

Přístup k léčbě post-vakcinačního syndromu

I-RECOVERSM

POST-VAKCINAČNÍ LÉČBA

Prohlášení o vyloučení odpovědnosti

Tento dokument má především pomoci zdravotnickým pracovníkům při poskytování vhodné lékařské péče pacientům, kteří utrpěli zdravotní poškození očkováním. Před zahájením jakékoli nové léčby by se měli pacienti vždy poradit se svým poskytovatelem zdravotní péče.

Spoluautoři

Tento protokol vznikl ve spolupráci s desítkou světově uznávaných lékařů. Dr. Pierre Kory a Dr. Paul Marik jsou vděční za příspěvky: Dr. Keith Berkowitz, Dr. Flavio Cadegiani, Dr. Suzanne Gazda, Dr. Meryl Nass, Dr. Tina Peers, Dr. Robinu Rose, Dr. Yusuf (JP) Saleeby, Dr. Eugene Shippen, Dr. Mobeen Syed a Dr. Fred Wagshul.

Jsme také nesmírně vděční za zpětnou vazbu od mnoha lidí, kteří se s námi podělili o své zkušenosti s očkováním.

Definice

Ačkoli neexistuje žádná oficiální definice post-COVID-vakcinačního syndromu, časová souvislost mezi tím, kdy pacient obdržel vakcínu COVID-19, a začátkem nebo zhoršením klinických projevů je dostatečná pro diagnózu jakou je poškození způsobené vakcínou COVID-19, pokud příznaky nejsou vysvětlitelné jinými souběžnými příčinami.

Vzhledem k tomu, že fáze 3 a fáze 4 klinických studií stále probíhají, nelze úplně určit profil bezpečnosti a toxicity vakcín COVID-19. Z bioetického hlediska je třeba případy jakéhokoli nového výskytu nebo zhoršení příznaků, symptomů nebo abnormalit po jakékoli dávce vakcíny COVID-19 považovat za poškození způsobené vakcínou, dokud se neprokáže opak.

Všimněte si, že příznaky a rysy syndromu dlouhého COVID/long-haulerova syndromu a post-vakcinačního syndromu se významně překrývají. Zdá se však, že řada klinických příznaků je charakteristická pro post-vakcinační syndrom; především se zdá, že po očkování jsou častější závažné neurologické příznaky. Situaci dále komplikuje skutečnost, že pacienti s dlouhodobým COVID jsou často také očkováni, což ztěžuje otázku samotné definice.

Epidemiologie

Centrum pro kontrolu nemocí (CDC), Národní institut pro zdraví (NIH), Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Světová zdravotnická organizace (WHO) post-vakcinační poranění neuznávají a pro toto onemocnění neexistuje žádný specifický klasifikační kód MKN. Přesná prevalence post-vakcinačního syndromu tedy není známa. [1]

Nicméně, k 16. květnu 2022 bylo jen ve Spojených státech po očkování vakcínou COVID-19 hlášeno na 815 385 nežádoucích účinků. Kromě toho bylo v americkém [systému hlášení nežádoucích účinků vakcín](#) (VAERS) po očkování vakcínou COVID-19 zaznamenáno více než 5 309 případů myokarditidy, 151 796 závažných nežádoucích účinků a 14 613 úmrtí. Všimněte si, že databáze VAERS je omezena nedostatečným hlášením, a to nejméně 30násobně. [2]

Publikované údaje ze studií navíc naznačují, že nejméně u 1 až 1,5 % očkovaných pacientů se po očkování objeví závažné nežádoucí účinky. [2,3] Vzhledem k tomu, že v USA bylo podáno 572 milionů dávek vakcíny COVID-19, – a 11 miliard dávek na celém světě – je pravděpodobné, že na celém světě jsou to miliony pacientů poškozených vakcínou a v USA to budou nejméně 2 miliony případů.

Vzhledem k tomu, že lékařská komunita tuto závažnou humanitární katastrofu neuznává, jsou tito pacienti bohužel odstrkovaní a je jim odepřen přístup k lékařské péči, kterou potřebují a kterou si zaslouží. Kromě toho je k dispozici jen omezené množství klinických, molekulárních a patologických údajů o těchto pacientech, které by umožnily stanovit přístup k léčbě tohoto onemocnění. Náš přístup k léčbě pacientů poškozených vakcínou je proto založen na předpokládaném patogenetickém mechanismu a také na klinických pozorováních lékařů a samotných pacientů.

Patogeneze

Spike protein, zejména segment S1, je pravděpodobně hlavním patogenetickým faktorem vedoucím k post-vakcinačnímu syndromu. [4,5] Protein S1 je vysoce toxický. K rozsáhlému spektru poškození způsobených vakcínou pravděpodobně přispívá více vzájemně se prolínajících a překrývajících patofyziologických procesů: [1,6]

- Akutní, bezprostřední reakce (během několika minut až hodin) je pravděpodobně důsledkem akutní reakce přecitlivělosti zprostředkované IgE typu I. Reakce typu I může být způsobena díky předem vytvořenými protilátkami proti mRNA, nebo díky polyethylenglykolu [7], nebo díky jiným složkám nano-lipidových částic.
- Syndrom akutní myokarditidy/náhlé srdeční smrti, který se objevuje po očkování (během několika hodin až 48 hodin), zaznamenaný zejména u mladých sportovců, může být způsoben "stresovou kardiomyopatií" v důsledku nadměrné produkce katecholaminů dření nadledvin v reakci na metabolické odchylky vyvolané spike proteinem. [8]
- Subakutní a chronická myokarditida je pravděpodobně výsledkem zánětlivé reakce vyvolané spike proteinem, kterou zprostředkovávají pericyty a makrofágy. [9,10]
- Subakutní (dny) a chronické (týdny až roky) poškození související s očkováním jsou pravděpodobně důsledkem překrývajících se účinků zánětlivé reakce vyvolané S1, produkcí auto-protilátek, aktivací srážecí kaskády a sekundární reaktivací viru.
- Zánětlivá reakce je zprostředkována aktivací mononukleárních buněk vyvolanou spike proteinem téměř ve všech tělesných orgánech, ale nejvíce se toto týká mozku, srdce a endokrinních orgánů.

V důsledku molekulární mimikry se spike proteinem vzniká rozmanité spektrum auto-protilátek. [11-20] Tyto auto-protilátky jsou pravděpodobnou příčinou Guillainova-Barrého syndromu (GBS), transverzální myelitidy, imunitní trombocytopenie a neuropatie malých vláken (SFN)/autonomní neuropatie. [21-28]

Mnohé z těchto protilátek jsou namířeny proti receptorům buněčné membrány spojeným s G-proteiny. [17,19] Protilátky proti neuronům pravděpodobně přispívají k nesčetným neurologickým nálezům. SFN/autonomní neuropatie se zdá být charakteristickou poruchou po očkování a je silně spojena s rozsáhlou škálou auto-protilátek. Dále mohou auto-protilátky vést k řadě specifických syndromů, včetně anti-fosfolipidového syndromu, systémového lupus erythematoses (SLE), revmatoidní artritidy atd.

Spike protein je vysoce trombogenní a přímo aktivuje srážecí kaskádu; navíc je cesta srážení iniciována prostřednictvím zánětlivých mediátorů produkovaných mononukleárními buňkami a krevními destičkami. [5] Aktivace srážecí kaskády vede jak ke vzniku velkých sraženin (způsobujících mozkové příhody a plicní embolie), tak i mikro-sraženin (způsobujících mikro-infarkty v mnoha orgánech, především však v mozku).

Nové údaje naznačují, že vakcíny mohou vyvolat alergickou diatézu (ekzémy, kožní vyrážky, astma, svědění kůže a očí, potravinové alergie atd.) Zdá se, že je to způsobeno jedinečnou imunitní dysregulací s přepínáním tříd protilátek (buňkami B) a produkcí protilátek IgE. Dochází k překrývání se syndromem aktivace žírných buněk (MCAS) a rozdíl mezi oběma poruchami není jasný. [29,30] Podle definice však MCAS nemá žádné identifikovatelné příčiny, není způsoben alergenově specifickými IgE a nemá detekovatelnou klonální expanzi žírných buněk. [29]

A konečně, v důsledku změněné funkce imunitního systému může dojít k aktivaci spících virů a bakteriálních patogenů, což má za následek reaktivaci infekce virem Herpes Simplex, Herpes Zoster, Epstein-Barr virem (EBV) a cytomegalovirem (CMV), jakož i reaktivaci boreliózy a mykoplazmatu. [31-33]

Společným faktorem, který je základem patogenetického mechanismu u pacienta poškozeného vakcínou, je "imunitní dysregulace". Rozvoj imunitní dysfunkce a její závažnost jsou pravděpodobně důsledkem řady vzájemně se prolínajících faktorů, mezi něž patří např.:

- **Genetika:** U příbuzných prvního stupně pacientů, kteří utrpěli poškození očkováním, je riziko poškození očkováním velmi vysoké.
- **Zátěž mRNA a množství produkovaného spike proteinu:** To může souviset se specifickými šaržemi vakcín, které obsahují vyšší koncentraci mRNA. [1]
- **Pohlaví:** Ukazuje se, že přibližně 80 % pacientů s očkováním jsou ženy. Kromě toho bylo hlášeno, že léčba estrogény zhoršuje nebo urychluje příhodu/recidivu. Je známo, že ženy jsou mnohem více ohroženy autoimunitními chorobami (zejména SLE), a to pravděpodobně vysvětluje toto zjištění. Estrogeny zasahují do signalizace glukokortikoidních receptorů. [34] Kromě toho estrogény modulují funkci B a T buněk.
- **Základní stav výživy a komorbidity:** Je pravděpodobné, že určité předchozí stavy mohou imunitní systém po očkování připravit na vyšší reaktivitu. Patří sem osoby s již existujícími autoimunitními poruchami a chronickými zánětlivými onemocněními, jako je borelióza. Zvýšené riziko mohou mít osoby s mutacemi genu pro metylentetrahydrofolátreduktázu (MTHFR) a syndromy typu EhlersDanlos, stejně jako osoby s nedostatkem živin, jako je vitamin B12, vitamin D a hořčík.

Přístup k léčbě

Pro optimální léčbu post-vakcinačního syndromu je zásadní řada zásad:

- Je důležité zdůraznit, že neexistují žádné publikované zprávy, které by podrobně popisovaly léčbu pacientů poškozených očkováním. Náš léčebný přístup je proto založen na postulovaném patogenetickém mechanismu, klinickém pozorování a vyprávění pacientů.
- Základním problémem post-vakcinačního syndromu je chronická "imunitní dysregulace". Hlavním cílem léčby je pomoci tělu obnovit a normalizovat imunitní systém – jinými slovy nechat tělo, aby se uzdravilo samo. Doporučujeme používat imunomodulační látky a zásahy k tlumení a normalizaci imunitního systému spíše než užívání imunosupresivních léků, které mohou stav zhoršit. U pacientů se specifickými autoimunitními stavy však může být vhodné souběžné užívání kontrolované dávky imunosupresivního léku.
- Léčba musí být individuální podle příznaků a syndromů onemocnění každého pacienta. Je pravděpodobné, že ne všichni pacienti budou reagovat stejně na stejný zásah; to naznačuje, že léčba musí být individualizována podle specifické odpovědi každého pacienta. Zvláštním zjištěním je, že určitá intervence (např. hyperbarická oxygen terapie) může být pro jednoho pacienta život zachraňující a pro jiného zcela neúčinná.
- Pacienti by měli sloužit jako vlastní kontrola a reakce na léčbu by měla diktovat úpravu léčebného plánu.
- Včasná léčba je nezbytná; je pravděpodobné, že odpověď na léčbu bude oslabena, pokud bude léčba odložena.
- Pacienti by měli být léčeni primárním léčebným protokolem, který by však měl být individualizován podle konkrétních klinických vlastností pacienta. Odpověď na primární léčebný protokol by měla diktovat přidání nebo odebrání dalších terapeutických intervencí. Léčba druhé linie by měla být zahájena u pacientů, kteří nedostatečně reagovali na základní léčbu, a u pacientů se závažným zneschopňujícím onemocněním.
- Pacienti s post-vakcinačním syndromem nesmí být dále očkováni vakcínou COVID-19 jakéhokoli typu. Stejně tak pacienti s dlouhodobým očkováním proti COVID by se měli vyhnout všem očkováním proti COVID.
- Pacienti s post-vakcinačním syndromem by měli udělat vše, co je v jejich silách, aby se vyhnuli onemocnění COVID-19. To může zahrnovat nasazení preventivního protokolu (viz protokoly FLCCC). V případě, že se virem nakazí nebo mají podezření na infekci, je nezbytná včasná léčba (viz protokoly FLCCC). Je pravděpodobné, že virus COVID-19 zhorší příznaky poškození způsobeného očkováním.
- Pacienti s očkováním se často zoufale snaží vyzkoušet jakýkoli lék nebo zákrok, o kterém se domnívají, že by jim mohl pomoci. Bohužel, bezohlední poskytovatelé těchto velmi zranitelných pacientů zneužívají a prodávají jim drahé a neověřené prostředky.
- Podobně jsou pacienti často podrobováni rozsáhlým diagnostickým testům. Tyto testy jsou zřídka užitečné, obvykle matou situaci a vedou k nevhodným terapeutickým zásahům. Pacienti často podstupují diagnostické testy, které jsou "experimentální", neověřené a klinicky bezvýznamné; pacienti by se měli takovým testům vyhnout. Doporučujeme řadu jednoduchých, základních screeningových testů, které by se měly opakovat podle klinické indikace každých 4 až 6 měsíců. Pamatujte na zásadu: test provádějte pouze tehdy, pokud jeho výsledek změní váš léčebný plán.
- Hyperbarická oxygen terapie (HBOT) by měla být zvažena v případě těžkého neurologického poranění a u pacientů s rychlým zhoršováním stavu (viz níže).
- Pacienti by se měli vyhnout nevědeckým a nedostatečně ověřeným programům "Spike Protein Detox".

Základní testování

- Krevní obraz s diferencíalem a počtem krevních destiček
- Standardní krevní testy, včetně testů jaterních funkcí
- D-Dimer jako marker aktivity srážlivosti
- CRP – jako marker probíhajícího zánětu (komplexní rozsáhlý panel cytokinů/chemokinů je zbytečný a velmi nákladný a jeho výsledky nezmění přístup k léčbě)
- Časný ranní kortizol – u některých pacientů se vyvine autoimunitní selhání nadledvin
- TSH k vyloučení onemocnění štítné žlázy
- HbA1C – Pacienti s poškozením po očkování jsou vystaveni zvýšenému riziku vzniku diabetu.
- Troponin, pro-BNP, galektin-3 a ST2 – k vyloučení srdečního onemocnění.
- CMV, EBV, Herpes simplex, HHV6 a mykoplasma – sérologie/PCR k vyloučení virové/bakteriální reaktivace (u pacientů, kteří špatně reagují na léčbu, může být užitečné vyšetření na boreliózu (Bb), Bartonella a Babesia - např. <https://igenex.com/> [a https://www.mdmlab.com/](https://www.mdmlab.com/)).
- Hladina vitamínu D (25OH vitamin D)
- U pacientů s alergickými příznaky a u pacientů, u nichž se vyskytla akutní reakce na vakcínu, mohou být užitečné následující testy: počet eozinofilů, hladiny IgE, test RAST a/nebo kožní test. U MCAS je třeba zvážit sérovou tryptázu, sérový histamin a/nebo N-metylhistamin ve 24hodinové moči. [29]
- Omezený screening auto-protilátek. Lupus antikoagulant (pokud je pozitivní mikroglobulin B2 atd.) a ANA. Pacienti s vakcinačním poškozením, zejména s autonomní dysfunkcí/SFN, mají často rozsáhlou škálu auto-protilátek namířených proti povrchovým receptorům buněk spřažených s G-proteiny, [17,19] ACE-2, [35] proti neuronům, myelinu a dalším auto-epitopům. Přítomnost či nepřítomnost těchto protilátek má na léčbu těchto pacientů jen malý vliv.

Terapie první linie (nespecifické pro jednotlivé symptomy; řazeno podle důležitosti)

- **Přerušovaný denní půst** nebo pravidelné denní půsty; půst má zásadní vliv na podporu homeostázy imunitního systému, částečně tím, že stimuluje autofagii a odstraňuje nesprávně složené a cizorodé bílkoviny, podporuje mitofagii a zlepšuje zdraví mitochondrií a zvyšuje produkci kmenových buněk. [36-42] Přerušované hladovění má pravděpodobně důležitou roli při podpoře odbourávání a odstraňování spike proteinu.
- **Ivermektin; 0,2-0,3 mg/kg, denně po dobu až 4-6 týdnů.** Ivermektin má silné protizánětlivé účinky. [43-45] Váže se také na spike proteiny, čímž napomáhá jejich eliminaci hostitelem. [46-48] Je pravděpodobné, že ivermektin a přerušovaný půst působí synergicky, aby se tělo zbavilo spike proteinů. Zkouška ivermektinu by měla být zvážena jako léčba první linie. Zdá se, že pacienty lze rozdělit do dvou kategorií: i) pacienti reagující na ivermektin a ii) pacienti nereagující na ivermektin. Toto rozlišení je důležité, protože druhá skupina je obtížněji léčitelná a vyžaduje agresivnější terapii.
- **Nízká dávka naltrexonu (LDN); bylo prokázáno, že LDN má protizánětlivé, analgetické a neuro-modulační účinky.** [49,50] Začněte s dávkou 1 mg/den a podle potřeby ji zvyšujte až na 4,5 mg/den. Plný účinek se může projevit až za 2 až 3 měsíce.

- **Melatonin;** 2-6 mg s pomalým uvolňováním/prodlouženým uvolňováním před spaním. Melatonin má protizánětlivé a antioxidantní vlastnosti a je silným regulátorem mitochondriální funkce. [51-55] Dávka by měla být zahájena na 750 mcg (µg) až 1 mg na noc a podle tolerance zvyšována. Pacienti, kteří jsou pomalí metabolizátoři, mohou mít při vyšších dávkách velmi nepříjemné a živé sny.
- **Aspirin;** 81 mg/den.
- **Vitamin C;** 1000 mg perorálně třikrát až čtyřikrát denně. Vitamin C má důležité protizánětlivé, antioxidantní a imunitu posilující vlastnosti, včetně zvýšené syntézy interferonů typu I. [56-60] Vyhněte se mu u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze. Perorální vitamin C pomáhá podporovat růst ochranných bakteriálních populací v mikrobiomu.
- **Vitamin D a vitamin K2;** Dávka vitaminu D by měla být upravena podle výchozí hladiny vitaminu D. Nicméně dávka 4000-5000 jednotek/den vitaminu D spolu s vitaminem K2 100 mcg/den je přiměřená počáteční dávka.
- **Quercetin;** 250-500 mg/den (nebo směs flavonoidů). Flavonoidy mají široké spektrum protizánětlivých vlastností, inhibují žírné buňky [61-65] a bylo prokázáno, že snižují neurozánět. [66] Vzhledem k možné lékové interakci mezi kvercetinem a ivermektinem (viz níže) by tyto léky neměly být užívány současně (tj. měly by být rozloženy ráno a večer). Užívání kvercetinu bylo vzácně spojeno s hypotyreózou. [67] Klinický dopad této souvislosti může být omezen na jedince s již existujícím onemocněním štítné žlázy nebo na jedince se subklinickou tyreoidózou. U pacientů s hypotyreózou by měl být kvercetin užíván s opatrností a měly by být sledovány hladiny TSH.
- **Nigella Sativa;** 200-500 mg dvakrát denně. [68-71] Je třeba poznamenat, že thymochinon (účinná látka Nigella Sativa) snižuje vstřebávání cyklosporinu a fenytoinu. Pacienti užívající tyto léky by se proto měli užívání Nigella Sativa vyhnout. [72] Dále byly hlášeny dva případy serotoninového syndromu u pacientů užívajících Nigella Sativa, kteří podstoupili celkovou anestezii (pravděpodobná interakce s opiáty). [73]
- **Probiotika/prebiotika;** Pacienti s post-vakcinačním syndromem mají klasicky těžkou dysbiózu se ztrátou Bifidobacterium. [74-76] Kefír je velmi doporučovaným doplňkem stravy s vysokým obsahem probiotik. [77] Mezi doporučovaná probiotika patří Megasporebiotic (Microbiome labs) a TrueBifidoPro (US Enzymes).
- **Hořčík;** 500 mg/den.
- **Omega-3 mastné kyseliny;** Vascepa, Lovaza nebo DHA/EPA; 4 g/den. Omega-3 mastné kyseliny hrají důležitou roli při řešení zánětu tím, že vyvolávají produkci rezolvinu. [78,79]

Doplňková terapie / terapie druhé linie (řazeno podle důležitosti)

- **Hydroxychlorochin (HCQ);** 200 mg dvakrát denně po dobu 1-2 týdnů, poté snižte dávku podle tolerance na 200 mg/den. HCQ je preferovaným přípravkem druhé linie. HCQ je silná imunomodulační látka a je považován za lék volby u systémového lupus erythematoses (SLE), kde bylo prokázáno, že snižuje mortalitu na toto onemocnění. U pacientů s pozitivními autoprotilátkami nebo tam, kde je podezření, že autoimunita je významným základním mechanismem, by tedy mělo být použití HCQ zváženo dříve. Dále je třeba poznamenat, že SLE a post-vakcinační syndrom mají mnoho společných rysů. HCQ je v těhotenství bezpečný; tento lék byl skutečně používán k léčbě preeklampsie. [80-84] Při dlouhodobém užívání by měla být dávka snížena (100 nebo 150 mg/den) u pacientek s hmotností nižší než 61 kg.
- **Intravenózní vitamin C;** 25 g týdně, spolu s perorálním vitaminem C 1000 mg (1 gram) 2 - 3krát denně. Vysoké dávky intravenózního vitaminu C jsou pro žíly "žiravé" a měly by být podávány pomalu během 2-4 hodin. Kromě toho by se pro posouzení snášenlivosti pacientem

měla počáteční dávka pohybovat mezi 7,5-15 g. Celkové denní dávky 8-12 g byly dobře snášeny, avšak chronické vysoké dávky byly spojeny se vznikem ledvinových kamenů, proto by měla být doba léčby omezena. [85-90] Vitamín C podávaný intravenózně vysazujte podle toho, jak je tolerován.

- **Fluvoxamin**; Začněte s nízkou dávkou 12,5 mg/den a podle tolerance ji pomalu zvyšujte.
- **"Optimalizátor mitochondriální energie"** s pyrrochinolinchinonem (např. Life Extension Energy Optimizer nebo ATP 360®). [91-93]
- **N-acetyl cystein (NAC)**; 600-1500 mg/den. [94-96]
- **Sulforafan (extrakt z brokolice)**; 400 mcg/den. [97-99]
- **Nízká dávka kortikosteroidu**; 10-15 mg prednisonu denně po dobu 3 týdnů. Snižte dávku na 10 mg/den a poté na 5 mg/den, jak je tolerováno.
- **Modifikace chování, terapie všímavosti [100] a psychologická podpora** mohou pomoci zlepšit celkovou pohodu a duševní zdraví pacientů. [101] Sebevražda je u pacientů po očkování skutečným problémem. Důležité jsou podpůrné skupiny a konzultace s odborníky na duševní zdraví.
- **Tchaj-tí**; Tchaj-tí je zdraví prospěšná forma tradičního čínského bojového umění, která se ukázala jako prospěšná pro prevenci a léčbu nemocí včetně dlouhého COVID. [102,103] Je třeba poznamenat, že dlouhý COVID je charakterizován silnou únavou po námaze a/nebo zhoršením symptomatologie, proto by pacienti měli být vedeni k mírné námaze, která by se měla zvyšovat pomalu jen podle tolerance. [104]

Terapie třetí linie

- **Hyperbarická oxygen terapie (HBOT)** [105-113]; HBOT má silné protizánětlivé účinky, snižuje prozánětlivé cytokiny a zvyšuje IL-10. Kromě toho HBOT polarizuje makrofágy směrem k fenotypu M2 a zlepšuje funkci mitochondrií. Překvapivě se zdá, že tyto účinky zprostředkovává spíše zvýšený tlak než zvýšení koncentrace rozpuštěného kyslíku. Ačkoli optimální dávka a dávkovací schéma není jasné, zdá se, že pro zprostředkování protizánětlivých účinků je nutný tlak mezi 1,5 a 2,0 ATM; jiní však zaznamenali zlepšení již při 1,3 ATM. Tlak vyšší než 1,3 ATM lze dosáhnout pouze pomocí komor s tvrdým pláštěm. Ačkoli existuje jen velmi omezené množství publikovaných údajů o léčbě dlouhého COVID a post-vakcinačního syndromu, anekdotické zprávy hovoří o pozoruhodných život zachraňujících účincích. Tato léčba je omezena logistickými problémy a náklady.

Další potenciální léčby (vyžadují další hodnocení)

- **Plazmaferéza**; Plazmaferéza zlepšuje systémové hladiny cytokinů, koagulopatii a imunitní reaktivitu u pacientů s těžkým COVID s potenciálním přínosem pro mortalitu. [115-122] Kiprova et. al. publikovali kazuistiku dramatického klinického zlepšení u pacienta s dlouhodobým COVID. [123] V této zprávě se u pacienta snížily markery zánětlivých makrofágů a zvýšily se markery lymfocytů, včetně přirozených zabíječských buněk a cytotoxických CD8 T-buněk; kromě toho se snížily cirkulující zánětlivé proteiny. Navíc je pravděpodobné, že plazmaferéza odstraňuje autoprotilátky a zlepšuje koagulopatii těchto pacientů. Jsou nám známy neoficiální

zprávy o výrazném zlepšení neurologických příznaků, zejména SFN a mozkové mlhy u pacientů poškozených vakcínou a léčených touto léčebnou metodou. Jedná se však o omezený a nákladný zdroj, který sám o sobě není bez komplikací. Kromě toho je třeba určit trvalost klinické odpovědi. I když je plazmaferéza/výměna plazmy terapeutickou možností pro pacienty s těžkým neurologickým poškozením po očkování, je třeba získat další údaje, než bude možné tuto modalitu obecně doporučit.

- **Pentoxifylin (PTX)**; u pacientů se závažnými poruchami mikrocirkulace je třeba zvážit podání PTX ER v dávce 400 mg třikrát denně. PTX je neselektivní fosfodiesterázový lék, který má protizánětlivé a antioxidační účinky. [124] Kromě toho PTX zlepšuje deformabilitu červených krvinek a snižuje viskozitu krve, takže může zmírnit hyperviskozitu a hyperagregaci RBC, která je spojena s rozvojem koagulopatie u poškozených vakcínou.
- **Maraviroc**; 300 mg perorálně dvakrát denně. Pokud uplynulo 6 až 8 týdnů a významné příznaky přetrvávají navzdory výše uvedené terapii, lze zvážit použití tohoto léku. Poznámka: Maraviroc může být drahý a má riziko významných nežádoucích účinků a lékových interakcí. Maraviroc je antagonist C-C chemokinového receptoru typu 5 (CCR5). Ačkoli mnoho pacientů s dlouhodobým COVID a po vakcinaci bylo léčeno přípravkem Maraviroc, role tohoto léku vyžaduje další vyhodnocení. [114]
- **Kyselina valproová** [125,126]; Depakote, 250 mg 2 - 3krát denně. Kyselina valproová má protizánětlivé účinky a polarizuje makrofágy směrem k fenotypu M2. [127] Inhibitory HDAC jsou studovány pro nervovou regeneraci. Kromě toho má kyselina valproová významné antikoagulační a antitrombocytární účinky. [128] Kyselina valproová může být užitečná při neurologických příznacích.
- **Sildenafil s L-argininem-L-citrulinem** nebo bez něj [129-134]; Dávky sildenafilu titrované od 25 do 100 mg 2 - 3krát denně s L-argininem/L-citrulinem 5000 mg práškem dvakrát denně. Může být užitečné pro mozkovou mlhu i mikrovaskulární onemocnění se srážlivostí a špatnou perfuzí. Za zmínku stojí, že kurkumin, resveratrol, EGCG a kyselina valproová potencují inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5).
- **VEDICINALS® 9**; jedinečná léčebná suspenze na bázi fytofarmak, která se skládá z devíti bioaktivních látek s antivirovými, protizánětlivými, imunomodulačními, antipyretickými a analgetickými vlastnostmi. Mezi tyto sloučeniny patří bajkalin, kvercetin, luteolin, rutin, hesperidin, kurkumin, epigalokatechin galát, piperin a glycyrrhizin. (<https://www.vedicinals.com/vedicinals-9/>). Řada těchto látek je obsažena v našem protokolu a další přínos této kombinace 9 fytofarmak oproti běžněji dostupným kombinacím flavonoidů není znám. [135]
- **C60 neboli fullereny C60** [136,137]; C60, zkratka pro Carbon 60, se skládá z 60 atomů uhlíku, které tvoří něco, co vypadá jako dutý fotbalový míč a je považováno za "houbu volných radikálů". C60 je považován za nejsilnější antioxidant, jaký byl kdy objeven. Robert Curl, Harold Kroto a Richard Smalley získali za jeho objev v roce 1996 Nobelovu cenu za chemii.
- **Studená hydroterapie** (např. studené sprchy) [138,139]; vyhněte se koupelím v teplé/horké vodě.

Terapeutické doplňky specifické pro dané onemocnění

Neuropatie malých vláken (SFN)/autonomní neuropatie

- Tricyklická antidepressiva (začněte s nízkou dávkou a zvyšujte ji podle tolerance)
- Gabapentin; 300 mg dvakrát denně a zvyšovat podle tolerance
- Kyselina alfa-lipoová; 600 mg/den

- POTS - zajistěte dostatečnou hydrataci a zvažte použití kompresních punčoch nebo břišních bandáží.
- POTS - klonidin; 0,1 mg dvakrát denně podle tolerance
- POTS - Fludrokortizon; 0,1 až 0,2 mg/den nebo kořen lékořice (obsahuje kyselinu glycyrrhizinovou, sloučeninu podobnou aldosteronu).
- POTS - midodrin; 5-10 mg třikrát denně
- Zkouška hyperbarické oxygen terapie (HBOT)
- Je třeba poznamenat, že diagnóza neuropatie malých vláken/autonomní neuropatie je klinická diagnóza. [21-28] Ke stanovení této diagnózy NENÍ zapotřebí složitých a nákladných testů. Je třeba poznamenat, že SFN je úzce spojena s četnými auto-protilátkami. Vyšetření těchto autoprotilátek neslouží k žádnému užitečnému klinickému účelu.

Generalizované neurologické příznaky / zranění / "mozková mlha" / únava

- Zdá se, že LDN hraje klíčovou roli v léčbě mnoha neurologických příznaků.
- Fluvoxamin; Začněte s nízkou dávkou 12,5 mg/den a podle tolerance ji pomalu zvyšujte. Někteří pacienti uvádějí výrazné zlepšení při užívání fluvoxaminu, zatímco jiní pacienti zřejmě tento lék špatně snášejí. Alternativou je fluoxetin v dávce 20 mg/den, stejně jako tricyklická antidepressiva.
- Nigella Sativa; 200-500 mg dvakrát denně.
- Kyselina valproová a pentoxifylin mohou mít u těchto pacientů význam.
- Tyto příznaky mohou být způsobeny syndromem aktivace žírných buněk (MCAS); viz specifická léčba níže.

Pacienti se zvýšeným DIC a pacienti s prokázanou trombózou

- Tito pacienti by měli být léčeni NOAC nebo coumadinem po dobu nejméně tří měsíců a poté by měli být přehodnoceni, zda mají pokračovat v antikoagulační léčbě.
- Pacienti by měli pokračovat v podáváníí ASA 81 mg/den, pokud u nich není vysoké riziko krvácení.
- Lumbrokináza aktivuje plazmin a rozkládá fibrin, např. Lumbroxym (US Enzymes). [140] Lumbrokináza se zřejmě dobře vstřebává z trávicího traktu. [141]
- Kurkuma (kurkumin) 500 mg BID. Kurkumin má antikoagulační, antiagregační a fibrinolytické účinky. [142]
- U vybraných pacientů by měla být zvážena trojitá antikoagulace. [143] Léčba nesmí trvat déle než jeden měsíc. Trojitá antikoagulace zvyšuje riziko závažného krvácení; pacienti by měli být ohledně této komplikace poučeni.
- U pacientů s výrazným mikrovaskulárním onemocněním/trombózou by měla být terapeuticky vyzkoušena kombinace pentoxifylinu a sildenafilu. [124,144]

Vakcínou vyvolaná myokarditida/perikarditida

- Inhibitor ACE/ARB spolu s karvedilem podle tolerance k prevenci/omezení progresivního poklesu srdeční funkce.
- Kolchicin u pacientů s perikarditidou - 0,6 mg/den perorálně; v případě potřeby zvýšte dávku na 0,6 mg dvakrát denně. Snižte dávku, pokud se u pacientů objeví průjem. Monitorujte počet bílých krvinek. Snižte dávku při poruše funkce ledvin.
- Odeslání ke kardiologovi nebo na pohotovost v případě přetrvávající bolesti na hrudi nebo jiných příznaků srdečních příhod.

Syndrom reaktivace herpes viru

- L-Lysin; 1000 mg dvakrát denně [145,146]
- Valtrex; 500-1000 mg dvakrát denně po dobu 7-10 dnů

Tinnitus

- Jedná se o častou a invalidizující komplikaci hlášenou u post-vakcinačního syndromu.
- Tinnitus se týká pocitu zvuku bez odpovídajícího vnějšího akustického podnětu, a proto jej lze klasifikovat jako fantomový jev. Pocity tinnitu jsou obvykle neformované akustické povahy, jako je bzucení, syčení nebo zvonění. Tinnitus může být lokalizován jednostranně nebo oboustranně, ale lze také popsat, že vzniká v hlavě. [147]
- V ideálním případě by pacienti měli být vyšetřeni ORL specialistou nebo audiologem, aby se vyloučily základní poruchy.
- Existuje řada léčebných postupů, které umožňují zvládnout toto invalidizující onemocnění, včetně: [147-149]
 - Kognitivně behaviorální terapie [150]
 - Specializovaná terapie zahrnující terapii pro rekvalifikaci tinnitu, sluchadla, zvukovou terapii, trénink sluchového vnímání a repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci. [147]
 - K léčbě tinnitu se používá řada farmak. Antikonvulziva, včetně karbamazepinu, byla obecně zklamáním. Určitý klinický přínos prokázaly následující léky.
 - ✦ Tricyklická antidepresiva, zejména nortriptylin a amitriptylin. [151,152]
Určitou účinnost navíc vykazují SSRI sertralin. [153]
 - ✦ Clonazepam anebo jiné benzodiazepiny. Tyto léky mohou přinést dočasnou úlevu, avšak vzhledem k problému závislosti se jejich dlouhodobé užívání nedoporučuje. [154]
 - ✦ Melatonin s pomalým uvolňováním 2-6 mg před spaním. [155]

Bellova obrna/obličejová parestézie, problémy se zrakem

- Nízká dávka naltrexonu. Začněte s dávkou 1 mg/den a podle potřeby ji zvyšujte až na 4,5 mg/den. Plný účinek může trvat 2-3 měsíce.
- Nízká dávka kortikosteroidu: 10-15 mg prednisonu denně po dobu 3 týdnů. Podle tolerance snižte dávku na 10 mg/den a poté na 5 mg/den.
- Snižení pracovní zátěže, stresu a lehké cvičení po dobu několika měsíců.

Pacienti s nově vzniklou alergickou diatézou a pacienti s příznaky syndromu aktivace žírných buněk (MCAS).

- Uvádí se, že nový flavonoid lutein je silným inhibítozem žírných buněk. [61,62,64,65]
Doporučuje se dávka luteinu 20- 100 mg/den.
- Kurkuma (kurkumin); 500 mg/den. Uvádí se, že kurkumin blokuje H1 a H2 receptory a omezuje degranulaci žírných buněk. [156,157]
- Blokátory receptorů H1. Loratadin 10 mg/den, cetirizin 5-10 mg/den, fexofenadin 180 mg/den.
- blokátory H2 receptorů. Famotidin 20 mg dvakrát denně podle tolerance. [158]
Montelukast 10 mg/den. Opatrně, protože u některých pacientů může způsobit depresi.
Účinnost montelukastu jako "stabilizátoru žírných buněk" byla zpochybněna. [29]

- Vitamin C; 1000 mg dvakrát denně. Vitamin C se důrazně doporučuje při alergických stavech a MCAS. Vitamin C moduluje funkci imunitních buněk a je silným inhibitorem histaminu.
- Dieta s nízkým obsahem histaminu.

Léčba IVIG (intravenózní imunoglobulinová léčba)

- Obecně se léčba IVIG nedoporučuje.
- Reakce na IVIG v obecné populaci pacientů poškozených vakcínou je různorodá a jen u velmi malého počtu pacientů dochází k dlouhodobému zlepšení. U mnoha pacientů, kteří hlásí počáteční zlepšení, dojde za 2 až 3 týdny k recidivě. Jiní pacienti neuvádějí žádný přínos, zatímco u některých dochází ke zhoršení. Vzhledem k přítomnosti non-neutralizačních protilátek anti-SARS-CoV-2 existuje reálná možnost, že IVIG způsobí na protilátkách závislé posílení imunity (ADE) se závažným zhoršením příznaků.
- IVIG se však doporučuje u specifických autoimunitních syndromů, mezi které patří Guillain Barré syndrom, transverzální myelitida a imunitní trombocytopenie. Tito pacienti by měli být současně léčeni základními imunomodulačními terapiemi.
- IVIG se ukázal jako neúčinný v RCT, do které byli zařazeni pacienti s neuropatií malých vláken. [159]
- Skutečnost, že mnoho pacientů uvádí počáteční odpověď na IVIG, podporuje názor, že mnoho aspektů tohoto onemocnění je způsobeno autoprotilátkami. IVIG odstraní preformované protilátky, ale nezabrání B buňkám v pokračující tvorbě protilátek; odpověď tedy bude pravděpodobně krátkodobá, a proto jsou nutné intervence, které omezují tvorbu autoprotilátek (základní imunomodulační terapie).

Imunosupresivní terapie

- Zpravidla je třeba se vyhnout imunosupresivní léčbě, protože tyto léky mohou u pacientů poškozených vakcínou zhoršit imunitní dysfunkci a zabránit obnovení imunitní homeostázy.
- U pacientů s prokázaným autoimunitním syndromem, u nichž selhaly jiné léčebné postupy, může být indikována zkouška imunosupresivní léčby.

Odkazy

1. Blaylock RL. COVID Update: Jaká je pravda? *Surgical Neurology International* 2022; 13.
2. Rose J. Zpráva o systému hlášení nežádoucích účinků vakcín v USA (VAERS) o biologickém přípravku COVID-19 messenger ribonucleic acid 9mRNA). *Science, Public Health Policy, and Law* 2021; 2:59-80.
3. Neil M, Fenton N, Smalley J et al. Nejnovější statistické údaje o úmrtnosti v Anglii naznačují systematické nesprávné kategorizování očkovacího statusu a nejistou účinnost očkování proti Covid-19. *Research Gate* 2021.
4. Colunga Biancatelli RM, Solopov P, Sharlow E et al. SARS-CoV-2 spike protein subunit 1 indukuje akutní poškození plic podobné COVID-19 u transgenních myší K18-hACE2 a dysfunkci bariéry u lidských endoteliálních buněk. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021; 321:L477-L484.
5. Marik P, Iglesias J, Varon J et al. A Scoping Review of the pathophysiology of COVID-19. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2021.
6. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM et al. Potlačení vrozené imunity vakcinací SARS-C-V-2 mRNA: S.: role G-kvadruplexů, exozomů a mikroRNA. *Food & Chemical Toxicology* 2022; 164:113008.
7. Chen BM, Cheng TL, Roffler SR. Imunogenicitá polyethylenglykolu: Teoretické, klinické a praktické aspekty protilátek proti polyethylenglykolu. *ASC Nano* 2021; 15:14022-48.
8. Cadejani FA. Katecholaminy jsou klíčovým spouštěčem mRNA SARS-CoV-2 a mRNA COVID19 vakcínou vyvolané myokarditidy a náhlé smrti: přesvědčivá hypotéza podpořená epidemiologickými, anatomopatologickými, molekulárními a fyziologickými poznatky. *medRxiv* 2022.
9. Schauer J, Buddhé S, Gulhane A et al. Přetrvávající nálezy na magnetické rezonanci srdce u kohorty adolescentů s myoperikarditidou po očkování vakcínou COVID-19 mRNA. *J Pediatr* 2022.
10. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myokarditida po vakcinaci mRNA COVID-19. *N Engl J Med* 2022; 385:1332-34.
11. Schiaffino MT, Di Natale M, Garcia-Martinez E et al. Imunoserologická detekce a diagnostický význam zkříženě reagujících autoprotilátek u pacientů s koronavirovým onemocněním v roce 2019. *J Infect Dis* 2020; 222:1439-43.
12. Trahtenberg U, Fritzler MJ. Autoimunita spojená s COVID-19 jako příznak akutního respiračního selhání. *Intensive Care Med* 2021.
13. Woodruff MC, Ramoneli RP, Lee FE et al. Široce cílená autoreaktivita je běžná u těžké infekce SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020.
14. Zuo Y, Estes SK, Ali RA et al. Protrombotické autoprotilátky v séru pacientů hospitalizovaných s COVID-19. *Sci Translation Med* 2020.
15. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G et al. COVID-19 a imunologická dysregulace: mohou být autoprotilátky užitečné? *Clin Trans Sci* 2021; 14:502-8.
16. Wang EY, Mao T, Klein J et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 2021; 595:283-88.
17. Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associated with COVID-19 severity. *Nature Communications* 2022; 13:1220.
18. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW et al. Vývoj autoprotilátek ACE2 po infekci SARS-CoV-2. *PloS ONE* 2021; 16:e0257016.
19. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K et al. Funkční autoprotilátky proti receptorům spřaženým s G-proteiny u pacientů s přetrvávajícími symptomy Long-Covid-19. *Journal of Translational Autoimmunity* 2021; 4:100100.

20. Levine TD, Kafaie J, Zeidman LA et al. Cryptogenic small-fiber neuropathies: Vazba sérových autoprotiláték na trisulfátový heparin disacharid a receptor pro fibroblastový růstový faktor-3. *Muscle & Nerve* 2020; 61:512-15.
21. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M et al. Hodnocení periferní neuropatie u pacientů s dlouhodobým COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9:e1146.
22. Burakgazi AZ. Neuropatie malých vláken pravděpodobně spojená s COVID-19. *Case Rep Neurol* 2022; 14:208-12.
23. Shouman K, Vanichkachorn G, Chesire WP et al. Autonomní dysfunkce po infekci COVID-19: první zkušenosti. *Clinical Autonomic Research* 2021; 31:385-94.
24. Hinduja A, Moutairou A, Calvet JH. Sudomotorická dysfunkce u pacientů zotavených z COVID-19. *Clinical Neurophysiology* 2021; 51:193-96.
25. Abdelnour L, Abdalla ME, Babiker S. Infekce COVID 19 projevující se jako motorická periferní neuropatie. *Journal of the Formosan Medical Association* 2020; 119:1119-20.
26. Abrams RM, Simpson DM, Navis A et al. Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Muscle & Nerve* 2021.
27. Zhou L, Shin S. Small fiber neuropathy. *Practical Neurology* 2021;36.
28. Bednařík J, Bursová S, Dušek L a kol. Etiologie neuropatie malých vláken. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2009; 14:177-83.
29. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Nejnovější pokroky v chápání aktivace žírných buněk - nebo by to měly být poruchy mediátorů žírných buněk? *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15:639-56.
30. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS et al. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; 112:217-26.
31. Gold JE, Okyay R, Licht WE et al. Investigation of Long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr Virus reactivation. *Pathogens* 2021; 10:763.
32. Chen T, Song J, Liu H et al. Pozitivní detekce viru Epstein-Barr u pacientů s koronavirovým onemocněním 2019 (COVID-19). *Scientific Reports* 2021; 11:10902.
33. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C et al. Reaktivace viru Herpes simplex a cytomegaloviru u pacientů s těžkou formou COVID-19. *Crit Care* 2020; 24:530.
34. Duma D, Collins JB, Chou JW et al. Sexuálně dimorfní působení glukokortikoidů poskytuje souvislost se zánětlivými onemocněními s rozdíly v prevalenci mezi pohlavími. *Science Signaling* 2010; 3:ra74.
35. Tomassetti F, Nuccetelli M, Sarubbi S et al. Hodnocení S-RBD a vysoce specifických protiláték vázajících ACE-2 u pacientů se SARS-CoV-2 po šesti měsících od infekce. *International Immunopharmacology* 2021; 99:108013.
36. Fung J, Moore J. Kompletní průvodce půstem. Victory Belt Publishing; 2016.
37. deCabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease (Účinky přerušovaného hladovění na zdraví, stárnutí a nemoci). *N Engl J Med* 2019; 381:2541-51.
38. Hannan A, Rahman A, Rahman S et al. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: (1): vzájemné působení mezi kalorickou restrikcí, autofagií a imunitní odpovědí. *Immunology Letters* 2020; 226:38-45.
39. Zhao Y, Jia M, Chen W et al. Neuroprotektivní účinky přerušovaného půstu na stárnutí mozku a neurodegenerativní onemocnění prostřednictvím regulace mitochondriální funkce. *Free Radical Biology & Medicine* 2022; 182:206-18.
40. Beckman JA. Trombolytická léčba plicní embolie. *JAMA* 2014; 311:2385-86.
41. Cheng CW, Adams GB, Perin L et al. Prodloužené hladovění snižuje IGF-1/PKA a podporuje regeneraci krvetvorných kmenových buněk a zvrátí imunopresi. *Cell Stem Cell* 2014; 14:810-823.
42. Hine C, Mitchell JR. Saying No to drugs: Půst chrání krvetvorné kmenové buňky před chemoterapií a stárnutím. *Cell Stem Cell* 2014; 14:704.

43. Ci X, Li H, Yu Q et al. Avermektin působí protizánětlivě snížením regulace jaderného transkripčního faktoru kappa-B a mitogenem aktivované proteinkinázové dráhy. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2009; 23:449-55.
44. DiNicolantonio JJ, Barroso-Arranda J, McCarty M. Ivermektin může být klinicky užitečným protizánětlivým prostředkem pro pozdní stadium COVID-19. *Open Heart* 2020; 7:e001350.
45. Yan S, Ci X, Chen N et al. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res* 2011; 60:589-96.
46. Saha JK, Raihan J. Mechanismus vazby ivermektinu a levosalbutamolu s hrotočným proteinem SARS-CoV-2. *Research Square* 2021.
47. Bello M. Objasnění inhibiční aktivity ivermektinu s hostitelským jaderným importinem alfa a několika cíli SARS-CoV-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2021.
48. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermektin se připojuje k doméně vázající hrotočný receptor SARSCoV-2 připojené k ACE2. *In Vivo* 2020; 34:3023-26.
49. Younger J, Parkitny L, McLain D. Použití nízkých dávek naltrexonu (LDN) jako nové protizánětlivé léčby chronické bolesti. *Clin Rheumatol* 2014; 33:451-59.
50. Toljan K, Vrooman B. Nízké dávky naltrexonu (LDN) - přehled terapeutického využití. *Med Sci* 2018; 6:82.
51. Molina-Carballo A, Palacios-Lopez R, Jerez-Calero A et al. Protective effect of melatonin administration against SARS-CoV-2 infection: Systematický přehled. *Current Issues in Molecular Biology* 2022; 44:31-45.
52. Hasan ZT, AlAtrakji MQ, Mehuaiden AK. Vliv melatoninu na trombózu, sepsi a mortalitu u pacientů s COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2022; 114:79- 84.
53. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q et al. Plasticity of glucose metabolism in activated immune cells: advantages for melatonin inhibition of COVID-19 disease. *Melatonin Res* 2020; 3:362-79.
54. Reiter RR, Sharma R, Castillo R et al. Coronavirus-19, Monocyte/Macrophage glycolysis and inhibition by melatonin. *J SARS-CoV2 COVID* 2021; 2:29-31.
55. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Mohammed YH et al. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *J Thorac Dis* 2020; 12 (Suppl 1):S54-S65.
56. Marik PE. Hydrokortizon, kyselina askorbová a thiamin (HAT terapie) v léčbě sepse. Zaměření na kyselinu askorbovou. *Nutrients* 2018; 10:1762.
57. Marik PE. Vitamin C pro léčbu sepse: vědecké zdůvodnění. *Pharmacol Therapeut* 2018; 189:63-70.
58. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18:99-101.
59. Miranda-Massari JR, Toro AP, Loh D et al. The effects of vitamin C on the multiple pathological stages of COVID-19. *Life* 2021; 11:1341.
60. Holford P, Carr AC, Zawari M et al. Vitamin C intervention for Critical COVID-19: COVID: pragmatický přehled současné úrovně důkazů. *Life* 2021; 11:1166.
61. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin na pomoc. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
62. Theoharides TC. COVID-19, plicní žírné buňky, cytokinové bouře a příznivé účinky luteolinu. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
63. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimuluje uvolňování CCL5 a CCL2 lidskými žírnými buňkami prostřednictvím MAPK a NF-κB, inhibováno metoxyluteolinem. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
64. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. Nový flavon tetramethoxyluteolin je silným inhibitorem lidských žírných buněk. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
65. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibuje uvolňování prozánětlivých mediátorů stimulovaných neuropeptidy prostřednictvím aktivace mTOR z lidských žírných buněk. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.

66. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. Role flavonolů/flavonoidů v neurodegeneraci a neurozánětu. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.
67. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ et al. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 96:1422-49.
68. Islam MT, Guha B, Hosen S et al. Nigellalogy: *Nigella Sativa*. *MOJ Bioequiv Availab* 2017; 3:00056.
69. Barbash IJ, Davis BS, Yabes JG et al. Treatment patterns and clinical outcomes after the introduction of the Medicare Sepsis Performance Measure (SEP-1). *Ann Intern Med* 2021.
70. Ashraf S, Ashraf S, Ashraf M et al. Honey and *Nigella sativa* against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): A multi-center placebo-controlled randomized clinical study. *medRxiv* 2021.
71. Fakhar-e-Alam Kulyar M, Li R, Mehmood K et al. Potenciální vliv *Nigella sativa* (černý kmín) na posílení imunitního systému: COVID-19: naděje na zpomalení pandemie COVID19. *Phytomedicine* 2021; 85:153277.
72. Hannan MA. Černý kmín (*Nigella sativa* L.): (*Nigella Nigella*): komplexní přehled fytochemie, zdravotních účinků, molekulární farmakologie a bezpečnosti. *Nutrients* 2021; 13.
73. Warner ME, Naranjo J, Pollard EM et al. Serotonergní léky, bylinné doplňky a perioperační serotoninový syndrom. *Can J Anaesth* 2017; 64:940-946.
74. Gutierrez-Castrellon P, Gandara-Marti T, Abreu AT et al. Probiotika zlepšují symptomatickou a virovou clearance u ambulantních pacientů s Covid-19: randomizovaná, čtyřikrát zaslepená, placebo kontrolovaná studie. *GUT Microbes* 2022; 14:e2018899.
75. Zuo T, Wu X, Wen W et al. Gut microbiome alterations in COVID-19. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 2021.
76. Chen Y, Gu S, Chen Y et al. Šestiměsíční sledování bohatosti střevní mikrobioty u pacientů s COVID-19. *Gut* 2021.
77. Rosa DD, Dias MM, Grzeskowiak LM et al. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutrition Research Reviews* 2017; 30:82-96.
78. Lee CR, Zeldin DC. Resolvin infectious inflammation by targeting the host response. *N Engl J Med* 2015; 373:2183-85.
79. Serhan CN. Nové proresoluční lipidové mediátory v zánětu jsou vodítkem pro fyziologii rezoluce. *Nature* 2014; 510:92-101.
80. Shukla AM, Shukla AW. Rozšíření obzorů pro klinické aplikace chlorochinu, hydroxychlorochinu a příbuzných strukturních analogů. *Drugs in Context* 2019; 8:2019-9-1.
81. Plantone D, Koudriavtseva T. Současné a budoucí použití chlorochinu a hydroxychlorochinu u infekčních, imunitních, nádorových a neurologických onemocnění: A mini review. *Clin Drug Invest* 2018; 38:653-71.
82. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Hydroxychlorochin: základní kámen terapie lupusu. *Lupus* 2008; 17:271-73.
83. de Moreuil C, Alavi Z, Pasquier E. Hydroxychlorochin může být prospěšný u preeklampsie a opakovaných potratů. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86:39-49.
84. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A et al. Předchozí antimalarická léčba u pacientů s diagnózou lupusové nefritidy: Vliv na výsledky a přežití. *Lupus* 2008; 17:281-88.
85. Fontana F, Cazzato S, Giovanella S et al. Oxalátová nefropatie způsobená nadměrným podáváním vitamínu C u 2 pacientů s COVID-19. *Kidney Int Rep* 2020; 5:1815-22.
86. Auer BL. Relativní hyperoxalurie, krystalurie a hematurie po požití megadávek vitamínu C. *C. Eur J Clin Invest* 1998; 28:695-700.
87. Mashour S, Turner JF, Merrell R. Akutní selhání ledvin, oxalóza a suplementace vitamínem C: kazuistika a přehled literatury. *Chest* 2000; 118:561-63.

88. McHugh GJ, Graber ML, Freebairn RC. Fatální akutní selhání ledvin spojené s vitamínem C. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36:585-88.
89. Lawton JM, Conway LT, Crosson JT et al. Akutní oxalátová nefropatie po masivním podání kyseliny askorbové. *Arch Intern Med* 1985; 145:950-951.
90. Fletcher RH. Riziko užívání kyseliny askorbové. *JAMA Intern Med* 2013; 173:388-89.
91. Misra HS, rajpurohit YS, Khairnar NP. Pyrrochinolin-chinon a jeho všestranné úlohy v biologických procesech. *J Biosci* 2012; 37:312-25.
92. Akagawa M, Nakano M, Ikemoto K. Nedávný pokrok ve studiích o zdravotních účincích pyrrochinolinového chinonu. *Bioscience, Biotenchnology, and Biochemistry* 2016; 80:1322.
93. Hamilton D, Jensen GS. Nutraceutická podpora mitochondriální funkce spojená se snížením dlouhodobé únavy a zánětu. *Alternative Therapies in Health & Medicine* 2021; 27:8-18.
94. Izquierdo JL, Soriano JB, Gonzalez Y et al. Použití N-acetylcysteinu ve vysokých dávkách jako perorální léčby u pacientů s COVID-19. *Science Progress* 2022; 105.
95. Shi Z, Puyo CA. N-acetylcystein v boji proti COVID-19: přehled důkazů. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020; 16:1047-55.
96. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Zdůvodnění použití N-acetylcysteinu v prevenci i adjuvantní léčbě COVID-19. *FASEB J* 2020.
97. Houghton CA, Fassett RG, Coombes JS. Sulforan: translační výzkum od laboratorního stolu ke klinice. *Nutr Rev* 2013; 71:709-26.
98. Kim JK, Park SU. Současné potenciální zdravotní přínosy sulforafanu. *EXCLI Journal* 2016; 15:571- 77.
99. Mokhtari RB, Baluch N, Homayouni TS et al. The role of sulforaphane in cancer chemoprevention and health benefits: a mini-review. *J Cell Commun Signal* 2018; 12:91-101.
100. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: V rámci pilotní randomizované kontrolované studie. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
101. Yong SJ. COVID-19 na dlouhé vzdálenosti: medRxiv 2020.
102. Shu C, Feng S, Cui Q et al. Vliv taiči na CRP, TNF-alfa a IL-6 při zánětu: systematický přehled a metaanalýza. *Ann Palliat Med* 2021; 10:7468-6478.
103. Zhang Z, Ren JG, Guo JL et al. Effects of Tai Chi and Qigong on rehabilitation after COVID-19: a protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12:e059067.
104. Brown JT, Saigal A, Karia N et al. Přetrvávající intolerance cvičení po COVID-19: A magnetic resonance-Augmented Cardiopulmonary exercise Test Study. *J Am Heart Assoc* 2022; 11:e024207.
105. Robbins T, Gonevski M, Clark C et al. Hyperbarická oxygenoterapie pro léčbu dlouhého COVID: časné hodnocení velmi slibné intervence. *Clinical Medicine* 2021; 21:e629- e632.
106. Oliaei S, Mehrtak M, Karimi A et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review. *Eur J Med Res* 2021; 26:96.
107. Senniappan K, Jeyabalan S, Rangappa P et al. Hyperbarická oxygenoterapie: P.: Může být novou podpůrnou terapií u COVID-19? *Indian Journal of Anaesthesia* 2020; 64:835-41.
108. Kjellberg A, De Maio A, Lindholm P. Může hyperbarický kyslík bezpečně sloužit jako protizánětlivá léčba COVID-19? *Medical Hypotheses* 2020; 144:110224.
109. Hadanny A, Abbott S, Suzin G et al. Účinek hyperbarické oxygenoterapie na chronické neurokognitivní deficity pacientů po traumatickém poranění mozku: retrospektivní analýza. *BMJ Open* 2018; 8:e023387.
110. Han CH, Zhang PX, Xu WG et al. Polarizace makrofágů v krvi po dekompresi u myši. *7* 2017;240.
111. De Maio A, Hightower LE. COVID-19, syndrom akutní respirační tísně (ARDS) a hyperbarická oxygenoterapie (HBOT): jaká je souvislost? *Cell Stress & Chaperones* 2020; 25:717-20.

112. Buras JA, Holt D, Orlow D et al. Hyperbarický kyslík chrání před úmrtím na sepsi mechanismem závislým na interleukinu-10. *Crit Care Med* 2006; 34:2624-29.
113. Tezgin D, Giardina C, Perdrizet GA et al. The effect of hyperbaric oxygen on mitochondrial and glycolytic energy metabolism: the caloristasis concept. *Cell Stress and Chaperones* 2020; 25:667- 77.
114. Patterson B, Yogendra R, Guevara-Coto J et al. Targeting the monocytic-endothelial-platelet axis with maraviroc and pravastatin as a therapeutic option to treat long COVID/Post-acute sequelae of COVID (PASC). *Research Square* 2022.
115. Jamme M, Mazeraud A. Účinnost plazmaferézy u koronavirového onemocnění 2019: souvisí spíše s tím, co přidáte, a ne s tím, co odeberete? *Crit Care Med* 2021.
116. Patidar GK, Land KJ, Vrieland H et al. Understanding the role of therapeutic plasma exchange in COVID-19: preliminary guidance and practices (Pochopení úlohy terapeutické výměny plazmy u COVID-19: předběžné pokyny a postupy). *Vox Sanguinis* 2021.
117. Hashemian SM, Shafiq N, Afzal G et al. Plazmaferéza snižuje hladiny cytokinů a imunitních buněk u pacientů se syndromem akutní respirační tísně (ARDS) COVID-19. *Pulmonary* 2021; 27:486- 92.
118. Balagholi S, Dabbaghi R, Eshghi P et al. Potenciál terapeutické plazmaferézy v léčbě pacientů s COVID-19: imunopatogeneze a koagulopatie. *Transfusion and Apheresis Science* 2020; 59:102993.
119. Keith P, Day M, Perkins L et al. Nový přístup k léčbě nového koronaviru: argument pro použití terapeutické výměny plazmy u fulminantního COVID-19. *Crit Care* 2020; 24:128.
120. Morath C, Weigand MA, Zeier M et al. Výměna plazmy u kriticky nemocných pacientů s COVID-19. *Crit Care* 2020; 24:481.
121. Fernandez J, Gratacos-Gines J, Olivas P et al. Plasma exchange: Výměna moči: účinná záchranná terapie u kriticky nemocných pacientů s infekcí koronavirem Disease 2019. *Crit Care Med* 2020.
122. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I et al. Terapeutická výměna plazmy u pacientů s pneumonií COVID- 19 na jednotce intenzivní péče: retrospektivní studie. *Crit Care* 2020; 24:492.
123. Kiprova DD, Herskowitz A, Kim D et al. Case report. Terapeutické a imunomodulační účinky plazmaferézy u dlouhodobého COVID. *F1000Research* 2022; 10:1189.
124. Mostafa-Hedeab G, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AA et al. A raising dawn of pentoxifylline in the management of inflammatory disorders in Covid-19. *Inflammopharmacology* 2022.
125. Pitt B, Sutton NR, Wang Z et al. Potenciální repurposing inhibitoru HDAC kyseliny valproové pro pacienty s COVID-19. *Eur J Pharmacol* 2021; 898:173988.
126. Unal G, Turan B, Balcioglu YH. Imunofarmakologická léčba COVID-19: Potenciální terapeutická role kyseliny valproové. *Medical Hypotheses* 2020; 14:109891.
127. Wu C, Li A, Leng Y et al. Inhibice histonacetylázy valproátem sodným reguluje polarizaci podskupin makrofágů. *DNA and Cell Biology* 2012; 31:592-99.
128. Larsson P, Alwis I, Niego B et al. Kyselina valproová selektivně zvyšuje produkci aktivátoru plazminogenu cévního endotelu a snižuje tvorbu trombů u myší. *J Thromb Haemost* 2016; 14:2496-508.
129. Santamarina MG, Boisier D, Contreras R et al. COVID-19: hypotéza o ventilačně-perfuzním nesouladu. *Crit Care* 2020; 24:395.
130. Mario L, Roberto M, Marta L et al. Hypotéza léčby COVID-19 pomocí sildenafilu. *International Journal of Preventive Medicine* 2020; 11:76.
131. Santamarina MG, Beddings I, Martinez Lomakin F et al. Sildenafil pro léčbu pacientů s COVID-19 a perfuzním nesouladem: pilotní randomizovaná studie. *Crit Care* 2022; 26:1.
132. Kniotek M, Boguska A. Sildenafil může ovlivnit vrozený i adaptivní imunitní systém u experimentálních zvířat i pacientů. *Journal of Immunology Research* 2017; 2017:4541958.
133. Isidori AM, Giannetta E, Pofi R et al. Targeting the NO-cGMP-PDE5 pathway in COVID-19 infection. *Projekt DEDALO. Andrology* 2021; 9:33-38.

134. Al-kuraishy HM, Ali-Gareeb AI, Al-Niemi MS et al. COVID-19 and phosphodiesterase enzyme type 5 inhibitors. *J Microsc Ultrastruct* 2022; 8:141-45.
135. Harasstaini OA, Moin S, Tham CL et al. Kombinace flavonoidů způsobují synergickou inhibici sekrece prozánětlivých mediátorů z lipopolysacharidem indukovaných RAW 264.7 buněk. *Inflammation Research* 2010; 59:711-21.
136. Marforio TD, Mattioli EJ, Zerbetto F et al. Fullereny proti COVID-19: C50 a C70 k ucpání aktivního místa proteázy SARS-CoV-2. *Molecules* 2022; 27:1916.
137. Hurmach Vv, Platonov MO, Prylutska SV et al. C60 fullerene against SARS-CoV-2 coronavirus: an in silico insight. *Scientific Reports* 2021; 11:17748.
138. Shevchuk N. Adaptovaná studená sprcha jako potenciální léčba deprese. *Medical Hypotheses* 2008; 70:995-1001.
139. Mooventhan A, Nivethitha L. Vědecky podložené účinky vodoléčby na různé systémy těla. *North American Journal of Medical Sciences* 2014; 6:199-209.
140. Wang YH, Li SA, Huang CH et al. Aktivace Sirt1 postischemickou léčbou lumbrokinázou chrání před ischemicko-reperfučním poškozením myokardu. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 9:636.
141. Yan XM, Kim CH, Lee CK et al. Intestinální absorpce fibrinolytické a proteolytické lumbrokinázy extrahované z žížaly *Eisenia andrei*. *Korean J Physiol Pharmacol* 2010; 14:71-75.
142. Keihanian F, Saeidinia A, Bagheri RK et al. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation. *J Cell Physiol* 2018; 233:4497-511.
143. Pretorius E, Venter C, Laubshder G et al. Kombinovaná trojkombinace léčby fibrinových amyloidních mikrotrombů a patologie krevních destiček u jedinců s dlouhodobým COVID/Postakutními následky COVID-19 (PASC) může vyřešit jejich přetrvávající příznaky. *Výzkumné náměstí* 2021.
144. Ng WK, Rosenblatt Y, Brock GB et al. Phosphodiesterase inhibitors in vascular ischemia: (1): Kazuistika a přehled jejich použití u ischemických stavů. *Can J Plast Surg* 2010; 18:e5-e9.
145. Griffith RS, Wlash DE, Myrmel KH et al. Úspěch léčby L-Lysinem u často se opakujících infekcí Herpes simplex. *Léčba a profylaxe. Dermatologica* 1987; 175:183-90.
146. Griffith RS, Norins AL, Kagan C. Multicentrická studie léčby lysinem u infekce Herpes simplex. *Dermatologica* 1978; 156:257-67.
147. Langguth B. Léčba tinnitu. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 23:361-68.
148. Langguth B. Farmakologické přístupy k léčbě tinnitu. *Drug Discovery Today* 2010; 15:300305.
149. Langguth B, Elgoyhen AB, Cederroth CR. Terapeutické přístupy k léčbě tinnitu. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2019; 59:291-313.
150. MartinezDevesda P, Waddell A, Perera R et al. Cognitive behavioral therapy for tinnitus (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2007.
151. Sullivan M, Katon W, Russo J et al. Randomizovaná studie nortriptylinu u těžkého chronického tinnitu s dopadem na depresi, postižení a příznaky tinnitu. *Arch Intern Med* 1993; 153:2251-59.
152. Bayar N, Boke B, Turan E et al. Účinnost amitriptylinu v léčbě subjektivního tinnitu. *Journal of Otolaryngology* 2001; 30:300-303.
153. Zoger S, Svedlund J, Holgers KM. The effects of sertraline on severe tinnitus suffering - A randomized, double-blind, placebo-controlled study (Účinky sertralinu na těžký tinnitus). *J Clin Psychopharmacology* 2006; 26:32-39.
154. Bahmad FM, Venosa AR, Oliveira CA. Benzodiazepiny a GABAergní látky v léčbě těžkého invalidizujícího tinnitu převážně kochleárního původu. *12 2006*;144.
155. Hosseinzadeh A, Kamrava SK, Moore BC et al. Molekulární aspekty léčby melatoninem u tinnitu: A review. *Current Drug Targets* 2019; 20:1112-28.
156. Jacob A, Wu R, Zhou M et al. Mechanismus protizánětlivého účinku kurkuminu: PPAR- gamma aktivace. *PPAR Research* 2007; 2007:89369.

157. Kakavas S, Karayiannis D, Mastora Z. Komplexní souhra mezi imunitní výživou, žírnými buňkami a histaminovou signalizací u COVID-19. *Nutrients* 2021; 13:3458.
158. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Hyperinflammation COVID-19 and post-Covid-19 disease may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
159. Geerts M, de Greef BT, Sopacua M et al. Intravenózní imunoglobulinová terapie u pacientů s bolestivou idiopatickou neuropatií malých vláken. *Neurology* 2022; 96:e2534-e2545.