

I-RECOVER

Πρωτόκολλο Διαχείρισης για το Σύνδρομο Long Haul COVID-19 (LHCS) (ελλ. Σύνδρομο «Παρατεινόμενων Συμπτωμάτων» COVID-19)

Η προσέγγιση που περιγράφεται παρακάτω είναι ένα κοινώς αποδεκτό πρωτόκολλο, βασισμένο σε μια συνεργασία με επικεφαλής τους Dr. Mubeen Syed («Dr. Been»), Dr. Ram Yogendra, Dr. Bruce Patterson, Dr. Tina Peers, και τη FLCCC Alliance. Δεδομένης της έλλειψης δοκιμών κλινικής θεραπείας του Συνδρόμου Long Haul COVID-19, αυτές οι συστάσεις βασίζονται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του COVID-19 και τις μετα-ιογενείς ασθένειες, μαζί με τη συλλογική μας εμπειρία, παρατηρώντας εμβριθείς και συνεχείς κλινικές αντιδράσεις που επιτεύχθηκαν με τις παρακάτω θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Αυτό το πρωτόκολλο έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία μετεμβολιαστικών φλεγμονωδών συνδρόμων με παρόμοια επιτυχία. Όπως με όλα τα πρωτόκολλα της FLCCC Alliance, τα συστατικά, οι δόσεις και οι διάρκειες θα εξελίσσονται όσο συγκεντρώνονται περισσότερα κλινικά δεδομένα. Για τις πιο ενημερωμένες πληροφορίες σχετικά με τις προαιρετικές θεραπείες, μεταβείτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (βλ. Ενότητα LHCS).

Αρχική θεραπεία του Συνδρόμου Long Haul COVID-19:

ΙΒΕΡΜΕΚΤΙΝΗ

0,2–0,4 mg/kg δόση – μία φορά την ημέρα με τα γεύματα* για 3–5 ημέρες (ορισμένες φορές απαιτούνται υψηλότερες δόσεις σε περίπτωση ανοσότητας)

* Λάβετε με άδειο στομάχι εάν εμφανίζετε ναυτία/ διάρροια/ ανορεξία.

Μετά από 3–5 ημέρες, αλλάξτε σε μία ή δύο φορές την εβδομάδα, ανάλογα με τον χρόνο επανεμφάνισης/ επιμονής των συμπτωμάτων.

Διακόψτε μετά από 2–4 εβδομάδες, εάν όλα τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει και δεν επανέρχονται.

Σχετικές Αντενδείξεις:

- Ασθενείς που λαμβάνουν Βαρφαρίνη χρειάζονται στενή παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης.
- Εγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες απαιτούν μια πιο εμπεριστατωμένη αξιολόγηση κινδύνου/ οφέλους.

Εάν παρουσιάζονται νευρολογικά συμπτώματα, π.χ. έλλειψη συγκέντρωσης, λήθη, διαταραχές διάθεσης:

ΦΛΟΥΒΟΞΑΜΙΝΗ

50 mg – δύο φορές την ημέρα για 15 ημέρες.

Μειώστε τη δόση ή διακόψτε, εάν εμφανιστούν παρενέργειες. Δόσεις χαμηλές έως 9 mg δύο φορές ημερησίως έχουν δείξει αποτελεσματικότητα.

Παρακολουθήστε στενά, καθώς ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να ανταποκρίνονται ελάχιστα. Μερικά άτομα μπορεί να παρουσιάσουν οξύ άγχος. Παρακολουθείτε και αντιμετωπίζετε προσεκτικά για να αποφύγετε σπάνια κλιμάκωση σε αυτοκτονική ή βίαιη συμπεριφορά.

Εάν παρουσιάζεται δύσπνοια ή χαμηλά επίπεδα οξυγόνου:

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Απευθυνθείτε σε ειδικό πνευμονολόγο εάν υπάρχει διαθέσιμος, διαφορετικά πραγματοποιήστε απεικόνιση θώρακος (κατά προτίμηση CT) ώστε να αξιολογήσετε για Δευτεροπαθή Οργανούμενη Πνευμονία (ΟΠ).

Εάν εντοπιστούν ευρήματα που συνάδουν με Δευτεροπαθή Οργανούμενη Πνευμονία (ΟΡ), ξεκινήστε **Θεραπεία με Κορτικοστεροειδή**, όπως αναφέρεται παρακάτω. Ενδέχεται να χρειαστεί να επαναλάβετε ή να παρατείνετε τη θεραπευτική αγωγή, εάν τα συμπτώματα ή οι ανάγκες οξυγόνου επιμένουν.

CT υπολογιστική (αξονική) τομογραφία
ΟΠ οργανούμενη πνευμονία

Εάν δεν επιλυθούν όλα τα συμπτώματα με την Ιβερμεκτίνη:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Βαθμιαία μειωμένη δόση **πρεδνιζόνης** ως εξής:

- 0,5 mg/kg καθημερινά για 5 ημέρες
- 0,25 mg/kg καθημερινά για 5 ημέρες
- 0,12 mg/kg καθημερινά για 5 ημέρες

Λάβετε το πρωί για να περιορίσετε τις επιπτώσεις στον ύπνο.

Στις παρενέργειες μπορεί να περιλαμβάνονται: Αυξημένη όρεξη, αλλαγές στη διάθεση, αύπνια, αυξημένη γλυκόζη στο αίμα, δυσπεψία.

Για χρήση σε όλους τους ασθενείς:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΑΝΑΠΟΛΩΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ/ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Βιταμίνη C — 500 mg δύο φορές ημερησίως
- Ωμέγα-3 Λιπαρά Οξέα — 4g/ημερησίως (Vascepa, Lovaza ή DHA/EPA)
- Ατορβαστατίνη — 40 mg ημερησίως
- Μελατονίνη — 2–10 mg κάθε βράδυ, ξεκινήστε με χαμηλή δόση, αυξήστε όσο είναι ανεκτή ελλείψει διαταραχής ύπνου.

Πρόσθετο Συμπλήρωμα

- Βιταμίνη D3 — 2.000–4.000 IU καθημερινά

Εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή επανεμφανίζονται μετά από αγωγές Ιβερμεκτίνης και κορτικοστεροειδών:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΙΘΑΝΟΛΟΓΟΥΜΕΝΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Επιλέξτε ένα αντισταμινικό Τύπου I και ένα Τύπου II μαζί με έναν σταθεροποιητή mastοκυττάρων - για παράδειγμα, Λοραταδίνη, Φαμοτιδίνη και Ρουπαταδίνη. Αλλάξτε φάρμακα σε περίπτωση περιορισμένης ανταπόκρισης. Οι εγκεκριμένες από τον Οργανισμό Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των Ηνωμένων Πολιτειών δόσεις πολλών από τα παρακάτω φάρμακα ενδείκνυνται για μία φορά την ημέρα, αλλά δύναται να χρησιμοποιηθούν έως και τρεις φορές την ημέρα με προσοχή και στενή παρακολούθηση, εάν παρουσιάζεται περιορισμένη ανταπόκριση ή παρενέργειες.

Θεραπεία πρώτης γραμμής

- Δίαιτα χαμηλή σε ισταμίνη
- Αντισταμινικά Τύπου I: 10 mg Λοραταδίνης ή 10 mg Σετριζίνης ή 180 mg Φεξοφεναδίνης – τρεις φορές ημερησίως βάσει ανεκτικότητας.
- Αντισταμινικά τύπου II: 20 mg Φαμοτιδίνης ή 150 mg Νιζατιδίνης – δύο φορές ημερησίως βάσει ανεκτικότητας.
- Σταθεροποιητές mastοκυττάρων:
 - 10 mg Ρουπαταδίνης – μία φορά ημερησίως ή 1 mg Κετοτιφαίνιου – μία φορά ημερησίως, το βράδυ (αυξήστε βάσει ανεκτικότητας).
 - Μπορεί να προστεθεί: 200 mg Χρωμογλυκικού Νατρίου – τρεις φορές ημερησίως (αυξήστε βραδέως) ή 500 mg Κουερσετίνη – τρεις φορές ημερησίως.

Θεραπεία δεύτερης γραμμής

- 10 mg Μοντελουκάστης (προσοχή στην εμφάνιση κατάθλιψης) - μία φορά ημερησίως.
- Χαμηλής δόσης Ναλτρεξόνη (LDN) – ξεκινήστε με 0,5 mg ημερησίως, αυξάνοντας κατά 0,5 mg εβδομαδιαίως έως και τα 4,5 mg ημερησίως. Αποφύγετε τη συγχρόνηση με οπιούχα.
- 0,5–1 mg Διαζεπάμης δύο φορές ημερησίως.
- Εκλεκτικοί Αναστολείς Επανάπρσληψης Σεροτονίνης (SSRIs).

DHA Εικοσιδυαεξανόικο οξύ
EPA Εικοσαεπταεξανόικο οξύ
IU mg/kg
διεθνείς μονάδες δόση σε χιλιοστόγραμμα ανά κιλό σωματικού βάρους

I-RECOVER

2/3

Πρωτόκολλο Διαχείρισης για το Σύνδρομο Long Haul COVID-19 (LHCS) (ελλ. Σύνδρομο «Παρατεινόμενων Συμπτωμάτων» COVID-19)

Σύνδρομο Long Haul COVID-19 (άλλως «Μετά-COVID-19 Σύνδρομο»)

Απόσπασμα από τον «Guide to the Management of COVID-19» [Οδηγό Διαχείρισης της Νόσου COVID-19] του Dr. Paul Marik / FLCCC Alliance — flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

Το Σύνδρομο Long Haul COVID-19 (LHCS) (ελλ. Σύνδρομο «Παρατεινόμενων Συμπτωμάτων» COVID-19) χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη αδιαθεσία, πονοκεφάλους, γενικευμένη κόπωση, δυσκολίες στον ύπνο, απώλεια μαλλιών, διαταραχή όσμης, μειωμένη όρεξη, πόνο στις αρθρώσεις, δύσπνοια, πόνο στο στήθος και γνωστική δυσλειτουργία [400-411]. Εως 80% των ασθενών παρουσιάζουν παρατεταμένη ασθένεια μετά τον COVID-19. Το LHCS δεν παρατηρείται μόνο μετά τη μόλυνση από τον COVID-19, αλλά εμφανίζεται και σε ορισμένους ανθρώπους που έχουν εμβολιαστεί (πιθανώς λόγω της ενεργοποίησης των μονοκυττάρων από την «αγκαθωτή» πρωτεΐνη από το εμβόλιο). Το LHCS μπορεί να εμμένει για μήνες μετά την οξεία λοίμωξη και σχεδόν οι μισοί ασθενείς αναφέρουν μειωμένη ποιότητα ζωής. Οι ασθενείς μπορεί να υποφέρουν από παρατεταμένα νευροψυχολογικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων πολλαπλών τομέων γνωστικής λειτουργίας. [409,412] Ένα αιτιολογικό χαρακτηριστικό του LHCS είναι ότι δεν προβλέπεται από την αρχική σοβαρότητα της νόσου· το μετά-COVID-19 σύνδρομο αφορά συχνά ήπιες έως μέτριες περιπτώσεις και νεότερους ενήλικες που δεν χρειάστηκαν αναπνευστική υποστήριξη ή εντατική φροντίδα. [411] Το σύνολο των συμπτωμάτων του LHCS είναι στις περισσότερες περιπτώσεις παρόμοιο με το Σύνδρομο Χρόνιας Φλεγμονώδους Απόκρισης (CIRS)/ μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα / σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. [411] Ένας σημαντικός παράγοντας διαφοροποίησης από το CIRS είναι η παρατήρηση ότι το LHCS συνεχίζει να βελτιώνεται μόνο του, αν και με βραδείς ρυθμούς στις περισσότερες περιπτώσεις. Μια άλλη σημαντική παρατήρηση είναι ότι το LHCS περιλαμβάνει περισσότερους νέους ανθρώπους σε σύγκριση με τον σοβαρό COVID-19 που επηρεάζει ηλικιωμένους ή άτομα με συννοσηρότητες. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ομοιότητα μεταξύ του συνδρόμου ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων και του LHCS, και πολλοί θεωρούν ότι το μετά-COVID-19 σύνδρομο είναι μια παραλλαγή του συνδρόμου ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων. [413]

Το σύνδρομο LHCS είναι εξαιρετικά ετερογενές και πιθανότατα προκύπτει από μια ποικιλία παθογενετικών μηχανισμών. Επιπλέον, είναι πιθανό ότι η καθυστέρηση της θεραπείας (με ιβερμεκτίνη) στην πρώιμη συμπτωματική φάση θα οδηγήσει σε υψηλό ιικό φορτίο που αυξάνει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα του LHCS. Οι ακόλουθες θεωρίες έχουν διατυπωθεί για να εξηγήσουν το LHCS: [411]

1. Τα συνεχιζόμενα αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια, βήχας, μειωμένη ανοχή στην προσπάθεια) μπορεί να σχετίζονται με ανεπάρκεια οργάνου πνευμονία (ενεργοποίηση πνευμονικών μακροφάγων).
2. Σύνδρομο ενεργοποίησης μονοκυττάρων. Η εμμονή των ικών υπολειμμάτων στα μονοκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα μια συνεχιζόμενη ανοσοαπόκριση σε μια προσπάθεια του ανοσοποιητικού συστήματος να καθαρίσει από την/τις προσβλητική/ές πρωτεΐνη/ες και τα θραύσματα ιικού RNA.
3. Τα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με μικρο- και/ ή μικροαγγειακή θρομβωτική νόσο η οποία φαίνεται να είναι συχνή σε οξεία νόσο COVID-19. [414] Μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου 3 μήνες μετά τη μόλυνση κατέδειξαν μικρο-δομικές αλλαγές στο 55% των ασθενών. [415] Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά της εγκεφαλοπάθειας μπορεί να σχετίζονται με εγκεφαλίτιδα και αυτό-αντιδραστικά αντισώματα εγκεφάλου [416] καθώς και με σοβαρή εγκεφαλική αγγειοσυστολή. [417] Ο μικροαγγειακός εγκεφαλος εκφράζει τους υποδοχείς ACE-2 και οι SARS-CoV-2 «ψευδοϊοί» μπορεί να προσδεθούν στο μικροαγγειακό ενδοθήλιο, προκαλώντας εγκεφαλική μικροαγγειακή φλεγμονή και θρόμβωση. [418].

4. Αποκάλυψη συνδρόμου ενεργοποίησης μαστοκυττάρων (MCAS) ή πρόκληση συνδρόμου ενεργοποίησης μαστοκυττάρων. Τα μαστοκύτταρα υπάρχουν στον εγκέφαλο, ειδικά στη διάμεση υπεροχή του υποθαλάμου, όπου βρίσκονται περιαγγειακά κοντά σε νευρικές απολήξεις, θετικές στην ορμόνη που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη. [419] Μετά από διέγερση, τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως ισταμίνη, τρυπτάση, χημειοκίνες και κυτοκίνες που μπορεί να οδηγήσουν σε νευροαγγειακή φλεγμονή. [419] Η «ομίχλη του εγκεφάλου», η γνωστική εξασθένηση και η γενική κόπωση που αναφέρονται στο long haul COVID-19 μπορεί να οφείλονται σε νευροαγγειακή φλεγμονή που σχετίζεται με τα μαστοκύτταρα.

Οι κλινικές ενδείξεις και τα συμπτώματα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν στις ακόλουθες ομάδες. Ο λόγος για αυτήν την ομαδοποίηση είναι να επιτρέπεται συγκεκριμένη στοχευμένη θεραπεία οργάνου/ εξατομικευμένη θεραπεία.

1. Συμπτώματα στο αναπνευστικό: δύσπνοια, συμφόρηση, επίμονος βήχας κ.λπ.
2. Νευρολογικά/ ψυχιατρικά συμπτώματα: «ομίχλη εγκεφάλου», αδιαθεσία, κούραση, πονοκέφαλοι, ημικρανίες, κατάθλιψη, αδυναμία εστίασης/ συγκέντρωσης, αλλοίωση της γνωστικής λειτουργίας, απνία, ίλιγρος, κρίσεις πανικού, εμβόες, ανοσομία, ψευδείς μυρωδιές κ.λπ.
3. Μυοσκελετικά συμπτώματα: μυαλγίες, κόπωση, αδυναμία, πόνοι στις αρθρώσεις, ανικανότητα άσκησης, αδιαθεσία μετά από άσκηση, αδυναμία εκτέλεσης φυσιολογικών δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής (ADL's).
4. Συμπτώματα στο καρδιαγγειακό: Αίσθημα παλμών, αρρυθμίες, σύνδρομο Raynaud, υπόταση και ταχυκαρδία κατά την άσκηση.
5. Συμπτώματα στο αυτόνομο νευρικό σύστημα: Σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POT), μη φυσιολογική εφίδρωση.
6. Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος: Ανορεξία, διάρροια, φούσκωμα, έμετος, ναυτία κ.λπ.
7. Δερματολογικά συμπτώματα: Κνησμός, εξανθήματα, δερματογραφία.
8. Συμπτώματα στους βλεννογόνους υμένες: Καταροή, φτέρνισμα, κάψιμο και φαγούρα στα μάτια.

Προσέγγιση στη Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να είναι εξατομικευμένη, ανάλογα με την ομαδοποίηση των κλινικών ενδείξεων και συμπτωμάτων. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, είναι πιθανό οι ασθενείς που έλαβαν ανεπαρκή αντιική θεραπεία (ιβερμεκτίνη) κατά τη διάρκεια της οξείας συμπτωματικής φάσης και ανεπαρκή θεραπεία αντιφλεγμονώδους/ θεραπεία επαναπόλωσης μακροφάγων (κορτικοστεροειδή, στατίνες, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, φλουβοξαμίνη, ιβερμεκτίνη κ.λπ.) κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του COVID-19 είναι πολύ πιο πιθανό να αναπτύξουν το μετά-COVID-19 σύνδρομο. Σε ασθενείς με συνεχιζόμενα αναπνευστικά συμπτώματα προτείνεται απεικόνιση θώρακα (κατά προτίμηση αξονική τομογραφία θώρακος). Εκείνοι με ανεπάρκεια πνευμονική φλεγμονή (οργανωμένη πνευμονία) θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη) και να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να μετρηθεί η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και εκτεταμένα κορτικοστεροειδή (τιτλοδοτημένα στη CRP) να χορηγηθούν σε αυτούς τους

I-RECOVER

3/3

Πρωτόκολλο Διαχείρισης για το Σύνδρομο Long Haul COVID-19 (LHCS) (ελλ. Σύνδρομο «Παρατεινόμενων Συμπτωμάτων» COVID-19)

ασθενείς. Παρόμοια με τους ασθενείς που έχουν αναρρώσει από σηπτικό σοκ, [420] μια παρατεταμένη (πολλών μηνών) ανοσολογική διαταραχή με αυξημένες προ- και αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορεί να συμβάλει στο LHCS. Αυτό είναι πιθανώς η συνέπεια του συνδρόμου ενεργοποίησης μονοκυττάρων και έτσι συστήνεται η θεραπεία επαπαύσεως μονοκυττάρων. Επιπλέον, ένα πάνελ κυτοκίνης μπορεί να επιτρέψει στοχευμένη αντιφλεγμονώδη θεραπεία (Μαραβιρόκη σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα CCR5). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όπως και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα κορτικοστεροειδή έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την έκφραση των προ-διαλυόμενων λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένης της Προτεκτίνης D1 και της Ρεσολβίνης D4. [421] Ένας άγνωστος αριθμός ασθενών που έχουν αναρρώσει από την οργα-

νούμενη πνευμονία του COVID-19 θα αναπτύξει πνευμονική ίνωση με σχετιζόμενο περιορισμό δραστηριότητας. Η εξέταση της πνευμονικής λειτουργίας παρουσιάζει ένα μοτίβο περιοριστικού τύπου με μειωμένο υπολειπόμενο όγκο και διαχυτική ικανότητα πνευμόνων (DLCO). [406] Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε πνευμονολόγο με ειδικότητα στην πνευμονική ίνωση. Η θεραπεία με αντινωτική δράση μπορεί να έχει θετικό ρόλο σε αυτούς τους ασθενείς, [380-383] ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα προτού αυτή η θεραπεία μπορεί να συνιστάται γενικότερα. Όπως συζητήθηκε παραπάνω, ο αποκλειστής υποδοχέα σεροτονίνης, δηλαδή η κυπροεπταδίνη, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πνευμονικής ίνωσης. [256]

βιβλιογραφικές αναφορές

256. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
380. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
381. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
382. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
383. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for anti-fibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
400. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
401. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
402. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
403. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
404. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
405. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
406. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
407. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
408. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
409. Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
410. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
411. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
412. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
413. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
414. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv* 2020.
415. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine* 2020.
416. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
417. Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
418. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
419. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
420. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
421. Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
422. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
423. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marín J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
424. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
425. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF-κB, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
426. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
427. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuro-peptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
428. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

Αποποίηση ευθύνης

Το πρωτόκολλο I-RECOVER βασίζεται μόνο σε κλινική εμπειρία και συνεπώς προορίζεται αποκλειστικά για εκπαιδευτικούς σκοπούς σε παρόχους υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με πιθανές ωφέλιμες εμπειρικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για το σύνδρομο Long Haul COVID-19. Μην αγνοείτε ποτέ τις επαγγελματικές ιατρικές συμβουλές λόγω υλικού που έχετε διαβάσει στον ιστότοπο και στις δημοσιεύσεις μας. Το παρόν δεν προορίζεται να υποκαταστήσει επαγγελματικές ιατρικές συμβουλές, διάγνωση ή θεραπεία σε σχέση με οποιονδήποτε ασθενή. Η θεραπεία για κάθε μεμονωμένο ασθενή καθορίζεται από πολλούς παράγοντες και, ως εκ τούτου, πρέπει να βασίζεται στην κρίση του γιατρού σας ή του ειδικευμένου παρόχου υγειονομικής περίθαλψης. Να αναζητάτε πάντα τη συμβουλή τους για οποιαδήποτε απορία μπορεί να έχετε σχετικά με την ιατρική σας πάθηση ή την υγεία σας.



Παρακαλούμε ελέγχετε τακτικά τις ενημερώσεις των πρωτοκόλλων μας!

Οι συστάσεις φαρμακευτικής αγωγής και οι δοσολογίες ενδέχεται να ενημερώνονται όσο προκύπτουν περαιτέρω επιστημονικές μελέτες.