

Когнитивные нарушения у пациентов с астенией после острой новой коронавирусной инфекции (COVID-19): особенности возникновения и подходы к лечению. Результаты наблюдательной программы.

Автор: Верткин Аркадий Львович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный деятель науки РФ.

Резюме: наиболее частыми последствиями новой острой коронавирусной инфекции является слабость (астения), когнитивные нарушения. В условиях реальной клинической практики были изучены особенности течения когнитивных нарушений и астении в постковидном периоде, их связь с сопутствующими заболеваниями, получены дополнительные данные по эффективности и безопасности применения препарата Проспекта у данной категории пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, астения, умеренные когнитивные нарушения, коморбидность, Проспекта.

Актуальность

Последствия новой коронавирусной инфекции развиваются по разным данным у 80% пациентов. Основными проявлениями постковидного синдрома являются астения (слабость, усталость), головная боль, когнитивные нарушения [1, 2]. Астения наиболее распространенный симптом среди них [3]. Развитие слабости или астении после перенесенного COVID-19 составляет от 40 до 65% [1–7]. Выявляемость астении несколько снижается при увеличении давности перенесенной коронавирусной инфекции, уменьшаясь до 32–44% [5, 8].

Распространенность когнитивных нарушений в структуре постковидного синдрома несколько ниже. Salamanna et al приводит среднее значение возникновения неврологических нарушений (включая когнитивные) в 24,13% [7], хотя в одном из исследований, включенных в данный систематический обзор, доля пациентов с развитием умеренных когнитивных нарушений (УКН) в течение 2 месяцев после стационарного лечения COVID-19 приближалась к 60% (58,7%) [6]. Другие исследователи также указывают на 20–22% пациентов, у которых выявляются когнитивные нарушения после перенесенного COVID-19 [5, 8].

Несмотря на множество данных о влиянии коморбидности и тяжести течения заболевания на исходы новой коронавирусной инфекции [9–13], данные о роли различных факторов в развитии постковидного синдрома не столь многочисленны. В систематическом обзоре Iqbal et al наиболее значимыми предикторами оказались факт госпитализации в остром периоде инфекции и возраст 40–49 лет. Пол и наличие сопутствующих заболеваний не влияли на формирование постковидного синдрома [14]. Вместе с тем, в метаанализе Seban F et al не было найдено статистически значимой разницы в развитии постковидных слабости и когнитивных нарушений между группами госпитализированных и амбулаторных пациентов [8].

Ведение пациентов с постковидным синдромом включает различные виды реабилитации [15, 16]. Вопросы медикаментозной терапии в настоящее время остаются открытыми. Появляются данные об уменьшении выраженности астении и когнитивных нарушений на фоне приема ноотропной терапии [17].

Принимая во внимание ведущее место когнитивной дисфункции, связанной со слабостью и утомляемостью при постковидном синдроме, в качестве кандидата для терапии когнитивных нарушений может быть рассмотрен лекарственный препарат Проспекта.

Проспекта – новый ноотропный препарат с нормализующим действием. В результате улучшенной технологической обработки исходной субстанции – антител к мозгоспецифическому белку S-100B – были получены дополнительные позитивные нейротропные свойства. Проспекта оказывает выраженное модифицирующее (нормализующее) воздействие на все регулируемые белком S-100 функции в мозге, и прежде всего на перераспределение ионов Ca^{2+} в мозге и активацию Ca -зависимых ионных каналов, усиление процессов генерации и проведения нервного импульса, взаимодействие лигандов с рецепторами серотонина, дофамина и гамма-аминомасляной кислоты (5-НТ_{2В}, 5-НТ_{2С}, 5-НТ₃, D₃, ГАМК_{В1А/В2}). В результате упорядочиваются процессы активации и торможения, улучшается коммуникация между нейронами, включаются функциональные резервы нервной системы. В итоге на нейрофизиологическом уровне действие Проспекты приводит к восстановлению целостной (интегративной) функции мозга. В клинических исследованиях доказано выраженное ноотропное действие, проявляющееся улучшением когнитивных функций и эмоционального состояния. Отличительной чертой препарата является антиастеническое действие. Препарат демонстрирует благоприятный профиль безопасности. Технологические подходы, использованные при разработке Проспекты, являются частью нового научного направления изучения водных растворов, которое стало актуальным предметом международных научных исследований и обсуждений, в т.ч. на Всероссийской конференции ИОФ РАН "Физика водных растворов". [18–22].

Цель программы – изучить особенности течения УКН и астении в постковидном периоде, их связь с сопутствующими заболеваниями, получить дополнительные данные по эффективности и безопасности применения препарата Проспекта в условиях реальной клинической практики в терапии УКН у пациентов с астенией после острой новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Программа получила одобрение Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований.

Материалы и методы

Дизайн и процедуры программы

В программу включались данные амбулаторных пациентов от 45 до 65 лет включительно с УКН при наличии симптомов астении, появившихся во время или после COVID-19, и сохраняющихся от 4 до 12 недель от начала коронавирусной инфекции, получавшие лечение препаратом Проспекта согласно инструкции по медицинскому применению (по 2 таблетки 2 раза в день, в течение 4 недель) с неизменной дозой и комбинацией препаратов базовой терапии сопутствующих заболеваний.

Для оценки эффективности терапии проводился анализ изменений среднего балла по шкале оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Scale (FSS)) и среднего значения времени заполнения таблицы Шульте в секундах (с) через 4 недели лечения препаратом Проспекта. Шкала FSS валидирована [23] и широко представлена в клинических исследованиях по всему миру, в том числе у пациентов со слабостью после острой новой коронавирусной инфекции [24]. Использование таблиц Шульте служит для оценки внимания, как одного из основных показателей состояния когнитивной функции. Исследование когнитивных функций с помощью таблицы Шульте является рутинным методом [25].

Безопасность лечения оценивалась исходя из характера и количества нежелательных явлений (НЯ), возникших во время приема препарата Проспекта, отклонений показателей жизненно важных функций (ЖВФ) (уровень артериального давления (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС)).

Анализ проводился в группах пациентов с различной давностью перенесенного COVID-19 и нозологиями.

Статистика

Описательная статистика измеряемых показателей представлена в виде средних, их стандартных отклонений, а также минимумов и максимумов выборочных наблюдений. Доли пациентов указаны в процентах.

Оценка показателей и их динамики проводилась методами сравнения между разными визитами и группами пациентов (критерий Вилкоксона (парный) и критерий Краскела-Уоллеса при нарушении нормальности выборочных оценок) и с помощью дисперсионного (ковариационного) анализа с учетом данных обоих визитов. Значения p -value скорректированы на множественность сравнений.

Результаты

Исходные демографические и клинические данные

В анализ были включены данные 157 пациентов, 62 мужчины (39%) и 95 женщин (61%). Средний возраст участников составил $53,7 \pm 6,9$ у мужчин и $55,2 \pm 6,9$ у женщин.

Пациенты включались в программу и начинали принимать терапию препаратом Проспекта в среднем через $58,7 \pm 24,4$ дней после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Первые симптомы астении появлялись у них в основном через 28 дней после начала COVID-19, 95% доверительный интервал продолжался от 24-го дня до 32-го дня.

Общий балл по шкале FSS находился в диапазоне от 22 до 63, в среднем – $45,1 \pm 10,6$. Корреляционный анализ показателя давности перенесенного COVID-19 с результатами FSS показал, что тяжесть астении обратно коррелировала с давностью перенесенной коронавирусной инфекции ($r = -0,25$, $p = 0,0020$), уменьшаясь по мере увеличения давности заболевания.

Среднее время, затраченное на прохождение теста Шульте составило $56,2 \pm 16,5$ с. Скорость переключения внимания, оцененная с помощью таблиц Шульте, не зависела от давности перенесенной инфекции ($\chi^2 = 3,6$, $p = 0,3073$) (рисунок 1).

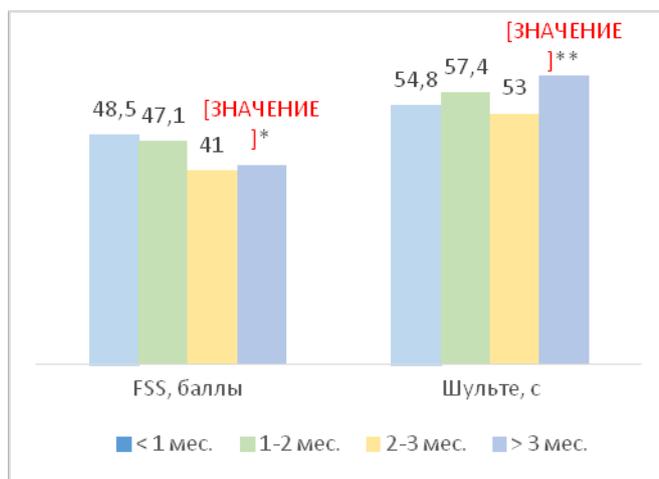


Рисунок 1. Зависимость выраженности астении (FSS, баллы) и времени заполнения таблицы Шульте (Шульте, с) от давности перенесенного COVID-19 (* $p = 0,0033$, ** $p = 0,3073$).

Выраженность астении после перенесенного COVID-19 различалась по нозологическим группам сопутствующих заболеваний пациентов. Максимальная тяжесть астении наблюдалась у пациентов с нарушениями со стороны сердца – $55,5 \pm 10,6$ баллов и сосудов – $49,8 \pm 7,6$ баллов по шкале FSS. Пациенты с нарушениями со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, желудочно-кишечного тракта, метаболизма и питания имели меньшую тяжесть ($38,8 \pm 8,1$, $37,8 \pm 7,8$, $34,0 \pm 12,9$ баллов соответственно). Выраженность астении в группе пациентов с нарушениями со стороны сосудов оказалась достоверно выше чем во всех остальных нозологических группах ($\chi^2 = 33,96$, $p < 0,0001$).

Среднее время, затраченное на прохождение теста Шульте, было достоверно выше в группе пациентов с нарушениями со стороны сердца – $80,0 \pm 7,1$ с ($\chi^2=30,97$, $p<0,0001$). В остальных нозологических группах показатель был значимо меньше: нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – $62,3 \pm 11,4$ с, нарушения со стороны сосудов – $55,2 \pm 10,4$ с, нарушения метаболизма и питания – $50,8 \pm 34,1$ с, желудочно-кишечные нарушения – $48,5 \pm 12,4$ с.

Оценка эффективности.

Выраженность астении после 4 недель терапии препаратом Проспекта в среднем снизилась на $19,0 \pm 18,8$ баллов (42,0%), с $45,1 \pm 10,6$ до $26,1 \pm 13,8$ баллов ($p<0,0001$). Доля пациентов с уменьшением выраженности астении составила 83,0%.

Среднее время заполнения таблицы Шульте уменьшилось на фоне лечения с $56,2 \pm 16,5$ с до $40,6 \pm 14,7$ с ($p<0,0001$). Разница значений за 4 недели составила $15,2 \pm 20,0$ с (27,0%). Практически все пациенты ответили на терапию улучшением времени переключения внимания, доля респондеров достигла 98,0%.

Дополнительно было проведено сравнение среднего балла по шкале FSS и среднего времени выполнения теста Шульте на 2 визите с соответствующими данными на 1 визите при сравнимых сроках 1-2 визитов от даты перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Средний балл по шкале FSS был значимо меньше через два и три месяца после перенесенного COVID-19, включая 4 недели лечения препаратом Проспекта, чем выраженность астении через два-три месяца после инфекции без лечения ($\chi^2=30,5$; $p<0,0001$, критерий Kruskal-Wallis). Так, например, средние значения FSS у пациентов с давностью COVID-19 до 1 месяца до начала терапии, составили, после проведения терапии, на втором визите $21,4 \pm 12,4$ баллов. В то же время средние значения FSS у пациентов с давностью инфекции от 1 до 2 месяцев, не получивших лечения, оказались на уровне $47,1 \pm 10,3$ баллов ($p<0,0001$). Сравнения выраженности астении у пациентов, начавших получать терапию препаратом Проспекта через два месяца после COVID-19 с пациентами на третьем месяце после коронавирусной инфекции без терапии, также показали значимую разницу: $21,6 \pm 9,2$ баллов против $41,0 \pm 10,8$ баллов ($p<0,0001$) (рисунок 2 а, б).

Такие же высоко достоверные различия наблюдались для среднего времени выполнения теста Шульте. Для пациентов с давностью COVID-19 два месяца без/после терапии значения составили $57,4 \pm 14,0$ с и $38,3 \pm 8,7$ с ($\chi^2=25,8$; $p<0,0001$, критерий Kruskal-Wallis), для пациентов с давностью три месяца без/после терапии – $53,0 \pm 15,9$ с и $43,5 \pm 12,3$ с ($\chi^2=12,8$; $p=0,0004$, критерий Kruskal-Wallis) (рисунок 2 а, б).

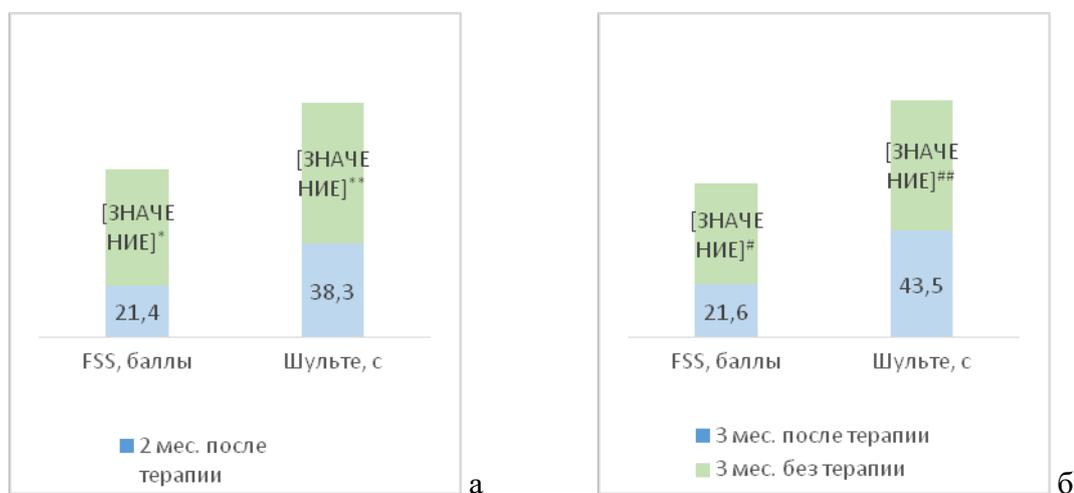


Рисунок 2. Выраженность астении (FSS, баллы) и времени заполнения таблицы Шульте (Шульте, с) без и после терапии через 2 месяца (а) и 3 месяца (б) после COVID-19 (* $p<0,0001$, ** $p<0,0001$, # $p<0,0001$, ## $p=0,0004$).

Проведенный корреляционный анализ давности перенесенного COVID-19 и выраженности астении после лечения показал положительную корреляцию ($r=0,49$, $p<0,0001$), т.е. чем раньше была начата терапия препаратом Проспекта, тем меньше была тяжесть астении на втором визите.

Динамика когнитивных нарушений на фоне лечения препаратом Проспекта также зависела от давности перенесенной инфекции: более раннее начало терапии сопровождалось более выраженным уменьшением времени на заполнение теста Шульте ($r=-0,20$, $p<0,0154$).

Динамика среднего балла по шкале FSS по нозологическим группам

Наибольшее снижение выраженности астении отмечалось в группе пациентов с сопутствующими нарушениями со стороны сердечной и сосудистой систем (29,0 баллов). Наименьшее у пациентов с нарушениями метаболизма и питания (10,2 баллов).

Проведенный 2-х факторный дисперсионный анализ, учитывающий нозологическую группу и выраженность астении после терапии показал достоверность взаимодействия ($\chi^2=18,25$, $p=0,0056$), что свидетельствует о различной динамике симптомов астении у пациентов с разной сопутствующей патологией.

Динамика среднего времени прохождения теста Шульте по нозологическим группам

Максимальная динамика времени выполнения теста Шульте после 4 недель терапии препаратом Проспекта наблюдалась у пациентов с нарушениями метаболизма и питания (25,5 с), минимальная – в группе нарушений со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (7,3 с). Дисперсионный анализ не показал достоверной разницы динамики данного показателя в разных нозологических группах ($\chi^2=7,5$, $p=0,2771$).

Оценка безопасности

Зарегистрировано одно НЯ – сомнолентность, ожидаемое, легкой степени тяжести, определено связанное с приемом препарата Проспекта. НЯ не потребовало лечения, отмены препарата и прошло самостоятельно.

Средние значения показателей ЖВФ сохранялись на нормальном уровне на протяжении всего периода приема препарата Проспекта. Показатели систолического АД (САД) до начала терапии составляло $129,0\pm 14,5$ мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – $79,4\pm 10,7$ мм рт. ст. После завершения курса препарата САД сохранялась на уровне $125,5\pm 10,1$ мм рт. ст., ДАД – $76,6\pm 8,3$ мм рт. ст.

Значения ЧСС до и после терапии Проспектой составили $77,4\pm 10,4$ и $72,2\pm 8,5$ в минуту соответственно.

Обсуждение

Астения и когнитивные нарушения наиболее частые последствия новой острой коронавирусной инфекции. В проведенной наблюдательной программе показано, что уже в течении месяца от начала COVID-19 у пациентов появляются симптомы слабости. Максимальная выраженность астении наблюдается в первый месяц после перенесенной инфекции. В дальнейшие 2-3 месяца тяжесть астении несколько снижается, что согласуется с литературными данными [5, 8]. Данное наблюдение может свидетельствовать о возможности некоторой спонтанной редукции постковидной слабости.

В программе были рассмотрены возможности ноотропной терапии в лечении астении, развившейся после перенесенного COVID-19. Прием препарата Проспекта в течение 4 недель приводил к уменьшению выраженности симптомов астении на 42,0%. Учитывая тенденцию к самостоятельному разрешению слабости у таких пациентов, было проведено сравнение естественной динамики тяжести астении с динамикой на фоне лечения. Назначение ноотропной терапии (препарат Проспекта) приводило к значимо более быстрому регрессу нарушений.

Более того, чем раньше после перенесенной коронавирусной инфекции было начато лечение Проспектой, тем более выражен был его результат.

Когнитивные нарушения в постковидном периоде, по данным, полученным в результате наблюдательной программы, не имели тенденции к разрешению, что свидетельствует о необходимости терапевтического подхода к их ведению, в т.ч. назначения медикаментозной терапии. Применение препарата Проспекта приводило к уменьшению времени заполнения таблиц Шульте и, соответственно, выраженности нарушения внимания и когнитивных расстройств на 27,0%.

Анализ данных показал, что тяжесть постковидных симптомов обусловлена в том числе наличием и характером сопутствующей патологии. Наибольшие проявления астении и когнитивных нарушений наблюдалась у пациентов с сердечно-сосудистыми, церебральными заболеваниями, т.е. состояниями, патогенез которых закономерно приводит к поражению нервной системы. Вероятно, кроме прямого влияния на ЦНС, коронавирус также вызывает обострение/ухудшение течения сопутствующих заболеваний, которые вносят свой вклад в развитие постковидных симптомов.

Дополнительное подтверждение вовлеченности нервной системы в развитие астении после COVID-19 демонстрирует факт наибольшей эффективности ноотропного препарата Проспекта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ограничениями данной программы являются отсутствие рандомизированной группы контроля. Однако объективные эпидемиологические трудности проведения рандомизированных клинических исследований, создающие недостаток данных с высоким уровнем доказательств, не может не отразиться на поиске актуальных лечебных подходов у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Более того, в условиях пандемии повышается ценность данных, полученных из наблюдательных программ, которые позволяют рассмотреть различные терапевтические стратегии в условиях реальной клинической практики. Таким образом, «Real World Evidence» и «Real World Data» (доказательства, данные, полученные из реальной клинической практики) на сегодняшний день становятся полноправными игроками доказательной медицины, не заменяя, но дополняя ее. В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование препарата Проспекты в лечении постковидной астении [26], которое позволит уточнить результаты, представленные в наблюдательной программе.

Полученные данные указывают на необходимость раннего назначения терапии постковидного синдрома, тщательного медикаментозного контроля сопутствующих состояний и заболеваний. Оптимальным кандидатом в лечении астении и когнитивных нарушений после перенесенной новой коронавирусной инфекции можно считать новый ноотропный препарат Проспекта. Наибольшую эффективность препарат проявляет в случаях сосудистой и церебральной коморбидности.

Список, используемой литературы:

1. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8. PMID: 34373540; PMCID: PMC8352980.
2. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, O'Hara M, Suett J, Dahmash D, Bugaeva P, Rigby I, Munblit D, Harriss E, Burls A, Foote C, Scott J, Carson G, Olliaro P, Sigfrid L, Stavropoulou C. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health.* 2021 Sep;6(9):e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427. PMID: 34580069; PMCID: PMC8478580.
3. Cabrera Martimbiano AL, Pacheco RL, Bagattini AM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J*

- Clin Pract. 2021 Oct;75(10):e14357. doi: 10.1111/ijcp.14357. Epub 2021 Jun 2. PMID: 33977626; PMCID: PMC8236920.
4. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, Flament T, Ferreira-Maldent N, Bruyère F, Stefic K, Gaudy-Graffin C, Grammatico-Guillon L, Bernard L. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Feb;27(2):258-263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33031948; PMCID: PMC7534895.
 5. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Dec 16;10(24):5913. doi: 10.3390/jcm10245913. PMID: 34945213; PMCID: PMC8708187.
 6. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P, Feced L, Bouzas L, Yépez K, Ferrando A, Hervás D, Zaldívar E, Reyes S, Berk M, Menéndez R. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med.* 2021 Sep;290(3):621-631. doi: 10.1111/joim.13262. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33533521; PMCID: PMC8013333.
 7. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 4;8:653516. doi: 10.3389/fmed.2021.653516. PMID: 34017846; PMCID: PMC8129035.
 8. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, Rodrigues NB, Subramaniapillai M, Di Vincenzo JD, Cao B, Lin K, Mansur RB, Ho RC, Rosenblat JD, Miskowiak KW, Vinberg M, Maletic V, McIntyre RS. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2021 Dec 29;101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020. Epub ahead of print. PMID: 34973396; PMCID: PMC8715665.
 9. Lin YC, Lai TS, Lin SL, Chen YM, Chu TS, Tu YK. Outcomes of coronavirus 2019 infection in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021 Mar 19;12:2040622321998860. doi: 10.1177/2040622321998860. PMID: 33796245; PMCID: PMC7985947.
 10. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Cervellati C, Zuliani G, Roncon L. Prognostic Role of Metabolic Syndrome in COVID-19 Patients: A Systematic Review Meta-Analysis. *Viruses.* 2021 Sep 27;13(10):1938. doi: 10.3390/v13101938. PMID: 34696368; PMCID: PMC8538673.
 11. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, Boden R, Overmeyer RC, Ramakrishnan R, Thomson DA, Coetzee J, Biccard BM. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2021 Sep;76(9):1224-1232. doi: 10.1111/anae.15532. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34189735; PMCID: PMC8444810.
 12. Matthey-Mora PP, Begle CA, Owusu CK, Chen C, Parker MA. Hospitalised versus outpatient COVID-19 patients' background characteristics and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021 Oct 21:e2306. doi: 10.1002/rmv.2306. Epub ahead of print. PMID: 34674338; PMCID: PMC8646852.
 13. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pournali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, Abrotan S, Shojaie L, Sedighi S, Shamshirian D, Rezaei N. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg*

- Med. 2021 Aug;46:382-391. doi: 10.1016/j.ajem.2020.10.022. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33268238; PMCID: PMC7561581.
14. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 May 24;36:100899. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100899. PMID: 34036253; PMCID: PMC8141371.
 15. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. www.nice.org.uk/guidance/ng188.
 16. World Health Organization. (2021). COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>.
 17. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):25–30. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104125>.
 18. Новые технологии позволили создать препарат от астении. *Медицинская газета*. №5. 9.2.2022.
 19. <https://rg.ru/2021/12/23/klassicheskie-i-kvantovye-processy-opredeljaiut-svoystva-vodnyh-rastvorov.html>.
 20. Вознюк И.А., Заваденко Н.Н., Камчатнов П.Р., Левин О.С., Парфенов В.А., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):147-152. doi: 10.17116/jnevro2021121081147.
 21. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А., Жданов В.А., Камчатнов П.Р., Курушина О.В., Маслова Н.Н. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):33-39. doi: 10.17116/jnevro202112105133.
 22. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d0e194c-8255-403f-abf0-dc58b18c241d&t.
 23. Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D. The Fatigue Severity Scale application to patients with Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46: 1121–3.
 24. Hjollund N.H., Hviid J.A., Bech P. Assessment of fatigue in chronic disease: a bibliographic study of fatigue measurement scales. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007; 5: 12. doi:10.1186/1477-7525-5-12.
 25. «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», клинические рекомендации МЗ РФ, 2020 г. (Приложение Г12) <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-kognitivnyye-rasstroistva-u-lits-pozhilogo/prilozhenie-g/prilozhenie-g12/>.
 26. Clinical Trial of Efficacy and Safety of Prospekta in the Treatment of Post-COVID-19 Asthenia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05074888>.