

ZUZANA GAVALIEROVÁ, AHMADULLAH FATHI A KOLEKTÍV

COVID-19

EDUKÁCIA DOSPELÉHO PACIENTA



OŠETROVATELSTVO 2021

Táto odborná publikácia je určená sestram a iným zdravotníckym pracovníkom zaoberajúcim sa procesom edukácie.

Dôležité upozornenie: Príspevky od autorov v publikácii sú vypracované v súlade s aktuálnymi poznatkami vedy ku dňu uverejnenia. Autori nemôžu prevziať záruku za údaje týkajúce sa ich aktuálnosti v budúcnosti. Je teda na každom, kto chce používať tieto informácie, aby si kontroloval aktuálnosť uvedených referencií.

Všetky práva vyhradené. Žiadna časť tejto publikácie sa nesmie reprodukovať akýmkoľvek spôsobom, ani byť šírená (elektronicky, papierovo, fotograficky a pod.) bez písomného súhlasu vlastníka autorských práv.



© COVID-19, edukácia dospelého pacienta

Vedúci autorského kolektívu: PhDr. Zuzana Gavalierová, MUDr. Ahmadullah Fathi

Recenzenti: doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

PhDr. Lukáš Kober, PhD., MPH

Ilustrácia obrázkov: MUDr. Ahmadullah Fathi

Grafická úprava: PhDr. Eva Potočná

Obálka: Marián Mereš

Vydavateľ: Infodoktor, o.z.

Tlač: Popradská tlačiareň, vydavateľstvo, s. r. o., Poprad

Poprad 2021. Vydanie prvé, 144 strán.

ISBN: 978-80-973660-1-8

Post-COVID-19 syndróm / Long-Covid-19, starostlivosť o dospelého pacienta

Silvia Dobrodenková, Ahmadullah Fathi

Problém

Absencia štandardných diagnostických a terapeutických postupov, ktoré by zohľadnili aktuálne výsledky epidemiologických štúdií a poznatkov vedy v súvislosti s infekciou SARS-CoV-2 a jej možných komplikácií.

Cieľ

Analýza súčasných vedeckých poznatkov. Sprístupnenie záverov odbornej verejnosti s cieľom spríehľadniť a zlepšiť orientáciu v stavoch po 12 týždňoch od akútnej infekcie, s fókusom na komplikácie.

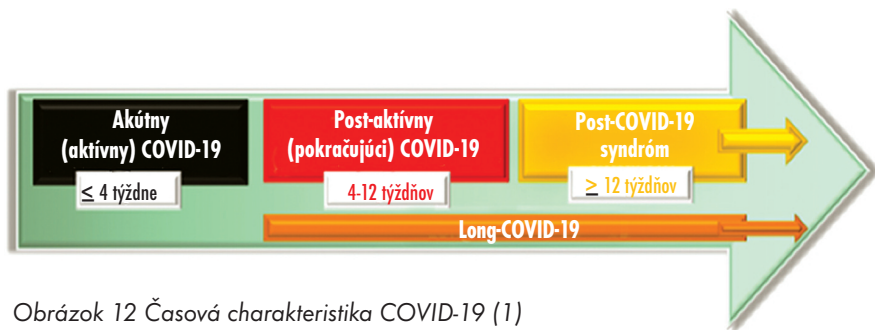
Prehľad

Akútne (aktívny) COVID-19: obdobie do 4 týždňov od začiatku príznakov ochorenia; pacient ešte môže byť počas tohto obdobia infekčný, hoci pravdepodobnosť infekčnosti od momentu nástupu klinických prejavov klesá a po 20 dňoch pretrváva len za mimoriadnych okolností (pacienti s ťažkým stupňom narušenia imunitnej odpovede alebo pri liečbe liekmi s imunosupresívnym účinkom).

Post-akútne (pokračujúci) COVID-19: zahŕňa interval medzi 4. až 12. týždňom ochorenia. Pacient by už spravidla nemal byť infekčný, ale doznievajú príznaky akútneho ochorenia.

Post COVID-19 syndróm: je súbor príznakov, ktoré vznikajú alebo sa vyvíjajú minimálne po 12 týždňoch a neskôr v rámci ochorenia COVID-19.

Long COVID-19: súhrnné označenie obdobia ochorenia COVID-19 po 5. týždni (t.j. pokračujúci COVID-19 a post COVID-19 syndróm) – Obrázok 1 (1).



Obrázok 12 Časová charakteristika COVID-19 (1)

Postkovidový syndróm je súbor príznakov, ktoré vznikli počas alebo po akútnom COVID-19, pretrvávajú viac ako 12 týždňov, a nie je možné ich vysvetliť inou alternatívnou diagnózou (2). Je to multisystémové ochorenie, ktoré môže mať mierny alebo závažný priebeh a objavuje sa nezávisle od priebehu akútneho štádia ochorenia (3,4). Odhadom postihuje približne 10 - 20% infikovaných (5), vyskytuje sa častejšie u žien, v pomere 5:1 (6,7), a postihuje aj deti (8, 1).

Pre postkovidový syndróm je charakteristická heterogenita príznakov, ktoré majú často nepredvídateľný relabujúco-remitujúci charakter. K najčastejším príznakom patrí extrémna únava/vyčerpanosť, veľká ponámahová únava, dýchavica, porucha kognitívnych funkcií (krátkodobá pamäť, problémy so sústredením), poruchy citlivosti a motoriky, závraty, bolesti hlavy, kĺbov, svalov, poruchy spánku, palpitácie, vypadávanie vlasov. Môžu sa pridružiť aj psychické problémy, najmä úzkosť a depresia. Je dôležité spomenúť poruchu autonómneho nervového systému, imunologické ťažkosti, pretrvávajúce subfebrílie. U niektorých pacientov sa príznaky prekrývajú s ME/CFS (Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome), ale prítomné sú aj odlišnosti (7,9).

Postkovidový syndróm môžeme orientačne rozdeliť do 4 kategórií:

1. poškodenie orgánov, pretrvávajúce závažných následkov (napr. tromboembolické komplikácie, fibróza pľúc),
2. postintenzívny syndróm (PICS),
3. po vírusový únavový syndróm,
4. „pokračujúce symptómy COVID-19“ (6).

Tieto kategórie sa v realite často môžu prekrývať. Pri prvých dvoch kategóriách existujú postupy založené na EBM a sú dostupné ciele postkovidové centrá, pri ďalších dvoch existuje množstvo nejasností. Patogenéza je nejasná,

založená na základe symptómov, zatiaľ v rovine úvah. Nevie sa, či ide o symptómy podobné ako pri iných chorobách, alebo o novú nozologickú jednotku. Predpokladané patogenetické mechanizmy sú:

1. perzistencia vírusu v rezervoári/reaktivácia (10,11,12,13,14),
2. perzistencia neaktívnych proteínov, ktoré spúšťajú patologickú imunitnú odpoveď,
3. tvorba autoprotilátok /autoimunitné ochorenie (15,16, 17),
4. pretrvávajúca aktivácia imunitnej odpovede, vrátane mastocytov (18,19),
5. dysfunkcia endotelu a hyperkoagulačný stav (20,21,22).

Heterogenita príznakov svedčí o rozdielnych prevažujúcich patomechanizmoch (23).

Tabuľka 18 Stavý často asociované s long COVID (23)

Kardiovaskulárne	(perikarditída, myokarditída, mikrovaskulárna angína, arytmie vrátane sínusovej tachykardie, fibrilácie predsiení, komorových extrasystol)
Neurokognitívne	(nevýkonnosť, poruchy pamäte, reči)
Neurologické	(ischémia, neuropatia, neuralgia – aj drobných vlákien, myelopatia, migréna, vertigo, nespavosť)
Respiračné	(intersticiálna pneumónia, pľúcna embólia, bronchiálna astma, dysfónia)
Endokrinné	(novovzniknutý diabetes mellitus, tyroiditída)
Gastrointestinálne	(dyspeptické ťažkosti, pyróza, hnačka, hepatitída, elevácia HT)
Poškodenie obličiek	Akútne zlyhanie obličiek pravdepodobne v príčinnej súvislosti s dehydratáciou (poznámka autora)
Generalizované	Profúzne potenie, úbytok hmotnosti, prírastok na hmotnosti
Dysautonómia	(vrátane syndrómu posturálnej ortostatickej tachykardie, poruchy spánku)
Imunologické	(syndróm aktivácie mastocytov (MCAS) vrátane urtikárie, angioedému, histamínovej intolerancie, novovzniknuté alergie, autoimúne ochorenia)
Tromboembolická choroba	(napr. pľúcna embólia, mikrotrromby, trombóza venózných splavov)
Pretrvávajúce febrility	(reaktivácia EBV, herpes, TBC)

Tabuľka 19 Diferenciálna dignostika dýchavičnosti u pacientov s anamnézou COVID-19 (1)

Možná príčina	Príklad	Vyšetrenie
Preexistujúce respiračné ochorenie (prítomné pred infekciou COVID-19)	HRCT obraz emfyzému - CHOCHP HRCT obraz UIP - IPF Asthma bronchiale	Komplexné vyšetrenie podľa zvyklostí u jednotlivých suspektných diagnóz
Plúcne postihnutie, ktoré vzniklo v súvislosti s infekciou alebo liečbou infekcie COVID-19	Perzistujúce GGO periférne bilaterálne, konsolidácia, zhrubnutie interlobulárnych sept... Možnosť poliekového postihnutia (amiodáron) Kyslíková toxicita Bakteriálna superinfekcia Pneumocystic jiroveci pneumónia (PCP) COVID-19 asociovaná invazívna plúcna aspergilóza (CAPA)	Per exclusionem – u vybraných pacientov môže byť okrem HRCT a vyšetrenia pľúcnych funkcií vhodné doplniť bronchoskopiu s bronchoalveolárnou lavážou, laboratórne vyšetrenie krvi a iné.
Ochorenie ciev	Tromboembolická choroba	D-diméry, CT pulmoangiografia (CTAg), u CTAg negatívnych na zväzanie perfúžno-ventilačná gamagrafia pľúc
Ochorenie srdca	Kardiomyopatia Arytmie Akútne poškodenie srdca Preexistujúce ochorenie srdca	Kardiologické vyšetrenie (echokardiografia, monitoring EKG podľa Holtera a iné)
Neuromuskulárne abnormality	Myopatia kriticky chorých Neuropatia kriticky chorých Preexistujúce neuromuskulárne ochorenie Vaskulárne ochorenie CNS v súvislosti c COVID-19	Neurologické vyšetrenie (CT, NMR, EMG a iné)
Psychické zmeny	Posttraumatický stresový syndróm Depresia Úzkosť Porucha kognitívnych funkcií	Vyšetrenie psychológom/psychiatrom (štandardizované skríningové dotazníky zamerané na symptómy úzkosti a depresie a iné)
Hematologické	Anémia Trombocytopenia	Krvný obraz

Posúdenie

Iniciálne vyšetrenie pacienta

Základným diagnostickým cieľom je vylúčiť závažné ochorenie/komplikácie COVID-19. Hlavným problémom stále zostáva diskrepancia subjektívnych ťažkostí a objektívneho nálezu.

Tabuľka 20 Anamnestický dotazník pre pacientov s podozrením na post-COVID syndróm (1)

Prekonal/a ste COVID-19	Áno / Nie
Mal/a ste COVID-19 potvrdené pozitívnym PCR či antigénovým testom SARS-CoV-2	Áno / Nie
Kedy Vám bol COVID-19 potvrdené, event. kedy ste ochoreli	Dátum:
Bol/a ste v súvislosti s COVID-19 hospitalizovaný?	Áno / Nie
Prekonal/a ste COVID pneumóniu (zápal pľúc)	Áno / Nie
Pretrvávajú u vás po prekonaní COVID-19 nejaké príznaky, ktoré ste pred ochorením nemal/a? Pokiaľ áno, zaškrtnite prosím, ktoré	Áno / Nie
<input type="checkbox"/> Extrémna únava	<input type="checkbox"/> Strata čuchu a chuti
<input type="checkbox"/> Dlhotrvajúci kašeľ (suchý alebo produktívny)	<input type="checkbox"/> Bolesť v krku a problémy s prehĺtaním
<input type="checkbox"/> Svalová slabosť	<input type="checkbox"/> Novovzniknutý diabetes mellitus (cukrovka)
<input type="checkbox"/> Zvýšená telesná teplota	<input type="checkbox"/> Novovzniknutá artériová hypertenzia (vysoký krvný tlak)
<input type="checkbox"/> Neschopnosť sa sústrediť	<input type="checkbox"/> Kožné eflorescencie rôzneho typu
<input type="checkbox"/> Výpadky pamäti	<input type="checkbox"/> Dýchavica a dychom podmienená znížená tolerancia fyzickej záťaže
<input type="checkbox"/> Zmeny nálady, niekedy sprevádzané depresiami a ďalšími duševnými problémami	<input type="checkbox"/> Bolesť na hrudníku a diskomfort (neprijemný pocit) na hrudníku
<input type="checkbox"/> Problémy so spánkom	<input type="checkbox"/> Búšenie srdca
<input type="checkbox"/> Bolesť hlavy	<input type="checkbox"/> Vypadávanie vlasov
<input type="checkbox"/> Bolesť kĺbov	<input type="checkbox"/> Strata zubov
<input type="checkbox"/> Bodavé bolesti v rukách a nohách, parestézie (brnenie, mravčenie a pod.)	<input type="checkbox"/> Iné - prosím upresnite.
<input type="checkbox"/> Zažívacie ťažkosti- hnačka, zápcha, nevoľnosť, vracanie	

Súčasťou iniciálneho vyšetrenia pacienta s postkovidovým syndróm je:

1. Anamnéza

Pre rýchlu orientáciu a systematickú analýzu subjektívnych ťažkostí, sa pacientom odporúča podrobne si ich zapísať do „denníka symptómov“ (self - monitoring), podrobne viesť stravovací denník.

Dodržiavanie správnej diéty s vedením si stravovacieho denníka môže pomôcť zmierniť symptómy a podporiť proces rekonvalescencie u pacientov s postkovidovým syndrómom.

- Konzumácia pestrej výživnej stravy, pozostávajúcej z ľahko stráviteľných potravín.
- Eliminácia potravín, ktoré zhoršujú symptómy.
- Možnosť konzultácie s kompetentným zdravotníckym pracovníkom L/S, diétna sestra.

Do stravovacieho denníka sa má zapísať akýkoľvek príjem stravy počas dňa a následné symptómy, ak sa vyskytnú:

- čas konzumácie,
- množstvá a spôsob prípravy jedál,
- príznaky, ktoré sa prejavujú (nové alebo zhoršenie sa už existujúcich symptómov)
- počas vedenia stravovacieho denníka sa odporúča konzumovať pestrú neдрáždivú stravu,
- merať a zaznamenávať fyziologické funkcie (TT, P, TK, počet dychov, saturácia kyslíka),
- doba trvania spánku (problémy so zaspávaním, budením, narušením režimu spánku),
- stolica (počet, konzistencia, farba),
- moč (sledovať, hlavne pach a farbu),
- zapísať, v čom ochorenie pacienta obmedzuje v bežnom každodennom živote, pri akých činnostiach pociťuje ťažkosti a v akej miere pociťuje pokles schopnosti vykonávať činnosti oproti obdobiu z predchorobia (škála subjektívnej neschopnosti) od 1 – 10 (1 znamená najmenej, 10 najviac).

Pri posúdení sa funkčne hodnotí dopad post-COVID-19 syndrómu na život pacienta, pričom sa využíva škála samohodnotenia funkčného stavu pacienta-PCFS-škála (post-COVID-19 Functional Status scale). Iničiálne hodnotenie je

vhodné vykonať po doznení akútnej fázy COVID-19. napr. po prepustení z ústavnej zdravotnej starostlivosti. Následná po 4 a 8 týždňov s cieľom monitorovať rýchlosť zotavenia . Po 6 mesiacoch sa hodnotí prítomnosť trvalých následkov (1). Jednotlivé otázky, ktoré sa kladú pacientovi sú:

1. Dokážete žiť bez pomoci inej osoby?
 2. Máte nejaké povinnosti/aktivity doma alebo v práci, ktoré už nedokážete sám vykonávať?
 3. Máte zdravotné problémy, bolesti, depresiu alebo obavy?
 4. Potrebujete zredukovať povinnosti/aktivity, alebo poľaviť v tempe (1)?
- Pozri Tabuľku 20.

Tabuľka 21 PCFS-škála funkčného hodnotenia dopadu post-COVID-19 na život pacienta (1)

Ako veľmi je váš súčasný život ovplyvnený COVID-19 (Označte prosím, ktoré z nasledujúcich tvrdení je najpresnejšie)	Stupeň PCFS škály
Nemám v každodennom živote žiadne obmedzenia a žiadne ťažkosti, bolesti, depresiu alebo obavy v súvislosti s ochorením (samostatne sa najesť, prechádzať, ísť na toaletu, vykonávať bežné hygienické potreby).	0
Mám nepatrné obmedzenia v každodennom živote, vládzem vykonávať bežné povinnosti/aktivity, hoci ešte mám príznaky, bolesti, depresiu alebo obavy.	1
Vnímam obmedzenia v každodennom živote, občas musím niektoré bežné povinnosti/aktivity vynechať alebo ich musím rozložiť na dlhší čas kvôli príznakom, bolesti, depresii alebo obavám. Všetky aktivity však dokážem vykonávať bez pomoci druhej osoby.	2
Mám obmedzenia v každodennom živote, pretože nedokážem vykonávať všetky bežné povinnosti/aktivity kvôli príznakom, bolesti, depresii alebo obavám. Som však schopný postarať sa o seba bez pomoci druhej osoby.	3
Mám v každodennom živote výrazné obmedzenia; nedokážem sa o seba postarať a preto som závislý od ošetrovateľskej starostlivosti a/alebo asistencie druhej osoby kvôli príznakom, bolesti, depresii alebo obavám.	4

Hodnotenie:

- Stupeň 0** – bez funkčného obmedzenia
- Stupeň 1** – minimálne funkčné obmedzenie
- Stupeň 2** – ľahké funkčné obmedzenie
- Stupeň 3** – stredne ťažké funkčné obmedzenie
- Stupeň 4** – ťažké funkčné obmedzenie.

2. Posúdenie a indikácia fyzikálnych vyšetrení na vyhľadávanie a zistenie závažných ochorení a komplikácií

- Celkové klinické vyšetrenie,
- antropometrické meranie, TT, PP, TK, saturácia kyslíka, počet dychov,
- orientačné vyšetrenie POTS (Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome) Syndróm (súbor príznakov) posturálnej (súvisiacej s polohou tela) ortostatickej (súvisiacej so vzpriamenou polohou tela) tachykardie (zvýšená srdcová frekvencia) – vzostup $P > 30/\text{min}$ po 30s,
- orientačné vyšetrenie (ortostatická hypotenzia) – pokles $> 20 \text{ mmHg}$ systolický TK, $> 10 \text{ mmHg}$ diastolický TK po troch minútach státia,
- celkový funkčný stav pacienta,
- únava – Fatigue Severity Scale (FSS), pozri prílohu č.1,
- vylúčiť alebo potvrdiť u pacienta depresívnu poruchu za využitia skríningových metód, pozri prílohu č. 2,
- tolerancia záťaže- stav oxygenácie organizmu možno stanoviť aj zameraním SpO_2 počas záťaže (nielen v pokoji). Využíva sa 6-minútový test chôdze (6MWT Six Minute Walk Test) alebo jednoduchší 1 minútový sit-to-stand test (1MST) drepy (1).
Individuálne, zaznamenávať stupeň dýchavice, PP, SpO_2 . V prípade bolesti na hrudi, desaturácie pod 94 % alebo poklese o viac ako 3 % sa odporúča záťaž ihneď ukončiť. Výraznú dýchavicu je možné objektivizovať, napr. ako dlho pacient dokáže počítať bez nádychu,
- sila rúk – dynamometer.

3. Rutinné laboratórne vyšetrenia a vybrané doplnkové vyšetrenia na základe indikácie lekára

- Protilátky proti infekcii SARS-CoV-2 v triede IgG,
- PCR test SARS-CoV-2 – pri podozrení na reinfekciu/reaktiváciu,
- krvný obraz (KO), hemoglobín α /alebo hematokrit,
- diferenciál leukocytov (Dif KO),
- CRP,
- PT (protrombínový čas, Quick), APTT (parciálny trombínový čas), FBG (fibrinogén) D-diméry,
- u pacienta často pretrváva hyperkoagulačný stav, avšak D-diméry nemusia byť pri mikrotrombóze a zvlášť pri dlhodobom priebehu zvýšené (24),
- glykémia nalačno,

- draslík, sodík,
- AST, ALT, GMT,
- amyláza, lipáza,
- kyselina močová.

4. Návrh individuálnych režimových (nefarmakologických) opatrení a farmakologickej terapie

5. Naplánovanie vyšetrení na vylúčenie závažných ochorení a komplikácií COVID-19

- Celkový cholesterol,
- LDL cholesterol,
- HDL cholesterol nalačno,
- triacylglyceroly nalačno,
- kreatinín (so stanovením GFR),
- vyšetrenie moču: mikroskopické vyšetrenie, proteinúria pomocou testu labstixom, test na mikroalbuminúriu,
- 12-zvodový elektrokardiogram,
- ECHOKG,
- NT-proBNP (na vylúčenie ťažkostí kardiálneho pôvodu),
- feritín, TnT,
- anti-TPO, TSH, fT3/4,
- HbA1c,
- vitamíny skupiny D, kyselina listová,
- vápnik, horčík,
- **RTG hrudníka** – kontrola po 12tt, hlavne v prípadoch, ak nedošlo k normalizácii nálezu počas hospitalizácie, a pri dlhotrvajúcich či závažnejších respiračných príznakoch (25). Je vhodné na vylúčenie iných relevantných patológií ako napr. TBC, ale nie najvhodnejšie pri diagnostike kardiálnej, pľúcnej vaskulárnej príčiny dyspnoe (26),
- **USG, CT/HRCT, angiografia**, – v prípade podozrenia na patológiu sa mikroischémie nemusia zachytiť pri bežných zobrazovacích metódach.
- **MRI** – vhodné na diagnostiku poškodenia rôznych orgánov pri LC (27, 28).
- **Ventilačno-perfúzna porucha SPECT, ¹²⁹Xe MRI** (29,30,31,32).
- **PET** - hypometabolizmus častí mozgu (33).
- **Bronchodilatačný test** – ak je prítomná obštrukčná ventilačná porucha,

alebo aj pri necharakteristickom náleze s klinickým predpokladom možnej obštrukcie (hyperreaktivita?).

- **Celotelová pletyzmografia** (Bodypletyzmografia) – iba na doplnenie a spresnenie charakteru ventilačnej poruchy.
- **Vyšetrenie sily respiračného svalstva:** MIP (Pimax), MEP (Pemax), P0,1 – dôležité u pacientov s celkovou únavou a neprimeranou dýchavicou v kontexte ostatných nálezov.
- **Záťažové vyšetrenie** – 6MWT, ergometria, spiroergometria, artériové krvné plyny po záťaži – prísne individuálne na posúdenie obmedzenia záťažovej kapacity (1).

6. Poučenie pacienta za účelom získania informovaného súhlasu či nesúhlasu

Nezabudnúť na povinnosť zdravotníckeho pracovníka **poskytnúť poučenie** zrozumiteľne, ohľaduplne, bez nátlaku, s možnosťou a dostatočným časom slobodne sa rozhodnúť pre **informovaný súhlas** a primerane rozumovej a vôľovej vyspelosti a zdravotnému stavu osoby, ktorú má poučiť (34). Informovaným súhlasom sa zaznamenáva do zdravotnej dokumentácie, akým spôsobom bol pacient alebo jeho zákonný zástupca poučený a v akom rozsahu.

7. Stanovenie termínu najbližšieho kontrolného vyšetrenia

8. Plánovať edukáciu sestrou u dospelého pacienta s postkovidovým syndrómom

Odporúčanie k špecialistovi pri podozrení na respiračné, kardiologické, neurologické ťažkosti, ak sú tieto symptómy nové, perzistujú alebo progredujú.

Tabuľka 22 Špeciálne vyšetrenia a interdisciplinárna spolupráca

Druh vyšetrenia	Očakávanie
Vnútorne lekárstvo	- tachykardia, dýchavica, bolesť na hrudníku, - vylúčiť pľúcnu embolizáciu, infarkt myokardu, srdcové zlyhanie (35)
Pneumológ	- dýchavica, bolesť na hrudníku a kašeľ - pri stredných a ťažkých problémoch s dýchaním (dyspnoe, hypoxia, desaturácia po námahe), Cave!- spirometria môže byť v norme, napriek tomu bývajú prítomné difúzne postihnutia signalizujúce fibrotizáciu, chronické embólie alebo mikrotromby, CT) (36), - pacientov s pneumóniou, u ktorých nedošlo k normalizácii RTG nálezu počas hospitalizácie a pretrvávajú respiračné príznaky, na posúdenie potreby podávania kortikoidov a stanovenie indikácie pľúcnej rehabilitácie
Kardiológ	- tachykardia v sede, posturálna tachykardia, zvýšený NT-proBNP, TnT, dif dg bolesti na hrudi, ale aj dyspnoe, - (EKG, Holter, Echokardiografia, pri nejasnostiach MR srdca na vylúčenie myoperikarditídy, mikrovaskulárnej angíny (37)
Imunoalergológ	- pri urtikárii, konjunktivitíde, piskotoch na hrudníku, výraznej tachykardii, palpáciách, dychovej nedostatočnosti, pyróze, kŕčoch a prelievaní v bruchu, poruchách spánku a neurokognitívnych ťažkostiach zväziť dysreguláciu mastocytov (38), - zatiaľ nie je stanovené, ktoré parametre je vhodné vyšetřovať v ambulancii VLD, často je prítomná zmena pomeru CD4/CD8, hladín jednotlivých IL, pribúda pozitívita anti-APS a pod. Spektrum vyšetření, ktoré sa využíva v diagnostike, najmä pri prebiehajúcich štádiách: IL 2, IL4, IL6, IL8, IL 10, CCL3,4,5, TNF, GM-CSF, T, B lymfocyty, CD4, CD8, CD14, CD16, monocyty, MBL, imunoglobulíny, RF, ANA, ENA, C3/4, NK cell function, vascular endothelial growth factor, anti- APS, - pacienti s LongCovid/chronickým Covid majú odlišnú imunologickú stopu v porovnaní s Covid-19 s ťažkým priebehom (39),pretrvávajú hyperaktivované T -lymfocyty(40), - vyšetřením celkových IgE, IgA, špecifických IgE proti inhalačným alergénom - vykonávajú sa kožné testy a vyšetřenie ďalších imunologických parametrov (fagocytóza, bunková imunita), - neinvazívne stanovenie koncentrácie vydychovaného oxidu dusnatého je biomarkeromeozinofilného zápalu pri astme bronchiale
Psychológ, psychiater	- ak dominujú psychické problémy (úzkosť, poruchy nálady, poruchy spánku) - výrazne psychosomatická insuficiencia
Neurológ	- neuralgie, neuropatie, výrazné neurokognitívne ťažkosti(MR, neuropsychometrictesting) (41,42)
Infektológ	- pri potrebe antivirotickej liečby
Otorinolaryngológ	- vyšetřenie nazofaryngu, rinoskopia a RTG ev. CT vyšetřenie prínosových dutín
Ambulancia pre chronické bolesti + reumatológ	- opuch a bolesti kĺbov, zväziť reaktívnu artritídu alebo nové ochorenie spojiva (43,44)
FBLR	- dychová rehabilitácia, zabránenie progresie pľúcnej fibrózy, obnovenie mobilizácie

Kontrolné vyšetrenia

Zhodnotenie doterajších výsledkov indikovaných a realizovaných vyšetrení, stav motivácie pacienta, jeho compliance (súlady s odporúčaniami), adhérenciu (mieru, v akej konanie pacienta v procese liečby zodpovedá pokynom lekára) a perzistenciu (vytrvalosť) k liečbe (35).

Ďalšie vyšetrenia plánovať podľa klinických ťažkostí pacienta, anamnézy a objektívneho vyšetrenia (klinického nálezu, zistenia).

Post-COVID-19 a long-COVID-19, nefarmakologické opatrenia

Väčšina pacientov udáva zhoršenie/relaps príznakov (vrátane únavy, febrilit, myalgii a ťažkostí s dýchaním) po fyzickej alebo psychickej záťaži, až tzv. crash. Exacerbácia sa môže prejaviť hneď, alebo s oneskorením 24–48 hodín a môže pretrvávajúť niekoľko dní až mesiacov. Preto prioritou je pokojový režim (ako pri ME/CFS, neuropatii tenkých vlákien): neprekročiť momentálnu dávku energie – pacing, prioritisation, modestgoalsetting (2,45,46). Dôležité je dodržiavať pravidelnú fyzickú aktivitu, spojenú s úpravou stravy a dobrou psychickou pohodou. Netreba zabúdať, že mnohí záťaž netolerujú, preto je vhodná aspoň mierna fyzická aktivita, avšak nikdy za cenu únavy. Negatívny vplyv na zdravotný stav má fajčenie tabaku a riziková konzumácia alkoholu, preto je potrebné tieto škodlivé návyky zanechať.

1. Úprava stravovacích návykov. Vzhľadom na prítomnú dysfunkciu a zápal endotelu, imunotrombózu, poškodenie nervových vlákien je vhodné konzumovať pestrú nestrádanú stravu. U pacientov s podozrením na dysreguláciu mastocytov zväziť na obdobie jedného mesiaca úpravu stravy. Okrem antihistaminovej diéty, mnohí pacienti udávajú úpravu symptómov pri intermitentnom hladovaní a vylúčení prozápalových potravín. Odporúča sa obmedziť nadmernú konzumáciu masného živočíšneho mäsa, ale aj nadmerný príjem tukov ako takých. Adekvátne sú rastlinné tuky (maslo s nízkym obsahom tukov, olivový olej, ľanový olej) a príprava jedla na vode, pare alebo grile (neprepaľovať). Do stravy je vhodné zaradiť tepelne upravené paradajky, pretože obsahujú lykopén, najsilnejší antioxidant spomedzi tzv. karotenoidov (konzumáciou surových paradajok príjem lykopénu nezvýšime, musia byť tepelne upravené). Dôležité je dodržiavať dostatočný pitný režim (približne 35 ml/kg hmotnosti/na deň). Za prijateľné sa považuje pramenitá čistá voda, nebulbionové a nešumivé nápoje (bylinkové čaje, ovocné šťavy, stolová voda).

2. **Fyzioterapeutické postupy.** Dôležitá je pravidelná fyzická aktivita priramaná veku a zdravotnému stavu. Uprednostňujú sa aeróbne a izometrické cvičenie, vhodný je ľahký aeróbny šport – prechádzka, pilates, plávanie, cyklistika. Odporúča sa obmedziť prípadne vylúčiť športy, ktoré nie sú vo vzpriamenej polohe. Cvičenie však vzhľadom na PEM musí byť striktnie personalizované, nikdy nie za cenu únavy. Počas vykonávania fyzickej aktivity je dôležité pravidelne dýchať a nezadržiavať dych. Pri poruche mechanizmu dýchania sú vhodné dychové cvičenia, zamerané na zlepšenie koordinácie dýchacích svalov, stimuláciu n. Vagus (47), ďalej oxygenoterapia, klimatoterapia.

3. **Psychická pohoda.** Pozitívny vplyv má psychická pohoda, preto je dôležité zabezpečiť dostatok spánku, ako aj čas na relax a odpočinok. Dlhodobý COVID-19 nie je primárne psychická diagnóza, avšak časté sú prítomné príznaky ako úzkosť, nespavosť, vyčerpanosť, kolísanie nálady, reaktívna depresia. Vhodným opatrením je podporná terapia: pohovor, odporúčenie patientskej skupiny už pri prvom vyšetrení, pri pretrvávaní ťažkostí zväziť psychoterapiu.

4. **Psychosociálny tréning pacienta** s postkovidovým syndrómom. Každodenná prax ukazuje, že niektorí pacienti s ťažkým priebehom COVID-19, prípadne pobytom v nemocnici či v jednotkách intenzívneho zdravotnej starostlivosti, trpia okrem následkov samotného poškodenia orgánov, aj psychickými príznakmi ako nespavosťou, pocitmi úzkosti, strachu z budúcnosti, pocity beznádeje s hrozbou straty sebavedomia, sebaúcty a dôstojnosti. Tieto a podobné stavy si vyžadujú intervencie, ktoré pacientom posilnia sebavedomie, či pomôžu návrat k normálnemu životu. Jednou z dôležitých stránok starostlivosti o sociálne potreby pacienta s cieľom psychosociálneho tréningu pacienta s postkovidovým syndrómom, je prinavrátenie psychickej a sociálnej pohody s využitím psychohygienických a relaxačných metód.

- Obnova kvalitného spánku (relaxačný tréning, psychofarmaká),
- eliminácia strachu, úzkosti (vzdelávací a informačný materiál),
- odstránenie stresorov (individuálna psychoterapia, ubezpečenie a správna motivácia k želanej zmene správania),
- organizácia práce a odpočinku,
- zabezpečenie potrieb pre návrat k bežnému životu.

Prihliadnuc na tieto fakty, manažment potreby osôb postihnutých bezprostrednými následkami COVID-19 bez patričnej participácie odborníkmi z oblasti psychológie, či psychiatrie, môže výrazne zhoršiť a predĺžiť rekonvalescenciu.

1. Pri prevažujúcich príznakoch dysautómie sa odporúča používať počas dňa kompresívne podkolenky. V prípade, že vyššie uvedené opatrenia sú nedostatočné, je potrebné zvážiť betablokátor, ivabradín alebo fludrokortizón, (midodrin – asi nedostupný) [48,49,50,51,52].

2. Kardiovaskulárne symptómy – odporúča sa u pacienta PP do max. 60 %, tzn. 100–110/min [53].

V prípade postkovidového syndrómu je dôležitá pravidelná pohybová aktivita primeraná zdravotnému stavu. Pokiaľ svaly nie sú primerane zaťažované, dochádza k zníženiu sily, napätia a veľkosti svalov. Svaly postupne ochabujú a strácajú výkonnosť. Po dlhodobom odpočinku dochádza k poklesu počtu mitochondrií, čo znižuje svalový výkon, objavujú sa pocity nedostatku sily a energie vo svaloch. Rozvíja sa pocit slabosti a pri náhlej záťaži môže dochádzať k bolestiam. Čím je dlhšie obdobie bez záťaže, človek sa rýchlejšie zadýcha a môže mať závraty aj pri menšej námahe [7].

Post-COVID-19 a long-COVID-19, farmakologická liečba

1. Kortikoidy - vzhľadom na možnú perzistenciu skôr len prechodne, pri výrazných ťažkostiach – najmä v úvode dobré skúsenosti preukázal solumedrol i.v., niektorí pacienti udávajú výraznú úľavu od bolestí pri myalgiami. Niektorí pacienti však udávajú výrazné zhoršenie symptómov po ukončení liečby.

2. Vzhľadom na prítomnú dysfunkciu a zápal endotelu, imunotrombózu, poškodenie nervových vlákien je vhodné zvážiť rôzne antioxidanty (vitamíny skupiny C, Zn, kurkumín, kvercetín, N-acetylcysteín, sulforafan, koenzým Q, omega-3) antiagreganciu u každého pacienta s LC, a antikoagulanciu podľa prevažujúcej predpokladanej patogenézy a prejavov.

3. Farmakologická terapia pri psychických ťažkostiach – ideálne, ak je nastavená psychiatrom. Zameriava sa na úpravu spánku (zopiclon, zolpidem), úpravu cirkadiálneho rytmu – melatonín (má aj antioxidantné účinky, odporúčaná dávka 5 mg večer), úzkosť – prechodne anxiolytiká (benzodiazepíny pre možný vznik závislosti len krátkodobo! nenávykové atarax, guajacuran, chroproxiten), depresia – prvá voľba antidepresíva, ktoré majú vplyv na spánok – mirtazapin, agomelatin, ďalej vplyv na anxiétu – venlafaxin, trazodon (fluvoxamin, citalopram, sertralin môžu v úvode anxiétu zhoršiť, aj gastrointerstinálne ťažkosti!).

4. U pacientov s podozrením na dysreguláciu mastocytov zväžiť zvýšenú (min. 2-násobne) dávku antihistaminík H1, H2 blokátory, pri slabej odpovedi skúsiť pridať Montelukast (31,54 55, 56, 57). (Pozor, u pacientov s MCAS nie sú zriedkavosťou nežiadúce reakcie na lieky – betalaktámy, NSAID, kodeín, morfín, buprenorfín.)

5. Mitochondriálna dysfunkcia – NADH⁺, niacín. Interakcie: niacín - zvýšené riziko krvácania v kombinácii so SSRI, NSAIDs, zvýšené riziko rabdomyolýzy v kombinácii so statínmi, kvercetin spôsobuje inhibíciu a indukciu rôznych enzýmov z cytochrómu P450 (58,59).

Prognóza

U niektorých pacientov dochádza k spontánnemu ústupu ťažkostí, u niektorých k zlepšeniu, u niektorých pretrvávajú výrazné ťažkosti dlhodobo, resp. sa vracajú. Vhodné je pacientov dispenzarizovať.

Očkovanie

Po prekonaní Covid-19 je možné očkovať pacienta po 14 dňoch od vymiznutia príznakov (60), štandardne sa odporúča po troch mesiacoch. Očkovanie sa odporúča aj v prípade dlhodobého COVID-19, pri absencii prejavov jeho reaktívacie alebo iných závažných ochorení. U 30-40% pacientov došlo po očkovaní k zlepšeniu stavu, v 10-20% ku zhoršeniu (61,62). Dostačujúca je jedna dávka vakcíny (63) a poskytuje dostatočnú ochranu aj proti variantom vírusu (64,65).

Zoznam použitej literatúry

1. MZSR. 2021. Pozičný dokument a spoločné odporúčania hlavného odborníka Ministerstva Zdravotníctva SR pre odbor pneumológie a ftizeológie a výboru Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti SLS pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s pľúcnym postihnutím po prekonanom ochorení COVID-19. 2021. Dostupné online na: <file:///C:/Users/mudrf/AppData/Local/Temp/PostCOVID-amb-20210510.pdf>
2. NICE, N. I. (2020). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>, accessed 11.5.2021.
3. Nehme M, B. O. (2020). Nehme COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med*, 2020 Dec 8:M20-5926.
4. Perego E, C. F. (2020). Why the Patient-Made Term 'Long Covid' is needed. *Wellcome Open Res*, 5:224.4. ONS, 2021
6. NIHR, N. I. (2020 March 16). A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 (often called Long Covid).
- 7 Hannah E. Davis, G. S. (2020). Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. *medRxiv* .
8. Buonsenso, D. M. (2021). Preliminary Evidence on Long COVID in children . *medRxiv*.
9. Nida Ziauddeen, D. G. (2021). Characteristics of Long Covid: findings from a social media survey. *medRxiv*, 03.21.21253968; .
10. Lancman, G., Mascarenhas, J. & Bar-Natan, M. Severe COVID-19 virus reactivation following treatment for B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 13, 131 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00968-1>
11. Mostafa H. Elberry, Hussien Ahmed, Occult SARS-CoV-2 infection; a possible hypothesis for viral relapse, *Medical Hypotheses*, Volume 144, 2020, 109980, ISSN 0306-9877, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109980>.
12. T Abe, T Ikeda, Y Tokuda, J Ito, Y Suzuki, C Narahara, H Iriyama, K Sato, A patient infected with SARS-CoV-2 over 100 days, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 114, Issue 1, January 2021, Pages 47–49, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa296>
13. The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient – a case study Chiara Sepulcri, Chiara Dentone, Malgorzata Mikulska, Bianca Bruzzone, Alessia Lai, Daniela Fenoglio, Federica Bozzano, Annalisa Bergna, Alessia Parodi, Tiziana Altosole, Emanuele Delfino, Giulia Bartalucci, Andrea Orsi, Antonio Di Biagio, Gianguglielmo Zehender, Filippo Ballerini, Stefano Bonora, Raffaele De Palma, Guido Silvestri, Andrea De Maria, Matteo Bassetti
medRxiv 2021.01.23.21249554; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.23.21249554>
14. Ji Hoon Baang, Christopher Smith, Carmen Mirabelli, Andrew L Valesano, David M Manthel, Michael A Bachman, Christiane E Wobus, Michael Adams, Laraine Washer, Emily T Martin, Adam S Luring, Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 223, Issue 1, 1 January 2021, Pages 23–27, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa666>
15. erd Wallukat, Bettina Hohberger, Katrin Wenzel, Julia Fürst, Sarah Schulze-Rothe, Anne Wallukat, Anne-Sophie Hönicke, Johannes Müller, Functional autoantibodies against

- G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms *Journal of Translational Autoimmunity*, Volume 4, 2021, 100100, ISSN 2589-9090, <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>.
16. Eric Y. Wang, Tianyang Mao, Jon Klein, Yile Dai, John D. Huck, et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19 *medRxiv* 2020.12.10.20247205; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20247205>
17. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms Eric Song, Christopher M. Bartley, Ryan D. Chow, Thomas T. Ngo, Ruoyi Jiang, Colin R. Zamecnik, Ravi Dandekar, Rita P. Loudermilk, Yile Dai, Feimei Liu, Sara Sunshine, Jamin Liu, Wesley Wu, Isobel A. Hawes, Bonny D. Alvarenga, Trung Huynh, Lindsay McAlpine et al., Publication: *Cell Reports Medicine* Publisher: Elsevier Date: Available online 3 May 2021, <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100288>
18. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 100: 327-32.
19. Jian Zheng, Yuhang Wang, Kun Li, David K Meyerholz, Chantal Allamargot, Stanley Perlman, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Induced Immune Activation and Death of Monocyte-Derived Human Macrophages and Dendritic Cells, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 223, Issue 5, 1 March 2021, Pages 785-795, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa753>
20. Peter Libby, Thomas Lüscher, COVID-19 is, in the end, an endothelial disease, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 32, 21 August 2020, Pages 3038-3044, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
21. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart, Author: Umberto Macchio, Annelies S. Zinkernagel, Srikanth Mairpady Shambat, Xiankun Zeng, Gieri Cathomas, Frank Ruschitzka, Reto A. Schuepbach, Holger Moch, Zsuzsanna Varga, Publication: *EBioMedicine* Publisher: Elsevier Date: January 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103182>
22. Bingwen Eugene Fan, Christine Cheun: Post COVID-19 Arterial Thromboembolism: A Clear and Present Danger, 15 April 2021 (online), © 2021. Thieme. *Semin Thromb Hemost* DOI: 10.1055/s-0041-1728717
23. Rayner C., C. R. (2021). Long Covid Implications for the workplace. *Occupational Medicine*, kqab042.
23. Gorna R, M. N. (2020 Dec 21). Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *The Lancet*, 397(10273): 455-57.
24. Arunthari V, Burger CD. Utility of d-dimer in the diagnosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2009; 3: 85
25. Odborné stanovisko Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP, 1. 2. 2021, <https://www.infekce.cz/Covid2019/NaslednaPeceCovid19-0121.pdf>
26. D'Cruz, R.F., Waller, M.D., Perrin, F., Periselmanis, J., Norton, S., Smith, L.J., Patrick, T., Walder, D., Heitmann, A., Lee, K. and Madula, R., (2020). Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Research*. <https://openres.ersjournals.com/content/early/2020/10/15/23120541.00655-2020.short>
27. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic re-

- sonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* 2020; 5(11): 1265-73. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
28. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *Cardiovascular Imaging* 2020; 13(11): 2330-3
29. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(2): 120-28.
30. Thillai M, Patvardhan C, Swietlik EM, et al. Functional respiratory imaging identifies redistribution of pulmonary blood flow in patients with COVID-19. *Thorax* 2021; 76: 182-84
31. Dhawan RT, Gopalan D, Howard L, et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021; 9(1): 107-16. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30407-0
32. HAIDONG LI, XIUCHAO ZHAO, ET AL: Damaged lung gas exchange function of discharged COVID-19 patients detected by hyperpolarized ¹²⁹Xe MRI, *SCIENCE ADVANCES* 01 JAN 2021: EABC8180
33. Guedj, E., Campion, J.Y., Dudouet, P. et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>
34. NÁRODNÁ RADA SLOVENSKEJ REPUBLIKY. 2004. Zákon o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Dostupné online: <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/2004/576/20160102.html>
35. FATHI, A. a kol. 2020. Odvratiteľné riziká chorôb obehovej sústavy, edukácia sestrou. Vyd. Infodoktor, Poprad 2020. s. ISBN:978-80-660-0-1
36. Arnold, D.T., Hamilton, F.W., Milne, A., Morley, A.J., Viner, J., Attwood, M., Noel, A., Gunning, S., Hatrick, J., Hamilton, S. and Elvers, K.T. (2020) Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for followup: results from a prospective UK cohort. *Thorax* <https://thorax.bmj.com/content/early/2020/12/02/thoraxjnl-2020-216086.abstract>
37. (Greenhalgh T) ?
38. Theoharides TC. Potential association of mast cells with coronavirus disease 2019. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2021; 126(3): 217-18. doi: 10.1016/j.anai.2020.11.003
39. Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning Bruce K Patterson, Jose Guevara-Coto, Ram Yogendra, Edgar Francisco, Emily Long, Amruta Pise, Hallison Rodrigues, Purvi Parikh, Javier Mora, Rodrigo A Mora-Rodríguez
bioRxiv 2020.12.16.423122; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.16.423122>
40. Halima A. Shuwa, Tovah N. Shaw, et al, Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients, *Med*, 2021, ISSN 2666-6340, <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.013>
41. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 2020; 9: 100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163
42. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe

- COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* Published Online First: Nov 20, 2020. <https://jnnp.bmj.com/content/early/2020/11/19/jnnp-2020-325173.info> (accessed Mar 22, 2021). doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173>
43. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, et al. Viral arthritis and COVID-19. *The Lancet Rheumatology* 2020; 2(11): e655-e57. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30348-9
44. Ramani, S.L., Samet, J., Franz, C.K. et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00256-021-03734-7>
45. Shepherd CB. NICE guideline on Long Covid fails to acknowledge important clinical and pathological overlaps with ME/CFS. *BMJ* 2020; 371: m4938. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4938>
46. Raman, B., Cassar, M.P., Tunnicliffe, E.M., Filippini, N., Griffanti, L., Alfaro-Almagro, F., Okell, T., Sheerin, F., Xie, C., Mahmood, M. and Mózes, F.E.,(2021). Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, posthospital discharge. *EClinicalMedicine*, 31, p.100683. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537020304272>
47. Covid-19 Era Post Viral Vagal Neuropathy Presenting as Persistent Shortness of Breath with Normal Pulmonary Imagingonline.anyflip.com *International Journal of Pulmonary & Respiratory Sciences*
48. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clinical Autonomic Research* 2021; published online Mar 19. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10286-021-00798-2> (accessed Mar 22, 2021). doi: 10.1007/s10286-021-00798-2
49. Dysautonomia Support Network. 2019. <https://www.dysautonomiasupport.org> (accessed Mar 18, 2021).
50. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015; 12(6): e41-e63.
51. Gee ME, Watkins AK, Brown JN, et al. Ivabradine for the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome: a systematic review. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2018; 18(3): 195-204.
52. Schreglmann SR, Büchele F, Sommerauer M, et al. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease – a randomized controlled trial. *European Journal of Neurology* 2017; 24(4): 545-51. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.13260>
53. Bhatia RT, Marwaha S, Malhotra A, et al. Exercise in the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) era: a question and answer session with the experts endorsed by the section of Sports Cardiology & Exercise of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Journal of Preventive Cardiology* 2020; 27(12): 1242-5
54. Molderings GJ, Haenisch B, Brettner S, et al. Pharmacological treatment options for mast cell activation disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2016; 389(7): 671-94.
55. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, et al. Histamine intolerance: the current state of the art. *Biomolecules* 2020; 10(8): 1181. doi: 10.3390/biom10081181

56. The UK Mastocytosis Support Group. What triggers mast cells? 2021. <https://ukmasto.org/living-with-mcd/what-triggers-mast-cells/> (accessed Mar 10, 2021)
57. Hamid Reza Samimaghani, Mehdi Hassani Azad, Maryam Haddad et al. The Efficacy of Famotidine in improvement of outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A phase III randomised clinical trial, 27 April 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-462937/v1>]
58. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). British National Formulary (BNF). 2021; updated online Mar 4. <https://bnf.nice.org.uk> (accessed Mar 10, 2021).
59. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, et al. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Archives of Toxicology* 2020; 94(11): 3671-722. doi: 10.1007/s00204-020-02936-7
60. Slovenská spoločnosť alergológie a klinickej imunológie SLS. 2021. Slovenská spoločnosť alergológie a klinickej imunológie SLS. Chronické ochorenia a očkovanie mRNA vakcínou proti Covid-19, Stanovisko odbornej spoločnosti. Dostupné online na: https://www.ssaki.eu/wp-content/uploads/2020/12/Stanovisko_SSaki_mRNA.pdf
61. Iwasaki A. How Vaccines Might Improve Long Covid, A working hypothesis from an expert immunologist, *Elemental Medium*, <https://elemental.medium.com/how-vaccines-might-improve-long-covid-c1f41c4d7378>
62. Vaccination boosts protective responses and counters SARS-CoV-2-induced pathogenic memory B cells Pankaj Kumar Mishra, Natalie Bruiners, Rahul Ukey, Pratik Datta, Alberta Onyuka, Deborah Handler, Sabiha Hussain, William Honnen, Sukhwinder Singh, Valentina Guerrini, Yue Yin, Hannah Dewald, Alok Choudhary, Daniel B. Horton, Emily S. Barrett, Jason Roy, Stanley H. Weiss, Patricia Fitzgerald-Bocarsly, Martin J. Blaser, Jeffrey L. Carson, Reynold A. Panettieri Jr., Alfred Lardizabal, Theresa Li-Yun Chang, Abraham Pinter, Maria Laura Gennaro medRxiv 2021.04.11.21255153; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.11.21255153>
63. Florian Krammer, Komal Srivastava, the PARIS team, Viviana Simon, Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine, medRxiv 2021.01.29.21250653; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.29.21250653>
64. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, Fontana M, Smit A, Sackville-West JE, Cutino-Moguel T, Maini MK, Chain B, Noursadeghi M; UK COVIDsortium Immune Correlates Network, Brooks T, Semper A, Manisty C, Treibel TA, Moon JC; UK COVIDsortium Investigators, Valdes AM, McKnight Á, Altmann DM, Boyton R. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science*. 2021 Apr 30:eabh1282. doi: 10.1126/science.abh1282. Epub ahead of print. PMID: 33931567.
65. Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, Logue J, et al. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2021;325(14):1467-1469. doi:10.1001/jama.2021.3341