aktywność w odniesieniu do układu odpornościowego organizmu.

Farmakodynamiczne badania kliniczne, a więc ocena właściwości biologicznych Padmy 28 w odniesieniu do jej działania na organizm pacjenta, jest bardziej złożona. W wielu pracach klinicznych, w których stosowano leczniczo Padmę 28 stwierdzono:

- normalizację niektórych zaburzonych parametrów odpowiedzi immunologicznej komórkowej i humoralnej. Wykazano modulujący wpływ Padmy 28 na: funkcje immunologiczne limfocytów grasico-zależnych T, aktywność fagocytarną i bakterioobójczą granulocytów oraz ich zdolność do wytwarzania i uwalniania szeregu cytokin biorących udział w reakcjach zapalnych organizmu, poziom immunoglobulin w surowicy IgG i IgM i seromukoidu, produkcję interferonów,
- hamowanie właściwości agregacyjnych płytek krwi i zwiększenie aktywności fibrynolitycznej krwi,
- regulację ciśnienia tętniczego krwi,
- obniżanie podwyższonych wartości trójglicerydów i cholesterolu, szczególnie frakcji LDL. Działanie harmonizujące procesy trawienne (m.in. poprzez regulację metabolizmu glukozy),
- działanie ochronne (cytoprotekcyjne) w stosunku do układu naczyniowego i komórek wątrobowych, spazmolityczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nawracające zakażenia dróg oddechowych – IMMUNOPROTEKCJA.

W oparciu o wyniki badań wykazujących immunoprotekcyjne właściwości Padmy 28, zastosowano ją do leczenia i profilaktyki nawracających zapaleń dróg oddechowych (n.z.d.o.), które stanowią w naszej strefie klimatycznej, szczególnie u dzieci i młodzieży, istotny problem terapeutyczny, społeczny i ekonomiczny.

Zapoczątkowane w roku 1985 badania Pruska i wsp. (20), wykazujące pozytywny efekt kliniczny Padmy 28 w nawracających infekcjach dróg oddechowych u dzieci, kontynuowane były przez Jankowskiego i wsp. (11,13). Przeprowadzono kliniczną ocenę skuteczności leczniczej Padmy 28 w n.z.d.o. w porównaniu do ogólnie znanych i stosowanych immunomodulatorów (Isoprinosina, Lewamizol, TFX i Broncho-vaxom). Badaniami objęto 319 dzieci chorujących na n.z.d.o. w wieku od 3 do 14 lat, u których w okresie rocznej obserwacji poprzedzającej próbę kliniczną występowało niemniej niż 10 incydentów (leczonych antybiotykami) angin, zapalenia krtani, zapalenia oskrzeli i/lub oskrzelików i/lub płuc. U 254 dzieci zastosowano Padmę 28 przez okres 2 miesięcy (dawka zależna od wieku: 2 x dziennie 1 tabletką u dzieci młodszych, u dzieci starszych 3 x 1 lub 2 x dziennie 2 tabletki na 30 min. przed jedzeniem). 65 dzieci w podobnym wieku leczonych konwencjonalnie, stanowiło grupę kontrolną. W porównaniu do okresu przed leczeniem i do grupy kontrolnej, w grupie dzieci otrzymujących Padmę 28 po 6 miesiącach obserwacji od rozpoczęcia leczenia, stwierdzono znamienne spadki liczby zachorowań średnio o 62%, utrzymujący się przez okres roku od zakończenia leczenia. Skuteczność kliniczna Padmy 28 porównywalna była do działania Lewamizolu i TFX. W badaniach bezpieczeństwa stosowania stwierdzono bardzo dobrą tolerancję leku u około 90% leczonych dzieci. Pozostałe dzieci miały trudności z przyjmowaniem Padmy 28 ze względu na jej intensywny smak i za-

pach. Nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych Padmy 28.

Kontynuacją tego tematu były badania, w których oceniano sposób działania Padmy 28 na układ odpornościowy, u większości dzieci uszkodzony funkcjonalnie w przebiegu nawracających infekcji i nadmiernej, intensywnej antybiotykoterapii (12). Na podstawie uzyskanych wyników ustalono, że mechanizm działania Padmy 28 polega w znacznej mierze na normalizacji zdolności fagocytar-nych układu granulocytów i monocytów oraz usprawnieniu ich wewnątrzkomórkowych procesów metabolicznych. W odniesieniu do odporności swoistej działanie Padmy 28 wyraża się normalizacją i regulacją wzajemnych relacji ilościowych podpopulacji limfocytów grasiczo-zależnych T (wspomagających-CD4 i supresyjno/cytotoksycznych-CD8) oraz procesu proliferacyjnego tych limfocytów stymulowanych w hodowli przez mitogeny. Prezentowane wyniki badań immunologicznych uzyskanych na materiale klinicznym n.z.d.o. wykazują, że Padma 28 jest preparatem posiadającym właściwości immunokorekcyjne.

Reasumując, opisane powyżej badania kliniczne podjęte w latach 90-tych przez profesora Adama Jankowskiego i jego zespół w Klinice Immunologii Wieku Rozwojowego i Katedry Propedeutyki Pediatrii AM we Wrocławiu, oceniające zarówno działanie Padmy 28 na układ odpornościowy dzieci z n.z.d.o. jak i jej skuteczność kliniczną w tym schorzeniu, wykazały że: **leczenie Padmą 28 dzieci z n.z.d.o. powoduje skrócenie czasu choroby, wyraźne zmniejszenie natężenia incydentów chorobowych oraz zmniejszenie ilości stosowanych antybiotyków. Wpływ Padmy 28 na układ odpornościowy, upośledzony w przebiegu nawracających infekcji dróg oddechowych oraz długotrwałej antybiotykoterapii, polega w znacznej mierze na normalizacji zarówno parametrów odporności nieswoistej jak i swoistej.**

W roku 2011 firma Tymofarm przeprowadziła badania, które potwierdziły stosowanie Padmy 28 w pediatrii, w latach 1981 do 2008. Badania oparto na systemie ankiet, skierowanych wybiórczo do lekarzy rodzinnych i pediatrów na terenie województwa Mazowieckiego, Pomorskiego, Śląskiego i Dolnośląskiego. W przeprowadzonych badaniach, ankietowanych było 131 lekarzy w tym 87 pediatrów i 44 lekarzy rodzinnych leczących pacjentów powyżej 18 roku życia.

Podstawowym pytaniem w ankietach była liczba leczonych Padmą 28 pacjentów w określonych grupach wiekowych (od 6 do 10 lat, od 11 do 18 lat i powyżej 18), chorych na nawracające infekcje dróg oddechowych (n.z.d.o. - zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, przewlekłe zapalenie zatok, gardła, krtani skłonność do przeziębienia). W ankietach lekarze oceniali również skuteczność terapii i bezpieczeństwo stosowania PADMY 28 u pacjentów w wyżej wymienionych grupach wiekowych. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

	WIEK PACJENTÓW (lata)		
	6 - 10	10 - 18	<18
Liczba pacjentów leczonych PADMĄ	16 657	22 063	1 995
Razem ilość pacjentów	40 715		

Z podsumowania danych uzyskanych w ankietach od lekarzy wynika, że w badanym okresie, Padma 28 zastosowana była u 40 715 pacjentów z n.z.d.o.. Z dalszej analizy uzyskanych danych wynika również, że znakomitą większość leczonych pacjentów cierpiących na nawracające infekcje dróg oddechowych stanowiły dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym. Ocena skuteczności leczenia Padmą 28 nawracających infekcji dróg oddechowych u dzieci przez 49% lekarzy uznana została za bardzo dobrą, za dobrą przez 48% i śred-

nią u pozostałych 3% lekarzy. Bardzo dobrą tolerancją leku i brak istotnych działań niepożądanych stwierdziło 97% ankietowanych lekarzy. Wszyscy lekarze stosujący Padmę 28 u dzieci uznali ten lek za całkowicie bezpieczny.

Choroby układu naczyniowego – ANGIOPROTEKCJA.

Pozytywne działanie angioprotekcyjne PADMY na układ naczyniowo-sercowy wykorzystano w próbach klinicznych z zastosowaniem Padmy 28 w chorobach układu naczyniowego. Wyniki kontrolowanej placebo, randomizowanej podwójnie ślepej próby klinicznej zastosowania Padmy 28 w leczeniu 100 pacjentów z chromaniem przestankowym, przeprowadzonej przez Smulskiego i Wójcickiego (24) zgodne były z wynikami uzyskanymi przez Hurlimana (10) i Drabaeka i wsp. (6). Wykazywały wyraźny efekt leczniczy Padmy 28 w tej jednostce chorobowej, manifestujący się poprawą krążenia obwodowego i wydłużeniem dystansu bezbolesnego przejścia. Ocena skuteczności leczenia Padmą 28 zespołu chromania przestankowego doczekała się w roku 1998 klinicznej próby IV-fazy, wykonanej przez Sallon i wsp. (21) według najnowszych kryteriów GCP na 83 pacjentach z chromaniem przestankowym z oceną skuteczności leczenia w pełni obiektywną i powtarzalną tzw. „metodą okna ischemicznego”. 83 pacjentów otrzymywało preparat 2 x 2 tabletki dziennie lub 35 chorych placebo przez 6 miesięcy. Po tym okresie pacjenci leczeni wykazywali znamienne zmniejszenie wartości niedotlenienia po teście wysiłkowym o 52%, w porównaniu do grupy placebo. Poprawiała się również subiektywna ocena odległości możliwej do przejścia bez bólu w grupie leczonej Padmą 28 (poprawa o 58% w porównaniu do wartości przed leczeniem).

Zanotowano również poprawę samopoczucia chorych otrzymujących preparat. Tolerancja Padmy 28 była bardzo dobra i nie stwierdzono istotnych skutków ubocznych leczenia tym preparatem. Uzyskane wyniki potwierdzają znaczenie Padmy 28 jako skutecznego preparatu w leczeniu wspomagającym chromania przestankowego.

Split i wsp. (25) uzyskali dobre wyniki we wspomagającym leczeniu Padmą 28 udarów mózgowych, Panjwani i Brzosko (18) w leczeniu demencji starczej. Ostatnio, wykazano pozytywny wpływ Padmy 28 jako leku wspomagającego, na przebieg i prognozę udaru mózgu w próbie klinicznej randomizowanej, podwójnie ślepej, wykonanej zgodnie z zasadami GMP (14).

Wyniki próby klinicznej w chorobie niedokrwiennej serca (29) oraz wieloletnie obserwacje kliniczne prowadzone przez prof. Andrzeja Żebrowskiego dotyczące wpływu Padmy 28 na przebieg chorób układu krążenia wykazały, że poza typowymi jednostkami „zapalnymi” (endokardit, miokardit), Padma 28 może być stosowana z dobrym efektem we wspomaganie terapii zaburzeń rytmu i wielu postaci choroby niedokrwiennej serca (30).

Zarówno badania kliniczne otwarte prowadzone od wielu lat w kraju i zagranicą jak i najnowsze próby kliniczne spełniające normy GCP, wykazały wysoką skuteczność Padmy 28 w leczeniu wspomagającym schorzeń układu naczyniowego miażdżycowego i zapalnego pochodzenia, przy jednoczesnym braku istotnych działań niepożądanych.

Podsumowanie

Złożony skład Padmy 28 warunkuje jej wielokierunkowe działanie biologiczne, z których najważniejsze, tradycyjnie przypisywane Padmie 28, jest jej działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe, antyoksydacyjne i antyperoksydacyjne. Zespół tych właściwości decyduje o silnym działaniu angioprotekcyjnym Padmy, z powodzeniem wykorzystywanym w klinice chorób naczyniowych. Ponadto

w mechanizmie działania Padmy 28 wykazano naukowo jej pozytywny wpływ na układ odpornościowy, określony jako „działanie immunomodulujące” lub immunoprotekcyjne. Reasumując badania kliniczne wykorzystujące immunoprotekcyjne działanie Padmy 28 na układ odpornościowy dzieci z n.z.d.o. jak i jej skuteczność kliniczną w tym schorzeniu, można stwierdzić że: leczenie Padmą 28 dzieci z n.z.d.o. powoduje skrócenie czasu choroby, wyraźne zmniejszenie natężenia incydentów chorobowych oraz zmniejszenie ilości stosowanych antybiotyków. Wykazano również, że wpływ Padmy 28 na układ odpornościowy, upośledzony w przebiegu nawracających infekcji dróg oddechowych oraz długotrwałej antybiotykoterapii, polega w znacznej mierze na normalizacji zarówno parametrów odporności nieswoistej jak i swoistej.

Działanie angioprotekcyjne Padmy 28 oceniano zarówno w badaniach klinicznych otwartych prowadzonych od wielu lat w kraju i zagranicą jak i najnowszych próbach klinicznych spełniających normy GCP. Stwierdzono wysoką skuteczność Padmy 28 w leczeniu

wspomagającym schorzeń układu naczyniowego miażdżycowego i zapalnego pochodzenia, przy jednoczesnym braku istotnych działań niepożądanych.

Historia PADMY obecnej z nami przez 20 lat, a w Europie przez lat 40, jest doskonałym przykładem jak znakomite rezultaty daje połączenie tradycji z nowoczesną nauką. Zamierzona przez jej twórców, wieloskładnikowa tradycyjna formuła PADMY, zachowana w postaci niezmienionej do dzisiaj, w połączeniu ze współczesnymi metodami oceny biologicznych właściwości preparatów roślinnych, pozwoliły w latach 70-tych na stworzenie nowoczesnego leku PADMA 28. Obecnie dostępna jest najnowsza wersja tradycyjnej receptury, PADMA –BASIC suplement diety, zawierającej ten sam zestaw ziół z wyjątkiem akonityny. Działanie immunoprotekcyjne i angioprotekcyjne powoduje, że PADMA BASIC znakomicie wpisuje się w nowoczesny system prewencji zdrowia. W perspektywie dalszych zastosowań istnieje możliwość, że w najbliższym czasie PADMA uzyska status tradycyjnego leku roślinnego.

PIŚMIENNICTWO

1. Brzosko W.J., Badmajew W., Plachcińska J., Beraud M. i wsp.: D.: *Laboratory and clinical studies on Padma 28*. Immunol. Polska 1983, 8 : 216- 218.
2. Brzosko W.J., Gładysz A., Juszczyk J.: *Clinical studies on Padma 28 as an immunomodulator in chronic active hepatitis*. B.J.Hepatol.1985., Suppl.2,1-45
3. Dąbrowska –Bernstein Barbara : *Padma roślinny lek wspomagający* : Nowa Klinika 2001,3/4, 3-6.
4. Dąbrowska –Bernstein B., Zawada K., Wawer I.: *PADMA BASIC- roślinny suplement diety bogaty w naturalne przeciwutleniacze*. Klinika Pediatria 2008.Vol.16 N5.,str.5036-5040.
5. Dąbrowski M.P.: *Układ odpornościowy, jego integrująca i lecznicza rola w klinice*. W Materiały z V-gi Sympozjum Padma 28, Warszawa, 18-19 czerwca 1993.,str-6-14
6. Drabaek H., Mehlsen J., Himmelstrup H., Winter K.: *A Botanical Compound, Padma 28, Increases Walking Distance in Stable Intermittent Claudication*. Angiology 1993, Vol 44,No. II\
7. Ginsburg I., Sadovnik M., Sallon S., Milo-Goldzweig I.: *Padma 28, a traditional Tibetan herbal preparation inhibits the respiratory burst in human neutrophils, the killing of epithelial cells by mixture of oxidants and pro-inflammatory agonists and prooxidation of lipids*. Inflammopharmacology 1999, 7: 47-62
8. Gieldanowski J., Dudkiewicz T., Samochowiec L., Wójcicki J.: *Padma 28 Modifies Immunological Functions in Experimental Arteriosclerosis in Rabbits*. Arch. Immunol. Ther. Exp. 1992, 40: 291-295.
9. Gładysz A., Juszczyk J., Brzosko W.J.: *Influence of Padma 28 on Patients with Chronic Active Hepatitis B*. Phytother Res. 1993,7; 244-247
10. Hurliman F. A.: *Lamaistick formula for the treatment of peripheral arterial disease*. Swiss Med. Rev. 1978, 38: 1407 – 1409
11. Jankowski A., Lewandowicz-Uszyńska A., Leszczyk-Kapusta I., Borowiec A. : *Padma 28 oraz inne leki i działania immunokorekcyjne w leczeniu nawracających zakażeń dróg oddechowych u dzieci*.I. Obserwacje Kliniczne. Nowiny Lekarskie 1999, 68: 61- 67.
12. Jankowski A., Lewandowicz- Uszyńska A., Mleczko J., Augustyniak D.i wsp.: *Immunokorekcyjny wpływ roślinnego leku Padma 28 u dzieci chorych na nawracające zakażenia dróg oddechowych*. Terapia. 2001, 3, 3-7.
13. Jankowski A., Majkowska-Skrobek G., Dąbrowska B.: *Immunomodulacja w zapobieganiu i leczeniu nawracających zakażeń u dzieci*. Klinika Pediatria, 2003, Vol.11 N05.
14. Książkiewicz B., Mazur R.: *Wpływ Padmy 28 na przebieg I rokowanie udaru mózgu. Raport do firmy Tymofram*. Praca przygotowywana do druku 2004.
15. Liang Wen – Xi., Stampfli K., Hassig A.: *Therapeutic mechanisms of action of complex phytotherapeutic agents using the example of Padma 28*. GanzheitsMedizin 1992, 7/8 (Suppl. 1)
16. Matzner Y., Sallon S.: *The effect of Padma 28, a traditional herbal preparation, on human neurophile function*. J. Clin. Lab Immunol.1995, 46: 13-23.
17. Neurauter G., et al.: *PADMA 28 modulates interferon gamma-induced tryptophan degradation and neopterin production in human PBMC in vitro*, Internat.Immunopahtology, 2004,4,833-839 Panjwani H.P., Brzosko W.J. : *Wpływ wybranych leków immunotropowych na miażdżycopochodne zaburzenia funkcji intelektualnych mózgu*. Nowiny Lekarskie, 1998,5: 665-670.
18. Plachcińska J., Matacz D., Krzysztofik R., Dąbrowska A., Brzosko W.J., Ożarowski A.: *Influence of Medical Herbs on the Immune system.I. Induction of Endogenous Interferon*. Fitoterapia 1984, 6: 346-348.
19. Prusek W., Jankowski A., Radomska G., Wieczorek E., Podwysocka M.: *Immunostimulation in recurrent respiratory infections therapy in children*. Arch.Immunol.Ther.Exp. 1987, 35: 289-302.
20. Sallon S., Beer G., Rosenfeld J., Anner H.,Volcoff D., Ginsburg G., Paltiel O., Berlatzky Y.: *The efficacy of Padma 28, a herbal preparation, in the treatment of intermittent claudication; a controlled duple-blind pilot study with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients*. J.Vasc. Invest. 1998, 4: 129-136
21. Samochowiec L., Wójcicki J.: *Effect of Padma 28 on lipid endoperoxides formation*. Herba Polonica. 1987, 33 (3)
22. Skopińska – Różewska E. i wsp.: *Raport dla Firmy Tymofarm*, 2001.
23. Smulski H. S., Wójcicki J.: *Placebo – controlled double – blind study to investigate the efficacy of the Tibetan plant preparation Padma 28 in the treatment of intermittent claudication*. Alternative Ther. 1995: 3: 44 – 49
24. Split W., Szydłowska M., Brzosko W.J. : *The stimulation of the action of Padma-28 in the treatment of ischaemic brain stroke*. Euro. J. Neurology 1998, 5 (suppl 1)
25. Strzelecka H. : *Perspektywy i ograniczenia stosowania leku roślinnego w terapii. Wpływ substancji naturalnych na układ odpornościowy*, wydaw. WEDA, 2002, 13-20.
26. Suter M.,Richter C. : *Antioxidative Mechanisms at a Molecular Level: The present results and earlier clinical studies support the traditional application of Padma 28*. Redox Report 2000, 5/1: 17-22.
27. Winther K., Kharazami A., Himmeelstroup H., Drabek H., Mehisen J.: *Padma 28, a botanical compound, decreases the oxidative burst response of monocytes and improves fibrinolysis in patients with stable intermittent claudication*. Fibrinolilysis 1994, 8 (S2):47-49.
28. Wójcicki J., Samochowiec L.: *A controlled double blind study of Padma 28 in angina pectoris*. Herba Polonica 1986, 32: 41-48.
29. Żebrowski M.: *Rola układów regulacyjnych w chorobie zapalnej serca. Zastosowanie Padmy 28 –leku roślinnego o właściwościach immunomodulacyjnych w terapii wspomagającej chorób serca*. Nowa Klinika, 2002, 11-12, str.1114.