

I-PREVENTSM

LESIÓN POR VACUNA

**Una aproximación al cuidado
cardiovascular y del cáncer
posvacuna**

Marzo 2023

FLCCC[®]
A L L I A N C E

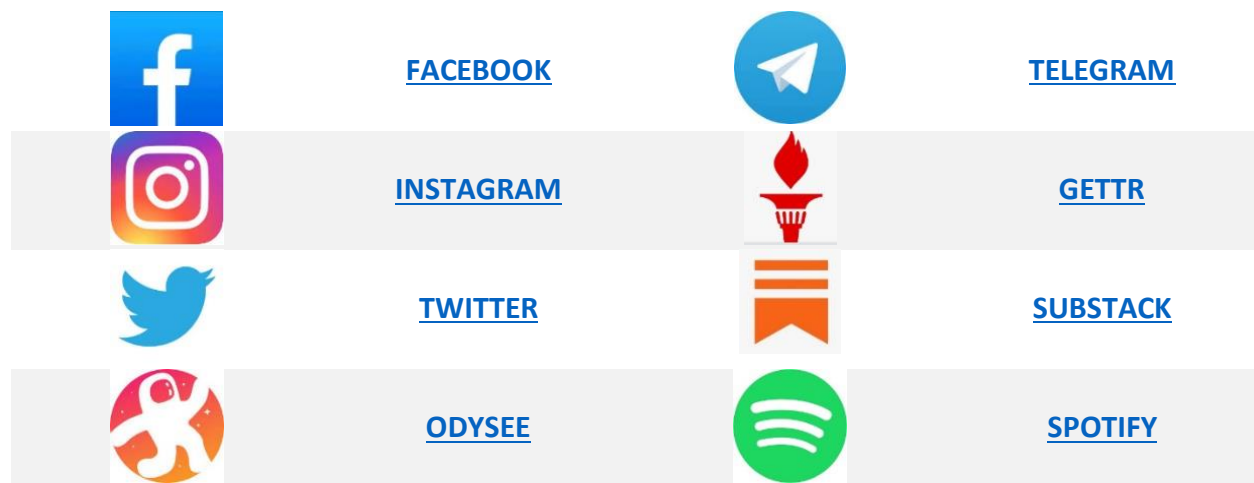
NOTA:

Esta es la traducción al español del protocolo **I-PREVENT Lesión por Vacuna** de la FLCCC. Los protocolos se actualizan con frecuencia dada la nueva información derivada de las últimas publicaciones de estudios científicos y la experiencia clínica de los médicos tratantes. La creación de traducciones de estos protocolos puede llevar tiempo, así que por favor asegúrese de consultar las versiones en inglés en [Treatment Protocols](#) para asegurarse de que está accediendo a la información más actualizada. Encontrará la fecha en que se actualizó el protocolo en la parte inferior del documento. Después de que se publique la versión en inglés días después encontrará la versión actualizada en español en [Traducciones de Nuestros Protocolos en Español](#), con la misma fecha al pie del documento.

Tenga en cuenta nuestro descargo de responsabilidad completo en: www.flccc.net/disclaimer

Síguenos

Por nuestras redes sociales



Y regístrese para recibir actualizaciones (en inglés) por correo electrónico

www.flccc.net/contact

Apoya a la FLCCC

La Alianza FLCCC es una organización sin fines de lucro 501c3. Estamos 100% financiados por donantes. Sus donaciones apoyan directamente los esfuerzos de investigación, educación, traducción, defensa y divulgación de la Alianza FLCCC. Por favor visita www.flccc.net/donate

Descargo de responsabilidad

Este documento está destinado principalmente a ayudar a los profesionales de la salud a brindar la atención médica adecuada a los pacientes que han recibido una vacuna contra el COVID-19. Los pacientes siempre deben consultar a un proveedor de atención médica de confianza antes de embarcarse en cualquier tratamiento nuevo.

Hay datos muy limitados sobre las características clínicas, los mecanismos patogénicos y los hallazgos patológicos de los pacientes que han tenido complicaciones tardías relacionadas con la vacuna COVID-19. Además, no existe una guía publicada sobre cómo evitar estas complicaciones. Esta guía, por lo tanto, se basa en nuestra evaluación de los mecanismos patogénicos probables que subyacen a estas complicaciones tardías (enfermedad relacionada con la proteína espiga) y los datos limitados de autopsia disponibles.

Eventos cardiovasculares y cáncer posvacunación

La gran mayoría de los eventos adversos graves posteriores a la vacunación ocurren en las dos semanas inmediatamente posteriores a una dosis de la vacuna. Por lo tanto, habíamos sugerido previamente que los pacientes que no habían desarrollado ningún evento adverso después de 2 o 3 semanas después de la vacunación habían "evadido una bala proverbial" y no requerían intervenciones específicas para prevenir el daño de la vacuna.

Sin embargo, los datos en evolución sugieren que este enfoque puede no ser óptimo, por dos razones. En primer lugar, algunos pacientes que de otro modo no tuvieron eventos adversos por la vacuna parecen tener eventos cardíacos agudos tardíos (que a menudo conducen a la muerte súbita). Esto parece alcanzar su punto máximo entre 4 y 6 meses después de la vacuna, pero puede extenderse durante al menos un año. En segundo lugar, ha habido evidencia de una aparición de cánceres "rápidos" y reincidentes en los meses posteriores a la vacunación.

El enfoque para prevenir estos trastornos graves no está claro y los desarrolladores y fabricantes de estas "vacunas" obviamente no desarrollaron un "antídoto". Sin embargo, hemos desarrollado este documento para intentar limitar estas complicaciones y tranquilizar a quienes han sido vacunados.

Esencialmente, tanto las complicaciones cardíacas como las relacionadas con el cáncer están relacionadas con la persistencia de la proteína espiga. Por lo tanto, cualquier intervención que reduzca la persistencia y la "carga" de la proteína espiga probablemente sea beneficiosa.

Las complicaciones cardiovasculares tardías probablemente estén relacionadas con inflamación endotelial, daño endotelial, ruptura de placas ateromatosas y coagulación que conducen a eventos coronarios agudos. Además, se informó una vasculitis linfocítica con necrosis medial y disección de grandes vasos (aorta, arteria coronaria) en una serie de autopsias (no publicadas).

La causa del aumento del riesgo de cáncer es menos clara, sin embargo, la alteración inducida por la proteína espiga en la función de los genes supresores de tumores, la depresión inmunitaria, la función mitocondrial alterada y otras vías metabólicas pueden estar involucradas.

Enfoque de tratamiento potencial

El enfoque principal para prevenir las complicaciones tardías de la vacunación es mejorar la capacidad del cuerpo para eliminar la proteína espiga. Esto se logra mejor practicando ayuno intermitente/alimentación restringida en el tiempo y con un suplemento como el resveratrol, que activa la autofagia y fomenta la eliminación de la proteína de punta.

Además, la nattoquinasa, una enzima de origen natural, descompone la proteína espiga extracelular y es un potente agente fibrinolítico que descompone los coágulos sanguíneos.

Además, el tratamiento de la hiperinsulinemia probablemente limita tanto la inflamación endotelial como la carcinogénesis.

Hemos agregado otras intervenciones a este enfoque de tratamiento básico que probablemente tengan beneficios adicionales. Estos incluyen agentes antiplaquetarios y fibrinolíticos, que son fundamentales para la prevención de eventos cardiovasculares después de la vacunación; la farmacología, la dosificación y las precauciones de estos medicamentos se revisan al final de este documento.

Un enfoque teórico sugerido para limitar las complicaciones a largo plazo de la proteína espiga



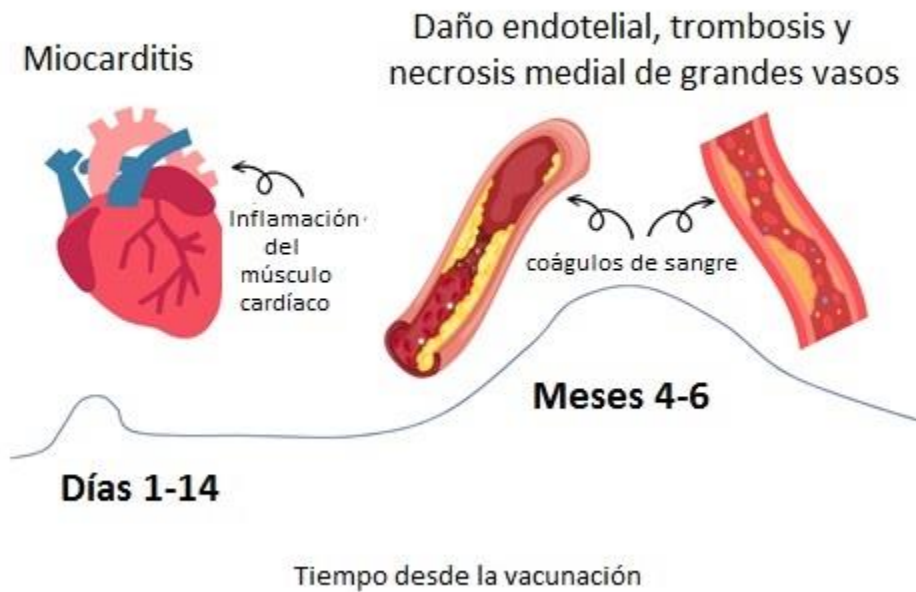
Fuente: Dr. Mobeen Syed

- **Ayuno intermitente/alimentación restringida en el tiempo** (activa la autofagia y la eliminación de la proteína de espiga). [1,2] Para obtener más detalles, [consulte I-RECOVER: Síndrome post-vacuna](#) y [una guía de la FLCCC para el ayuno intermitente](#). El ayuno debe combinarse con una dieta baja en carbohidratos, alta en grasas (dieta cetogénica), baja en aceites vegetales Omega-6 (mejora la resistencia a la insulina).
- **Natoquinasa**; 100-200 mg dos veces al día.
- **Resveratrol**; 500 mg diarios. El resveratrol tiene propiedades cardioprotectoras, antiinflamatorias y anticoagulantes y aumenta la autofagia. [3-8] El resveratrol también se une a la proteína del pico, lo que probablemente promueve la eliminación del pico. Generalmente, la biodisponibilidad oral del resveratrol es pobre. [9] Sin embargo, una formulación biomejorada que contiene trans-resveratrol de la raíz japonesa Knotweed parece tener una biodisponibilidad mejorada.
- **Aspirina (ASA)**; 81 mg diarios (en aquellos con bajo riesgo de sangrado).
- **Magnesio**; 100-400 mg al día. Se sugiere una dosis inicial de 100 a 200 mg al día, aumentando la dosis según la tolerancia hasta 300 mg (mujeres) a 400 mg (hombres) al día. Generalmente, las sales orgánicas de Mg tienen una mayor solubilidad que las sales inorgánicas y presentan una mayor biodisponibilidad. [10] El malato de magnesio, el taurato, el glicinato y el L-treonato tienen una buena biodisponibilidad. La deficiencia de magnesio se asocia con arritmia cardíaca grave y mortalidad cardiovascular por todas las causas. [11,12]
- **Ácidos grasos omega-3**; 2-4 gr diarios. Los ácidos grasos omega-3 tienen propiedades antiinflamatorias y se ha demostrado que mejoran la función endotelial y reducen los eventos cardiovasculares. [13-15]
- **Coenzima Q10 (CoQ10)**; 200-400 mg/día. CoQ10 tiene efectos antioxidantes, antiinflamatorios y cardioprotectores. [16-21]
- **Melatonina**; 3-10 mg por la noche (liberación lenta/liberación prolongada). La melatonina tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes y es un potente regulador de la función mitocondrial con efectos cardioprotectores comprobados. [22-27]
- **Bromelina**; 500 mg dos veces al día +/- **N-acetilcisteína (NAC)**; 600 mg dos veces al día. Los estudios in vitro han demostrado que la bromelina escinde la proteína espiga. [28, 29] Este efecto parece mejorar con la adición de NAC. [30]
- **Berberina**; 500-600 mg dos veces al día. La berberina tiene propiedades anticancerígenas, antidiabéticas, antioxidantes y cardioprotectoras. [31-33] Evitar en

pacientes que toman ciclosporina y durante el embarazo y la lactancia. Para obtener más información, consulte [I-CARE: Tratamiento de resistencia a la insulina](#).

Figura 1. Evolución temporal de la muerte súbita tras la vacunación

Evolución temporal revisada de las muertes por vacunas



Agentes antiplaquetarios y fibrinolíticos

Los anticoagulantes, los fármacos antiplaquetarios y los agentes fibrinolíticos son fundamentales para la prevención de eventos cardiovasculares posteriores a la vacunación. La farmacología de estos agentes se revisa brevemente a continuación. El mayor riesgo con el uso de anticoagulantes, fármacos antiplaquetarios y fibrinolíticos es el sangrado clínicamente significativo. Varios factores aumentan el riesgo de hemorragia; [34-36] estos incluyen la edad (> 65 años; la edad avanzada es un factor de riesgo importante de hemorragia), hipertensión, insuficiencia renal, diabetes, accidente cerebrovascular previo, hemorragia previa y sexo masculino. Además, el riesgo de hemorragia aumenta exponencialmente a medida que aumenta el número de fármacos anticoagulantes/antiplaquetarios. [35,37] Estos factores de riesgo deben evaluarse antes de embarcarse en cualquier medicamento "anticoagulante".

Fármacos antiplaquetarios:

Aspirina (ASA): ASA produce un efecto antiplaquetario clínicamente relevante al acetilar irreversiblemente el sitio activo de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), que se requiere para la producción de

tromboxano A2, un poderoso promotor de la agregación plaquetaria. Estos efectos se logran con dosis diarias de 75 mg (y superiores). El principal efecto adverso es el sangrado. El sangrado ocurre más comúnmente en el tracto gastrointestinal y rara vez es fatal. El sangrado también ocurre en otros sitios, siendo el sangrado intracraneal el más raro (aproximadamente 4 por 10,000) pero el más grave (con una tasa de letalidad del 50%).

Clopidogrel (Plavix): Clopidogrel requiere biotransformación in vivo a un metabolito tiol activo. El metabolito activo bloquea irreversiblemente los receptores de ADP en la superficie de las plaquetas, lo que evita la activación del complejo receptor GPIIb/IIIa, lo que reduce la agregación plaquetaria. Al igual que el AAS, las plaquetas bloqueadas por clopidogrel se ven afectadas por el resto de su vida útil (~7 a 10 días). La dosis habitual es de 75 mg al día.

Agentes fibrinolíticos orales:

Natoquinasa: Natoquinasa (NK) es una serina proteasa purificada y extraída del natto, un alimento tradicional japonés (similar al queso) producido a partir de la fermentación de la soja con la bacteria *Bacillus subtilis*. [38-40] Estudios recientes demostraron que un alto consumo de natto se relacionó con una disminución del riesgo de mortalidad total por enfermedad cardiovascular y, en particular, con una disminución del riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica. [41]

La natoquinasa tiene una potente actividad fibrinolítica, antitrombótica y antiplaquetaria. [38,39,42-45] NK degrada la fibrina directamente y también aumenta la liberación de tPA con un aumento posterior en la formación de plasmina. [46] Además, NK mejora la fibrinólisis a través de la escisión y la inactivación de PAI-1. [40,45]

En un estudio que comparó los efectos antiplaquetarios de NK y aspirina, se demostró que NK muestra excelentes actividades antitrombóticas y de agregación plaquetaria in vitro e in vivo, inhibiendo la formación de tromboxano B2 a partir de plaquetas activadas por colágeno. [47] Además, en estudios con animales y humanos, la NK también tiene acciones antihipertensivas, antiateroscleróticas, reductoras de lípidos y neuroprotectoras. [39,45,48]

De particular relevancia para los pacientes con coagulación relacionada con espigas, la natoquinasa causa la escisión proteolítica tanto de la proteína espiga como de las proteínas amiloides. [49,50] En un estudio aleatorizado, la NK demostró ser más eficaz que las estatinas (simvastatina) para reducir la aterosclerosis de la arteria carótida. . [51]

Chen et al demostraron que dosis altas de NK (10.800 Unidades Fibrinolíticas [FU]/día; ~ 500 mg/día) redujeron el grosor de la íntima-media de la arteria carótida y el tamaño de la placa carotídea. [52] Los autores informaron un efecto sinérgico entre NK y aspirina/ASA. Los estudios indican que una administración oral de NK puede ser absorbida por el tracto intestinal. [48,53] La NK, a diferencia de la mayoría de las proteínas, es más resistente a los fluidos gástricos altamente ácidos del estómago y puede absorberse en las últimas secciones del tubo digestivo.

La dosis óptima de natoquinasa no está clara, sin embargo, se ha sugerido una dosis de 100-200 mg (2000-4000 FU/día) dos veces al día.

Precauciones y contraindicaciones: Si bien la NK parece tener un excelente perfil de seguridad, [52,54] rara vez se ha notificado hemorragia en pacientes con factores de riesgo de hemorragia (edad avanzada, insuficiencia renal, hipertensión, ASA concomitante, etc.). [55,56] Las altas concentraciones de vitamina K2 en el natto pueden reducir la relación normalizada internacional (INR) cuando se administran junto con warfarina; esto también puede ocurrir con suplementos de nattoquinasa si la vitamina K2 no se elimina durante el proceso de producción. Falta información sobre la seguridad y la eficacia en el embarazo y la lactancia.

Lumbroquinasa: La lumbroquinasa se deriva de un grupo de enzimas extraídas de las lombrices de tierra. Las enzimas provienen principalmente de la lombriz de tierra *Lumbricus rubellus*. La lumbroquinasa tiene propiedades farmacodinámicas muy similares a las de la nattoquinasa, es decir, descompone directamente los coágulos de fibrina, inhibe la actividad de PAI-1, mejora la actividad de t-PA, tiene actividad antiplaquetaria y escinde proteolíticamente el amiloide. [57-59]

La dosis recomendada es de 300.000 a 600.000 UI/día (20-40 mg).

La lumbroquinasa se ha utilizado ampliamente en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo en China; sin embargo, debido a la falta de estudios rigurosamente diseñados, la seguridad y la eficacia de la lumbroquinasa aún se desconocen en gran medida. [60]

Dado que la farmacología, la eficacia clínica y la seguridad de la nattoquinasa se evaluaron en varios estudios experimentales y clínicos, se prefiere este agente a la lumbroquinasa.

Referencias

1. Hannan A, Rahman A, Rahman S et al. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: Crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunology Letters* 2020; 226:38-45.
2. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med* 2019; 381:2541-51.
3. Gligorijevic N, Stanic-Vucinic D, Radomirovic M et al. Role of resveratrol in prevention and control of cardiovascular disorders and cardiovascular complications related to COVID-19 disease: Mode of action and approaches explored to increase its bioavailability. *Molecules* 2021; 26:2834.
4. de Sa Coutinho D, Pacheco MT, Frozza RL et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol: Mechanistic insights. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19:1812.
5. Park D, Jeong H, Lee MN et al. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Scientific Reports* 2016; 6:21772.
6. Menezes-Rodrigues FS, Errante PR, Araujo EA et al. Cardioprotection stimulated by resveratrol and grape products prevents lethal cardiac arrhythmias in an animal model of ischemia and reperfusion. *Acta Cirurgica Brasileira* 2021; 36:e360306.
7. Kaur A, Tiwari R, Tiwari G et al. Resveratrol: A vital therapeutic agent with multiple health benefits. *Drug Res* 2022; 72:5-17.
8. Cheng CK, Luo JY, Lau CW et al. Pharmacological basis and new insights of resveratrol action in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2020; 177:1258-77.
9. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann New York Acad Sci* 2011; 1215:9-15.
10. Rylander R. Bioavailability of magnesium salts - A review. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences* 2014; 4:57-59.
11. Liu M, Dudley SC. Magnesium, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease. *Antioxidants* 2020; 9:907.
12. Chrysant SG, Chrysant GS. Association of hypomagnesemia with cardiovascular diseases and hypertension. *International Journal of Cardiology Hypertension* 2019; 1:100005.
13. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e013543.
14. Wang Q, Liang X, Wang L et al. Effect of omega-3 fatty acid supplementaion on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221:536-43.
15. Zehr KR, Walker MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial funcion in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2018; 134:131-40.
16. Yang YK. Coenzyme Q10 treatment of cardiovascular disorders of ageing including heart failure, hypertension and endothelial dysfunction. *Clinica Chimica Acta* 2015; 450:83-89.
17. Yuan S, Schmidt HM, Wood KC et al. CoenzymeQ in cellular redox regulaion and clinical heart failure. *Free Radical Biology and Medicine* 2021; 167:321-34.

18. Yin YJ, Zeng SL, Li YW et al. The effect of coenzyme Q10 plus trimetazidine on acute viral myocarditis treatment. *Am J Transl Res* 2021; 13:13854-61.
19. Gutierrez-Mariscal FM, de al Cruz-Ares S, Torres-Pena JD et al. Coenzyme Q10 and cardiovascular diseases. *Antioxidants* 2021; 10:906.
20. Kishimoto C, Tomioka N, Nakayama Y et al. Anti-oxidant effects of Coenzyme Q10 on experimental viral myocarditis in mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42:588-92.
21. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM et al. Coenzyme Q10. An independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1435-41.
22. Molina-Carballo A, Palacios-Lopez R, Jerez-Calero A et al. Protective effect of melatonin administration against SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Current Issues in Molecular Biology* 2022; 44:31-45.
23. Hasan ZT, AlAtrakji MQ, Mehuaiden AK. The effect of melatonin on thrombosis, sepsis and mortality rate in COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2022; 114:79-84.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzales P, Baez-Ferrer N et al. Melatonin and cardioprotection in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:635083.
28. Reid PM, Borgstahl GE, Radhakrishnan P. Bromelain inhibits SARS-CoV-2 infection via targeting ACE-2, RMPRSS@, and spike protein. *Clin Transl Med* 2021; 11:e281.
29. Tallei TE, Yelnetty A, Idroes R et al. An analysis based on molecular docking and molecular dynamics simulation study of Bromelain as anti-SARS-CoV-2 variants. *Front Pharmacol* 2021; 12:717757.
30. Akhter J, Queromes G, Pillai K et al. The combination of bromelain and acetylcysteine (BromAc) synergistically inactivates SARS-CoV-2. *Viruses* 2021; 13:425.
31. Caliceti C, Franco P, Spinozzi S et al. Berberine: New insights from pharmacological aspects to clinical evidences in the management of metabolic disorders. *Current Medicinal Chemistry* 2016; 23:1460-1476.
32. Zamani M, Zarei M, Nikbaf-Shandiz M et al. The effects of berberine supplementation on cardiovascular risk factors in adults: A systematic review and dose response meta-analysis. *Frontiers in Nutrition* 2022; 9:1013055.
33. Wang Y, Liu Y, Du X et al. The anti-cancer mechanisms of berberine: A review. *Cancer Management and Research* 2020; 12:695-702.
34. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011; 139:69-79.

35. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093-100.
36. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB et al. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164:826-35.
37. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127:634-40.
38. Sumi H, Hamada H, Tsushima H et al. A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto; a typical and popular food in Japanese diet. *Experientia* 1987; 43:1110-1111.
39. Weng Y, Yao J, Sparks S et al. Nattokinase: An oral antitrombotic agent for the prevention of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci* 2017; 18:523.
40. Dabbagh F, Negahdaripour M, Berenjia A et al. Nattokinase: production and application. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2014; 98:9199-206.
41. Nagata C, Wada K, Tamura T et al. Dietary soy and natto intake and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: the Takayama study. *Am J Clin Nutr* 2017; 105:426-631.
42. Sumi H, Hamada H, Nakanishi K et al. Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase. *Acta Haematol* 1990; 84:139-43.
43. Hsia CH, Shen MC, Lin JS et al. Nattokinase decreases plasma levels of fibrinogen, factor VII, and factor VIII in human subjects. *Nutrition Research* 2009; 29:190-196.
44. Kurosawa Y, Nirengi S, Homma T et al. A single-dose of oral nattokinase potentiates thrombolysis and anti-coagulation profiles. *Scientific Reports* 2015; 5:11601.
45. Chen H, McGowan EM, Ren N et al. Nattokinase: A promising alternative in prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Biomarker Insights* 2018; 13:1-8.
46. Yatagai C, Maruyama M, Kawahara T et al. Nattokinase-promoted tissue plasminogen activator release from human cells. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2009; 36:227-32.
47. Jang JY, Kim TS, Cai J et al. Nattokinase improves blood flow by inhibiting platelet aggregation and thrombus formation. *Lab Anim Res* 2013; 29:221-25.
48. Fujita M, Ohnishi K, Takaoka S et al. Antihypertensive effects of continuous oral administration of nattokinase and its fragment in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 2011; 34:1696-701.
49. Tanikawa T, Kiba Y, Yu J et al. Degradative effect of Nattokinase on spike protein of SARS-CoV-2. *Molecules* 2022; 27:5405.
50. Oba M, Rongduo W, Saito A et al. Natto extract, a Japanese fermented soybean food, directly inhibits viral infections including SARS-CoV-2 in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2021; 570:21-25.
51. Ren NN, Chen HJ, Li Y et al. A clinical study on the effect of nattokinase on carotid artery atherosclerosis and hyperlipidemia [Chinese, Abstract in English]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017; 97:2038-42.

52. Chen H, Chen J, Zhang F et al. Effective management of atherosclerosis progress and hyperlipidemia with nattokinase: A clinical study with 1,1062 participants. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:964977.
53. Fujita M, Hong K, Ito Y et al. Transport of nattokinase across the rat intestinal tract. *Biol Pharm Bull* 1995; 18:1194-96.
54. Gallelli G, Di Mizio G, Palleria C et al. Data recorded in real life support the safety of Nattokinase in patients with vascular diseases. *Nutrients* 2021; 13:2031.
55. Ramachandran L, Aqeel A, Jafri A et al. Nattokinase-associated hemoperitoneum in an elderly woman. *Cureus* 2022; 13:-e20074.
56. Chnag YY, Liu JS, Lai SL et al. Cerebellar hemorrhage provoked by combinaed use of nattokinase and aspirin in a patient with cerebral microbleeds. *Inter Med* 2008; 47:467-69.
57. Metkar SK, Girigoswami A, Vijayashree R et al. Attenuation of subcutaneous insulin induced amyloid mass in vivo using lumbrokinase and serratiopeptidase. *International Journal of Biological Macromolecules* 2020; 163:128-34.
58. Metkar SK, Girigoswami A, Murugesan R et al. Lumbrokinase for degradation and reduction of amyloid fibriles associated with amyloidosis. *Journal of Applied Biomedicine* 2017; 15:96-104.
59. Metkar SK, Girigoswami A, Bondage DD et al. The potential of lumbrokinase and serratiopeptidase for the degradation of AB 1-42 peptide - an invitro and insilico approach. *International Journal of Neuroscience* 2022.
60. Chen Y, Liu Y, Zhang J et al. Efficacy and safety of lumbrokinase plus aspirin versus aspirin alone for acute ischemic stroke (LUCENT): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2022; 23:285.