

ra huyết âm đạo, tác dụng ngoại ý còn mang tính chất chủ quan tùy thuộc vào ngưỡng và mức độ chịu đựng của từng khách hàng. Một số yếu tố liên quan chưa được khảo sát: hoạt động tình dục trong khi điều trị, khoảng cách các lần mang thai, độ giảm Hb trước và sau điều trị.

Tính ứng dụng của đề tài: tại bệnh viện Nhân dân Gia Định việc điều trị sẩy thai không trọn đa phần dựa vào kinh nghiệm, chưa được thống nhất trên lâm sàng. Dựa vào kết quả cho thấy, phác đồ Misoprostol 400 mcg ngậm dưới lưỡi có tỷ lệ thành công cao, an toàn, giúp giảm tỷ lệ can thiệp thủ thuật và có thể ứng dụng rộng rãi.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ thành công của phác đồ Misoprostol 400mcg ngậm dưới lưỡi trong điều trị sẩy thai không trọn tuổi thai dưới 12 tuần trong nghiên cứu là 90,96% (KTC 95% 90,40 – 91,52). Các tác dụng phụ thường xảy ra ít, thường tự giới hạn và không cần can thiệp y tế chuyên sâu. Xác định có mối liên quan giữa thời gian ra huyết ít hơn 14 ngày với sự thành công của phác đồ với OR 52,63 (KTC 95% 9,09 – 333,33). Misoprostol là một phương pháp hiệu quả, an toàn và được chấp nhận trong điều trị sẩy thai không trọn. Đây có thể được sử dụng như một biện pháp

đầu tay trong điều trị sẩy thai không trọn tuổi thai dưới 12 tuần vô kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bệnh viện Nhân dân Gia Định (2019)**, "Phác đồ xử trí sẩy thai", Phác đồ điều trị sản phụ khoa, tr. 114-120.
2. **Bộ Y Tế (2015)**, "Sẩy thai không trọn", Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa, tr. 10.
3. **Nguyễn Thị Như Ngọc (2013)**, "Results from a study using Misoprostol for management of incomplete abortion in Vietnamese hospitals: implications for task shifting", BMC pregnancy and childbirth, tr. 118-118.
4. **Abbasi S (2008)**, "Role of clinical and ultrasound findings in the diagnosis of retained products of conception", Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 32(5), pp. 704-707.
5. **ACOG (2009)**, "Misoprostol for Postabortion Care", Committee on International Affairs, pp. 427.
6. **Honkanen H (2004)**, "WHO multinational study of three Misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion", BJOG, 111(7), pp. 715-725.
7. **Coughlin L. B (2004)**, "Medical management of first trimester incomplete miscarriage using Misoprostol", J Obstet Gynaecol 24(1), pp. 67-68.
8. **Fawole, Adeniran O (2012)**, "Misoprostol as first-line treatment for incomplete abortion at a secondary-level health facility in Nigeria", International Journal of Gynecology & Obstetrics, 119(2), pp. 170-173.

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG CẦM MÁU CỦA TAM THẤT NAM TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Hoàng Thị Hà Phương*, Nguyễn Quỳnh Hương*, Đào Thanh Hoa*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu độc tính cấp của tam thất nam và đánh giá ảnh hưởng tam thất nam trên các yếu tố đông máu tiểu cầu, PT, aPTT, Fibrinogen trên động vật thực nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp cắt ngang được thực hiện trên 80 con chuột nhắt trắng chủng Swiss. Đánh giá độc tính cấp của hoàn tam thất nam theo đường uống bằng phương pháp Litchfeild – Wilcoxon. Đánh giá tác dụng cầm máu trên chuột nhắt trắng theo hướng dẫn của Tổ chức y tế thế giới. **Kết quả:** Không xác định được độc tính cấp LD50 của hoàn tam thất nam theo đường uống trên chuột nhắt trắng khi cho chuột uống dịch chiết tam thất nam liều tăng dần: 14g/kg x 2 lần/ngày, 16g/kg x 2 lần/ngày,

18g/kg x 2 lần/ngày, 20g/kg x 2 lần/ngày. Sau 5 ngày chuột được uống hoàn tam thất nam với liều 1,2g/10ml và với liều 2,4g/10ml cho uống 0,2ml/10g chuột và lô 1 không cho uống tam thất nam. Thời gian chảy máu của lô liều thấp và liều cao là $138,7 \pm 43,3$ và $140,9 \pm 43,9$ so với lô chứng là $178,4 \pm 32,6$ ($p < 0,05$). Chỉ số tiểu cầu của lô liều thấp và liều cao là $891,92 \pm 122,56$ và $904,61 \pm 117,63$ so với lô chứng là $818,96 \pm 122,79$ ($p < 0,05$). PT của lô liều thấp và liều cao là $8,98 \pm 1,48$ và $9,21 \pm 1,17$ so với lô chứng là $8,15 \pm 1,31$ ($p < 0,05$). APTT của lô liều thấp và liều cao là $3,35 \pm 0,82$ và $3,52 \pm 0,71$ so với lô chứng là $3,16 \pm 0,68$ ($p < 0,05$). Fibrinogen của lô liều thấp và liều cao là $3,46 \pm 0,79$ và $3,69 \pm 0,71$ so với lô chứng là $3,15 \pm 0,57$ ($p < 0,05$). **Kết luận:** Hoàn tam thất nam trên mô hình thí nghiệm không gây độc cho chuột nhắt trắng. Khảo sát tác dụng của hoàn tam thất nam lên các yếu tố cầm máu: Mặc dù thời gian chảy máu giảm có tác dụng cầm máu trên lâm sàng nhưng tam thất nam chưa có nhiều tác dụng đáng kể lên số lượng tiểu cầu và các chỉ số đông máu: PT, APTT, Fibrinogen trên động vật thực nghiệm.

Từ khóa: Tam thất nam, độc tính cấp, cầm máu.

*Trường đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thanh Hoa

Email: bsdhoa@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 22.3.2021

Ngày duyệt bài: 30.3.2021

SUMMARY**STUDY ON ACUTE TOXICITY AND HEMOSTATIC EFFECT OF MALE VENTRICLE IN EXPERIMENTAL ANIMAL**

Objectives: To study the acute toxicity of *Stahlianthus thorelii* Gagnep and evaluate the effects of *Stahlianthus thorelii* Gagnep on factors: platelet-coagulation, PT, aPTT, and Fibrinogen in experimental animals. **Subjects and methods:** The study was conducted using cross-sectional method on 80 Swiss white mice. To evaluate the acute toxicity of *Stahlianthus thorelii* Gagnep by orally Litchfeild - Wilcoxon method. To evaluate hemostatic effects on white mice according to the guidance of the World Health Organization. **Result:** The LD50 acute toxicity of orally *Stahlianthus thorelii* Gagnep on white mice cannot be determined when giving them the *Stahlianthus thorelii* Gagnep liquid extraction with gradually increasing doses: 14g/kg x 2 times/day, 16g/kg x 2 times/day, 18g/kg x 2 times/day, 20g/kg x 2 times/day. After 5 days, the mice will be given *Stahlianthus thorelii* Gagnep at a dose of 1.2g/10ml and 0.2ml for 2.4g/10ml and batch 1: Without *Stahlianthus thorelii* Gagnep. The bleeding time of the low and high dose batch were $138,7 \pm 43,3$ and $140,9 \pm 43,9$ respectively compared with the batch 1 was $178,4 \pm 32,6$ ($P < 0.05$). The platelet index of the low and high dose batch were $891,92 \pm 122,56$ and $904,61 \pm 117,63$ compared with the batch 1 was $818,96 \pm 122,79$ ($P > 0.05$). PT of the low- and high-dose batch were $8,98 \pm 1,48$ and $9,21 \pm 1,17$ compared to the batch 1 was 8.15 ± 1.31 ($P > 0.05$). The APTT of the low and high dose batch were $3,35 \pm 0,82$ and $3,52 \pm 0,71$ compared to the batch 1 was $3,16 \pm 0,68$ ($P > 0.05$). Fibrinogen of low- and high-dose batch were $3,46 \pm 0,79$ and $3,69 \pm 0,71$ compared to the batch 1 of $3,15 \pm 0,57$ ($P > 0.05$). **Conclude:** The experiment shows that *Stahlianthus thorelii* Gagnep is not toxic to the white mice. Investigation of the effect of *Stahlianthus thorelii* Gagnep on hemostatic factors: Although reduced bleeding time has a clinical hemostasis effect, *Stahlianthus thorelii* Gagnep has not had much effect on platelet count and other indicators. coagulation: PT, APTT, Fibrinogen in experimental animals.

Key words: *Stahlianthus thorelii* Gagnep, acute toxicity, hemostasis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tam thất nam có tên khoa học là *Stahlianthus thorelii* Gagnep. Đã từ lâu người Việt Nam ta đã dùng Tam thất nam trong các bài thuốc cầm máu và thấy có tác dụng tốt. Các nghiên cứu về Tam thất nam đã được thực hiện tuy nhiên còn hiếm có nghiên cứu nói về tác dụng đông cầm máu. Theo một số nghiên cứu, tam thất nam chứa nhiều chất có đặc tính sinh học cao, có tác dụng làm giảm đau nhức xương khớp và hỗ trợ điều trị bệnh phong thấp. Bên cạnh đó, dược liệu còn có công dụng cầm máu, giúp điều hòa băng huyết và tiêu sưng. Thành phần hoá học gồm:

Acid oleanolic, Saponin triterpen, Prolin, Histidin, Lysin, Cystein [2], trong thân rễ của Tam thất nam chứa 01% tinh dầu. Tinh dầu của loài này chứa các thành phần camphen, 2- β pinen, α pinen. Ngoài tinh dầu còn chứa flavonoid, coumarin, polysaccharid [1], [4]. Một số tác giả cho rằng dung dịch chiết trong tam thất nam có tác dụng lên các chỉ số đông máu từ đó làm tăng hiệu quả của quá trình cầm máu. Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng cầm máu của tam thất nam được thực hiện nhằm cung cấp bằng chứng thực nghiệm làm cơ sở cho việc sử dụng rộng rãi hơn bài thuốc tam thất nam trong điều trị cầm máu trong đông y. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với hai mục tiêu:

1. *Xác định độc tính cấp – LD50 của tam thất nam trên chuột thí nghiệm.*

2. *Khảo sát tác dụng của tam thất nam lên các yếu tố cầm máu: Số lượng tiểu cầu, PT, APTT, Fibrinogen.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**1. Nguyên liệu và đối tượng nghiên cứu - Nguyên liệu nghiên cứu**

Tam thất nam (*Stahlianthus thorelii* Gagnep, họ gừng Zingiberaceae) do Bộ môn Y học Cổ truyền - Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên cung cấp.

Tác dụng: Tán ứ tiêu thũng, hoạt huyết chỉ huyết, hành khí chỉ thống.

Bộ phận dùng: Rễ củ tam thất nam từ 5 năm trở lên.

Bào chế: Tam thất nam rễ củ tươi rửa sạch phơi khô sau đó giã thành bột.

Máy xét nghiệm đông máu tự động Sysmex CA – 600 series

- **Đối tượng nghiên cứu.** Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, trọng lượng 20 – 25g khỏe mạnh. Động vật nghiên cứu do Học viện Quân y cung cấp. Sau khi mua về được nuôi tại phòng thí nghiệm bộ môn Dược lý 5 ngày trước khi tiến hành thí nghiệm. Được cho ăn thức ăn tiêu chuẩn do Viện vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp, uống nước tự do.

Chỉ số đông máu: PT, aPTT, Fibrinogen, số lượng tiểu cầu và thời gian chảy máu.

2. Phương pháp nghiên cứu**2.1 Mô hình nghiên cứu độc tính cấp của tam thất nam**

- Đánh giá độc tính cấp, xác định LD₅₀ (nếu có).

- Xác định LD₅₀ theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon: Chuột nhắt trắng trọng lượng 20 - 22 gam được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con. Cho từng lô chuột uống thuốc thử liều tăng dần từ

liều cao nhất không gây chết chuột nào đến liều thấp nhất gây chết toàn bộ chuột thí nghiệm, thể tích cho uống hằng định là 0,2 ml/10g thể trọng cho mỗi lần uống, uống 2 lần/24 giờ, cách nhau 2 giờ. Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, 2 giờ sau khi uống thuốc lần 2, chuột được cho ăn trở lại, nước uống đầy đủ. Theo dõi chuột liên tục trong vòng 4 giờ đầu, số chuột chết trong 72 giờ và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc (ăn uống, hoạt động, bài tiết v.v...). Nếu chuột chết, mổ chuột để đánh giá đại thể tổn thương của các cơ quan. Xác định liều chết 50% (LD₅₀) theo tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ đầu.

Chỉ tiêu theo dõi:

- Tình trạng chung của chuột.
- Số chuột chết trong vòng 72 giờ.

Chỉ tiêu đánh giá:

- Xác định LD₅₀ (nếu có chuột chết), cơ quan bị ngộ độc.
- Nhận xét những biểu hiện bất thường của chuột nếu có.

2.2 Nghiên cứu tác dụng của Tam thất nam tới số lượng tiểu cầu và chỉ số đông máu. Chuột nhắt trắng chủng Swiss (22 – 25g). Mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (chứng): uống nước muối sinh lý.
- Lô 2 (thuốc thử liều thấp): mẫu thử liều thấp với thể tích 0,2ml/10g chuột.
- Lô 3 (thuốc thử liều cao): mẫu thử liều cao với thể tích 0,2ml/10g chuột.

Cho chuột uống nước muối sinh lý hoặc thuốc trong 5 ngày. Đến ngày thứ 5, sau khi các lô đã được uống thuốc 1 giờ, lấy máu hốc mắt chuột để xác định các thông số: số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (PT), thời gian hoạt hóa từng phần phức hợp thromboplastin (aPTT), nồng độ fibrinogen.

2.3 Xử lý số liệu. Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp và thuật toán thống kê y sinh học trên phần mềm Excel 2010. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{x} \pm SD$. Kiểm định các giá trị bằng t-test Student hoặc test trước-sau (Avant – Apres). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Độc tính cấp của tam thất nam

Bảng 1: Kết quả của mô hình nghiên cứu độc tính cấp của tam thất nam

Lô 1	N	Liều dùng	Số chuột chết trong 72 giờ	Tỷ lệ chuột chết (%)
1	10	-	0	0
2	10	14g/kg x 2 lần	0	0
3	10	16g/kg x 2 lần	0	0
4	10	18g/kg x 2 lần	0	0
5	10	20g/kg x 2 lần	2	20

1	10	-	0	0
2	10	14g/kg x 2 lần	0	0
3	10	16g/kg x 2 lần	0	0
4	10	18g/kg x 2 lần	0	0
5	10	20g/kg x 2 lần	2	20

Qua kết quả bảng 1 nhận thấy: Lô 1 làm chứng không cho uống thuốc, lô 2 liều thấp nhất 14g/kg, lô 3 16g/kg, lô 4 18g/kg và lô 5 liều cao nhất 20g/kg, theo dõi chuột trong 72 giờ đầu sau khi uống thuốc kết quả có 2 con chết ở lô 5, mổ kiểm tra các cơ quan không có dấu hiệu bất thường, không xuất huyết, không phù, nghĩ nhiều nguyên nhân chết do nhiệt độ phòng, tác động của môi trường. Số chuột sống ở các lô ăn uống bình thường, chạy linh hoạt. Tam thất nam không gây độc trên chuột nhắt trắng.

Tác dụng của Tam thất nam tới số lượng tiểu cầu và chỉ số đông máu

Bảng 2: Tác dụng của tam thất nam tới thời gian chảy máu

Lô	Thời gian máu chảy (giây) ($\bar{x} \pm SD$)
Lô chứng (1)	178,4± 32,6
Liều thấp (2)	138,7± 43,3
P ₂₋₁	<0,05
Liều cao (3)	140,9± 43,9
P ₃₋₁	<0,05
P ₃₋₂	>0,05

Kết quả bảng 2 cho thấy: Thời gian chảy máu của lô uống tam thất nam liều thấp và liều cao đều chậm hơn lô chứng, có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$), lô uống tam thất nam liều cao không có sự khác biệt so với lô uống tam thất nam liều thấp ở thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$).

Bảng 3: Tác dụng của tam thất nam tới số lượng tiểu cầu

Lô	Số lượng tiểu cầu ($\bar{x} \pm SD$)
Lô chứng (1)	818,96± 122,79
Liều thấp (2)	891,92± 122,56
P ₂₋₁	>0,05
Liều cao (3)	904,61± 117,63
P ₃₋₁	>0,05
P ₃₋₂	>0,05

Kết quả bảng 3 cho thấy số lượng tiểu cầu của lô uống tam thất nam liều thấp lớn hơn so với lô chứng, lô uống tam thất nam liều cao lớn hơn so với lô chứng và lô uống tam thất nam liều thấp cho thấy tam thất nam có giá trị trong điều trị cầm máu, nhưng số lượng tiểu cầu không có sự khác biệt giữa lô uống tam thất nam liều thấp và liều cao so với lô chứng ($p > 0,05$) và giữa hai lô uống tam thất nam liều thấp

và liều cao không có sự khác biệt ($p > 0,05$) ở thời điểm nghiên cứu.

Bảng 4: Tác dụng của tam thất nam tới các chỉ số đông máu

Lô	Các chỉ số đông máu		
	PT ($\bar{X} \pm SD$)	aPTT ($\bar{X} \pm SD$)	Fibrinogen ($\bar{X} \pm SD$)
Lô chứng(1)	8,15± 1,31	3,16± 0,68	3,15± 0,57
Liều thấp(2)	8,98± 1,48	3,35± 0,82	3,46± 0,79
P ₂₋₁	>0,05	>0,05	>0,05
Liều cao (3)	9,21± 1,17	3,52± 0,71	3,69± 0,71
P ₃₋₁	>0,05	>0,05	>0,05
P ₃₋₂	>0,05	>0,05	>0,05

Kết quả bảng 4 cho thấy các chỉ số: PT, aPTT, Fibrinogen của lô uống tam thất nam liều thấp lớn hơn so với lô chứng, lô uống tam thất nam liều cao lớn hơn so với lô chứng và lô uống tam thất nam liều thấp cho thấy tam thất nam có giá trị trong điều trị cầm máu, nhưng các chỉ số đông máu không có sự khác biệt giữa lô uống tam thất nam liều thấp và liều cao so với lô chứng ($p > 0,05$), các chỉ số đông máu giữa hai lô uống tam thất nam liều thấp và liều cao không có sự khác biệt ($p > 0,05$) ở thời điểm nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

Theo hướng dẫn của Tổ chức y tế thế giới (WHO), tất cả thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm trước khi tiến hành thử nghiệm lâm sàng. Xác định độc tính cấp và LD₅₀ để đánh giá mức độ độc và có cơ sở chọn liều thử trong các bước nghiên cứu tiếp theo đặc biệt nghiên cứu trên lâm sàng. Chuột nhắt trắng đã được uống hoàn tam thất nam từ liều thấp nhất 14g/kg tới liều cao nhất 20g/kg hai lần trên ngày cao gấp 6 trên thực tế sử dụng.

Về mô hình nghiên cứu độc tính cấp của tam thất nam, có 2 con chết ở lô thứ 5 được xác định do nhiệt độ phòng, môi trường, mổ kiểm tra các cơ quan không có dấu hiệu bất thường, đã loại trừ nguyên nhân chết do uống tam thất nam với các liều như thí nghiệm trên. Vậy kết quả nghiên cứu cho thấy bài thuốc tam thất nam chưa gây độc trên động vật thực nghiệm.

Ở mô hình khảo sát tác dụng của tam thất nam lên các yếu tố cầm máu, thấy thời gian chảy máu giảm khi uống thuốc tam thất nam ở cả liều cao và liều thấp đều ngắn hơn lô chứng ($P < 0,05$) nên có tác dụng cầm máu nhanh, làm giảm tình trạng mất máu nhiều và rút ngắn thời gian cầm máu. Với kết quả nghiên cứu này, có

thể thấy rằng tam thất nam có thể hiện tác dụng điều trị cầm máu trên động vật thực nghiệm.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy số lượng tiểu cầu và các chỉ số đông máu tăng nhưng không đáng kể ($P > 0,05$) cho thấy tam thất nam có tác dụng lên các chỉ số đông máu nhưng chưa có ý nghĩa. Dựa trên giả thiết đề ra khi tiến hành nghiên cứu, cần kéo dài thời gian thực nghiệm để làm rõ vấn đề.

Theo một số nghiên cứu của Đỗ Tất Lợi (2019) "Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam" [2], Kar Wah và L., Alice, W. "Pharmacology of ginsenosides: a literature review" [7], Rosette và cộng sự trong "Anti-diabetic potential of Panax notoginseng saponins" [8] thành phần saponin trong cây tam thất bắc mà đó cũng là thành phần chính của tam thất nam có tác dụng chống ung thư, đông máu. Như vậy, các thành phần có trong tam thất nam đã được chứng minh có tác dụng cầm máu. Bên cạnh tam thất bắc, một vị thuốc được sử dụng rộng rãi trong và ngoài nước thì để có thêm bằng chứng về tác dụng của tam thất nam chúng ta cần thực hiện thêm nhiều thí nghiệm nghiên cứu sâu hơn và để bài thuốc này được sử dụng rộng rãi hơn.

V. KẾT LUẬN

- Xác định độc tính cấp và LD₅₀: Dịch chiết từ tam thất nam trên mô hình thí nghiệm không gây độc cho chuột nhắt trắng.

- Khảo sát tác dụng của tam thất nam lên các yếu tố cầm máu: Mặc dù thời gian chảy máu giảm có tác dụng cầm máu trên lâm sàng nhưng tam thất nam chưa có nhiều tác dụng đáng kể lên số lượng tiểu cầu và các chỉ số đông máu: PT, APTT, Fibrinogen trên động vật thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ môn thực vật (2005)**, Thực vật học, Trường đại học Dược Hà Nội.
2. **Đỗ Tất Lợi (2019)**. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Nhà xuất bản Y học. 377; 957; 914
3. **Viện Dược liệu (2004)**, Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, NXB Khoa học kỹ thuật, tập II, tr. 365-370, 775-888.
4. **Ngô Thị Xuân Quỳnh (2007)**, Nghiên cứu đặc điểm thực vật, thành phần hóa học của cây Tam thất gừng ở miền núi Nghệ An, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ Đại học – Trường Đại học Dược Hà Nội.
5. **Cipil H. S., Kosar A., et al. (2009)**, "In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin", Clin Appl Thromb Hemost, 15(3), pp. 270-6.
6. **Vogel Hans Gerhard (2007)**, Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays, Springer, pp. 36-439, 751-771.