



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.1.009>



Авдей Г.М., Кулеш С.Д.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Астения – визитная карточка постковида, и ее лечение у коморбидных пациентов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Авдей Г.М.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Кулеш С.Д.

Подана: 09.01.2023

Принята: 26.01.2023

Контакты: recipe@recipe.by

Резюме

Представлено исследование эффективности и переносимости винпоцетина у пациентов с постковидным синдромом и артериальной гипертензией с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения. Показано снижение выраженности физической и психической астении у этих пациентов вне зависимости от пола, возраста, длительности постковидного синдрома и дозы препарата.

Ключевые слова: постковидный синдром, физическая астения, психическая астения, артериальная гипертензия, винпоцетин

Audzei G., Kulesh S.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Asthenia – is a Visiting Card of Post-COVID, and its Treatment in Comorbid Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, collection of material, processing, writing of the text – Audzei G.; the concept and design of the study, editing – Kulesh S.

Submitted: 09.01.2023

Accepted: 26.01.2023

Contacts: recipe@recipe.by

Abstract

A study of the efficacy and tolerability of vinpocetine in patients with post-covid syndrome and arterial hypertension with initial signs of cerebrovascular insufficiency is presented. A decrease in the severity of physical and mental asthenia in these patients was shown, regardless of gender, age, duration of the post-COVID syndrome and the dose of the drug.

Keywords: post-covid syndrome, physical asthenia, mental asthenia, arterial hypertension, vinpocetine

■ ВВЕДЕНИЕ

Астенические расстройства – одна из самых актуальных и сложных проблем в практике врачей различных специальностей [5]. Астения представляет собой клинический синдром, которым могут проявляться практически все соматические, инфекционные и неврологические заболевания [1]. Частота астенического синдрома в популяции колеблется от 12 до 18%, а на приеме врача общей практики число таких пациентов достигает 20–25%. При наличии соматических заболеваний (анемия, миокардит и др.) частота астенических расстройств колеблется от 50 до 100% [11].

Клинические проявления астено-невротического синдрома наблюдаются уже на ранних стадиях артериальной гипертензии (АГ) [12]. При 1-й стадии АГ преобладают гиперстенические расстройства – раздражительность, беспокойство, тревога, суетливость, нарушение качества выполняемой работы. При 2-й и 3-й стадиях АГ клиническая картина астенических расстройств утяжеляется, особенно при сочетании АГ с атеросклеротическими процессами в сосудах головного мозга, развивается психоорганический синдром, проявляющийся нарушением памяти, внимания, снижением аналитико-синтетической деятельности мышления, присоединением характерных изменений личности. Эти расстройства нередко сочетаются с головной болью, головокружением, шумом в ушах, вазовегетативными нарушениями (тахикардия, усиленная потливость, колебания артериального давления, вегетативно-сосудистыми пароксизмами), снижая качество жизни пациентов и приверженность к лечению. Патологические процессы в сосудистой стенке, присущие АГ, особенно в сочетании с их атеросклеротическими изменениями, способствуют снижению мозгового кровотока, нарушению церебральной гемодинамики, создают предпосылки для изменения вещества головного мозга с постепенным развитием хронической ишемии мозга. Все это способствует формированию нарушений активности ретикулярной активирующей системы (РАС), ответственной за управление энергетическими ресурсами организма (физической активности, интеллектуальных функций) у этой категории пациентов с последующим развитием метаболических расстройств, приводящих к гипоксии, ацидозу с нарушением процессов образования и использования энергии.

В литературных источниках отмечено, что лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и в частности с артериальной гипертензией, больше подвержены инфекции и с более высоким риском развития неблагоприятных исходов у этой группы пациентов [8]. Опубликованный в апреле 2021 г. метаанализ 120 наблюдательных исследований, включивший более 125 тыс. пациентов, показал, что АГ – одна из самых распространенных коморбидных патологий у пациентов с коронавирусной инфекцией, наблюдается она у 68% пациентов. Среди тяжелых форм этой инфекции частота встречаемости составила 61% [13].

Постинфекционная астения представляет собой достаточно распространенный синдром, основными проявлениями которого являются выраженная продолжительная физическая и интеллектуальная утомляемость, ощущение усталости [5]. Астенический синдром является одним из наиболее частых среди длительно существующих симптомокомплексов у пациентов, перенесших COVID-19, нередко наблюдаясь в течение более 100 дней после первоначального инфицирования [3]. Как у лиц трудоспособного возраста (39 ± 15 лет) со среднетяжелым течением COVID-19, так и у пожилых пациентов астенический синдром может возникать уже в дебюте

заболевания в одинаковом проценте случаев – 63,3%. У 1/2 пациентов моложе 70 лет астенические проявления отмечаются через месяц от начала заболевания, у 40% – через 2 месяца. Особенно тяжелая и выраженная астения наблюдается у 55% пациентов старше 70 лет, перенесших COVID-19 [3]. После COVID-19, как правило, присутствуют физическая астения (усталость и утомляемость, снижение работоспособности в связи с физическими нагрузками) и психическая астения (слабость, усталость в связи с умственными или эмоциональными нагрузками) [4]. Поэтому в настоящее время постковидная астения рассматривается как снижение физической и/или умственной работоспособности в результате изменений центральных, психологических и/или периферических механизмов вследствие COVID-19 и рубрифицируется в МКБ-10 как G93.3 Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции [5, 22]. Для таких пациентов характерна повышенная возбудимость, которая быстро сменяется истощаемостью. Возможны депрессивные нарушения, чувство беспокойства, нарушения сна. Многие жалуются на появление или учащение головных болей, головокружение, шум в голове. Почти всегда присутствуют разнообразные вегетативные нарушения: ощущения сердцебиения, учащение пульса и нестабильность артериального давления, ортоклиностагические реакции, расстройства функции желудочно-кишечного тракта, кожные нарушения в виде локальной гиперемии, зуда, нарушения потоотделения и др. [18]. Характерные жалобы и соответствующая симптоматика возникают спустя некоторое время после начала заболевания и сохраняются в течение нескольких месяцев.

Наиболее масштабным исследованием, посвященным изучению распространенности симптомов длительного COVID-19, является метаанализ 7 исследований (47 910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет с периодом наблюдения 14–110 дней), который показал, что у 80% пациентов с COVID-19 сохраняются симптомы после разрешения острого воспалительного заболевания. Наиболее частыми являются чувство усталости (58%), головная боль (44%), расстройства внимания (27%), выпадение волос (25%), одышка (24%) [19]. В исследовании в когорте амбулаторных пациентов (n=458) показана высокая распространенность (73%) стойкого чувства усталости спустя 4 месяца после выздоровления [23, 28].

Поскольку COVID-19 сравнивают с атипичной пневмонией, стоит отметить, что по данным исследований, у пациентов, перенесших атипичную пневмонию, наблюдалась стойкая астения в течение одного года от момента заражения [26].

На сегодняшний день не существует единой теории, способной объяснить патогенез развития постковидного синдрома, но можно с уверенностью констатировать, что в его основе лежит комплекс воспалительных иммунных реакций в ответ на острое инфекционное заболевание, дисфункций нейронов, клеток глии, системы мозгового кровотока и гематоэнцефалического барьера. Выраженность и длительность перечисленных реакций в значительной степени связаны с особенностями организма, в частности с реакцией на инфекционное заболевание [5].

Имеются отдельные сообщения об эффективности винпоцетина при воспалительных процессах головного мозга [7]. Противовоспалительный эффект этого препарата обусловлен способностью его ингибировать фермент тормозного протеина (IκB-киназу), подавлять активность мультипротеинового комплекса, сопряженного с активирующим протеином (AP системы NF-κB), препятствовать формированию воспаления с участием ядерного фактора (NF-κB) [16]. В целом ряде работ показано, что

винпоцетин (кавинтон) уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает деформируемость эритроцитов и реологические свойства крови [7]. Блокируя фермент фосфодиэстеразу, препарат повышает способность эритроцитов менять свою форму, в связи с чем улучшается проходимость крови в капиллярах [21]. Науакава выявил отчетливую нормализацию деформируемости эритроцитов под влиянием однократной дозы (10 мг) винпоцетина у 5 здоровых добровольцев [15]. Другие авторы показали, что улучшение реологических свойств крови у пациентов связано со снижением агрегации эритроцитов, вязкости плазмы крови [24]. Эффекты снижения внутрисосудистой агрегации эритроцитов и увеличение их деформируемости отмечены при биомикроскопии бульбарной конъюнктивы [10].

Винпоцетин (кавинтон) способствует отчетливому снижению агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов [2, 6]. При этом изменение реологических свойств крови в значительной мере зависит от дозы препарата. В высоких дозах при парентеральном применении он достоверно снижает гематокрит, вязкость крови, восстанавливает агрегацию эритроцитов [14]. В небольших дозах винпоцетин нормализует только агрегацию эритроцитов [24]. Улучшение микроциркуляции отмечается как после коротких курсов, так и после длительного лечения [25].

При применении винпоцетина отмечается улучшение обеспечения тканей кислородом. Это обусловлено не только улучшением микроциркуляции и реологических свойств крови, но и повышением отдачи кислорода гемоглобином [27]. Включение в комплекс лечения пациентов с легочной патологией с развивающейся гипоксической энцефалопатией кавинтона форте (10 мг 3 раза в сутки внутрь) способствует улучшению их состояния: улучшаются настроение, сон, память, значительно уменьшаются головная боль, утомляемость, эмоциональная лабильность, головокружение, улучшается походка, повышаются собранность, контактность, работоспособность и комплаентность пациентов [9]. При этом наибольший эффект отмечен на ранних стадиях заболевания. По-видимому, основными эффектами, позволяющими получить клинический результат, являются улучшение реологических свойств крови и повышение устойчивости клеток головного мозга к гипоксии.

В настоящее время убедительно доказаны нейропротективные эффекты винпоцетина [7], при этом церебропротективный эффект связан с накоплением в тканях цГМФ и цАМФ [14].

Таким образом, винпоцетин (кавинтон) улучшает микроциркуляторные характеристики крови, повышает деформируемость эритроцитов и снижает агрегацию тромбоцитов, является препаратом 1-го ряда с нейропротективным действием и противовоспалительным эффектом. Являясь препаратом с широким спектром фармакологического действия, предлагается возможность использования кавинтона при лечении пациентов с постковидным синдромом.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить эффективность и переносимость применения винпоцетина (кавинтона) у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) на фоне артериальной гипертензии I–II стадии после перенесенной коронавирусной инфекции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 290 пациентов (93 мужчины и 197 женщин) в возрасте до 44 лет (65 человек), 45–59 лет (108 человек) и старше 60 лет (117 человек) с НПНКМ после перенесенной коронавирусной инфекции.

Пациенты предъявляли жалобы на невнимательность, забывчивость, трудности в принятии решений, заторможенность в мышлении, быструю усталость при умственном и физическом напряжении, требующую частого и длительного отдыха. Пациенты перенесли коронавирусную инфекцию: 182 человека 3 месяца назад и 108 – свыше 3 месяцев (3–6 месяцев).

Согласно МКБ-10, этим пациентам выставлены диагнозы: постковидный синдром (ПС) (U09.9 Состояние после COVID-19) и синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции (G93.3).

В зависимости от дозы принимаемого препарата все пациенты были разделены на 2 группы: принимающие винпоцетин (кавинтон) по 5 мг 3 раза в сутки (64 пациента) и по 10 мг 3 раза в сутки (226 человек). Препарат пациенты принимали в течение месяца.

Всем пациентам проведена модифицированная шкала оценки влияния утомленности (Modified Fatigue Impact Scale (MFIS-21)) [20]. В шкале выделены подшкалы, оценивающие влияние астении на физическую (вопросы 1–7, 9, 10) и умственную (8, 11–21) активность. На каждый вопрос возможны 5 вариантов ответа: «ни разу», «редко», «иногда», «часто», «почти всегда». По данным международных исследований, астении соответствует 10 и более баллов, другими словами, чем выше балл, тем более существенное влияние оказывает астения на физическое и умственное функционирование [17].

Статистический анализ данных выполнен с помощью Microsoft Office Excel 2019. Статистика выполнена с использованием среднего значения исследуемых показателей, их среднеквадратичных отклонений. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изначально все пациенты испытывали астению. Установлено достоверное снижение (почти на 56%) выраженности астенических расстройств ($p_1 < 0,05$), в том числе физической (на 57%) ($p_2 < 0,05$) и психической (на 56%) ($p_3 < 0,05$) астении у пациентов с ПС после проведенного курса лечения (табл. 1).

Аналогичные изменения уменьшения физической и умственной усталости получены у мужчин и женщин с ПС (табл. 2, 3). При этом у лиц мужского пола наблюдался больший процент снижения астенических расстройств (на 59%) в сравнении с показателями у женщин (55%).

Выполнен анализ колебаний показателей астении в зависимости от возраста (табл. 4–6). Выявлен достоверно исходный рост количества баллов, преимущественно по общей и физической астении – с 43,3% до 48,3% ($p < 0,05$, $p < 0,05$) с увеличением возраста пациентов, что объяснимо рядом коморбидных заболеваний у этих пациентов (табл. 4, 6).

Таблица 1

Показатели астении у пациентов с ПС до и после лечения винпоцетином (кавинтоном)

Table 1

Indicators of asthenia in patients with PS before and after treatment with vinpocetine (cavinton)

Пациенты, n=290						
До лечения			После лечения			p
Общая	Физическая	Психическая	Общая	Физическая	Психическая	
1	2	3	4	5	6	
46,1±3,74	21,4±2,11	24,7±3,28	26,1±4,34	12,1±2,76	13,9±4,12	p ₁ <0,01, p ₂ <0,01, p ₃ <0,05

Примечания: p₁ – критерий достоверности показателей граф 1 и 4, p₂ – критерий достоверности показателей 2 и 5, p₃ – критерий достоверности показателей 3 и 6.

Таблица 2

Показатели астении у мужчин с ПС до и после лечения винпоцетином (кавинтоном)

Table 2

Indicators of asthenia in men with PS before and after treatment with vinpocetine (cavinton)

Мужчины, n=93						
До лечения			После лечения			p
Общая астения	Физическая астения	Психическая астения	Общая астения	Физическая астения	Психическая астения	
1	2	3	4	5	6	
44,5±3,47	20,3±2,69	24,2±3,11	26,2±4,04	11,9±2,76	14,2±2,45	p ₁ <0,05, p ₂ <0,05, p ₃ <0,01

Примечания: p₁ – критерий достоверности показателей граф 1 и 4, p₂ – критерий достоверности показателей 2 и 5, p₃ – критерий достоверности показателей 3 и 6.

Таблица 3

Показатели астении у женщин с ПС до и после лечения винпоцетином (кавинтоном)

Table 3

Indicators of asthenia in women with PS before and after treatment with vinpocetine (cavinton)

Женщины, n=197						
До лечения			После лечения			p
Общая астения	Физическая астения	Психическая астения	Общая астения	Физическая астения	Психическая астения	
1	2	3	4	5	6	
47,0±4,20	22,0±3,33	25,0±3,26	26,0±3,30	12,2±3,0	13,8±3,69	p ₁ <0,05, p ₂ <0,05, p ₃ <0,01

Примечания: p₁ – критерий достоверности показателей граф 1 и 4, p₂ – критерий достоверности показателей 2 и 5, p₃ – критерий достоверности показателей 3 и 6.



Таблица 4
Показатели астении у пациентов с ПС в возрасте до 44 лет до и после лечения винпоцетином (кавинтоном)
Table 4
Indicators of asthenia in patients with PS under the age of 44 years before and after treatment with vinpocetine (cavinton)

Пациенты в возрасте до 44 лет, n=65						
До лечения			После лечения			p
Общая	Физическая	Психическая	Общая	Физическая	Психическая	
1	2	3	4	5	6	
38,1±4,40	16,5±2,63	21,6±2,17	20,6±2,78	8,9±1,56	11,6±1,37	p ₁ <0,01, p ₂ <0,05, p ₃ <0,01

Примечания: p₁ – критерий достоверности показателей граф 1 и 4, p₂ – критерий достоверности показателей 2 и 5, p₃ – критерий достоверности показателей 3 и 6.

Таблица 5
Показатели астении у пациентов с ПС в возрасте 45–59 лет до и после лечения винпоцетином (кавинтоном)
Table 5
Indicators of asthenia in patients with PS aged 45-59 years before and after treatment with vinpocetine (cavinton)

Пациенты в возрасте 45–59 лет, n=108						
До лечения			После лечения			p
Общая	Физическая	Психическая	Общая	Физическая	Психическая	
1	2	3	4	5	6	
45,5±3,89	20,8±3,48	24,6±2,92	24,1±3,79	11,0±2,40	13,1±2,58	p ₁ <0,05, p ₂ <0,05, p ₃ <0,01

Примечания: p₁ – критерий достоверности показателей граф 1 и 4, p₂ – критерий достоверности показателей 2 и 5, p₃ – критерий достоверности показателей 3 и 6.

Таблица 6
Показатели астении у пациентов с ПС в возрасте старше 60 лет до и после лечения винпоцетином (кавинтоном)
Table 6
Indicators of asthenia in patients with PS aged over 60 years before and after treatment with vinpocetine (cavinton)

Пациенты в возрасте 60 лет и старше, n=117						
До лечения			После лечения			p
Общая	Физическая	Психическая	Общая	Физическая	Психическая	
1	2	3	4	5	6	
51,1±4,47	24,7±3,20	26,4±3,25	30,8±3,79	14,9±3,15	15,9±3,85	p ₁ <0,01, p ₂ <0,05, p ₃ <0,05

Примечания: p₁ – критерий достоверности показателей граф 1 и 4, p₂ – критерий достоверности показателей 2 и 5, p₃ – критерий достоверности показателей 3 и 6.

Таблица 7
Показатели астении у пациентов с ПС со сроком до 3 месяцев до и после лечения винпоцетином (кавинтоном)
Table 7
Indicators of asthenia in patients with PS for up to 3 months before and after treatment with vinpocetine (cavinton)

Пациенты с длительностью ПС до 3 месяцев, n=182						
До лечения			После лечения			p
Общая	Физическая	Психическая	Общая	Физическая	Психическая	
1	2	3	4	5	6	
46,4±4,96	21,2±3,33	25,6±3,18	26,1±4,34	11,9±3,46	14,3±3,85	p ₁ <0,01, p ₂ <0,05, p ₃ <0,05

Примечания: p₁ – критерий достоверности показателей граф 1 и 4, p₂ – критерий достоверности показателей 2 и 5, p₃ – критерий достоверности показателей 3 и 6.

Таблица 8
Показатели астении у пациентов с ПС со сроком 3–6 месяцев до и после лечения винпоцетином (кавинтоном)
Table 8
Indicators of asthenia in patients with PS with a period of 3-6 months before and after treatment with vinpocetine (cavinton)

Пациенты с длительностью ПС 3–6 месяцев, n=108						
До лечения			После лечения			p
Общая	Физическая	Психическая	Общая	Физическая	Психическая	
1	2	3	4	5	6	
45,6±4,79	21,8±3,46	23,8±3,58	26,0±3,99	12,5±3,0	13,5±3,27	p ₁ <0,01, p ₂ <0,05, p ₃ <0,05

Примечания: p₁ – критерий достоверности показателей граф 1 и 4, p₂ – критерий достоверности показателей 2 и 5, p₃ – критерий достоверности показателей 3 и 6.

Таблица 9
Показатели астении у пациентов до и после лечения Кавинтоном в дозе 5 мг
Table 9
Indicators of asthenia in patients before and after treatment with Cavinton at a dose of 5 mg

Пациенты, принимающие винпоцетин (кавинтон) 5 мг, n=64						
До лечения			После лечения			p
Общая	Физическая	Психическая	Общая	Физическая	Психическая	
1	2	3	4	5	6	
39,8±3,54	18,6±2,55	21,2±3,74	21,7±3,02	10,1±1,61	11,6±1,51	p ₁ <0,01, p ₂ <0,05, p ₃ <0,05

Примечания: p₁ – критерий достоверности показателей граф 1 и 4, p₂ – критерий достоверности показателей 2 и 5, p₃ – критерий достоверности показателей 3 и 6.



Таблица 10
Показатели астении у пациентов до и после лечения Кавинтоном в дозе 10 мг
Table 10
Indicators of asthenia in patients before and after treatment with Cavinton at a dose of 10 mg

Пациенты, принимающие винпоцетин (кавинтон) 10 мг, n=226						
До лечения			После лечения			p
Общая	Физическая	Психическая	Общая	Физическая	Психическая	
1	2	3	4	5	6	
47,9±3,79	22,2±3,40	25,6±3,87	27,3±4,04	12,7±3,04	14,6±3,51	p ₁ <0,01, p ₂ <0,05, p ₃ <0,05

Примечания: p₁ – критерий достоверности показателей граф 1 и 4, p₂ – критерий достоверности показателей 2 и 5, p₃ – критерий достоверности показателей 3 и 6.

Прием винпоцетина (кавинтона) у всех пациентов вне возраста снижал выраженность астенических расстройств: в возрасте до 44 лет – общую астению на 54%, физическую – на 53,9%, психическую – на 53,7%, 45–59 лет – соответственно на 53%, 52,8%, 53,2%, старше 60 лет – соответственно на 60,3%, 60,3%, 60,2%. Как видно, у лиц старшей возрастной группы процент уменьшения как физической, так и психической усталости оказался выше, чем у пациентов молодого и зрелого возраста. Улучшение самочувствия у этих лиц обусловлено широким спектром фармакологического действия препарата и возможностью его активного участия в терапии других сопутствующих заболеваний.

Вне зависимости от длительности ПС получено уменьшение всех показателей шкалы влияния утомленности на фоне лечения как у лиц со сроком до 3 месяцев (на 56%), так и с продолжительностью ПС от 3 до 6 месяцев – на 57% (табл. 7, 8).

Пациентам молодого и зрелого возраста с легкой симптоматикой астении назначали винпоцетин (кавинтон) по 5 мг 3 раза в день в течение одного месяца. Установлено достоверное улучшение внимания, мыслительных процессов, увеличение физической активности у этих пациентов (табл. 9).

У лиц, принимавших препарат Кавинтон в дозе 10 мг 3 раза в день в течение одного месяца, процент снижения выраженности астенических расстройств был немного выше (57%) в сравнении с пациентами, получавшими препарат в дозе 5 мг 3 раза в сутки один месяц (табл. 10).

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Возникновение постковидной астении является серьезной проблемой как у пожилых, так и у молодых пациентов. При проведении пациентам с ПС и АГ курсового лечения препаратом винпоцетин (Кавинтон) установлено, что вне зависимости от пола, возраста, длительности ПС, дозы препарата состояние пациентов улучшалось: повышались физическая активность, психическое функционирование, потребность в общении с окружающими. Поскольку задержка с постановкой диагноза может быть основной причиной для усиления астении (физической и психической),

своевременность имеет решающее значение для снижения числа случаев затяжного ПС. Поэтому всем пациентам с АГ и начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга, перенесшим коронавирусную инфекцию, может быть рекомендована оценка астенического синдрома с последующим назначением оптимальной терапии в виде курсового лечения препаратом винпоцетин (кавинтон).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vasenina E.E. et al. Stress, asthenia and cognitive disorders. *Journal of Neurology of Psychiatry named after S.S. Korsakov*, 2022;5:23–29. (in Russian)
2. Veselskij I.Sh., Sanik A.V. Microcirculation, rheological properties of blood and their correction in ischemic disorders of cerebral circulation. *Journal of Neurology of Psychiatry named after S.S. Korsakov*, 1991;1:67–70. (in Russian)
3. Ekusheva E.V. et al. The effectiveness of the use of cytoflavin in the complex therapy of patients with COVID-19. *Journal of Neurology of Psychiatry named after S.S. Korsakov*, 2021;12:33–36. (in Russian)
4. Zaharov V.V. et al. Cognitive and asthenic disorders after COVID-19. *Russian Medical Journal*, 2022;4:15–19. (in Russian)
5. Kamchatnov P.G. et al. Asthenic and cognitive disorders in patients who have undergone COVID-19. *Russian Medical Journal*, 2021;6:15–24. (in Russian)
6. Kozlovskij V.I. The possibilities of using cavinton (vinpocetine) in the prevention of vascular system lesions in arterial hypertension. *Medical panorama*, 2005;7:26–29. (in Russian)
7. Kozlovskij V.I., Fisenko V.P. Cavinton (vinpocetine): pharmacological effects, principles of action and application in clinical practice. "KONTI PRINT", 2014; 140 p. (in Russian)
8. Korostovceva L.S. et al. COVID-19: What are the risks of patients with hypertension? *Arterial hypertension*, 2020;2:124–132. (in Russian)
9. Kryzhanovskij V.L. Modern aspects of the treatment of pulmonary hypertension and pulmonary heart in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical news*, 2005;11:33–39. (in Russian)
10. Murav'ev A.V. et al. The role of the adenylate cyclase system of erythrocytes in changing the microrheological properties of their membranes. *Biological Membranes: Journal of Membrane and Cell Biology*, 2011;3:174–180. (in Russian)
11. Sokolova L.P., Staryh E.V. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. *Journal of Neurology of Psychiatry named after S.S. Korsakov*, 2022;4:44–51. (in Russian)
12. Stacenko M.E. et al. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: possibilities of correction of asthenia with meldonium. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2013;1:25–30. (in Russian)
13. Caillon A. et al. High Systolic Pressure at Hospital Admission is an Important Risk Factor in Models Predicting Outcome of COVID-19 Patients. *Am J Hypertens*, 2021;3:282–290.
14. Erdo S. et al. Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated Na channels. *Europ. J. Pharmacol.*, 1996;1:69–73.
15. Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneimitt. – Forsch.*, 1992;4:425–427.
16. Jeon K.-I. et al. Vinpocetine inhibits NF- κ B-dependent inflammation via an IKK-dependent but PDE-independent mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010;21:9795–9800.
17. Kos D. et al. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler.*, 2015;11:76–80.
18. Larsen N.W. et al. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci.*, 2021;235:102841.
19. Lopez-Leon S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Sci Rep.*, 2021;1:16144.
20. Mead G.E. et al. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival analysis of data from UK patients recruited in the international Stroke trial. *PLoS One*, 2011;3:16988.
21. Petrov V. et al. Human erythrocytes contain Ca, calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase which is involved in the hydrolysis of cGMP. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1998;5:387–393.
22. Rudroff T. et al. Post COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci.*, 2020;12:1012.
23. Staven K. et al. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population Based Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021;4:2030.
24. Szapary L. et al. Effect of vinpocetine on the hemo-rheologic parameters in patients with chronic cerebrovascular disease. *Orv. Hetil.*, 2003;20:973–978.
25. Szobor A., Klein M. Examinations of the relative fluidity in cerebrovascular disease patients. *Ther. Hung.*, 1992;1:8–11.
26. Tasey C.M. et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch. Int. Med.*, 2007;12:1312–1320.
27. Tohgi H. et al. Effect of vinpocetine on oxygen release of hemoglobin and erythrocyte organic polyphosphate concentrations in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Arzneimitt. – Forsch.*, 1990;6:640–643.
28. Willi S. et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.*, 2021;40:101995.