

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра заводської технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: "РОЗРОБКА СКЛАДУ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ"**

Виконала: здобувачка вищої освіти Фм19(4,10д)-04
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Вікторія МОНАСТИРНА

Керівник: професор закладу вищої освіти
кафедри заводської технології ліків, д.фарм.н.,
професор Віта ГРИЦЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри фармацевтичної технології, стандартизації
та сертифікації ліків ІПКСФ, д.фарм.н.,
професор Олег ШПИЧАК

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 41 сторінку, 2 таблиці, 7 рисунків, список літератури з 30 найменувань.

З метою розробки складу м'якої лікарської форми венотонізуючої дії для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби як активні фармацевтичні інгредієнти було обрано троксерутин та сухий екстракт арніки. На підставі проведених фармако-технологічних досліджень розроблено склад і описано технологію одержання гелю.

Ключові слова: гель, коронавірусна хвороба, троксерутин, сухий екстракт арніки, технологія

ANNOTATION

Qualification work contains 41 pages, 2 tables, 7 figures, bibliography of 30 titles.

In order to develop a composition of a soft dosage form with venotonic effect for the treatment of complications after coronavirus disease, troxerutin and dry arnica extract were selected as active pharmaceutical ingredients. Based on the pharmacological and technological studies, the composition was developed and the technology for obtaining the gel was described.

Key words: gel, coronavirus disease, troxerutin, dry arnica extract, technology

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ДО ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ	6
1.1. Ковід-19. Причини і симптоми	6
1.2. Постковідні симптоми	11
1.3. Актуальність використання троксерутину та екстракту арніки у терапії захворювань вен	18
Висновки до розділу 1	22
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	23
Об'єкти досліджень.....	23
Методи досліджень.....	24
Висновки до розділу 2.....	25
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ	26
3.1. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку лікарських препаратів для лікування вен	26
3.2. Проведення біофармацевтичних досліджень з вивільнення троксерутину	29
3.3. Проведення реологічних досліджень зразків.....	32
3.4. Обґрунтування температурного режиму введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу мазі.....	33
3.5. Розробка технології гелювенотонізуючої дії для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби	36
Висновки до розділу 3.....	39
Загальні висновки.....	40
Список літературних джерел.....	41

ВСТУП

Актуальність теми.

В останні роки поширення на планеті COVID-19 пов'язано зі значним підвищенням рівня виникнення тромбозів. З огляду на це, тромбопрофілактика необхідна кожному пацієнту, госпіталізованому із цим захворюванням.

Сила тяжіння перешкоджає нормальному кровотоку, коли знижується тонус вен. Все це відбувається при недостатності венозних клапанів. В цих випадках іде застій крові у венах. Це призводить до деформації венозних судин. Для терапії варикозної хвороби найчастіше застосовують ліки місцевої та системної дії. До них можна віднести: препарати-флеботоніки, лікарські засоби антиагрегантної та антикоагулянтної дії, нестероїдні протизапальні препарати, препарати, що виявляють метаболічну дію, ензими.

Популярними є препарати місцевої дії. До них відносяться мазі та гелі з гепарином, нестероїдними протизапальними інгредієнтами, препарати на основі рослинної сировини. Розробка венотонізуючого лікарського засобу комплексної дії у вигляді м'якої лікарської форми є перспективним напрямком. Поєднання діючих компонентів, де комбінація активних речовин забезпечує високу венотонізуючу та протизапальну дію, є актуальним.

Мета і завдання дослідження – розробка складу м'якої лікарської форми венотонізуючої дії для лікування ускладнень коронавірусної хвороби. Для досягнення поставлених задач необхідним є:

- здійснити аналіз літературних даних, що доводить актуальність розробки складу даної лікарської форми;
- здійснити маркетинговий аналіз ринку лікарських препаратів для лікування вен;
- описати характеристики активних речовин;
- обрати склад основи;

- дослідити структурно-механічні властивості зразків;
- провести біофармацевтичні дослідження з вивільнення активної діючої речовини;
- обґрунтувати склад м'якої лікарської форми;
- розробити технологію виробництва м'якої лікарської форми венотонізуючої дії.

Об'єкти дослідження – гель, до складу якого входить троксерутин, рослинний екстракт, допоміжні речовини, основа.

Предмет дослідження – розроблення складу гелю.

Методи дослідження. Були використані фармако-технологічні методи досліджень.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота об'ємом 41 сторінки має вступ, 3 розділи, в яких 2 таблиці, 7 рисунків, висновки. Список літературних джерел – 30.

РОЗДІЛ 1

ДО ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ КОРОНАВІРУСУ

1.1. Ковід-19. Причини і симптоми

Коронавіруси – це сімейство вірусів, які можуть викликати респіраторні захворювання у людей. Їх називають "коронавірусами" через схожі на корону шипи на поверхні вірусу. Тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС), Близькосхідний респіраторний синдром (БСРС) і застуда є прикладами коронавірусів, які викликають захворювання у людей. Вперше про новий штам коронавірусу – SARS-CoV-2- було повідомлено в Ухані, Китай, у грудні 2019 року. Відтоді він поширився на всі країни світу.

Коронавіруси часто зустрічаються у кажанів, котів і верблюдів. Віруси живуть в організмі тварин, але не заражають їх. Іноді ці віруси потім поширюються на інші види тварин. Віруси можуть змінюватися (мутувати), коли вони переходять до інших видів. Зрештою, вірус може перейти від одного виду тварин до іншого і почати інфікувати людей. У випадку з SARS-CoV-19 вважається, що перші люди заразилися вірусом на продовольчому ринку, де продавали м'ясо, рибу та живих тварин.

SARS-CoV-2, вірус, що викликає COVID-19, потрапляє в організм через рот, ніс або очі (безпосередньо з повітряно-крапельним шляхом або при перенесенні вірусу з рук на обличчя). Потім він переміщується до задньої стінки носових ходів і слизової оболонки задньої стінки горла. Там він прикріплюється до клітин, починає розмножуватися і переміщується в легеневу тканину. Звідти вірус може поширитися на інші тканини організму.

Симптоми COVID-19 варіюються від людини до людини. Насправді, у деяких інфікованих людей не розвивається жодних симптомів (безсимптомний перебіг). Загалом, люди з COVID-19 повідомляють про деякі з наступних симптомів:

- лихоманка або озноб;
- кашель;
- задишка або утруднене дихання;
- втома;
- біль у м'язах або тілі;
- головний біль;
- втрата смаку або запаху;
- біль у горлі;
- закладеність або нежить;
- нудота або блювота;
- діарея.



Основна кількість людей одужують за два тижні. За попередніми даними, приблизно у кожної сьомої людини симптоми тривають щонайменше чотири тижні, а менша частина хворіє місяцями.

Велика кількість людей, які, начебто, одужали від COVID-19, потім скаржаться на стійкі симптоми, які хворі назвали "довгим COVID". Група

підтримки, яка створена особами, які пережили цей стан, налічує близько 8 000 членів, 6 000 з яких проживають у Великій Британії.

Національний інститут досконалості охорони здоров'я та медичної допомоги (NICE) та Шотландська міжвузівська мережа настанов (SIGN) працюють над настановою, яка описує вплив затяжного COVID на хворих. Вони визначають цей стан, який вони називають "пост-COVID-19 синдромом", як ознаки та симптоми, що розвиваються під час або після інфекції, схожої на COVID-19, які тривають понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом. Вони застосовують термін "поточний симптоматичний COVID-19" для характеристики симптомів вірусу.

COVID проявляється групами симптомів, які перетинаються, можуть мати зміни і напряду впливають на організм. Вони зазначають, що люди можуть також відчувати біль, постійну втому, високу температуру і розлади психіки.

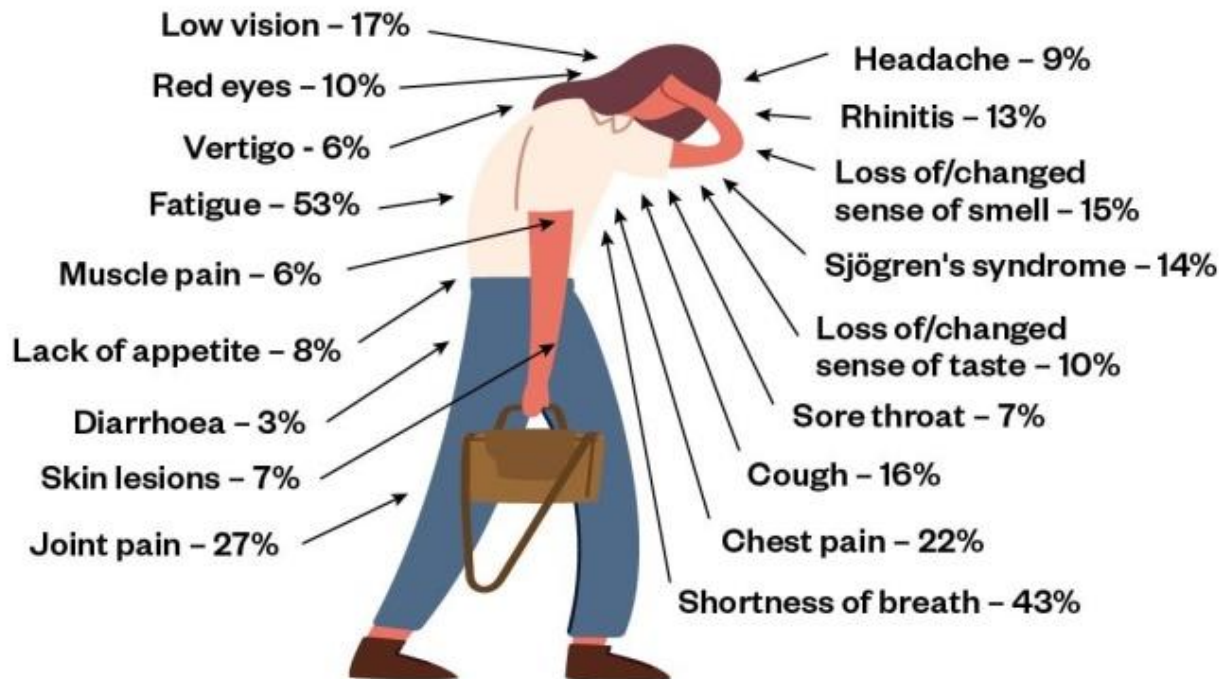
Симптомів може бути велика кількість, в результаті чого поставити діагноз складно. Припускають, що затяжний COVID насправді може бути чотирма різними синдромами: синдромом після інтенсивної терапії; синдромом поствірусної втоми; синдромом затяжного COVID; і незворотнім ураженням органів.

Поширеність затяжного COVID

Точні масштаби та ступінь тяжкості затяжного COVID є предметом постійних досліджень. Але перші дані деяких невеликих досліджень свідчать про те, що він може бути досить поширеним.

Затяжний перебіг COVID зазвичай проявляється групами симптомів, які часто перетинаються, можуть змінюватися з часом і можуть впливати на будь-яку систему організму. Найпоширенішими симптомами є постійна

втому, часта задишка, головний біль, біль у суглобах та м'язах, важкість в ногах.



Наслідки тривалого COVID

Хоча спочатку вважалося, що COVID-19 – це респіраторне захворювання, яке характеризується сухим кашлем і лихоманкою, тепер ми знаємо, що він вражає багато систем організму, включаючи серцево-судинну, ниркову, шлунково-кишкову, нервову і це також стосується затяжного COVID.

Дослідження симптомів COVID показало, що деякі люди відчувають постійну втому, головний біль, кашель, аносмію, біль у горлі, марення і біль у грудях і важкість в ногах більш ніж через чотири тижні після першого

повідомлення про симптоми. Причини таких тривалих симптомів є складними і багатогранними.

У звіті, опублікованому Британським товариством імунології йдеться про те, що вірус SARS-CoV-2 може спричинити довготривале пошкодження різних органів через різноманітні механізми: прямий вплив вірусної інфекції та пошкодження тканин; надмірне запалення та подальше пошкодження; поствірусний аутоімунітет; ускладнення, що виникають внаслідок утворення тромбів.

Вплив COVID-19 на психічне здоров'я

Вчені Британії прогнозують, що світ зіткнеться з "цунамі психічних розладів" внаслідок COVID-19. На їхню думку, сукупний вплив самотності внаслідок ізоляції, стресу і травми – як серед тих, хто постраждав від вірусу, так і серед тих, хто не постраждав – спричиняє сплеск психічних розладів особливо у зимові місяці, в період, коли сезонний афективний розлад і так вражає одну з трьох осіб.

Самотність є однією з найбільш поширених причин депресії. Досі увага була зосереджена на літніх і немічних людях, але зараз також в зоні ризику опинились молоді люди, які, можливо, навіть живуть з іншими, але більшу частину дня перебувають самі, оскільки працюють вдома.

Крім того, існує стрес від економічної рецесії, загроза інфікування. Це все невизначеність. Неможливість передбачити події у людей означає втрату контролю, і саме з цією втратою контролю люди справді борються. Усе це лише посилюється травмою, спричиненою, прямо чи опосередковано, самим вірусом, що викликає високий рівень страху, депресії та тривоги. Це бомба уповільненої дії.

1.2. Постковідні симптоми

Деякі пацієнти з COVID-19 відчувають постійні симптоми через кілька місяців після одужання від інфекції. Люди зазвичай називають проблеми зі здоров'ям, що тривають після одужання від COVID-19, постковідними або лонг-ковідом. Одним з найпоширеніших симптомів лонг-ковіду є біль у суглобах та м'язах, особливо в ногах.

Причини постковідного синдрому

На сьогодні, дослідники висунули три теорії щодо постковідного синдрому:

- ✓ COVID-19 спричиняє згортання крові в легенях пацієнта;
- ✓ частинки вірусу COVID-19 залишаються в організмі пацієнта ще довго після одужання;
- ✓ COVID-19 дестабілізує імунну систему пацієнта, змушуючи її постійно перебувати в стані підвищеної готовності. Навіть легкий випадок COVID-19 може призвести до довгого COVID.

Фактори ризику Лонг-КОВІДу

Не маючи точної причини довгого COVID, не можна визначити його потенційні фактори ризику. Однак, оскільки постковідний синдром починається з інфікування COVID-19, дослідження даних літератури показують, що він може мати ті ж самі фактори ризику:

- ❖ похилий вік;
- ❖ захворювання легенів;
- ❖ проблеми з серцем;
- ❖ діабет;
- ❖ онкологічні захворювання;

- ❖ високий кров'яний тиск.

Загальні постковідні симптоми

- Постійна втома або сильна втома;
- постнавантажувальне нездужання або додаткові симптоми, які проявляються після фізичних або розумових навантажень;
- лихоманка;
- біль у суглобах або м'язах;
- висип.

Психічні та неврологічні симптоми

- ❖ Мозковий туман;
- ❖ головний біль;
- ❖ труднощі зі сном;
- ❖ запаморочення;
- ❖ зміни смаку;
- ❖ негативні думки, депресія та тривога.

Легеневі та серцеві симптоми

- Утруднене дихання;
- постійний кашель;
- біль у грудях;
- прискорене серцебиття;
- запалення серцевого м'яза.

Симптоми шлунково-кишкового тракту

- ✓ Діарея;
- ✓ біль у шлунку.

Довгостроковими наслідками перенесеного COVID-19 є стійка м'язова слабкість, зниження функцій мозку і стресові розлади.

Постковідний біль у ногах, спині та грудях

Багато пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, продовжують скаржитися на біль у м'язах і суглобах, що триває тижнями або навіть місяцями, особливо в ногах, спині та грудях.

Причини постковідного болю

Як і у випадку з постковідним синдромом, немає однозначної відповіді на питання, що викликає постковідний біль та які фактори ризику його виникнення. Існує кілька теорій, висунутих експертами та дослідницькими організаціями щодо причин постковідного болю:

- бездіяльність тіла. Постковідний біль у ногах може виникати через те, що людина проводить занадто багато часу в сидячому або лежачому положенні під час одужання від COVID-19;
- ревматичні спалахи: біль у суглобах та м'язах після перенесеного COVID-19 може бути спричинений наявними ревматичними захворюваннями у відповідь на стероїди та противірусні препарати, що містяться у ліках від COVID-19;
- збільшення ваги: пацієнти, які перенесли COVID-19, зазвичай набирають вагу під час одужання. Коли вони повертаються до фізичних навантажень це спричиняє біль у колінах, стегнах і спині.

Дисавтономія – це розлад вегетативної нервової системи, яка контролює широкий спектр мимовільних функцій організму – від регуляції кров'яного тиску до потовиділення. Дизавтономії можуть бути розладами

однієї з цих функцій. Це означає, що пацієнти можуть мати різноманітні прояви, починаючи від ізольованих ентеральних симптомів¹ і закінчуючи обширною вегетативною недостатністю.

Тромбози

Тромбози – одне з основних ускладнень, пов'язаних з COVID-19. Тромбози, особливо венозні, є одним із серйозних ускладнень, які можуть з'явитися у пацієнтів, уражених COVID-19. Ці ускладнення, спричинені надмірною активацією імунної системи в боротьбі з вірусом, можуть стати серйозними і вимагати специфічного лікування або, в деяких випадках, хірургічного втручання.

Одним з основних ризиків, пов'язаних з інфікуванням коронавірусом (COVID-19), є тромботичні або циркуляторні ускладнення, як в артеріальній, так і в венозній системі, особливо у випадках тяжкого перебігу хвороби. Вважається, що цей ефект пов'язаний з надмірною реакцією імунної системи при боротьбі з вірусом, яка генерує речовини згортання крові, такі як фібриноген. Ця молекула може досягати концентрації, що в 2-3 рази перевищує нормальний рівень, що індукує утворення згустків, перевершуючи природні антикоагулянтні механізми.

Частота виникнення тромбозів у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, точно не відома, хоча є дослідження, які свідчать, що вони можуть вражати до 50% інфікованих пацієнтів, особливо в критичних або більш серйозних випадках захворювання.

Іншими факторами ризику виникнення тромбів є малорухливий спосіб життя, вік понад 70 років, надмірна вага, онкологічні захворювання в анамнезі або тромбофілія (генетична схильність до тромботичних проблем).

Найчастіше проблеми проявляються у вигляді тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії. У першому випадку тромб з'являється у найбільших венах кінцівок, тоді як у другому – у легневих венах. З цих двох

видів тромбоемболія легеневої артерії є більш серйозним ускладненням, оскільки перешкоджає надходженню крові до легень для правильного насичення їх киснем. Крім того, вона має тенденцію посилювати респіраторні проблеми, спричинені коронавірусом, який особливо вражає легеневу тканину.

Поява тромбів в артеріальній системі зустрічається рідше через її особливості: кров циркулює з більшою швидкістю і тиском, а це означає, що їй важче згортатися. На сьогодні описано дуже мало випадків утворення артеріальних тромбів після COVID-19, але вони, як правило, є серйозними і підвищують ризик інфаркту міокарда, ішемії або кишкової ішемії.

На кровообіг впливають тромби. Згустки крові складаються з білків, тромбоцитів та інших клітин крові, які згущуються і злипаються. На місці травми утворюється згусток крові. Це зупиняє кровотечу і допомагає рані загоїтися. Коли рана заживає, організм зазвичай розчиняє згусток крові. Згустки крові також можуть утворюватися всередині тіла, коли кровоносні судини травмуються або пошкоджуються. Ці згустки можуть блокувати кровотік до важливих органів, таких як серце, мозок і легені, що може спричинити серйозні проблеми зі здоров'ям.

Згортання крові – одна з природних реакцій організму на травму. Це відбувається, коли об'єм крові переходить у напівтвердий стан, щоб запобігти надмірній втраті крові. Цій зміні сприяють кілька хімічних реакцій в організмі.

Однак тромби, які утворюються всередині глибокої вени, можуть бути надзвичайно небезпечними. Ці згустки можуть не розсмоктатися самостійно, і вони можуть зупинити кровотік. Це може призвести до летального результату.

У деяких ситуаціях тромб може відірватися і переміститися в іншу частину тіла. Такий тромб називається емболом. Якщо ембол досягає мозку, серця або легенів, це може призвести до небезпечних для життя станів, таких як серцевий напад або інсульт.

Одна з теорій утворення тромбів при коронавірусі полягає в тому, що згортання крові відбувається, коли новий коронавірус атакує ендотеліальні клітини, що вистилають кровоносні судини. Вірус робить це, зв'язуючись з рецепторами АПФ2, які присутні в мембрані ендотеліальних клітин. Після того, як вірус зв'язується з цими рецепторами, кровоносні судини починають виділяти білки, які запускають згортання крові.

Інша теорія полягає в тому, що COVID-19 змушує імунну систему організму запускати гіперактивну запальну реакцію. Це запалення може спровокувати згортання крові.

Інші фактори також можуть відігравати певну роль у згортанні крові у людей з COVID-19. Наприклад, багато людей, які потребують стаціонарного лікування через хворобу, також мають інші фактори ризику утворення тромбів. До них відносяться:

- вік;
- надмірна вага;
- гіпертонія або високий кров'яний тиск;
- діабет;
- прийом ліків, що підвищують ризик згортання крові.

Антикоагулянти самі по собі не підвищують ризик захворіти на COVID-19. Важливе значення мають супутні захворювання. D-димер є неспецифічним маркером запалення або інфекції, тому не дивно, що його рівень буде високим у людей з найважчим перебігом інфекції Covid-19. У деяких статтях в неспеціалізованій пресі підвищений рівень D-димеру інтерпретується як ознака утворення тромбів. Це неправильне тлумачення. Хоча рівень D-димеру підвищений у більшості пацієнтів з тромбами, рівень D-димеру також підвищений при багатьох інших розладах, включаючи інфекцію. Тому підвищений рівень D-димеру у пацієнтів з інфекцією COVID-19 сам по собі не є доказом того, що у них є тромб.

Лікування тромбозу після коронавірусу

Вибір методу терапії відбувається залежно від стану хворого. Профілактичне лікування наразі рекомендується для більшості хворих, уражених COVID-19. Також вважається корисним підтримувати максимально можливий рівень мобільності в умовах карантину та уникати надмірної сидячої роботи протягом тривалого часу.

Сучасні протоколи лікування рекомендують призначення профілактичних антикоагулянтів, таких як низькомолекулярні гепарини. Ці препарати приймають протягом усього періоду госпіталізації, з індивідуальною оцінкою необхідності продовження лікування після одужання.

Антикоагулянти не здатні руйнувати тромби. Вони не дозволяють збільшуватись старим та запобігають утворенню нових тромбів. Тривалість терапії залежить від стадії захворювання. Буває так, що люди застосовують їх тривалий час.

Також корекція захворювання на ранніх етапах його розвитку здійснюється за допомогою призначення венотоніків і флебопротекторів тривалим курсом, а також носіння компресійних панчох. Усі ці заходи можуть відстрочити проведення оперативного втручання, а в деяких випадках – уникнути його.

Насамкінець важливо підкреслити, що обов'язковою складовою профілактики будь-якого з цих потенційних ускладнень, пов'язаних з COVID-19, є дотримання здорового способу життя шляхом виконання помірних фізичних вправ, підтримання здорової ваги, відмови від куріння та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань (переважно високого кров'яного тиску, діабету та високого рівня холестерину).

1.3. Актуальність використання троксерутину та екстракту арніки у терапії захворювань вен

Гемореологічний інтерес до троксерутину на сьогодні дуже високий. **Троксерутин** – флавоноїд (напівсинтетичні похідні рутина, γ -бензопірон). Троксерутин сприяє збільшенню венозного та артеріального повернення, тим самим подовжуючи час венозного наповнення, зменшуючи набряки та покращуючи місцевий кровообіг і живлення за рахунок збільшення мікросудинної перфузії. Троксерутин також пригнічує активність ферменту гіалуронідази – ферменту, який руйнує гіалуронову кислоту (компонент клітинних мембран). Під його впливом гіалуронова кислота клітинної мембрани стає більш стабільною. Це призводить до підвищення міцності капілярів і зниження судинної проникності, завдяки чому зменшується набряклість, біль, зменшуються набряки, позитивно впливає на запальний процес в стінці вени, сприяє зменшенню запалення. Результатом цих механізмів є зменшення набряку, полегшення болю, поліпшення місцевого живлення. Все це допомагає зменшити симптоми захворювання, такі як застій крові, набряк, біль.

Пацієнтам із хронічною венозною недостатністю застосування троксерутину рекомендується як на початкових, так і на пізніх стадіях захворювання. Оскільки речовина володіє широким спектром терапевтичної дії (переважно – купірування запалення, а також підвищення тонуусу вен, поліпшення лімфодренажної функції та мікроциркуляції), допускається призначення його як у вигляді монотерапії, так і у складі комбінованих ліків.

Арніка гірська – *arneios* — баранячий або грец. *ptarmos* — чханя.

Арніка, (рід *Arnica*), рід близько 30 видів рослин родини складноцвітих (*Asteraceae*), більшість з яких росте в горах на північному заході Північної Америки. Види арніки - це багаторічні трави, які виростають 10-70 см (4-28 дюймів) заввишки. Прості листки супротивно розташовані з зубчастими або гладкими краями і часто мають залозисті трихоми (волоски). Складені

квіткові головки зазвичай жовті і утворюють сім'янки (тип простих сухих плодів) з папулою (щетинками) для розсіювання. Кілька видів мають кореневища. Хоча арніка досить поширена в гомеопатичній та народній медицині, вона токсична і може спричинити смертельне отруєння, якщо її вживати всередину (рисунок 1.1).



Рисунок 1.1. Квітки арніки гірської

Один з найважливіших видів – арніка гірська (*Arnica montana*) – багаторічна рослина, що росте у високогір'ї Північної та Центральної Європи. З неї отримують ефірну олію, яку раніше використовували для лікування синців і розтягнень, і часто вирощують як садову декоративну рослину. Арніка вузьколиста (*A. angustifolia*) з Арктичної Азії та Америки має оранжево-жовті квіткові головки 5-7 см (2-2,5 дюйма) в діаметрі і є видом, що охороняється в деяких країнах.

Це лікарська рослина, яка використовується в системах народної медицини багатьох країн. Квіти, коріння та кореневища арніки традиційно використовуються для місцевого лікування різних захворювань, таких як

удари, розтягнення, біль у спині, ревматичний артрит та флебіт. Сесквітерпенові лактони, флавоноїди, жирні кислоти, похідні тимолу та хлорогенова кислота є основними біологічно активними фітохімічними речовинами. Екстракт з арніки проявляє кілька фармакологічних активностей: протизапальну, протиракову, антиоксидантну, антимікробну, антиагрегантну та імуномодулюючу. Геленалін і дигідрогеліналін в основному відповідають за протизапальні властивості. Клінічні дослідження з використанням гелю, крему, олії, мазі та гомеопатичних розведень виявили значні ефекти в полегшенні післяопераційних болів, хірургічних ускладнень, набряків, набряків та екхімозів. Різноманітні клінічні дослідження відображають лікувальну важливість цієї рослини.

Арніка гірська вже кілька сотень років використовується для лікування різних недуг, включаючи рани, ревматизм і запалення. Численні дослідження показали велику лікувальну цінність квіток арніки, які найчастіше застосовують у вигляді настоянки або мазі на уражені ділянки шкіри. Настоянка в основному виробляється з *Arnicae flos* шляхом екстракції етанолом. Настоянку висушують випарюванням, а екстракт (3-30%) включають до складу різноманітних рослинних препаратів або фармацевтичних продуктів.

Арніка містить велику кількість біологічно активних речовин, включаючи сесквітерпенові лактони, флавоноїди та фенольні кислоти. Сесквітерпенові лактони опосередковують протизапальні властивості, а флавоноїди та фенольні кислоти виявляють значну антиоксидантну та антимікробну активність. Вміст біологічно активних речовин змінюється в різних частинах рослини, а також залежить від географічного розташування, клімату, висоти над рівнем моря та зрілості квіткової головки (від бутона до зів'ялої квітки). Квіткові головки особливо багаті на сесквітерпенові лактони, такі як геленалін (до 1% сухої маси), тоді як коріння містить високий рівень тимолу, відомого своїми антиоксидантними, антимікробними та протизапальними властивостями.

Кипарисова ефірна олія – це ефірна олія, отримана з кипариса вічнозеленого. Як корисна рослина кипарис відомий з глибокої давнини. Своєю популярністю рослина зобов'язана не тільки неабиякій екзотичній зовнішності, але й абсолютно особливій сфері застосування ароматної деревини. На цілющі властивості кипариса вказував ще Гіппократ. Ассирійцями рослина застосовувалася при крововиливах, для ясен, що кровоточать, при м'язових судомах.

Кипарисова ефірна олія виявляє наступні види дії: протизапальну, що покращує кровообіг, зміцнює капіляри, спазмолітичну (м'язи), антибактеріальну, протиінфекційну, антимікробну, антисептичну, протинабрякову.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведено літературний огляд сучасної літератури щодо актуальності проблеми лікування ускладнень після коронавірусної хвороби.
2. Прокоментовано симптоми та клінічну картину коронавірусної хвороби.
3. Проаналізовано ускладнення після COVID-19, а також вплив захворювання на різні органи і системи організму в цілому.
4. Наведено основні напрямки лікування ускладнень COVID-19, а саме тромбозу, на сьогодні.
5. Окреслено актуальність використання троксерутину та екстракту арніки у терапії тромбозів та захворювань вен.
6. Проведено аналіз складу рослинної сировини, з метою подальшого включення її до складу лікарської форми, що розробляється.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

Діючі речовини

Троксерутин – жовтий порошок, розчинний у воді (краще гарячій), гліцерині, пропіленгліколі. Практично нерозчинний в етанолі, ефірі, бензолі, хлороформі.

Арніки гірської сухий екстракт – дрібнодисперсний порошок, що має коричневий колір і характерний аромат. Легко розчиняється у воді, полісорбаті-80.

Ефірна олія кипариса – має чистий, теплий, глибокий, освіжаючий, деревний, смолистий, злегка пряний, солодкуватий запах. При випаровуванні на папері аромат кипариса змінюється на запах амбри та ладану. На вигляд це текуча злегка жовтувата прозора рідина.

Допоміжні речовини

Карбопол 934 (European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).

Пропіленгліколь (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 563).

Вода очищена (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 129).

Гліцерин (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 162).

Етанол 96 % (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 233).

Кукурудзяна олія (ДФУ 1.2, с. 546-547).

Макрогол 400 (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 424).

Триетаноламін (Ph. Eur. 9.5, Р. 3849 (*Trolaminum*)).

Вазелінова олія (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 110).

Емульгатор Т-2 (ТУ У 22942814.001-2001, *Emulgens T-2*).

Вазелін (ДФУ, 2-е вид., 2014 р., Т. 2, С. 109).

Гідроксиетилцелюлоза (ЄФ с. 2102-2103, монографія Hydroxyethyl cellulose).

Емульгатор № 1 (ТФС 42-209-1043-99, LanetteSX (Cognis)).

Проксанол 268 (ТУ У 6-00205601.087-96).

Парафін (ДСТУ 23683-89).

2.2 Методи досліджень

Реологічні дослідження

Експеримент з вивчення структурно-механічних властивостей проводили методом ротаційної віскозиметрії. З цією метою був використаний ротаційний віскозиметр.

Дослідження кінетики вивільнення троксерутину проведено із застосуванням методу діалізу крізь напівпроникну мембрану. Кількісно троксерутин визначали спектрофотометричним методом.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. У розділі 2 охарактеризовано об'єкти досліджень, діючі та допоміжні речовини, що були використані при виконанні експерименту.

2. Представлено методи фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень, що застосовувались при розробці складу м'якої лікарської форми для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

Ускладнення після коронавірусної хвороби – це широкий спектр нових проблем зі здоров'ям, що повертаються або продовжуються, з якими люди можуть зіткнутися через чотири або більше тижнів після захворювання. Навіть при безсимптомному перебігу COVID-19 у пацієнтів відбуваються запалення дрібних судин і можуть утворюватись тромби.

Початкові симптоми включають швидку стомлюваність ніг і набряклість гомілок, відчуття печіння. На пізніших стадіях до них можуть приєднуватися нічні судоми, болісні відчуття на ділянках з ураженими венами та посилення набряклості. Отже, вчасна терапія є вкрай актуальною і буде запобігати подальшому розвитку ускладнень.

3.1. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку лікарських препаратів для лікування вен

В ході проведення маркетингових досліджень лікарських препаратів-венотоніків застосовано електронні версії «Довідник лікарських засобів», «Лікарські засоби» ООО Моріон та Компендіуму.

Проведено аналіз м'яких лікарських засобів для лікування вен. Результати досліджень наведені в таблиці 3.1.

**Асортимент препаратів-венотоніків на фармацевтичному ринку
України**

Торгова назва	Виробник
Препарати іноземного виробництва	
Троксевазин 2% гель 40 г	Balkanpharma-Тroyan (Болгарія)
Ліотон-1000 гель	Berlin-Chemie (Menarini Group) (Німеччина)
Аесцин гель	Кутновський, Польща
Венітан гель	Лек, Словенія
Венорутон гель	Зима, Швейцарія
Гепальпан	ICN, Сербія
Гепатромбін	Хемофарм, Сербія
Гінкор гель	Буфур Інсен, Франція
Др. Тайсс	Натурварен, Німеччина
Еллон	Словакофарма, Словачія
Ессавен гель	Наттерманн, Німеччина
Індовазин	Балканфарма, Болгарія
Ліотон	Менаріні, Італія
Репарил гель	Мадаус, Німеччина
Тромбоцид гель 40 г	Vene-Arzneimittel (Німеччина)
Препарати вітчизняного виробництва	
Гепарин	ПАТ «Київмедпрепарат»
Гепарин	Дарниця
Есгефол гель	Галичфарм

Індовенол	ПАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»
Венорутинол 2% гель туба 40 г	ПАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»
Троксегель	ПАТ «Київмедпрепарат»
Гепарин з бодягою	ПП «Євро Плюс»

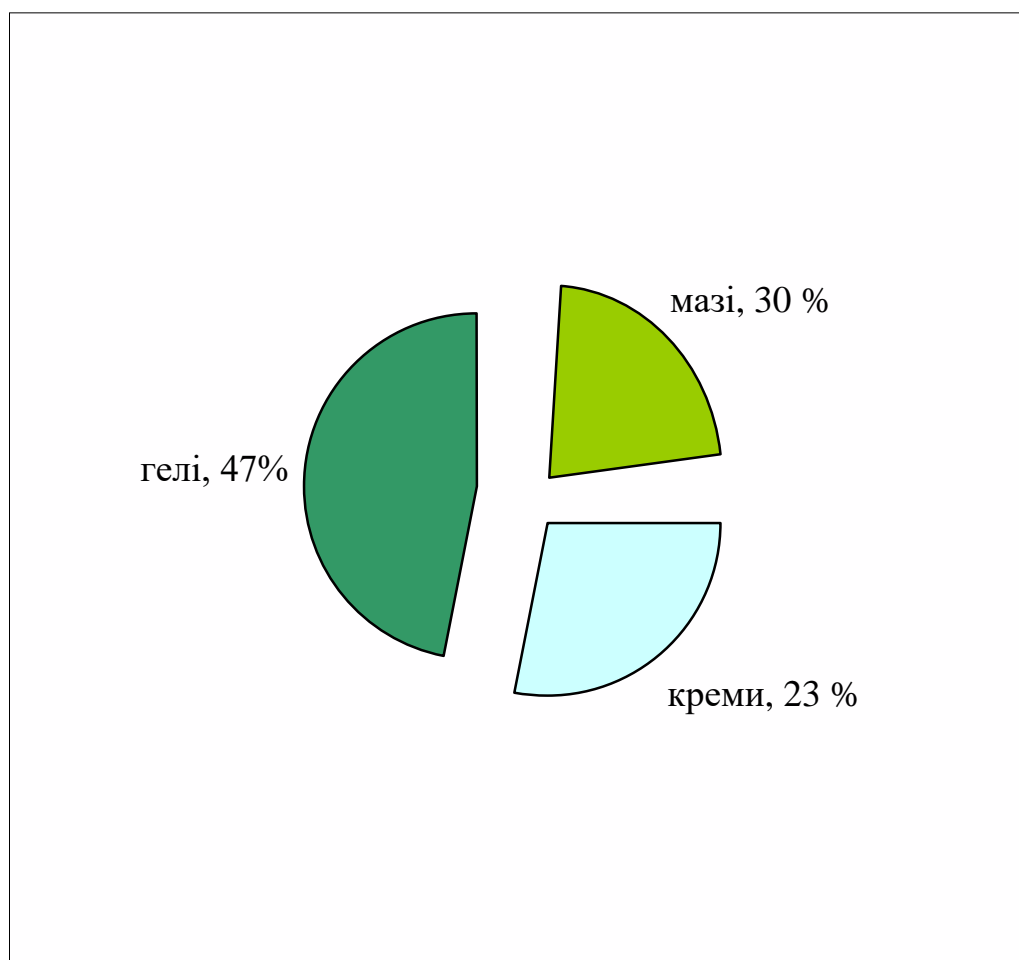


Рисунок 3.1. Діаграма асортименту м'яких лікарських засобів в залежності від типу дисперсної системи

За результатами проведених досліджень асортименту препаратів – венотоніків, представлених на фармацевтичному ринку України, побудовано діаграму, яка представлена на рисунку 3.1.

Як видно з асортименту ліків, основну частину складають препарати закордонного виробництва, майже всі вони є однокомпонентними.

Вдале поєднання активних фармацевтичних інгредієнтів, а також комбінація компонентів природного та синтетичного походження позитивно вплине на рівень фармакологічної активності лікарського засобу, розширить спектр дії, а також аудиторію пацієнтів різних вікових груп, знизить ризик виникнення побічних ефектів. На довершення, комбіновані препарати комплексно впливають на різні ланки патологічного процесу.

Отже, розроблення складів нових ліків, додавання компонентів, які комплексно впливають на патологічний процес, є вкрай актуальним і перспективним завданням на сьогодні.

3.2. Проведення біофармацевтичних досліджень з вивільнення троксерутину

Важливим фактором, що визначає вплив на біодоступність активних фармацевтичних інгредієнтів у м'яких лікарських формах, стає вибір основи. Тому, одним з етапів роботи стало дослідження кінетики вивільнення троксерутину зі зразків основ методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

З метою проведення біофармацевтичних досліджень було виготовлено зразки основ із концентрацією троксерутину 0,02 г. Склад досліджуваних основ наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Склад модельних основ

Компоненти	№1	№2	№3	№4	№5	№6
	вміст компонентів, г					
Пропіленгликоль	-	24,0	-	-	10,0	-

Проксанол-268	-	54,0	-	-	-	-
Макрогол-400	-	22,0	12,0	-	-	-
Олія вазелінова	-	-	25,0	85,0	-	-
Парафін	-	-	-	15,0	-	-
СЦС	-	-	25,0	-	-	-
Полісорбат-80	-	-	2,0	-	-	-
Карбопол 934	-	-	-	-	0,8	-
Триетаноламін	-	-	-	-	1,5	-
Олія кукурудзяна	-	-	-	-	-	20,0
Емульгатор № 1	-	-	-	-	-	6,0
Aristoflex AVC	-	-	-	-	-	2,0
Вазелін	-	-	-	-	-	-
Емульгатор Т-2	-	-	-	-	-	-
Ізопропілміристант	-	-	-	-	-	-
Гідроксиетилцелюлоза	2	-	-	-	-	-
Ніпагін	-	-	-	-	0,18	-
Ніпазол	-	-	-	-	0,03	-
Вода очищена до	100,0	-	100,0	-	100,0	100,0

Троксерутин додавали у гідрофільні основи у вигляді розчину, а у гідрофобні – за типом емульсії у вигляді розчину троксерутину з додаванням емульгатору.

Кількісно троксерутин у діалізаті визначали спектрофотометричним методом. В якості середовища для діалізу використовували буферний розчин.

Динаміка вивільнення троксерутину зі зразків наведена на рисунку 3.2. Як видно з результатів експерименту, концентрація діючої речовини в діалізаті збільшується з часом і залежить від природи основи.

Найбільш висока концентрація троксерутину в діалізаті спостерігається через 8 годин експерименту у зразках на гідрофільних основах – зразок № 5 на основах гелю карбополу и № 1 – гель на основі гідроксиетилцелюлози.

Вже на четверту годину дослідження зі зразків в розчин переходить майже 86 % троксерутину.

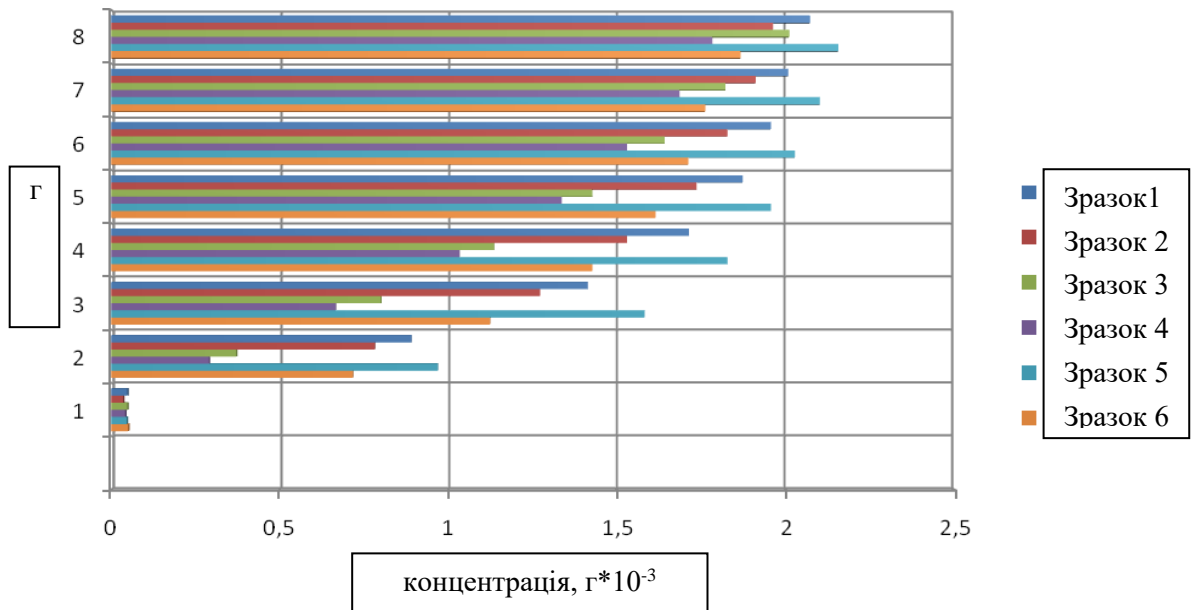


Рисунок 3.2. Динаміка вивільнення троксерутину з досліджуваних зразків мазей

При аналізі вивільнення троксерутину зі зразків на гідрофобних основах спостерігається порівняно менша інтенсивність збільшення концентрації троксерутину.

Таким чином, на підставі проведеного експерименту з проведення біофармацевтичних досліджень для подальшого вивчення нами обрана гелева основа з проксанолом.

3.3. Проведення реологічних досліджень зразків

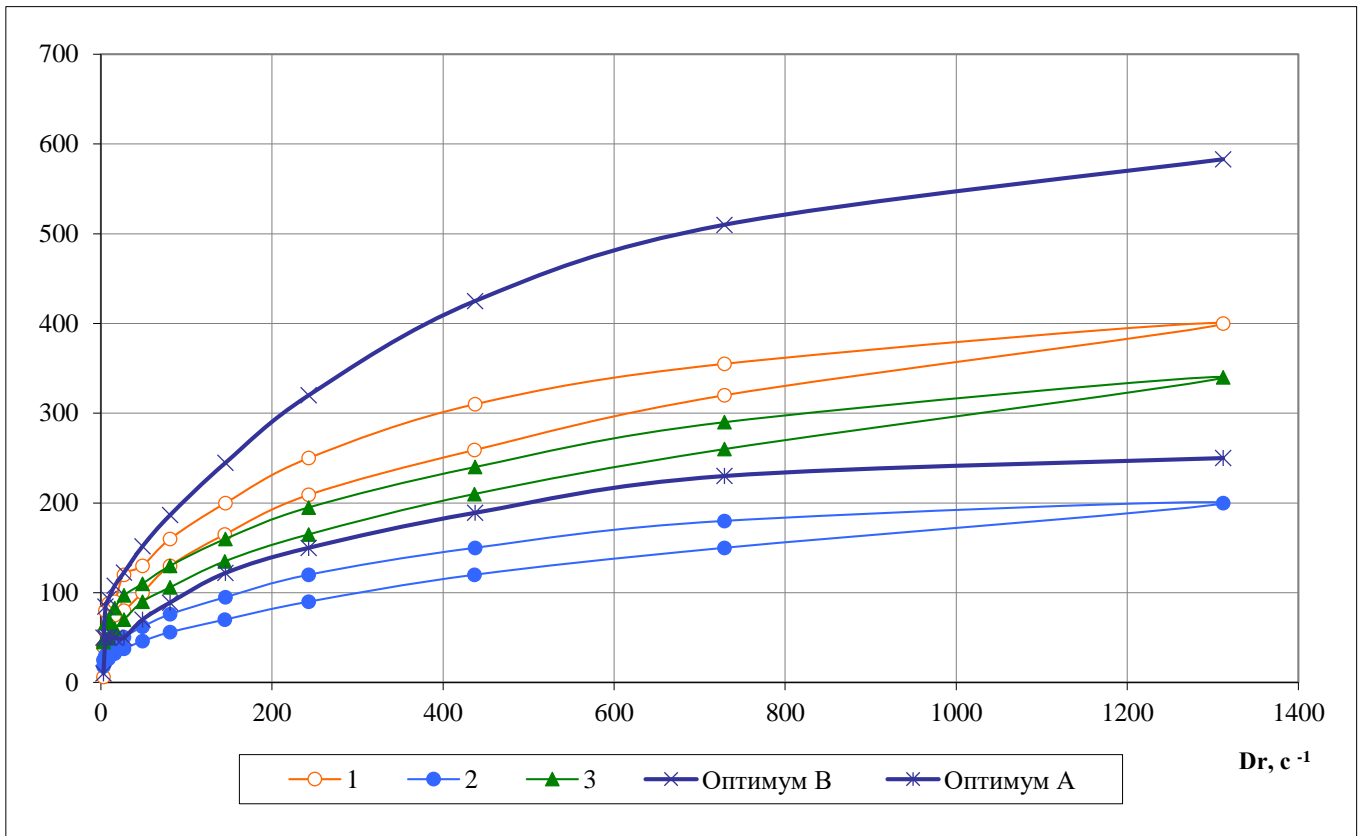
Реологічні характеристики виявляють безпосередній вплив на споживчі властивості (намащуваність, еструзію з туб), виробничі характеристики (гомогенізація, фасування), вивільнення діючих компонентів та, як наслідок, фармакологічну ефективність препарату. Саме тому вивчення реологічних властивостей представляє як теоретичний, так і практичний інтерес.

З огляду на той факт, що вивільнення троксерутину проходило найкращим чином зі зразка № 5 на основі гелю карбополу, метою подальших розвідок стало дослідження структурно-механічних властивостей гелей з карбополом, виготовлених з додаванням різних допоміжних речовин. Для дослідження були приготовлені зразки гелей на основі карбополу 934 і такими допоміжними компонентами, як: гліцерин, пропіленгліколь (зволожувачі) та макрогол-400 (активатор всмоктування).

На підставі отриманих даних дослідження були побудовані графіки залежності напруги зсуву τ від швидкості зсуву $D\dot{\gamma}$. Результати дослідження наведені на рисунку 3.3.

Як видно з рисунку, реограми плинущини досліджуваних зразків гелей, до складу яких в якості допоміжних речовин додані пропіленгліколь і гліцерин, повністю вкладаються в межі реологічного оптимуму. Крива плинущини дослідного зразка з макроголом-400 знаходиться за межами оптимальної області.

При збільшенні швидкості зсуву $D\dot{\gamma}$ криві напруги зсуву повільно зростають і поступово переходять в прямі лінії, що свідчить про повне руйнування структури зразків, що досліджуються. Плинущини зразків починається після прикладення механічної напруги. Це призводить до збільшення кінетичної енергії частинок структурного каркасу, що й призводить до розриву зв'язків між його елементами.

$\tau_r, \text{Па}$ 

Рисунк 3.3. Реограми плинучих досліджуваних зразків при температурі 20°C:

- 1 – гел з гліцерином;
- 2 – гел з поліетиленоксидом;
- 3 – гел з пропіленгліколем.

3.4. Обґрунтування температурного режиму введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу мазі

З метою визначення температури введення діючих речовин до складу основи, проведено дослідження термогравіметричного аналізу троксерутину та сухого екстракту арніки гірської. Дериватограми наведені на рисунках 3.4 та 3.5.

На рисунку 3.4 наведена дериватограма троксерутину, де:

T – крива змін температури;

TГ – крива змін маси;

ДТА – диференційована крива теплових ефектів;

ДТГ – диференційована крива змін маси.

Як можна бачити з рисунку 3.4 (крива *TГ*), троксерутин є достатньо термостійкою речовиною – його термічний розклад починається при температурі 255 °С.

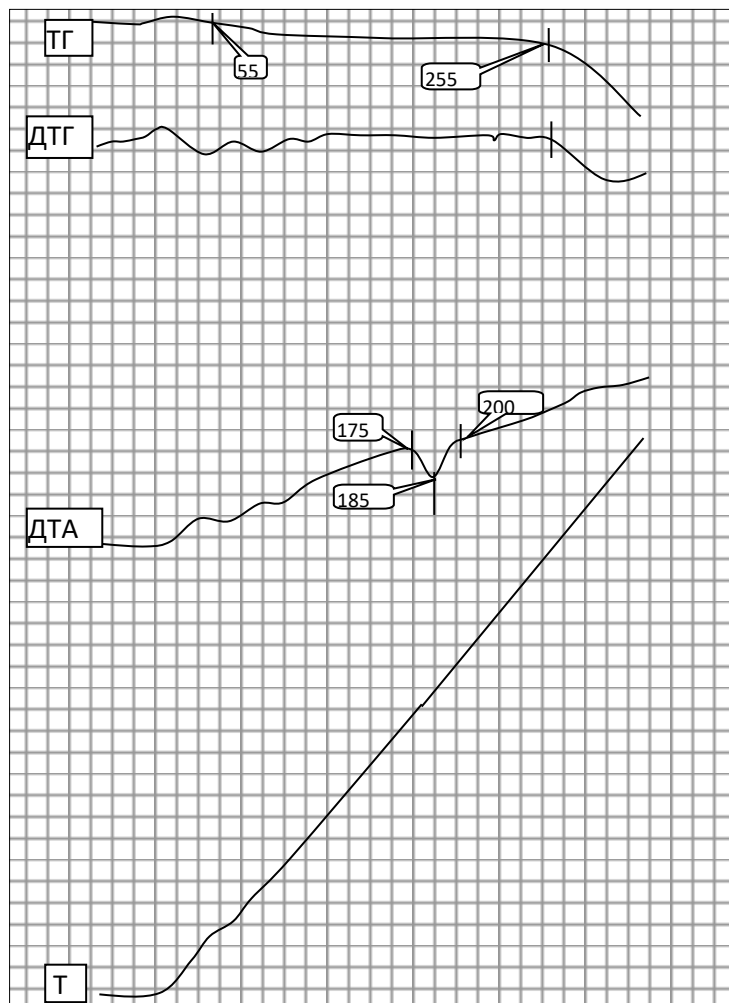


Рисунок 3.4. Дериватограма троксерутина

На рисунку 3.5 наведена дериватограма сухого екстракта арніки гірської.

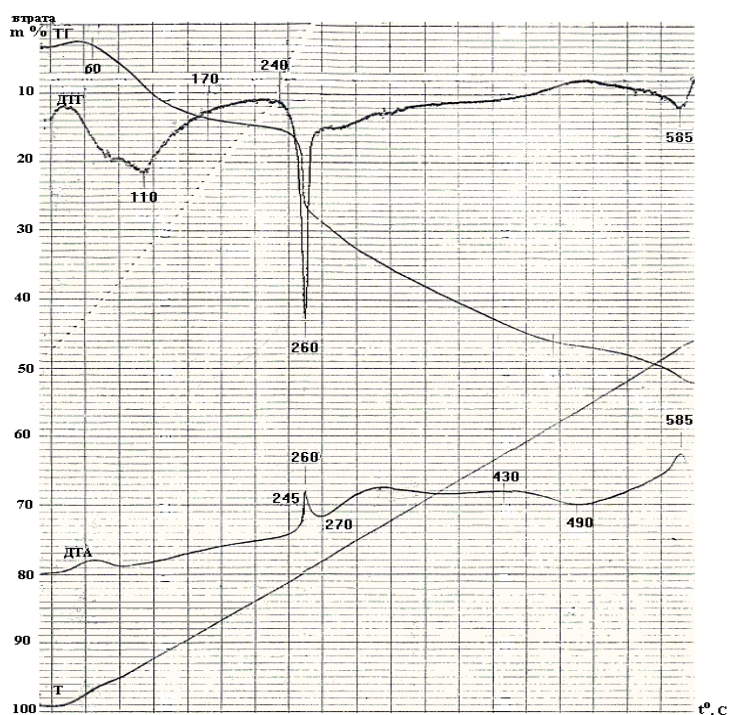


Рисунок 3.5. Дериватограма сухого екстракта арніки гірської

Процес розкладання екстракта починається при температурі 60 °С. В інтервалі температур 60-170 °С зразок втрачає 15% маси (крива ТГ). З часом процес розкладання прискорюється.

На підставі проведених фармако-технологічних досліджень обґрунтовано склад мазі венотонізуючої дії для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби:

Речовина	Вміст, г
Троксерутин	2,0
Екстракт арніки	3,0
Ментол	0,1
Олія кіпариса	0,2
Карбопол	0,8
Пропіленглицоль	10,0
Тріетаноламін	1,5

Ніпагін	0,18
Ніпазол	0,03
Вода очищена	82,19

3.5. Розробка технології гелю венотонізуючої дії для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби

Технологія виготовлення лікарського препарату є одним із найважливіших фармацевтичних чинників під час розробки нових лікарських засобів. Технологічні процеси, які протікають під час виготовлення у, визначають його якість, стабільність, а також впливають на рівень терапевтичної дії.

Крім діючих речовин – троксерутину та сухого екстракту арніки, до складу гелю входять олія кипарису та ментол, допоміжні речовини, які беруть активну участь у забезпеченні необхідних фізико-хімічних властивостей. Таким чином, на підставі проведених біофармацевтичних і фармако-технологічних досліджень нами розроблено технологію та складено технологічну схему виготовлення гелю, яка передбачає певний порядок і температурний режим введення інгредієнтів (рисунок 3.5).

Стадія 1. Приготування розчину консервантів.

Ніпагін та ніпазол розчиняють у воді очищеній. Контролюють повноту і час розчинення та перемішування.

Стадія 2. Приготування розчину карбополу.

Карбопол розчиняють у воді очищеній. Контролюють повноту і час набухання (при перемішуванні використовують лопатеву мішалку до отримання однорідної маси).

Стадія 3. Нейтралізація розчину карбополу.

Відважений триетаноламін додають до розчину карбополу і спостерігають перетворення розчину на гель.

Стадія 4. Приготування розчину троксерутину.

В реакторі троксерутин розчиняють у теплій воді очищеній. Додають сухий екстракт арніки. Отриманий розчин перемішують.

Стадія 5. Введення олії кипариса та ментола.

У реактор-гомогенізатор завантажують пропіленгліколь, додають ефірну олію кипариса та ментол. Масу перемішують за допомогою мішалки.

Стадія 6. Отримання геля.

У реактор-гомогенізатор завантажують інгредієнти з попередніх стадій.

Стадія 7. Гомогенізація геля.

Гомогенізація геля відбувається за допомогою мішалок (5 хв.) при умовах дотримання вакуума 0,05-0,06 МПа.

Стадія 8. Фасування геля в туби.

При температурі 20-30°C гель порціями транспортують в бункер тубонаповнюючого автомата, дозують у туби. Здійснюють контроль маси розфасованого гелю.

Стадія 9. Пакування туб у пачки.

Туби разом з листком-укладкою поміщають у пачки з картону.

Стадія 10. Пакування пачок у групову тару.

Препарат, що у пачках, упаковують у групове пакування (у коробки).

Виробництво гелю проводиться у виробничих приміщеннях класу чистоти D.

Блок-схема технологічного процесу виробництва гелю венотонізуючої дії для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби наведена на рисунку 3.6.

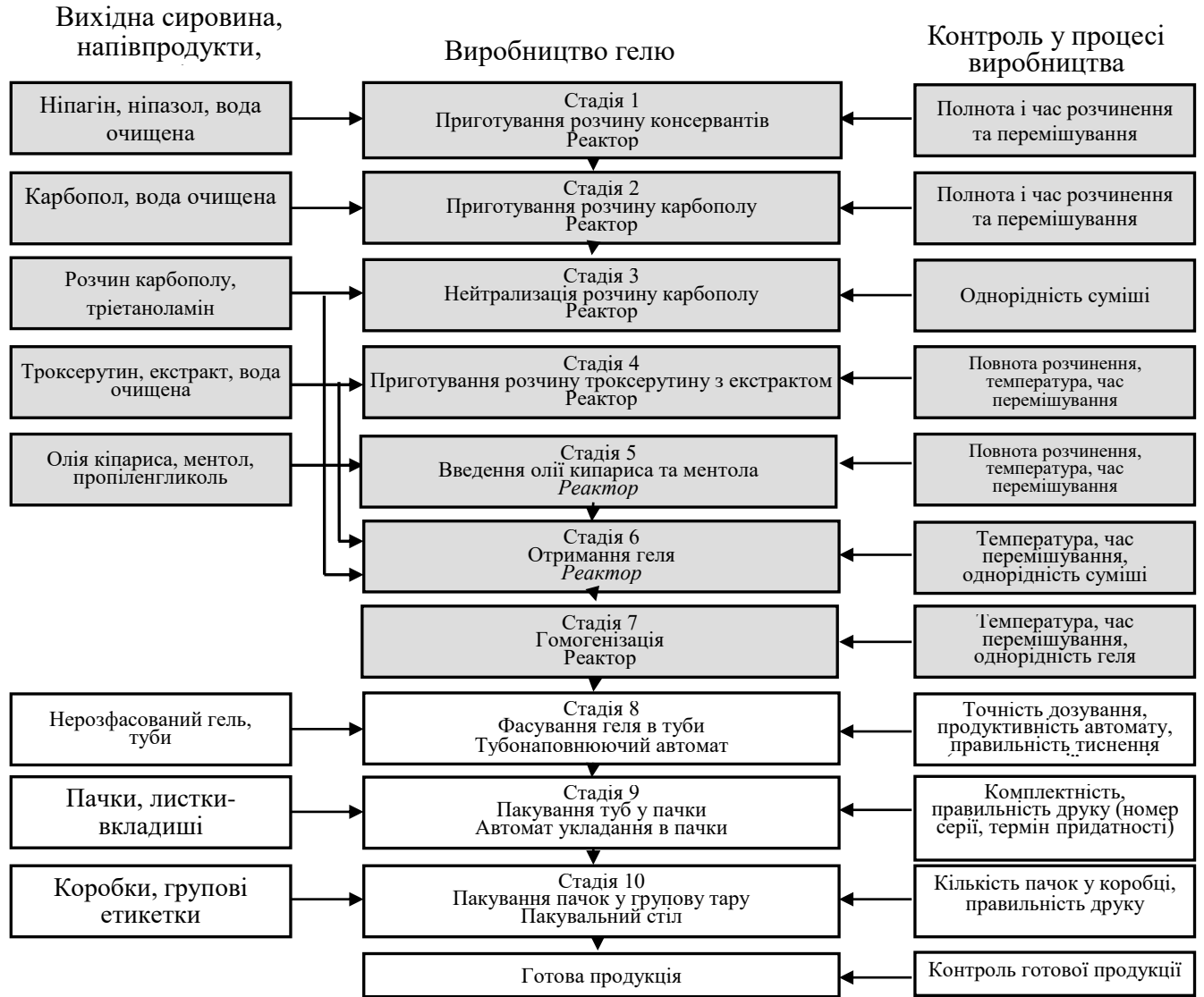


Рисунок 3.6. Схема технологічного процесу виробництва гелю венотонізуючої дії для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Здійснено аналіз ринку лікарських препаратів венотонізуючої дії з метою встановлення актуальності утворення і виготовлення м'якої лікарської форми для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби.
2. На підставі біофармацевтичних досліджень обрано мазеву основу.
3. Проведені реологічні дослідження дослідних зразків і підтверджено склад допоміжних речовин.
4. Обґрунтовано температурний режим введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу мазі.
5. Розроблено та описано технологію і складено технологічну схему гелю венотонізуючої дії для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Здійснено аналіз джерел літератури щодо актуальності розробки складу нової м'якої лікарської форми для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби.

2. Проведені маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України лікарських препаратів венотонізуючої дії, на підставі яких доведено актуальність створення м'якої лікарської форми для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби.

3. Проведені біофармацевтичних досліджень з вивільнення троксерутину, на підставі яких обрано основу для м'якої лікарської форми.

4. На підставі проведених реологічних досліджень обрано склад допоміжних речовин.

5. Обґрунтовано температурний режим додавання активних компонентів до складу мазі.

6. Створено технологію і викладено технологічну схему м'якої лікарської форми венотонізуючої дії для лікування ускладнень після коронавірусної хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бавикіна М. Л., Вишне夫ська Л. І., Мегалінський В. А. Дослідження з вибору солюбілізатора у разі розроблення вагінального гелю з олією розторопші плямистої. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 1. С. 33–39.
2. Глуценко О. М., Полова Ж. М. Аналіз м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 4. С. 51–56.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
4. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки. 2016. 720 с.
5. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.10.2023).
6. Куценко С. А., Ковалевська І. В., Рубан О. А., Пуляєв Д. С. Визначення концентрації гліцерину у складі гелю Венотон. *Український вісник психоневрології*. 2014. Т. 22, вип. 3 (80). С. 56–59.
7. Куценко С. А., Кутова О. В., Рубан О. А. Визначення оптимальних розмірів частинок при сумісному екстрагуванні різних видів рослинної сировини, яка входить до складу настойки «Венотон». *Актуальні питання фармацевтичної і медичної практики*. 2014. № 1. С. 31–34.
8. Куценко С. А., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Маркетингові дослідження ангіопротекторів, що представлені на ринку України. *Військова медицина України*. 2014. № 2–3. С. 68–73.
9. Кучина Л. К., Гладишев В. В., Пухальська І. О. Термогравіметричні дослідження гелю назального з дилтіаземом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3 (19). С. 30–33.

10. Лікування венозних трофічних виразок шляхом ехосклерооблітерації пронизних вен. Русин В. І., Корсак В. В., Болдіжар П. О. *Клінічна хірургія*. 2014. № 2. С. 5-7.
11. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19 / І. А. Зупанець та ін. *Укр. мед. часопис*. 2020. № 2 (136). С. 75-78.
12. Akhmerov A., Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ. Res.* 2020. P. 1443-1455.
13. Alwan N. A. The road to addressing Long Covid. *Science*. 2021. P. 491- 493.
14. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021. P. 12-18.
15. Bernal J.L., Andrews N., Gower C., Gallagher E., Simmons R. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. doi: 10.1101/2021.05.22.21257658.
16. Botta G. Ten year clinical and instrumental results of endovenous laser ablation of great saphenous vein. *Acta Phlebol.* 2015. № 16. С. 23-28.
17. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19 / Y. Zhang et al. *The new England journal of medicine*. 2020. Vol. 382. № 17. P. 8-10.
18. Deng G., Yin M., Chen X., Zeng F. Clinical Determinants for Fatality of 44,672 Patients with COVID-19. *Crit. Care*. 2020. P. 179. doi: 10.1186/s13054-020-02902-w.
19. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. N. Chen, M. Zhou, X. Dong et al. *The Lancet*. Vol. 10223. N 395. P. 507-513.
20. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. L. L. Ren, Y. M. Wang, Z. Q. Wu et al. *Chinese Medical Journal*. 2020. Vol. 9. N. 133. 1015-1024.

21. Jenner W. J., Gorog D. A. Incidence of Thrombotic Complications in COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2021. P. 999–1006. doi: 10.1007/s11239-021-02475-7.
22. Lamers M. M., Haagmans B. L. SARS-CoV-2 Pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2022. P. 270–284. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0.
23. Marcos S. Z., Antelo M. L., Galbete A. et al. Infection and thrombosis associated with COVID-19: Possible role of the ABO blood group. *Med. Clin. (Engl. Ed.)*. 155(8). P. 340–343. doi: 10.1016/j.medcle.2020.06.013.
24. McFadyen J. D., Stevens H., Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ. Res.* 2020. P. 571–587. doi: 10.1161.
25. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021. 27(4). P. 601-615.
26. Nehme M., Braillard O., Chappuis F. et al. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Ann Intern Med.* 2021. P. 27-35.
27. Ortega-Paz L., Capodanno D., Montalescot G., Angiolillo D.J. Coronavirus Disease 2019–Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J. Am. Heart Assoc.* 2021. P. 10-15. doi: 10.1161.
28. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). F. Jiang, L. Deng, L. Zhang et al. *Journal of General Internal Medicine.* 2020. P. 1-5.
29. Venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalization / M. M. Engelen et al. *Semin Thromb Hemost.* 2021. № 47 (4). P. 362-371.
30. White D., MacDonald S., Bull T. et al. (2020) Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J. Thromb. Thrombolysis.* 50(2). P. 287–291. doi: 10.1007/s11239-020-02145-0.