## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЦЕНТРАЛЬНА НАУКОВО-ДОСЛІДНА ЛАБОРАТОРІЯ

 УДК: 615.454.1:616-001.4:615.28

Беркало Наталія Миколаївна

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ**

**ВИКОРИСТАННЯ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОФЛЕБІТУ**

Спеціальність 14.03.05 – фармакологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник:

Яковлєва Лариса Василівна −

доктор фармацевтичних наук, професор,

заслужений діяч науки і техніки України

Харків – 2007 ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,

ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АОС – антиоксидантна система;

АТ ІІІ – антитромбін ІІІ;

ВГ – відновлений глутатіон;

ВРО – вільно радикальне окиснення;

ГКС – глюкокортикостероїди;

ГТПВ – гострий тромбофлебіт поверхневих вен;

ДМСО – диметилсульфоксид;

КУО – колоній утворююча одиниця;

ЛЗ – лікарський засіб;

МЛФ – м΄яка лікарська форма;

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби;

ПГ – простагландини;

ПЕО – поліетиленоксид;

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;

ПТФС – посттромбофлебітичний синдром;

ТБК-активні продукти – продукти ПОЛ, що взаємодіють з тіобарбітуровою кис лотою;

ТГВ – тромбоз глибоких вен;

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії;

ХВН – хронічна венозна недостатність;

ЦОГ – циклооксигеназа;

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

ЗМІСТ

ВСТУП 6

РОЗДІЛ 1

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНА ТА СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПАТОЛОГІЙ ВЕНОЗНОЇ СИСТЕМИ. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 11

* 1. Етіологія, патогенез і клінічні прояви тромбофлебіту поверхневих

 вен 11

* 1. Консервативне лікування захворювань вен 24
	2. Обгрунтування складу, фармакодинаміки та створення комбінованого

 засобу для лікування тромбофлебітів – мазі „Веногепар” 36

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 45

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ МАЗІ „ВЕНОГЕПАР” ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ СКРИНІНГОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ 63

3.1 Дослідження протизапальної дії різних комбінацій мазі на моделі термічного запалення лапи у мишей 65

3.2 Вивчення впливу різних комбінацій мазі на розвиток венозного набряку хвоста щурів 66

3.3 Встановлення антикоагуляційної дії різних комбінацій мазі методом коагулографії на кролях 69

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗІ „ВЕНОГЕПАР” 72

4.1 Дослідження протизапальної дії мазі „Веногепар” на щурах .72

4.1.1 Протизапальна активність мазі „Веногепар” на моделі карагенінового набряку ..73

4.1.2 Встановлення протизапальної дії нової мазі на моделі зимозанового набряку 75

4.1.3 Протизапальна активність мазі „Веногепар” на моделі гістамінового набряку 77

4.2 Лікувальний ефект мазі „Веногепар” на моделі експериментального тромбофлебіту у кролів 79

4.2.1 Динаміка клінічних та біохімічних показників 79

4.2.2 Зміни морфоструктури зовнішньої вени вуха тварин під

 впливом досліджуваних мазей 90

4.3 Вивчення протимікробної та протигрибкової активності мазі „Веногепар” 101

4.3.1 Протимікробна та протигрибкова дія препарату в умовах in vitro 101

4.3.2 Протимікробна та протигрибкова дія нової мазі в умовах in vivo 104

4.3.2.1 Вплив мазі „Веногепар” на перебіг експерименталь-

 ної кандидозної інфекції у мишей 104

* + - 1. Визначення ефективності препарату на моделі експериментальної гнійної рани у мишей, інфікованої сумішшю стафілококу та синєгнійної палички 109

4.3.2.2.1 Результати мікробіологічних досліджень 109

4.3.2.2.2 Стан ультраструктури клітин шкіри ............114

РОЗДІЛ 5

ДЕЯКІ ТОКСИКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАЗІ „ВЕНОГЕПАР” 118

5.1. Визначення гострої токсичності мазі “Веногепар” 118

5.1.1 Гостра токсичність препарату при нашкірному нанесенні

 щурам, мишам і кролям 118

5.1.2 Гостра токсичність мазі “Веногепар” при внутрішньошлунко-вому введенні щурам 119

5.2. Виявлення дерматотоксичної дії мазі “Веногепар” .............................120

5.2.1 Вивчення алергізувальних властивостей методом нашкірних аплікацій.....................................................................................120

5.2.2 Дослідження місцевоподразнювальної дії при нанесенні на слизову оболонку ока кролів ...123

5.2.3 Визначення місцевоподразнювальної дії при тривалому застосуванні ...123

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ 127

ВИСНОВКИ 150

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 152

ДОДАТОК 171

 ВСТУП

**Актуальність теми.** Розповсюдження хвороб вен серед осіб працездатного віку сягає 40–50%, та збільшується до 80–90% у старших вікових групах [35, 180, 207]. Проте переважна більшість осіб, які мають венозні захворювання, зокрема, тромбофлебіти, не отримують належного лікування, особливо на початкових стадіях захворювання [69]. У 95–97 % хворих на тромбофлебіт ураження розвивається у басейні поверхневих вен нижніх кінцівок [41]. Висока частота виникнення венозних захворювань, тяжкий хронічний перебіг, розвиток небезпечних ускладнень [19, 91, 94; 127] свідчать про актуальність та високу соціальну значущість фармакотерапії захворювань вен нижніх кінцівок, у тому числі тромбофлебітів.

Комплексний підхід до лікування тромбофлебітів поверхневих вен передбачає застосування лікарських засобів як системної, так і місцевої дії [44]. Сучасний фармацевтичний ринок України багатий на різноманітні м’які лікарські форми (МЛФ), призначені для лікування венозних захворювань [57, 82]. Проте, 93% вітчизняних та 79% імпортних мазей та гелів, містять лише один чи два діючі компоненти та діють здебільшого на якусь одну чи дві ланки патогенезу захворювання. Навіть ті препарати, які містять декілька компонентів (гель “Аесцин“, гель “Долобене”, мазь “Веногепанол”) мають ряд суттєвих недоліків, зокрема діють не на всі ланки патогенезу та усувають всього деякі симптоми венозних захворювань. Вузька спрямованість більшості МЛФ стає причиною призначення одночасно декількох топічних засобів. Наприклад, поширеною є наступна схема використання МЛФ: по черзі наносять мазь з гепарином та мазь з НПЗЗ [41]. У випадку приєднання інфекції долучають мазі з протимікробними компонентами [108, 109]. Підвищена ламкість капілярів та набряк диктують необхідність призначення венопротективних МЛФ [88, 111]. Такі рекомендації лікарів спричинюють незручності для пацієнтів, призводять до зменшення комплаєнтності лікування, внаслідок чого значно знижується його ефективність. Крім того, внаслідок нанесення мазей шарами одна на одну зменшується їх біодоступність, що також стає причиною зниження ефективності терапії.

У зв'язку з цим актуальною та необхідною є розробка комбінованого препарату для місцевого застосування, який максимально охоплює різні ланки патогенезу захворювання. Такий препарат повинен мати антитромботичну, протизапальну, венотонізуючу, протимікробну та антиоксидантну дію, що дозволить уникнути одночасного призначення декількох засобів та прискорити одужання пацієнта. З метою створення високоефективного та безпечного засобу для зовнішнього застосування вченими НФаУ разом зі співробітниками ЗАТ “ФФ “Дарниця” була розроблена нова комбінована мазь “Веногепар”, до складу якої введено гепарину натрієву сіль, кислоту мефенамову, троксерутин, мірамістин та диметилсульфоксид (ДМСО).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету “Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного і природного походження, їх застосування в медичній практиці (№ Державної реєстрації 0103U000478).

**Мета і завдання дослідження**. *Мета* роботи – експериментально обґрунтувати перспективність клінічного застосування мазі „Веногепар” для лікування тромбофлебітів поверхневих вен.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі *завдання*:

1. Провести скринінгові дослідження декількох зразків за протизапальною, венотонічною і антикоагуляційною дією з метою визначення оптимального складу мазі.
2. Встановити протизапальну дію мазі “Веногепар” на моделях карагенінового, зимозанового та гістамінового набряків.
3. Дослідити антитромботичні властивості на моделі тромбозу у кролів, викликаного одночасним введенням розчину Люголю та накладанням лігатури.
4. Встановити антимікробну активність мазі “Веногепар” в умовах in vitro.
5. Дослідити протимікробну дію препарату в умовах in vivo на моделі гнійної рани у мишей, викликаної сумішшю стафілококу та синєгнійної палички та протигрибкову дію на моделі рани, інфікованої С. albicans.
6. Вивчити гостру токсичність та дерматотоксичну дію мазі “Веногепар”.

*Об'єкт дослідження.* Фармакологічна активність та токсичність комбінованої мазі, призначеної для лікування тромбофлебітів поверхневих вен.

*Предмет дослідження.* Нова комбінована мазь „Веногепар”, призначена для лікування тромбофлебітів поверхневих вен.

 *Методи дослідження.* При виконанні дисертаційної роботи використовували фармакологічні, біохімічні, фізико-хімічні, фізичні, токсикологічні, мікробіологічні, гематологічні, гістологічні методи дослідження та методи математичної статистики.

**Наукова новизна.** Вперше проведений повний комплекс фармакологічних досліджень нової оригінальної комбінованої мазі, призначеної для лікування тромбофлебітів, яка принципово відрізняється від існуючих на сучасному фармацевтичному ринку засобів тим, що дозволяє регулювати більшість етіопатогенетичних механізмів розвитку та клінічних проявів захворювання. Встановлено виражені антитромботичні, венотонічні, антиексудативні, антимікробні та протигрибкові властивості мазі, що обумовили терапевтичну ефективність препарату при тромбофлебітах поверхневих вен. Доведено, що мазь „Веногепар” є відносно нешкідливою речовиною, не виявляє дерматотоксичної дії. Зазначені властивості підтверджують доцільність використання мазі „Веногепар” для лікування тромбофлебітів поверхневих вен. Наукова новизна підтверджена патентом № 72670 від 15.03.05 на склад та фармакологічну активність мазі “Веногепар”, офіц. бюлетень “Промислова власність”, № 2.

**Практичне значення роботи.** Мазь „Веногепар” пройшла повний комплекс доклінічних досліджень як засіб для патогенетичного лікуваннязахворювань поверхневих вен, зокрема тромбофлебітів. В промислове виробництво препарат впроваджується на ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ (Акт впровадження у виробництво на ЗАТ “ФФ “Дарниця” від 18.01.07).

**Особистий внесок здобувача.** Робота виконана на базі ЦНДЛ НФаУ. Разом з науковим керівником визначені мета і завдання дослідження, розроблені методичні підходи до фармакологічного вивчення препарату. Особисто проведені: патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, їх статистична обробка й аналіз результатів, зроблені відповідні висновки. Електронно-мікроскопічні дослідження проведені на базі НДІЗІНХ (м. Харків).

**Апробація роботи.** Результати роботи викладені та обговорені на: Всеукраїнській науково-практичній конференції „Фармація ХХІ століття” (Харків, 2002 р.), Українській науково-практичній конференції „М'які лікарські засоби в сучасній медицині та фармації” (Харків, 2002 р.), ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції „Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003 р.), Науково-практичній конференції „Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині” (Київ, 2003 р.), Першій українській конференції „Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування” (Київ, 2004 р.), VІ національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2005 р.), Міжнародній науково-практичній конференції, “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок”, (Харків, 2006 р.), VI Всеукраїнській науково-практичній конференції “Клінічна фармація в Україні” (Харків, 2007 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (Харків, 2007 р.), наукових семінарах ЦНДЛ НФаУ (2002–2007 р.р.), на сумісному засіданні ЦНДЛ та кафедр біологічного циклу НФаУ (2007 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт: 6 статей, з них – 5 статей у провідних фахових журналах; 8 тез доповідей та 1 патент.

**Структура та обсяг дисертації.** Робота викладена на 170 сторінках машинописного тексту, включає 26 таблиць та 29 ілюстрацій. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, трьох глав власних досліджень, розділу „аналіз і узагальнення результатів дослідження”, загальних висновків і списку використаних джерел, який містить 207 найменувань, з яких 87 – іноземних авторів.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації теоретично та експериментально обгрунтовано доцільність використання нової комбінованої мазі, призначеної для лікування венозних захворювань, зокрема тромбофлебітів поверхневих вен. Аналіз результатів усіх проведених досліджень дозволяє зробити висновок, що висока ефективність мазі “Веногепар” обумовлена різнобічністю фармакологічної дії компонентів мазі. У результаті вивчення специфічної фармакологічної ефективності нового комплексного препарату мазі “Веногепар” встановлено виражені протизапальні, антиалергічні, антитромботичні, гіпохолестеринемічні, протимікробні, протигрибкові властивості та здатність нормалізувати стан системи ПОЛ-АОС.

1. У скринінгових дослідженнях за протизапальною, протинабряковою та антикоагуляційною дією встановлено оптимальний склад нової мазі “Веногепар”, що містить гепарину 10000 ОД, кислоти мефенамової 1%, троксерутину 2%, мірамістину 0,5% диметилсульфоксиду 3% та проксанолову основу.
2. Встановлені виражені протизапальні властивості мазі “Веногепар” на моделях запалення, викликаного різними флоготропними агентами. На моделі карагенінового запалення активність мазі „Веногепар” становила 49 %, на моделі зимозанового набряку – 42% на моделі гістамінового набряку – 57 %. У виявленні протизапальної дії мазі “Веногепар” беруть участь такі механізми як пригнічення синтезу та вивільнення простагландинів, лейкотрієнів та гістаміну.
3. На моделі експериментального тромбофлебіту у кролів встановлена позитивна динаміка клінічних та біохімічних показників. На морфоструктурному рівні доведено, що мазь “Веногепар” за рахунок комплексного складу чинить виражену лікувальну дію: стінка вени не зруйнована, вена прохідна для току крові, в оточуючих тканинах відсутні явища крововиливу та плазмодіапедезу. Дослідна мазь за клінічними, біохімічними та морфологічними показниками перевершує ефективність препаратів порівняння – гелю “Аесцин” та гепаринової мазі.
4. В умовах in vitro встановлено широкий спектр антимікробної активності мазі “Веногепар” по відношенню до аеробних, анаеробних мікроорганізмів та грибів. Мазь “Веногепар” виявляє більш високу активність, ніж мазь мірамістинова по відношенню до більшості збудників.
5. В умовах in vivo на моделі кандидозної інфекції у мишей встановлена протигрибкова дія мазі „Веногепар”. За ступенем протикандидозної дії мазь “Веногепар” еквівалентна мазі мірамістиновій. На моделі гнійної рани на мишах, викликаної стафілококом та синєгнійною паличкою, згідно з результатами мікробіологічних досліджень встановлена висока ефективність мазі “Веногепар”. Мазь “Веногепар” за всіма показниками переважає мазі мірамістинову та “Нітацид”.
6. Мазь “Веногепар” при нашкірному та внутрішньошлунковому застосуванні є відносно нешкідливою речовиною, не проявляє місцевоподразнювальної та алергізувальної дії. При тривалому нанесенні не викликає дерматотоксичного ефекту.

 СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамченко В.В., Костюшов Е.В., Щербина Л.А. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. – СПб: изд-во «Logos». – 1995. – С.7–68.
2. Авдеева Н.А., Калинин Н.Л. Контроль антикоагулянтной терапии // Лаборатория. – 1998. – №9. – С. 10–11.
3. Аверков О.В. Клопидогрель: новые стандарты антитромбоцитарной терапии при внутрикоронарных вмешательствах и перспективы использования // Фарматека. – №.3. – 2003. – С. 36-43.
4. Аверьянов М.Ю., Измайлов С.Г., Измайлов Г.А. Хронические заболевания вен нижних конечностей: учебное пособие. – Н.: Новгород: ФГУИПП „Нижполиграф”, 2002. – 128 с.
5. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. – М.: Медицина, 1980. – С. 216.
6. Алексеева О.Г., Петкевич А.И. К методике определения аллергенных свойств химических веществ // Гигиена и санитария. – 1972. – №3. – С. 64–67.
7. Альбицкий А. В., Каралкин В. А., Кузнецов А. Н. Патогенез и диагностика хронической венозной недостаточности современный взгляд на проблему (лекция) // Флебология. – 2004. – № 10. – С. 63-68.
8. Антитромботические и гемостатические средства // Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы: Лекции для практикующих врачей. – М., 2002. – С. 276–305.
9. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального оксиления и антиоксидантной системы организма // Методические рекомендации. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104с.
10. Баешко А.А., Сысов А.В., Ролевич А.И. Профилактика и лечение послеоперационного тромбоза губоких вен нижних конечностей (Часть II. Лечение) // Вестник хирургии. – 1997. – №2. – С.132–136.
11. Бакалієць Н.І., Циганенко А.Я., Мінухін В.В. Мікробіологія інфекційних захворювань: Навч. посібн. – За ред. академіка А.Я.Циганенка. – Х.: Основа, 2002. – 320с.
12. Балуда М.В., Деянов И.И. Факторы риска возникновения и профилактика венозных тромбозов у больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом головного мозга // Кардиология. - №5. – 1996. – С.63-67.
13. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Момот А.П. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов // Клин. фармакол. и терапия. – 2002. – Т 11. – №1. – С.78–83.
14. Березан О.І. Удосконалення фармакологічного забезпечення пологів у жінок з варикозною хворобою // Клінічна фармація. – Т.7. – №.3. – 122–124.
15. Біофармацевтичні та фармакологічні дослідження мазі з мефенаміну натрієвою сіллю / Мохорт М.А., Вовк Н.Б., Перцев І.М., Киричок Л.М., Серединська Н.М. // Фармацевтичний журнал. – 1992. – №5-6. – 45–49.
16. Богачев В.Ю. Острый тромбофлебт: современые принципы диагностики и лечения // Consilium medicum. – 2006. – Т.8. – № 7. – С.85–90.
17. Большая Российская Энциклопедия лекарственных средств: В 2 т. / М.: Ремедиум. – 2001. – Т. 2. – 821 с.
18. Бунятян Н.Д. Экспериментальное обоснование клинического применения растительных антиоксидантов полифенольной природы: Дисс. … докт. фарм. наук.: 14.03.05. – М. 1999. – С. 270.
19. Бурлеева Е.П., Денисов Р.Е. Амбулаторная специализированная помощь пациентам с начальними формами хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – Т.11. – №. 2. – 2005. – С. 71-75.
20. Ващенеко М. Веноплант в лечении хронической венозной недостаточности // Ліки україни. – 2002. – № 7–8. – С.31–32.
21. Використання антиоксидантних комплексів для профілактики та внутрішнього лікування внутрішніх хвороб (методичні рекомендації). – К. – 1999. – 21с.
22. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. – М.– 1982. – С. 304.
23. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С. 39–67.
24. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.:Медицина, 1974. – 143с.
25. Геник С.М., Ємельянов С.Ю., Геник І.А. Патогенез венозних тромбозів: Огляд // Лікарська справа. – 1996. – №10–12. – С. 9–14
26. Деклалаційний патент на винахід 72670 А, Україна, МПК А 61К31/74; А 61К9/16. Мазь „Веногепар” / Г.В.Загорій, Н.М.Беркало, О.А.Рубан, В.І.Чуєшов, Л.В.Яковлєва, Ю.М.Добровольський, Н.І.Філімонова, В.М.Грудько; Заявл.10.06.2002; Опубл.15.03.2005, Бюл.№2.
27. Диагностика и оценка эффективности терапии основных видов патологии гемостаза (материалы семинара) // Баркаган З.С., Момот А.П., Мамаев А.Н., Макаров А.В. – Х.: „Злагода”, 2003. – 44 с.
28. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. – Київ. – 2001. – 528 с.
29. Должикова О.В. Антикоагулянт на активність таблеток на основі бджолиної отрути – «Апівен»: Автореф. дис. … канд. фарм наук: 14.03.05 / НФаУ. – Х., 2006. – 21с.
30. Ена Я.М., Виноградова Г.Н., Светальская Л.А. Определение содержания фибриногена в плазме крови // Лаб. дело. – 1986. – № 8. – С. 31–34.
31. Загорій Г.В. Розробка складу та технології м’якої лікарської форми для лікування тромбофлебіту: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / НФаУ. – Х., 2004. – 19 с.
32. Зверев В.М. Применение диметилсульфоксида в коплексном лечении перитонитов методом декомпрессивной перфузии: Автореф.дис… канд.мед.наук: 14.01.03 /Львовский мед. ин-т. – Львов, 1982. – 16 с.
33. Золотухин И.С., Омельченко И.А., Шемякова М.А. Применение эскузана для лечения и профилактики варикозной болезни и ее осложнений в акушерстве // Укр. мед. часопис. – 2000. – №5. – С.57–61.
34. Золотухин И.А., Богачев В.Ю. Диагностика и лечение хронической венозной недостаточности у женщин // Consilium medicum. –2007. – Т.9.– № 4.–С. 62–67.
35. Зосимов А.М., Голік В.П. Дисертаційні помилки: Монографія. – Х.: ВД „ІНЖЕК”, 2005. – 216 с.
36. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: ФЭН, 2000. – 364 с.
37. Иванов Е.В. Варикозная экзема: этиология, патогенез и диагностика. Часть 1 // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11. – № 1. – С. 75–79.
38. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // Здоров’я України. – № 13-16 (98-101). – 2004. – С.34-36.
39. Камышников В.С. Справочник по клинико–биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. – Мн.: Беларусь, 2000, – Т.1. – 495с.
40. Камышников В.С. Справочник по клинико–биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. – Мн.: Беларусь, 2000, – Т.2.– 463с.
41. Кириенко А.И, Золотухин И.А. Острый варикотромбофлебит: диагностика, основные принципы лечения и профилактики // РМЖ. – 2000. – Т.7. – № 13. – С. 600–604.
42. Кириенко А.И., Григорян Р.А. Фармакотерепия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Consilium medicum. – 2000. – Т.2. – №4. – С.15–19.
43. Кириенко А.И., Кошкин В.М. Консервативное лечение тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей // Терапевт. арх. –1995. – Т.67. –№4. – С. 53–55.
44. Кириєнко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. Острый тромбофлебит. М.: Литтера. – 2006. – 108 с.
45. Клебанов Б.М. Фармакологическая регуляция воспаления: современные проблемы и перспективы развития // Эксп. и клин. фармакология. – 1992. – Т. 55. – № 4. – С. 4–8.
46. Клименко Н.А. Клинические апекты исследования общей патологии воспаления // Врачебная практика. – №6. – 1999. – С. 5–10.
47. Клименко Н.А. Медиаторы воспаления и принципы противовоспалительной терапии // Врачебная практика. – 1997. – № 5. – С. 3–9.
48. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общ. Ред. А.Г.Гилмана, редак
49. Коагулографическое исследование. Руководство к электрокоагулографу / Москва, 1986. – 36с.
50. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. Фитотерапия антиоксидантами – биофлавоноидами // Сборник тезисов 5-го Российского нац. конгресса «Человек и лекарство», Москва, 1998. – С.374.
51. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. – М., Элиста.: АПП „Джангар”, 2001. – 216 с.
52. Компендиум 2006 – лекарственные препараты. В 2-х.т. / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2006. – Т.І. – ІІ. – 2270 с.
53. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987.– С. 122, 179–180.
54. Лазарев А.Ф., Еськин Н.А., Нацвлишвили З.Г. Влияние ранней медикаментозной коррекции нарушений гемоагрегационного потенциала при скелетной травме на частоту развития тромбозов и эмболий магистральных сосудов. // Фарматека. – 2003. – № 1. – С. 20–23.
55. Лакіза Т.Ю., Омельяненко З.П., Могирьова Л.А. Вивчення специфічних властивостей препарату венотон // Фармакологічний вісник. – 2000. – №6. – С. 31– 33.
56. Лекарственные средства в клинической хирургии / В.А.Шаповалова, В.С.Даниленко, С.И.Шевченко, В.В.Шаповалов; Под ред. В.А.Шаповаловой, В.С. Даниленко, С.И.Шевченко. – Х.: Торсинг, 1998. – 605 с.
57. Листопад А. Современные антитромботические препараты на фармацевтическом рынке Украины // Провизор. – 1999. – №18. – С. 47–52.
58. Лісецький В.А., Олійниченко Г.П. Низькомолекулярні гепарини в лікуванні онкологічних хворих // Матеріали наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині”. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 54–56.
59. Луценко Н.С., Милиця К.Н., Шауш Белькасем. Варикозне розширення вен у вагітних з ожирінням: епідеміологія, причини, особливості терапії. // Клін. фармація. – 2003. –Т. 3. – № 7. – С. 101–103.
60. Макаров А.П. , Озолина Л.Л. Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. М.: Медпресс. – 1998. – 261 с.
61. Малоштан Л.Н. Специфическое действие антикоагулянтного препарата апивен на модели периферического тромбообразования // Х.:"Лекарства – человеку", 2001.– Т.XVI.– С. 348–351.
62. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.2. – Изд. 13-е, новое. – Харьков: Торсинг, 1997. – 592 с.
63. Марчишин С.М. Фармакологічне обгрунтування створення нового лікарського препарату на основі екстракту пирію повзучоо: Дис... д-ра фарм. наук. НФаУ. – Харків. – 2007. – 442 с.
64. Меншикова Е.Б., Зенков Н.К. Окислительный стресс при воспалении // Успехи современной биологии. – 1997. – Т.117. – Вып. 2. – С.155–172.
65. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники. – М.: Лек. медицина, 1969. – 424 с.
66. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. – М., 1989. – 46 с.
67. Методичні рекомендації по експериментальному (доклінічному) вивченню фармакологічних речовин в якості нестероїдніх протизапальних засобів. К.: ФК МЗ України. – 1994. – 40 с.
68. Мирамистин: Сборник трудов / Под.ред. Ю.С.Кривошеина. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2004. – 156с.
69. Мишалов В.Г., Осадчий А.И., Селюк В.М. Тромбоз вен нижних конечностей. Лечение и профилактика // Хірургія України. – 2002. – №2. – С. 92–94.
70. Моделирование заболеваний / Под ред. С.В. Андреева М.: Медицина, 1973. – С. 157–163.
71. Мойсеєнко В.О. Клінічна ефективність клексану у хворих на термінальну хронічну ниркову недостатність з обтяженим терапевтичним анамнезом // Матеріали наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині”. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 59–60.
72. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. М.: Медицина, 1985. – – 432 с.
73. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: Морион, 1999. – С. 508–519.
74. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные средства // РМЖ. – 1999. – Т. 7. – № 8 (90) . – С. 392–396.
75. Некоторые вопросы патогенеза трофических язв венозного происхождения / П.Г. Швальб, С.В. Грязнов, Ю.И. Ухов, А.П. Швальб // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11. – №1. – С. 61–65.
76. Никульников П.И., Влайков Г.Г., Гуч А.А. ХВН при варикозной болезни нижних конечностей. Патогенез. Лечение // Здоров`я України. – 2004. – № 7. – С. 3.
77. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А., Пилипенко Ю.А. Экспресс–метод определения среднесмертельных доз химических веществ // Гигиена и санитария. – 1985. – №6. – С. 46–48.
78. Подымова С.Д. Современная лабораторная диагностика заболеваний печени // Клин. медицина. – 1981.– Т. 59. – № 4.– С. 104–109.
79. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей – современные проблемы диагностики, классификации, лечения // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – Т.9. – №1. – С.53–57.
80. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. –1962. – №1. – С. 115–119.
81. Прокубовский В.И., Капранов С.А., Москаленко Е.П. Анатомические и гемодинамические изменения нижній полой вены при профилактике тромбоэмболии легочной артерии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – Т.9. – №2. – С.51–55.
82. Радзіховський А., Сюта Л. Застосування ліотон-1000 гелю для профілактики тромботичних ускладнень // Ліки України. – 2004. – №2. – С.40-41.
83. Рибачук О., Калашников А. Клінічні аспекти застсосування препарату L-лізину есцинат для ін’єкцій // Ваше здоров’я.-2001.-№21(595).-С.7.
84. Рубинс А.Я., Ветра Я.Я., Иванова Л.В. Возможности консервативной терапии вялогранулируующих язв голени и стопы // Вестн. фармакол. и венерологии. – №3. – 2003. – 43–45.
85. Руксин В.В. Тромбозы в кардиологической практике. – СПб.: Невский диалект, М.: Изд-во БИНОМ, 2001. – 125 с.
86. Саенко В.Ф., Сухарев И.И., Викторов A.П. Опыт клинического использования геля «Эссавен» при лечении заболеваний вен // Клинич. хирургия.-1996.-№7.-С.13-14.
87. Саенко, В.Ф., Сухарев И.И. Венозные тромбоэмболические осложнения в абдоминальной и сосудистой хирургии. Факторы риска и меры профилактики / Клін. хірургія. – 2001. – №4. – С. 5–10.
88. Сафранков Н.А., Шкуропат В.Н., Беженар Н.А. Аэсцин в лечении хронической венозной недостаточности // Здоров'я України. – 2002. – №11 (60). – С. 3.
89. Сейфула Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // Фармакол. и токсикол. – 1990. – №6. – С. 3–10.
90. Сенчук А.Я., Юрковская Т.В. Профилактика акушерских осложнений у женщин с варикозной болезнью // Матеріали наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині”. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 78–81.
91. Сенчук А.Я., Юрковська Т.В., Платонова Т.М. Застосування фраксипарину для профілактики тромбоемболічних ускладнень у вагітних з варикозною хворобою // Матеріали наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині”. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 81–83.
92. Симонова О.В., Маджуга А.В. Профилактика и лечение тромботических осложнений // Мат. Х Рос.нац. конгресса «Человек и лекарство» Москва, 2003.- С.357.
93. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь, 1995. – 272 с.
94. Современные представления о хронической венозной недостаточности. Симпозиум в рамках 14 Всемирного конгресса Международного союза флебологов, 2001, Италия. Рефераты. // М.: ООО «Митра–пресс», 2001, –18с.
95. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / Мамчур В., Подплетняя Е., Макаренко О., Серединская Н., Мохорт Н. // Вісник фармакології та фармації. – №4. – 2005. – С.3-17.
96. Стан розробок субстанцій лікарських препаратів в інституті органічної хімії НАН України. / М.О. Лозинський, Ю.І. Геваза., М.К. Махновський, В.С. Дмитруха. // Фармацевтичний журнал, 2000. – №4. –С. 3–9.
97. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика.– 1999. – 459 с.
98. Стойко Ю.М., Шайдаков Е.В. Комплексное лечение хронической венозной недостаточности в стадии трофических расстройств // Consilium medicum.-2001.- Т.3.-№7.С.18-24.
99. Сук Л.Л., Галига Т.М. Сучасні погляди на лікування гострих тромбофлебітів підшкірних вен нижніх кінцівок // Матеріали наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині”. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 89–93.
100. Супрун Ю.О. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у разі хірургічного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок // Матеріали наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині”. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 93–95.
101. Суховій М.В., Ющенко П.В., Семенка В.І. Клініко-лабораторні особливості синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з тромбофлебітами поверхневих вен нижніх кінцівок // Матеріали наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині”. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 95–96.
102. Сучасне медикаментозне лікування ран (відомча інструкція). – К. – 2002. – 36с.
103. Талаенко Ю.А., Кабанько Т.П., Галалу С.И. Новые подходы к диагностике и лечению острого тромбоза в акушерской практике // Матеріали наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині”. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 102–104.
104. Ткачова О.В. Експериментальне вивчення протизапальних та реперативних властивостей мазей альта нової 2% та лі повіт, створених на основі субстанцій природного походження: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.05 / НФаУ. – Х., 2003. – 19 с.
105. Трахтенберг И.М., Сова Р.В., Шефтель В.О. Проблема нормы в токсикологии. – М.: Медицина.– 1991.– 204 с.
106. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / И.М.Перцев, А.М Котенко, О.В. Чуешов, Е.Л. Халеева; Под. ред. И.М. Перцева . – Х.: Изд-во НФаУ. – 2003. – 288 с.
107. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы: Пер. с фр. – М.: Медицина, 1986. – 336с.
108. Фесенко В.П., Кривошеин Ю.С., Могилястый А.А. Изучение иммуномодулирующих свойств мирамистина при местном лечении экспериментальных гнойных ран // Вестник научных исследований. – 1995. – №2. – С. 32–40.
109. Флебология: руководство для врачей / Под ред. В.С.Савельева. – М.: Медицина, 2001.– 664 с.
110. Хаджай Я.И., Оболенцева Г.В., Николаева А.В. Особенности изучения безвредности мазей и суппозиториев // Фармация. – 1993. – № 1. – С. 22–26.
111. Харкевич Д.А. Венотропные (флеботропные) средства //Эксп. и клин. фармакология. – 2004. – Т.67. – № 1. – С. 69–77.
112. Цубанова Н.А. Експеримнтальне вивчення нового, комплексного, венотонічного препарату на основі рослинних волокон: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.05 / НФаУ. – Х., 2004. – 20 с.
113. Чайка Л.О., Лукашов С.В., Комісаренко С.М. Дослідження антиексудативної дії Ескувіту – препарату на основі екстракту плодів гіркокаштану звичайного // Фармаком. – 2001. – №2. – С. 74–77.
114. Чекман І.С. Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект // Фітотерапія в Україні. – 2000. – №2. – С. 3–5.
115. Шашков В.С., Модин А.Ю., Шашков А.В. Вопросы экспериментальной и клинической фармакологии венотропных лекарственных средств. // Эксп. и клин. фармакология. – 1998. – Т. 61. – №3. – С. 3–9.
116. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови: Пер. с англ. – М. – СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 2000. – 448 с.
117. Экспериментальное исследование антибактериальных и фунгицидных препаратов: мази и аэрозоля мирамистина / Н.А. Ляпунов, В.В. Минухин, Е.П. Безуглая и др. – Харьков: ХМИ, 1993. – 92 с.
118. Яковлєва Л.В., Беркало Н.М. Токсикологічна характеристика нового лікарського засобу для місцевого застосування – мазі „Веногепар” // Клінічна фармація. – Т.9. – №3. – 2005. – С.51–55
119. Яковлева Л.В. Изыскание и изучение новых нестероидных противовоспалительных средств – производных дикарбоновых кислот: Дис... д-ра фарм.наук. - Купавна, 1992. – 442 с.
120. Яковлева Л.В., Федорчук Ю.В. Скрининговое изучение экспериментальных композиций мази “Мирамеф” // Х.: ”Лекарства – человеку”, 2001.–Т. XVI. – №1–2.– С. 548–552.
121. Anderson F.A., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // Circulation. –  2003. – № 107. – P. 19–116.
122. Andolfatto S., Latger-Cannard V., E. de Maistre. Nécroses cutanées induites par l'héparine: à propos de deux cas // Annales de biologie clinique. – 2001. – V. 5. – № 59. – Р. 651–654.
123. Andrew C.N., David P. Hajjar. Herpesviruses in atherosclerosis and thrombosis. Etiologic agents or ubiquitous bystanders? // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 1998. – №18. – Р. 339-348.
124. Arnaud E., Reny J.-L., Emmerich J., Aiach M. Thrombose veineuse et anomalies génétiques de l’hémostase // Sang thrombose vaisseaux. – 2000. – V. 7. – № 12. – Р. 426–432.
125. Becker F. Current treatment of varicose veins // Current treatment options in cardiovascular medicine. – 2006. – № 8(2) . – Р. 97–103.
126. Bielanski T.E., Piotrowski Z.H. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency // J. Fam. Pract. - 1999. - Vol.48. – № 3. - Р.171-172.
127. Blann A.D., Gregory Y.-H. Lip. Venous thromboembolism // BMJ . – 2006. – № 332. – P. 215-219.
128. Boada J. Clinical effectiveness off venotonic drugs: a metaanalysis. // Methods find. exp. clin. pharmacol. – 1996. – №18. – Suppl.B. – P.15-18.
129. Bravo L**.** Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance // Nutr. rev. – 1998. - №56. - P.317-333.
130. Brunner F., Hoffmann C., Schuller-Petrovic S. Responsiveness of human varicose saphenous veins to vasoactive agents // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol.51.– №3. – Р.219–224.
131. Burnand KG, Powell S, Bishop C, Stacey M, Pulvertaft T: Effect of Paroven on skin oxygenation in patients with varicose veins. Phlebology 4/1: 15–22, 1989
132. Calabrese C., Preston P. Report of the results of a double-blind, randomized, single-dose trial of a topical 2% escin gel versus placebo in the acute treatment of experimentally-induced hematoma in volunteers // Planta Med. – 1993. – Vol.59. – № 5. – Р.394 – 397.
133. Cohеn G., Jaquot C. Pharmacologies. Paris: Maasson. – 2001. – 489 p.
134. Condat B., Valla D. Conduite à tenir en cas de thrombose de la veine porte // Sang thrombose vaisseaux. – 2002. – № 14. – V. 6. – Р. 347–353.
135. Denes E., Manciet Ch., Rogez J.-Ph. Thrombose de la veine ovarienne // Médecine thérapeutique. – 1998. – V. 6. – № 4. – Р. 500.
136. Dentali F., Crowther M., Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis // Hemostasis, thrombosis and vascular biology. Blood. – 2005. – – V. 107. – №. 7. – P. 2766-2773.
137. Diebschlag W, Nocker W., Lehmacher W., Rehn D. A clinical comparison of two doses of O-(ß-hydroxyethyl)-rutosides (oxerutins) in patients with chronic venous insufficiency // J. Pharm. Med. – 1994. – № 4. – Р. 7–14.
138. Drouet L. Thromboses veineuses : les essais thérapeutiques nous aident à mieux comprendre la physiopathogénie // Sang thrombose vaisseaux. – 2002. – V. 9. – № 14. – Р. 537–543.
139. Ferrari E., Chapellier A., Baudouy M. Voyage et risque de maladie thromboembolique veineuse // Sang thrombose vaisseaux. – 1998. – V. 10. – № 10. – Р. 618–622.
140. Frick R.W. Three treatments for chronic venous insufficiency: Escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon // Angiology. – 2000. – V.51– №3. – Р. 197–205.
141. Gado K., Gigler G. Zymosan inflammation: A new method suitable for evaluating new anti-inflammatory drags / Agents and Actions. – 1991. – № 1–2 (32). – P. 119–121.
142. Goode M.L. Giving information on compression to patients with venous leg

 ulcers // Br. J. Nurs. – 2006. – № 14(22). – Р. 1178–1179.

1. Gouin-Thibaut I., Samama M.-M. Thrombose veineuse et cancer // Annales de biologie clinique. – 2000. – № 58. – V. 6. – Р. 675-682.
2. Gultasli N.Z., Kurt A., Ipek A., Gumus M., Yazicioglu K.R., Dilmen G., Tas I. The relation between pelvic varicose veins, chronic pelvic pain and lower extremity venous insufficiency in women // Diagn. Int. Radiol. –2006. – № 12(1). – Р. 34–38.
3. Haenen G., Jansen F., Bast A. The antioxidant properties of 5-o-hydroxyethyl-rutosides of the flavonoid mixture Venoruton // Phlebology. –1993. – №8.– P. 10–17.
4. Hartmann K., Klode J., Pfister R. Recurrent varicose veins: sonography-based re-examination of 210 patients 14 years after ligation and saphenous vein stripping // Vasa. – 2006. – № 35(1) . – Р. 21–26.
5. Héron E., Lozinguez O., Emmerich J. Séquelles à distance des phlébites axillo-sous-clavières spontanées // Sang thrombose vaisseaux. – 2000. – V. 7. – № 12. – Р. 448–452.
6. Hirsh J., Goldhaber S.Z. Medical risk factors. Ch.1. // Prevention of venous thromboembolism. – New-York: M.Dekker. – 1993. – 143 р.
7. Hirsh J., Salman E.W. Pathogenesis of venous thromboembolism. // Hemostasis and thrombosis. Basic principlrs and clinical practice – 1987. – № 7 – Р. 58–65.
8. Jimenez Cossio G.A. Epidemiplogy of chronic venous insuffiency // Cardiovasc. Drugs. – 1995. – № 5. – Р. 78-95.
9. Jimenez Cossio G.A. Epidemiology of varicosis diseases // Phlebolymphology.– 1996. –  №1. –  P.1–8.
10. Kakkar V.V., Boeckl O., Boneu B. Efficacy and safety of low low molecular weight heparin and standart unfractionalited heparin for prophylactic of postoperative venous tromboembolism. // Cardiovasc. Drugs. – 1999. – № 7. – Р. 38-45.
11. Kurz X., Lamping D.L., Kahn S.R., Baccaglini U., Zuccarelli F., Spreafico G., Abenhaim L. Do varicose veins affect quality of life? Results of an international population-based study // J. Vasc. Surg. – 2001. – № 34 (4). – Р. 641–648.
12. Labourey J.-L., Lacroix Ph., Genet D. Thrombotic complications of implanted

central venous access devices: prospective evaluation // Bulletin du cancer. – 2004. – V. 5. – № 91. – Р. 431–436.

1. Lacut K., Bressollette L., Oger E. La prévention antithrombotique de l’hémorragie intracérébrale // Sang thrombose vaisseaux. – 2005. – V. 7. – № 17. – Р. 377–381.
2. Laza-Achille M., Desruennes E., Mario Di Palma. Aspects pratiques de la prise en charge des thromboses chez le patient cancéreux // Bulletin du cancer. – 2006. – № 93. – V. 3. – P. 271–281.
3. Lechter A. Pelvic and vulvar varices. Qualiti Medical Publiching. – St.Louis, Missouri, 1999. – P. 245–448.
4. Limal N., Wechsler B. Les syndromes caves supérieurs // Sang thrombose vaisseaux. – 2006. – № 18. – V. 1. – Р. 17–22.
5. Lin S.D., Cheng K.H., Lin T.M. Management of the primary varicose veins with venous ulceration with assistance of endoscopic surgery // Ann. plast. surg. – 2006. –№ 56(3). – Р. 289–294.
6. Lowe G., Woodward M., Vessey M. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationships to hormone replacement therapy // Thromb. and haemostasis. – 2000. – № 83 (4). – P. 530–535.
7. Mac Lennan W.J., Wilson J. Hydroxyethylrutosides in elderly patients with chronic venous insufficiency : its efficacy and tolerability // Gerentology. –1994. – № 40 (1). – P. 45–52.
8. Mahé І. Les grands essais qui ont changé ma pratique: la maladie veineuse thromboembolique // Médecine thérapeutique. – 2005. – V. 5. – № 11. – Р. 346–352.
9. Marcelo P. V. Gomes, Steven R. Deitcher. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. A Clinical Review. // Arch Intern Med. – 2004. – № 164. – P. 1965–1976.
10. Marcy P.-Y., Magné N., Bailet C. Dispositifs veineux implantables en oncologie : implantation brachiale sous repérage phlébographique // Bulletin du cancer. – 2002. – V. 7. –№ 89. – P. 707–712.
11. Marhuenda E., Alarcon de la Lastra C., Martin M.J. Antisecretory and gastroprotective effects of aescine in rats // Gen. Pharmacol. – 1994. – V.25. – №6.-Р.1213–1219.
12. Mark A. Crowther, John G. Kelton. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system . – 2003 . –  V. 138 . – № 2 . – P. 128-134.
13. Martin M.J., Alarcon C., Motilva V. Effects of aescine and aesculine on kidney excretion of water and electrolytes in rats // Ann. pharm. fr. –1990. – V.48. – № 6. – Р. 306-311.
14. Matsuda H., Li Y., Murakami T. Effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnut, the seeds of Aesculus hippocastanum L., on acute inflammation in animals // Biol. pharm. bull. – 1997. –V.20. – №10. – Р.1092–1095.
15. Meignan M., Rosso J., Gauthier H. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis // Arch. Intern. Med. – 2000. – № 160(2). – Р. 159–164.
16. Mikdame M., Kharchafi A., Toloune F. Quoi de neuf dans le traitement antithrombotique? // Annales de biol. clinique. – 2002. – №. 60. – V. 2. – Р. 131-41.
17. Mismetti P., Drouet L. Critères d‘efficacité dans les essais de thromboprophylaxie: intérêt et pertinence clinique des thromboses veineuses asymptomatiques // Sang thrombose vaisseaux. – 2004. – № 16. – V. 1. – Р. 16-23.
18. Mismetti P., Kher A., Laporte-Simitsidis S. Héparines et prévention des événements thromboemboliques veineux en milieu médical : synthèse // Sang thrombose vaisseaux. – 2000. – V. 2. – № 12. – Р. 76-82.
19. Nees S., Juchem G., Fink R., . Influence of polymorphonuclear venular endothelial cells. // Sixth World Congress for Microcirculation, 1996. – Р. 401-404.
20. Nees S., Weiss D., Thallmair M. Neue Aspekte zur Pathogenese und Therapie chronischer peripherer Venenleiden. // Fortschr Fortbild Med (Sonderdruck). – 2001. – № 24. – P. 3–20.
21. Neumann H., Broek M., Crombag N. Evaluation of O–hydroxyethyl–rutosides in the prevention of the breakdown of venous ulcers. A longterm international multi-

 centre controlled clinical trial. // Scripta Phlebologica. – 1996. – № 4. – Р. 55–63.

1. Neumann H., Carlsson K., Brom G. Uptake and localisation of O–(beta–hydroxyethyl)–rutosides in the venous wall, measured by laser scanning microscopy. // Eur J. Clin Pharmacol . – 1992. – № 4/43. – Р. 423–426.
2. Nordman S., Dumont J., Bulati O. Wirkunder von Venosen Stanung and der Ratte.//Swiss Med. – 1984. –V.6. – №40. – P. 63–66.
3. Pabst H., Segesser B., Bulitta M. Efficacy and tolerability of escin/diethylamine salicylate combination gels in patients with blunt injuries of the extremities // Int. J. Sports Med. – 2001. – V.22. – № 6. –Р. 430–436.
4. Panigati D. Farmacologia dell'escina, saponina dell'Aesculus hippocastanum L. Parte II: Farmacodinamica dell'escina (Capitolo II) // Bollettino Chimico Farmaceutico. –1992. – V.131. – № 7. – Р.284–293.
5. Petrauskiene V., Falk M., Waernbaum I. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes // Diabetologia. –  2005. – № 48 (5). – P. 1017–1021.
6. Poynard T, Valterio C. Meta–analysis of hydroxyethylrutosides in the treatment of chronic venous insufficiency. // VASA – J. Vasc Dis. – 1994. – № 233. – Р. 244–250.
7. Priollet P. Thromboses veineuses profondes et grossesse: ce qui a changé // Sang thrombose vaisseaux. – 2000. – V. 10. – № 12. – Р. 619–625[.](http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/stv/sommaire.md?cle_parution=492&type=text.html)
8. Priollet P. Traitement ambulatoire des phlébites : oui, mais… // Sang thrombose vaisseaux. – 1997. – V. 5. – № 9. – Р. 267–270.
9. Quéré I., Chassé J.-F., Janbon Ch. Homocystéine et maladie thromboembolique veineuse : une nouvelle approche du risque thrombotique veineux // Sang thrombose vaisseaux. – 1997. – V. 6. – № 9. – Р. 339–345.
10. Raulin S., Raulin C., Greve B. Free-floating thrombus in the femoral vein – a challenge in phlebologic diagnostics // European Journal of Dermatology. –2001. –

 V. 6. – № 11. – Р. 564–568.

1. Renton S. The effect of hydroxyethylrutosides on capillary filtration in moderate venous hypertension: a double blind study //Angiol. – 1994. – №13. – P. 259-262
2. Revel M.-P., Hernigou A., Guerfala F. Apport du phléboscanner dans la stratégie diagnostique de la maladie veineuse thromboembolique // Sang thrombose vaisseaux. Bulletin du cancer. – 2003. – V. 7. – № 15. – P. 375-380.
3. Robert A., Eschwège V. Système de groupe sanguin ABO et thrombose veineuse profonde // Sang thrombose vaisseaux. – 2004. – V. 2. – № 16. – Р. 96–100.
4. Roland I., Bougelet C., Ninane N., Arnould T., Michiels C., Remade J. Effect of hydroxyethylrutosides on hypoxial-induced neutrophil dherence to umbilical vein endothelium. // Cardiovasc Drugs Ther. – 1998. – № 12. – P. 375–381.
5. Roland I.H., Bougelet C., Ninane N. Effect of hydroxyethylrutosides on hypoxial–induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium. // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1998. –№12. – Р. 375–381.
6. Samama M.M. Prevention of venous thromboembolism // Congr. of Europ. Soc. of Anaesthesiology, Amsterddam.– 1999. – P. 39–43.
7. Saviano M., Liguori L., Lampugnani R. Double blind double dummy, randomized, multicentre clinical assessment of efficacy, tolerability and dose effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency // Curr. Med. Res. Opin. – 1993. – № 13(2). – P. 96–108.
8. Schulman S. Duration of anticoagulants in acute or recurrent venous thromboembolism // Current opinion in pulm. medicine. – 2006. – № 6(4). – P. 321–325.
9. Scott H.J., Mc Mullin G. M., Colerdge Smith P.D. Venous ulceration: the role of the white blood cells. // Phlebologie. – 1989. – №4. – P.153–159.
10. Seligsohn U., Lubetsky Ah. Genetic susceptibility to venous thrombosis // NEJM. – V. 344. – № 16. – P. 1222–1231.
11. Senatore F., Mscisz A., Mrugasiewicz K. Steroidal constituents and anti-inflammatory activity of the horse chestnut bark // Bollettino - Societa Italiana

 Biologia Sperimentale. –1989. – V.65. – №2. – Р.137–141.

1. Steven R. Marcelo P. V. Risk of venous thromboembolic disease. // Arch Intern Med. – 2002. – № 14. – P. 65-77.
2. Steiner M. Conservative therapy of chronic venous insufficiency. The extent of the edema-preventive effect of horse chestnat seed extract // VASA. – 1991. – №133. – P. 312–318.
3. Strukmann J.R., Nicolaides A.N. Flavonoids – a reviev of the pharmacology and therapeutic in patients with chronic venous insufficiency and related disorders // Angiology. – 1994. – № 45 (6). – P. 419–428.
4. Travis J., Fuller S., Ligush J. Diagnosis and treatment of paradoxical embolus // J. of Vascular Surgery. – 2001. – V.34. – № 5. – Р. 860–865.
5. Ulicna O., Volmut J., Kupcova V. Biochemical indicators in the blood and liver in rats after administration of beta-escin // Bratisl. Lek. Listy. – 1993. – V.94. – № 3. –Р.158–161.
6. Uncauf M., Rehn D., Klinger J. Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placedo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings// Arzneim.-Forsch. Res. – 1996. – № 46 (1). – P. 478–482.
7. Vatorello G., Ceretta G. Contribution of a combination of alfa and betabensopyrones, flevonoids snd natural terpenes in the treatment of lymphedema of the lover limbs at 2-d stage of the surgical classification// Minerva Cardioangiol. – 1996. – № 444 (9). – P. 447–455.
8. Voog E. La prévention et le traitement de la thrombose veineuse profonde ont-ils une spécificité chez le patient cancéreux? // Bulletin du cancer. – 1998. – V. 7. – № 85. – Р. 618–621.
9. Werner B. Traitement à domicile des thromboses veineuses profondes // Sang thrombose vaisseaux. – 1997. – V. 5. – № 9. – Р. 315–319.
10. White R. H., Chew H. K., Zhou H. Incidence of Venous Thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528 693 adults. // Arch. Intern. Med. – 2005. – V. 165. – № 15. – P. 1782–1787.
11. Wu O., Robertson L., Langhorne P. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review //  Thrombosis and haemostasis. – 2005.– № 94 (1). – Р. 17-22.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>