

УДК 614.253:616.13-004.6(048.8)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ, МЕТОДЫ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

Тимченко Т.В., Щербакова Л.И., Компанцев В.А.

Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия (357532, Пятигорск, ул. Калинина, 11), e-mail: L.i.sherbakova@pmedpharm.ru

Статья представляет обзор литературы, посвященный применению пентоксифиллина для лечения больных атеросклерозом. Основной акцент при этом уделяется первичной и вторичной профилактике. С этой целью применяют различные препараты, оказывающие сосудорасширяющее действие, улучшающие состояние микроциркуляции, метаболизм в тканях и реологические свойства крови. Наиболее широко используется препарат пентоксифиллин. В статье дан обзор методов идентификации и количественного анализа пентоксифиллина. Также рассмотрены основные механизмы действия пентоксифиллина. Однако применение пентоксифиллина требует продолжительного курса лечения для достижения положительных результатов, и при нарушении приема лекарственного препарата уменьшается его терапевтический эффект. Выходом является разработка новых более эффективных пролонгированных лекарственных форм препарата, которые не требуют каждодневного 3-х разового применения. Благодаря развитию нанотехнологий представляется возможным получать лекарственные средства пролонгированного действия методом инкапсулирования на основе полимерных носителей с контролируемым высвобождением активных субстанций.

Ключевые слова: пентоксифиллин, атеросклероз, тромбоцитарный гомеостаз, агрегация эритроцитов.

GENERAL CHARACTERISTICS, APPLICATION IN MEDICINE, METHODS OF QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF PENTOXIFYLLINE

Timchenko T.V., Shcherbakova L.I., Kompantsev V.A.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Medical University VolGMU branch of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia (357532, Pyatigorsk, Kalinin 11), e-mail: L.i.sherbakova@pmedpharm.ru

The article presents an overview of the literature on the application of pentoxifylline for treatment of patients with atherosclerosis. The main emphasis is given to primary and secondary prevention. For this purpose, use a variety of drugs, which have a vasodilator effect, improves microcirculation, metabolism in tissues and blood rheology. The most widely used drug pentoxifylline. The article provides an overview of methods for identification and quantification of pentoxifylline. Also, the basic mechanisms of action of pentoxifylline. However, the use of pentoxifylline requires prolonged treatment course to achieve positive results, and, if not receiving the drug decreases its therapeutic effect. The solution is to develop new and more effective long-acting dosage forms of the drug, which do not require everyday 3 single application. Due to the development of nanotechnology possible to obtain prolonged drug encapsulation method based on polymeric carriers controlled release of active substances.

Keywords: pentoxifylline, atherosclerosis, platelet homeostasis, erythrocyte aggregation.

В современных рекомендациях по лечению больных атеросклерозом, основной акцент уделяется первичной и вторичной профилактике. С этой целью применяют различные препараты, оказывающие сосудорасширяющее действие, улучшающие состояние микроциркуляции, метаболизм в тканях и реологические свойства крови. Хорошо изученным препаратом является пентоксифиллин [11].

Пентоксифиллин, синтезированный в Германии компанией Hoechst. С 1972 г. по настоящее время он широко используется в клинической практике: в России с 1977 г., в США – с 1984 г. [7].

Основными механизмами действия пентоксифиллина являются:

- снижение вязкости крови и плазмы, улучшение реологических свойств крови, повышение ее текучести;
- улучшение пластичности эритроцитов и лейкоцитов за счет повышения в них аденозинтрифосфата (АТФ);
- ингибирование фосфодиэстеразы–4-го типа и накопление циклического аденозинмонофосфата(цАМФ) в тканях;
- подавляет активацию лейкоцитов, что приводит к повышению их деформируемости, хемотаксису, снижению адгезии, дегрануляции и выделению эндоперекисей, снижению продукции фактора некроза опухоли–альфа(ФНО– α), подавлению активности Т- и В-лимфоцитов, снижению активности естественных киллеров [9];
- возрастанию продукции медиаторов воспалительной реакции (цитокинов);
- происходит дозозависимое повышение концентрации цАМФ в моноклеарах и полиморфонуклеарах [10,14];
- дилатирует сосуды легких и улучшает оксигенацию крови;
- повышает тонус дыхательной мускулатуры (межреберных мышц и диафрагмы) [10,14].

Образование и разрушение сгустков крови представляет собой динамический процесс, включающий взаимодействие стенки поврежденного сосуда, тромбоцитов, системы свертывания крови, фибринолиза, кининовой системы, напряжение сдвига, возникающее в кровотоке, и развитие воспалительной реакции, которая осуществляется при участии большого числа медиаторов. Улучшение состояний, связанных с повышенной свертываемостью крови, предполагает также снижение агрегации и адгезии тромбоцитов, повышение уровня активатора плазминогена и плазмина, повышение уровня антитромбина, снижение фибриногена. В эти процессы активно вмешивается пентоксифиллин. Усиление адгезии полиморфоядерных клеток происходит благодаря стимулирующему действию ФНО- α . Имеются данные, что он оказывает прямое токсическое влияние на клетки эндотелия, которое блокируется пентоксифиллином [4].

Пентоксифиллин является наиболее хорошо изученным лекарственным средством при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Его эффективность доказана большим числом клинических наблюдений [20,21,25,26,30,37].

Влияя на тромбоцитарный гомеостаз и снижая агрегацию эритроцитов, пентоксифиллин также существенно повышает пластичность клеток крови, что крайне важно для улучшения микроциркуляции, поскольку позволяет интенсифицировать нутритивный кровоток (более продуктивный, чем юстакпиллярный, благодаря тому, что эритроциты и особенно лейкоциты становятся способными проходить через капилляры) [15].

До недавнего времени пентоксифиллин был единственным препаратом, одобренным FDA (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения заболеваний артерий нижних конечностей. Применение пентоксифиллина у больных с перемежающейся хромотой в течение 3 мес. в дозе 1200 мг/сут. показало развитие клинического эффекта у 67,5 % больных, что проявилось увеличением дистанции безболевого ходьбы. При этом положительная динамика имела место на протяжении всего периода наблюдения (3 мес.) [8].

Анализ клинических наблюдений по оценке эффективности пентоксифиллина у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) показал, что:

- его оптимальная дозировка 1200 мг/сут.;
- оптимальная длительность курса от 3 до 6 мес.;
- отсутствует «синдром отмены»;
- оправданно сочетание пентоксифиллина с тренировочной ходьбой (улучшается микроциркуляция, меньше травмируется эндотелий);
- оправданно применение пентоксифиллина в сочетании с тромбоцитарными дезагрегантами [11,12,25].

Противовоспалительные свойства пентоксифиллина, в частности его способность блокировать секрецию ФНО- α , могут приносить особую пользу больным группы максимального риска сердечно-сосудистых осложнений, в т. ч. страдающим сахарным диабетом (СД) типа 2, применение пентоксифиллина в течение месяца у больных СД типа 2 с артериальной гипертензией (АГ) позволяет достигать достоверного снижения сывороточной концентрации С-реактивного белка на 20,9 % и уровня лейкоцитов на 11,1 %; одновременно были установлены антиагрегантные свойства этого препарата и способность уменьшать сывороточную концентрацию малонового диальдегида. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что пентоксифиллин тормозит дестабилизацию атеросклеротических бляшек, риск которой максимален именно у больных СД типа 2 и АГ [6,11,12,23,30].

Влияние пентоксифиллина на маркеры системного воспаления было специально изучено в контролируемом исследовании, включившем 64 больных острым коронарным синдромом, рандомизированных к приему пентоксифиллина (400 мг/сут.) или плацебо в течение 6 месяцев. Было установлено, что пентоксифиллин достоверно уменьшал сывороточную концентрацию С-реактивного белка и ФНО- α , а также воспалительных цитокинов (интерлейкины-10 и -12) [11,23,24,28].

Способность пентоксифиллина уменьшать плазменную концентрацию системных маркеров воспаления свидетельствует в пользу того, что этот препарат тормозит

реализацию воспалительных каскадов непосредственно в атеросклеротических бляшках, тем самым оказывая васкулопротективный эффект. Необходимо отметить, что при распространенном атеросклерозе пентоксифиллин высокобезопасен, что позволяет применять его в комбинации с другими общепринятыми терапевтическими стратегиями, в частности со статинами [17,24,28,31,32].

В комплексном лечении пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения используется пентоксифиллин, кроме того отмечен положительный эффект при лечении пациентов с мультиинфарктной деменцией. Показана эффективность применения пентоксифиллина в качестве средства, замедляющего прогрессирование СД (сосудистая деменция), его применение сопровождается повышением органной перфузии (вследствие улучшения состояния микроциркуляции), что способствует увеличению поступления кислорода в ткани [19,22,27,29,33,36,38].

Пентоксифиллин применяется не только для лечения перемежающейся хромоты, но и в неврологической практике. Можно сказать, что показанием к его применению являются практически все заболевания, в генезе которых имеет место нарушение микроциркуляции (трофические язвы, феномен Рейно, диабетическая ангиопатия, васкулиты, профилактика реокклюзий после хирургических вмешательств на артериях, лимфостаз, ЛОР-болезни, сосудистые глазные заболевания, хроническая почечная недостаточность и др.). Пентоксифиллин является вазодилатирующим, ангиопротекторным, антиагрегатным, антитромбическим средством [3,16,34,35].

В медицинской практике наиболее широко применяют производные ксантина, алкалоиды кофеин, теобромин, теofilлин и их синтетические аналоги дипрофиллин и пентоксифиллин [1].

Пентоксифиллин выпускается в таблетках, концентратах и ампульных растворах. Российскими формами выпуска являются таблетки по 100 мг № 60, концентраты 20 мг/мл – 5мл и 2 % ампульные растворы по 5мл. Неудобства таблетированных отечественных форм заключаются в их частоте приема 2 таблетки по 100 мг 3 раза в день. Курс лечения примерно 1–3 месяца [13].

Импортные препараты на основе пентоксифиллина выпускаются в виде таблеток 100 мг, 400 мг и 600 мг и растворах в ампулах по 100 мг/5 мл (торговое наименование: Агапурин, Трентал, Вазонит). Недостатком импортных препаратов также является частота приема от 2-х таблеток в день и высокая цена за упаковку препарата [13].

Пентоксифиллин имеет следующую формулу:

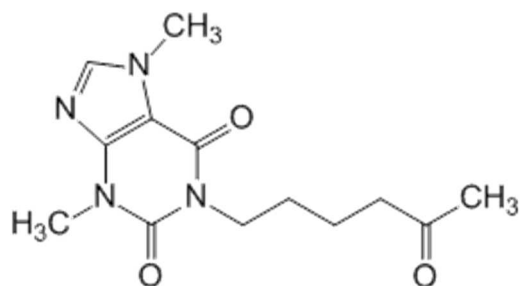


Рис.1. 1-(5-оксогексил)-теобромин

Представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок, практически без запаха. Т.пл. 103-106 °С. Пентоксифиллин умеренно растворим в воде и этаноле, также легко растворим в хлороформе. После приема внутрь быстро и полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Интенсивно биотрансформируется при «первом прохождении» через печень с образованием двух основных метаболитов: 1-(5-гидроксигексил)-3,7-диметилксантина (метаболит-1) и 1-(3-карбоксипропил)-3,7-диметилксантина (метаболит-5). C_{max} пентоксифиллина и основных продуктов его биodeградации достигается в течение 1 ч. (для пролонгированных форм спустя 2-4 ч.), при этом концентрация метаболитов превышает содержание исходного соединения в 5–8 раз. $T_{1/2}$ варьирует в пределах 0,5–1,5 ч. У больных с нарушением функции печени $T_{1/2}$ пентоксифиллина удлиняется, и биодоступность возрастает. Экскретируется преимущественно почками (в виде метаболита-5) и с фекалиями (менее 4 %) [1,13].

Для испытания на подлинность производных ксантина используют реакции окисления, осаждения, комплексообразования. Общей реакцией, рекомендуемой для испытания подлинности производных ксантина, является мурексидная проба, аналитическим эффектом которой является пурпурно красное окрашивание, при добавлении нескольких капель гидроксида натрия. Идентифицировать пентоксифиллин можно по ИК–спектрам поглощения в области 4000-400 cm^{-1} данный метод рекомендует ФС [1].

Согласно ФСП 42-0055727605 для идентификации пентоксифиллина используют спектрофотометрический метод. Ультрафиолетовые спектры поглощения растворов вещества и рабочего стандартного образца (PCO) пентоксифиллина, в фосфатном буферном растворе с рН 6,8, в области от 240 до 330 нм должны иметь максимум при одних и тех же длинах волн. Водный раствор пентоксифиллина в УФ-области имеет максимум поглощения при 274 нм, минимум при 246 нм и плечо в интервале 226-235 нм [1,18].

Пентоксифиллин можно идентифицировать с помощью осадительных реактивов, с 0,1 % раствором танина образует белые осадки танатов, растворимые в избытке реактива. Водный раствор пентоксифиллина при добавлении реактивов Зонненштейна или Шейблера образует

осадки белого цвета, а с реактивом Драгендорфа – желтый осадок. Также для пентоксифилина можно провести реакцию образования азокрасителя. Для идентификации используется метод ТСХ на пластинке с силикагелем G восходящим методом в смеси растворителей: ментол-этилацетат (3:17). Проявляют хроматограмму, нагревая со смесью анисового альдегида, ледяной уксусной и серной кислот. Пятно окрашивается в желтый цвет, переходящий в темно-фиолетовый [1].

Наряду с использованием указанных химических свойств, основным методом, применяемым для обнаружения посторонних примесей пентоксифиллина, в т.ч. иных пуриновых алкалоидов в производных ксантина является ТСХ. Испытания выполняют на пластинках Силуфол УФ-254 или пластинках, покрытых слоем силикагеля F₂₅₄. Хроматографируют восходящим методом в системах растворителей различного состава. Детектируют, как правило, в УФ-свете при длине волны 254 нм и оценивают содержание примесей по величине и интенсивности пятен на хроматограммах, сравнивая их со свидетелями. Суммарное содержание примесей в пентоксифиллине не должно превышать 1% [1].

Для количественной оценки пентоксифиллина описаны как титриметрические, так и физико-химические методы анализа. Согласно ФСП 42-0055727605 количественное определение пентоксифиллина проводят спектрофотометрическим методом. Около 0,104 г (точная навеска) порошка растертых таблеток пентоксифиллина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл фосфатного буферного раствора с рН 6,8, встряхивают или обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин до полного диспергирования таблеток (в случае обработки ультразвуком раствор охлаждают), доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при скорости 9000 об/мин в течение 20 мин [18].

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (испытуемый раствор) [18].

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 274 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм [18].

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО пентоксифиллина в фосфатном буферном растворе с рН 6,8 [18].

В качестве раствора сравнения используют фосфатный буферный раствор с рН 6,8 [18].

Приготовление раствора РСО пентоксифиллина. Около 0,08 г (точная навеска) пентоксифиллина (НД 42-9877-99, НД 42-11760-01) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл фосфатного буферного раствора с рН 6,8, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают [18].

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают [18].

Также пентоксифиллин можно определить в смеси ангидрида и бензола (10:20), которую оттитровывают хлорной кислотой (индикатор кристаллический фиолетовый) [1].

По данным фармакопей Европы, Британии и США идентификацию пентоксифиллина проводят с помощью определения температуры плавления – 103-107⁰С, УФ-, ИК-спектрофотометрии, ТСХ и проведения реакции на ксантины (мурексидная проба) [5].

Как правило, применение пентоксифиллина требует продолжительного курса лечения для достижения положительных результатов, и при нарушении приема лекарственного препарата уменьшается его терапевтический эффект. Выходом является применение пролонгированных форм препарата, которые не требуют ежедневного 3-х разового применения [2].

Благодаря развитию нанотехнологий представляется возможным получать лекарственные средства пролонгированного действия методом инкапсулирования на основе полимерных носителей с контролируемым высвобождением активных субстанций [2].

При анализе литературных данных было выявлено, что при лечении больных атеросклерозом основной акцент уделяется первичной и вторичной профилактике. С этой целью применяют различные препараты, оказывающие сосудорасширяющее действие, улучшающие состояние микроциркуляции, метаболизм в тканях и реологические свойства крови. Хорошо изученным препаратом является пентоксифиллин.

Однако применение пентоксифиллина требует продолжительного курса лечения для достижения положительных результатов, и при нарушении приема лекарственного препарата уменьшается его терапевтический эффект. Выходом является разработка новых более эффективных пролонгированных лекарственных форм препарата, которые не требуют ежедневного 3-х разового применения.

Благодаря развитию нанотехнологий представляется возможным получать лекарственные средства пролонгированного действия методом инкапсулирования на основе полимерных носителей с контролируемым высвобождением активных субстанций.

Список литературы

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: учебн. пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 624 с.

2. Буй, Т.З.К. Получение и изучение фармакологической активности спарфлоксацина, включенного в наночастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. – Пенза, 2008. – 23с.
3. Вазонитретард в лечении перемежающейся хромоты на фоне облитерирующего заболевания артерий нижних конечностей / А. В. Покровский, А. В. Чупин, А. А. Калинин и др. // Традиционные и новые направления в сосудистой хирургии и ангиологии: материалы науч. конф. – Челябинск, 2002. – С. 5-8.
4. Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий. Рекомендации Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов / TASC 1 (2000) и TASC 2 (2007) /под ред. А. В. Покровского. – М., 2007. Режим доступа: <http://www.angiolsurgery.org>.
5. Европейская фармакопея: в 2 т. – 7-е. изд. – М.: ООО «Ремедиум», 2011. – Т. 2. – 2687 с.
6. Зудин А. М. Оценка гемодинамики у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей методом дуплексного сканирования до и после курса комбинирования до и после курса комбинированной ангиотропной терапии препаратами пентоксифиллин, реополиглюкин и актовегин // Фарматека. – 2008. – № 16. – С. 44-47.
7. Кошкин В. М. Ангиоспазм и спазмолитическая терапия при заболеваниях артерий конечностей // Хирургия. – 1979. – № 9. – С. 71-75.
8. Кошкин В.М. Пентоксифиллин в практике лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 5, № 6. – С. 141-147.
9. Кошкин В. М. Эффективность тренировочной ходьбы у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / В.М. Кошкин, К.И. Синякин, О.Д. Наставшева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – № 1. – С. 58-63.
10. Место Трентала (пентоксифиллина) в программе лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей и различных сосудистых осложнений / В.М. Кошкин, Л.И. Богданец, Е.А. Алексеева и др. // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 354-356.
11. Моисеев С. В. Лечение некоронарного атеросклероза: роль пентоксифиллина (обзор) // Клиническая фармакология и терапия журн. – 2010. – №19. – С. 56-60.
12. Муравьев А. В. Изменение реологического профиля у больных диабетом 1 и 2 типа при лечении Тренталом / А. В. Муравьев, А. В. Замышляев, Ф. А. Чучканов // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – №18(2). – С. 87-90.

13. Регистр лекарственных средств России / под. ред. Г.Л. Вышковского. – М.: «РЛС - 2009», 2008. – Вып. 17. – 1440с.
14. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. – М.: «МИА», 2010. – 214 с.
15. Таричко, Ю. В. Опыт применения пентоксифиллина пролонгированного действия в комплексном лечении трофических дефектов тканей при критической ишемии нижних конечностей / Ю. В. Таричко, А. М. Зудин, И. Г. Учкин // Фарматека. – 2011. – № 10. – С. 66-69.
16. Ушакова Е.А. Пентоксифиллин и сахарный диабет: настоящее и перспективы // Трудный пациент. – 2005. – № 7-8. – С. 3-11.
17. Фомин В.В. Распространенный атеросклероз в общетерапевтической практике: на пути к оптимизации тактики ведения // Фарматека. – 2010. – №18-19. – С. 27-31.
18. ФСП -42 - 0055-7276 -05. Пентоксифиллинтаблетки пролонгированного действия. – М., 2011.
19. Callahan C. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review // Alzheimer Dis AssocDisord. – 2003. – Vol. 17(1). – P.46-54.
20. Cesarone M. R. Treatment of severe intermittent claudication with pentoxifylline a 40-week controlled randomized trial // Angiology. – 2002, Jan-Feb. – Vol. 53. – P. 24.
21. De Sanctis M. T. Treatment of long -distance intermittent claudication with pentoxifylline: a 12 - month randomized trial // Angiology. – 2002, Jan - Feb. – Vol. 53 Suppl. 1. – P. 13-71.
22. Effects of the non-selective phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline on regional cerebral blood flow and large arteries in healthy subjects/ C. Kruuse, T. Jacobsen, L. Thomsen et al. // Eur. J. Neurol. – 2000. –Vol. 7(6). – P. 629-638.
23. Fernandes, J. L. Pentoxifylline reduces pro - inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease-a randomized placebo controlled study/ J. L. Fernandes, R. T. De Oliveira, R. Mamoni // Atherosclerosis. – 2008. –Vol. 196(1). – P. 434-442.
24. Gonzalez, M. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease / M. Gonzalez, A.Selwyn // Am. J. Med. – 2003. –Vol. 115. – P. 99-106.
25. Hood, S.C. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trial / S.C. Hood, D. Moher, G.G. Barber // CMAJ. – 1996. – Vol. 155. – P. 1053-1059.
26. Maiti Effect of Pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients/ R. Agrawal, N. K, D. Dash et al.// VasculPharmacol. – 2007. – Vol. 47(2-3). – P. 118-124.

27. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs // *J. Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 226(1-2). – P. 67-70.
28. Pentoxifyllinedownregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis / C. Raetsch, J. Jia, G. Boigk et al. // *Gut.* – 2002. – Vol. 50. – P. 241-247.
29. Pentoxifylline reduces biochemical markers of ischemia-reperfusion induced spinal cord injury in rabbits / I. S. Savas, I. N. Delibas, I. C. Savas et al. // *Spinal Cord.* – 2002. – Vol. 40. – P. 224-229.
30. Porter, J. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double - blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients / J. Porter, B. Cutler Lee // *Am. Heart J.* – 1982. – Vol. 104. – P. 66-72.
31. Prasad, K. Suppression of hypercholesterolemic atherosclerosis by pentoxifylline and its mechanism / K. Prasad, P. Lee // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 192(2). – P. 313-322.
32. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in primary care from the IPSILON study / S. Kownator, J. P. Cambou, P. Cacoub et al. // *Arch. Cardiovasc Dis.* – 2009. – Vol. 102(8-9). – P. 625-631.
33. Roman G. Perspectives in the treatment of vascular dementia // *Drugs Today (Barc).* – 2000. – Vol. 36(9). – P. 641-653.
34. Schubotz R. Double blind trial of pentoxifylline in diabetic with peripheral vascular disorders // *Pharmatherapeutica.* – 1976. – Vol.1.– P. 172-179.
35. Ticlopidine-pentoxifylline combination in the treatment of atherosclerosis and the prevention of cerebrovascular accidents / A. Appollonio, P. Castignani, L. Margni et al. // *J. Int. Med. Res.* – 1989. – Vol. 17. – P. 28-35.
36. Treatment of claudication with pentoxifylline: are benefits related to improvement in viscosity / W. Johnson, J. Sentissi, D. Baldwin et al // *J. Vasc. Surg.* – 1987. – Vol. 6. – P. 211-216.
37. Ward, A. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy / A. Ward, S. P. Clissold // *Drugs.* – 1987. – Vol. 34(1). – P. 50-97.
38. Ward, A. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy / A. Ward, S. Clissold // *Drugs.* – 1987. – Vol. 34. – P. 50-97.

Рецензенты:

Попова О.И., д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск;

Кодониди И.П., д.фарм.н., доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.