

## I-RECOVER | بروتوكول الإدارة لمتلازمة كوفيد-19 المدى الطويل (LHCS)

النهج الموضح أدناه هو بروتوكول إجماع يستند إلى تعاون بقيادة دكتور موبين سيد ("دكتور بين")، ودكتور رام يوجيندرا، ودكتور بروس باترسون، ودكتور تينا بيرز، وتحالف FLCCC. نظرًا للافتقار إلى تجارب العلاج السريري لمتلازمة كوفيد-19 المدى الطويل، تستند هذه التوصيات إلى الآليات الفيزيولوجية المرضية لكوفيد-19 وأمراض ما بعد الفيروس جنبًا إلى جنب مع تجربتنا الجماعية في مراقبة الاستجابات السريرية العميقة والمستمرة التي تحققت مع أساليب العلاج أدناه.

تم استخدام هذا البروتوكول أيضًا في علاج متلازمات التهابات ما بعد اللقاح بنجاح مماثل. كما هو الحال مع جميع بروتوكولات FLCCC Alliance، ستطور المكونات والجرعات والمُدّد مع تراكم المزيد من البيانات السريرية. للحصول على أحدث المعلومات حول العلاجات الاختيارية، اذهب إلى: [flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19](http://flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19) (انظر قسم LHCS)

في حالة ظهور ضيق في التنفس أو انخفاض مستويات الأكسجين:

### التقييم الرئوي

ارجع إلى أخصائي الرئة إذا كان ذلك متاحًا، وإلا قم بإجراء تصوير الصدر (يفضل الأشعة المقطعية) لتقييم التهاب الرئة (OP).  
التأني، OP إذا كانت النتائج متوافقة مع فائدة العلاج بالكورتيكوستيروئيد على النحو التالي أدناه. قد يحتاج إلى تكرار أو إطالة مسار العلاج إذا استمرت الأعراض أو احتياج الأكسجين

OP التهاب الرئة المؤسس

في حالة ظهور أعراض عصبية، مثل ضعف التركيز والتسيان واضطراب المزاج:

### فلوفوكسامين

50 مجم - مرتين يوميًا لمدة 15 يومًا.  
قلل الجرعة أو توقف إذا ظهرت آثار جانبية. أظهرت جرعات منخفضة تصل إلى 9 مجم مرتين يوميًا فعاليتها.  
راقب عن كثب لأن بعض المرضى قد يستجيبون بشكل ضعيف. يمكن أن يعاني بعض الأفراد من القلق الحاد. راقب وعالج بعناية لمنع التصعيد النادر للسلوك الانتحاري أو العنيف.

العلاج الأولي لمتلازمة كوفيد-19 المدى الطويل:

### إيفر مكتين

جرعة 0.2-0.4 مجم/كجم - مرة واحدة يوميًا مع الوجبات \* لمدة 3-5 أيام (هناك حاجة أحيانًا لجرعات أعلى في حالة فقدان حاسة الشم)  
\* تناول على معدة فارغة في حالة الغثيان/الإسهال/فقدان الشهية.  
بعد 3-5 أيام، غير إلى مرة أو مرتين أسبوعيًا حسب وقت تكرار/استمرار الأعراض.  
توقف بعد 2-4 أسابيع إذا حُلّت جميع الأعراض ولم تتكرر.  
موانع الاستعمال النسبية:  
- يحتاج المرضى الذين يتناولون وارفارين إلى مراقبة دقيقة وتعديل الجرعة.  
- تحتاج النساء الحوامل أو المرضعات إلى مزيد من التقييم المتعمق للمخاطر/الفوائد.

إذا استمرت الأعراض دون حل أو تكررت بعد أنظمة الإيفر مكتين والكورتيكوستيروئيد:

### علاج تنشيط الخلايا البدينة المشتبه بها

اختر مضادات الهيستامين من النوع الأول والنوع الثاني مع مثبت الخلايا البدينة - على سبيل المثال، لوراتادين وفاموتيدين وروباتادين. قم بتغيير الأدوية إذا كانت الاستجابة ضعيفة. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على جرعات من العديد من الأدوية التالية أدناه مرة واحدة يوميًا ولكن يمكن استخدامها حتى ثلاث مرات يوميًا بحذر ومراقبة دقيقة في حالة ضعف الاستجابة أو حدوث آثار جانبية.

#### علاج الخط الأول

- نظام غذائي منخفض الهيستامين
- مضادات الهيستامين النوع الأول: لوراتادين 10 مجم أو سيتيريزين 10 مجم أو فيكسوفينادين 180 مجم - ثلاث مرات يوميًا حسب التحمل.
- مضادات الهيستامين النوع الثاني: فاموتيدين 20 مجم أو نيزاتيدين 150 مجم - مرتين يوميًا حسب التحمل.
- مثبتات الخلايا البدينة:
- روباتادين 10 مجم - مرة واحدة يوميًا، أو كيتوتيفين 1 مجم - مرة واحدة يوميًا ليلاً (تزيد حسب التحمل).
- قد تضيق: كروموجلبيكات الصوديوم 200 مجم - ثلاث مرات يوميًا (تزداد ببطء) أو كيرسيبين 500 مجم - ثلاث مرات يوميًا.

#### علاج الخط الثاني

- مونتيلوكاست 10 مجم (اختر من الاكتئاب لدى البعض) - مرة واحدة يوميًا.
- جرعة منخفضة من النالتريكسون (LDN) - ابدأ بـ 0.5 مجم يوميًا، ويزداد بمقدار 0.5 مجم أسبوعيًا حتى 4.5 مجم يوميًا. تجنب إذا كنت على المواد الأفيونية.
- ديازيبام 0.5 - 1 مجم مرتين يوميًا.
- مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs).

إذا لم تحل جميع الأعراض بالإيفر مكتين:

### العلاج بالكورتيكوستيروئيد

جرعة متناقصة من بريدنيزون على النحو التالي:

- 0.5 مجم/كجم يوميًا لمدة 5 أيام
- 0.25 مجم/كجم يوميًا لمدة 5 أيام
- 0.12 مجم/كجم يوميًا لمدة 5 أيام

تناوله في الصباح لتقليل تأثيره على النوم.

قد تشمل الآثار الجانبية: زيادة الشهية، تغيرات المزاج، أرق، ارتفاع جلوكوز الدم، عسر الهضم، المتعمق للمخاطر/الفوائد.

مجم/كجم - جرعة بالمجم لكل كجم من وزن الجسم

للاستخدام في جميع المرضى:

### علاج إعادة استقطاب البلاعم /الوحدات

- فيتامين سي — 500 مجم مرتين يوميًا
- أحماض أوميغا 3 الدهنية — 4 جم/يوميًا (فاسيبا، لوفازا، أو DHA/EPA)
- أثورفاستاتين — 40 مجم يوميًا
- ميلاتونين — 2-10 مجم ليلاً، تبدأ بجرعة منخفضة، وتزداد حسب التحمل في غياب اضطراب النوم.

#### مكمل إضافي

- فيتامين د 3 — 2000-4000 وحدة دولية يوميًا

DHA حمض دوكوساهيكسانويك  
EPA حمض إيكوسابنتانويك

## I-RECOVER | بروتوكول الإدارة لمتلازمة كوفيد-19 المدى الطويل (LHCS)

### متلازمة كوفيد-19 المدى الطويل (أيضاً "متلازمة ما بعد كوفيد-19")

مقتبس من "دليل إدارة كوفيد-19" لدكتور بول ماريك / تحالف FLCCC  
flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

ر من الإصابة تغيرات هيكلية دقيقة في 55% من المرضى. [415] بالإضافة إلى ذلك، قد تكون سمات اعتلال الدماغ مرتبطة بالتهاب الدماغ والأجسام المضادة للدماغ ذاتية التفاعل [416] بالإضافة إلى تضيق الأوعية الدماغية الحاد. [417] تعبر الأوعية الدقيقة في الدماغ مستقبلاً ACE-2 وقد ترتبط -SARS-CoV-2 الفيروناات الكاذبة" ببطانة الأوعية الدموية الدقيقة مسببة التهاب الأوعية الدقيقة ا لدماغي والتخثر. [418].

4. كشف متلازمة تنشيط الخلايا البدينة (MCAS)، أو إثارة متلازمة تنشيط الخلايا البدينة. توجد الخلايا البدينة في الدماغ، لا سيما في ال بارزة الناصفة لمنطقة ما تحت المهاد، حيث توجد محيطية بالأوعية بالقرب من النهايات العصبية الإيجابية للهرمون المطلق للورتيكوتر وفين. [419] بعد التحفيز، تفرز الخلايا البدينة وسطاء مسببات الالتهاب مثل الهيستامين والثريناز والكيوكينات والسيوكينات التي قد تؤدي إلى التهاب وعائي عصبي. [419] قد يكون سبب "تشوش الدم اغ" والضعف الإدراكي والتعب العام المبلغ عنهم في كوفيد-19 الطويل هو الالتهاب الوعائي العصبي المرتبط بالخلايا البدينة.

يمكن تصنيف الأعراض والعلامات السريرية في المجموعات التالية. سبب تنظيم المجموعات هذا هو السماح بالعلاج الموجه المحدد للأعضاء/علاج الفردي.

1. الجهاز التنفسي: ضيق في التنفس، احتقان، سعال مستمر، إلخ.
2. عصبياً/نفسياً: تشوش الدماغ، توعك، تعب، صداع، صداع نصفي، اكتئاب، عدم القدرة على التركيز، تغير الإدراك، أرق، دوار، نوبات هلع، طنين، فقدان الشم، روائح وهمية، إلخ.
3. الجهاز العضلي الهيكلي: ألم عضلي، إرهاق، ضعف، آلام في المفاصل، عدم القدرة على ممارسة الرياضة، توعك ما بعد الإجهاد، عدم القدرة على أداء الأنشطة العادية للحياة اليومية (ADL's).
4. القلب والأوعية الدموية: خفقان، عدم انتظام ضربات القلب، متلازمة شبيهة بالرينود، انخفاض ضغط الدم، وعدم انتظام دقات القلب عند المجهود.
5. اللاإرادي: متلازمة تسرع القلب الموضعي (POTS)، تعرق غير طبيعي.
6. اضطراب الجهاز الهضمي: فقدان الشهية، إسهال، انتفاخ، قيء، غثاء، إلخ.
7. الجلدية: حكة، طفح جلدي، كتوبيئة الجلد.
8. الأغشية المخاطية: سيلان الأنف، عطس، حرقان وحكة في العيون.

تتميز متلازمة كوفيد-19 المدى الطويل (LHCS) بالتوَعك لفترات طويلة، وصداع، وتعب عام، وصعوبات النوم، وفقدان الشعر، واضطراب الشم، ونقص الشهية، وألم المفاصل، وضيق التنفس، وألم الصدر، والخلل الإدراكي [411-400] ما يصل إلى 80% من المرضى يعانون من المراض لفترة طويلة بعد كوفيد-19. متلازمة LHCS لا تُرى فقط بعد عدوى كوفيد-19 ولكن يتم ملاحظتها في بعض الأشخاص الذين تلقوا اللقاحات (على الأرجح بسبب تنشيط الخلايا الأحادية بواسطة بروتين الشوكية من اللقاح). قد تستمر متلازمة LHCS لأشهر بعد العدوى الحادة وقد أبلغ ما يقرب من نصف المرضى عن انخفاض جودة الحياة. قد يعاني المرضى من أعراض عصبية نفسية طويلة الأمد، بما في ذلك مجالات متعددة من الإدراك. [409،412] من السمات المحيرة لمتلازمة LHCS أنه لا يمكن توقعها من خلال شدة المرض الأولية؛ غالباً ما يؤثر ما بعد كوفيد-19 على الحالات الخفيفة إلى المتوسطة وعلى البالغين الأصغر سناً الذين لا يحتاجون إلى دعم تنفسي أو عناية مركزة. [411] مجموعة أعراض متلازمة LHCS في معظم الحالات تشبه إلى حد بعيد متلازمة الاستجابة الالتهابية المزمنة (CIRS) / التهاب الدماغ والنخاع المؤلم للصل / متلازمة التعب المزمن. [411] من العوامل المهمة التي تميز عن CIRS ملاحظة أن متلازمة LHCS تواصل التحسن من نفسها وإن كان ببطء في معظم الحالات. ملاحظة مهمة أخرى هي أن متلازمة LHCS تشمل عددًا أكبر من الشباب مقارنة بكوفيد-19 الشديد الذي يؤثر على كبار السن أو الأشخاص المصابين بأمراض مشتركة. علاوة على ذلك، لوحظ التشابه بين متلازمة تنشيط الخلايا البدينة و متلازمة LHCS، و يعتبر الكثيرون أن ما بعد كوفيد-19 هو أحد أشكال متلازمة تنشيط الخلايا البدينة. [413]

متلازمة LHCS غير متجانسة للغاية ويحتمل أنها تنتج عن مجموعة متنوعة من الآليات المسببة للأمراض. وعلاوة على ذلك، من المحتمل أن يؤدي العلاج المتأخر (بالإيفرمكتين) في مرحلة الأعراض المبكرة إلى حموله فيروسية عالية تزيد من مخاطر وشدة متلازمة LHCS. تم اقتراح النظريات التالية لشرح متلازمة LHCS: [411]

1. قد تكون الأعراض التنفسية المستمرة (SOB)، السعال، انخفاض تحمّل الجهد) مرتبطة بالالتهاب الرئوي المؤسس الذي لم يتم حله (تنشيط الخلايا البلعمية الرئوية).
2. متلازمة تنشيط الوحيدات. استمرار الحطام الفيروسي في الوحيدات ينتج في شكل استجابة مناعية مستمرة في محاولة من قبل الجهاز المناعي لإزالة البروتين/البروتينات السينة وشظايا الحمض النووي الربي الفيروسي.
3. قد تكون الأعراض العصبية مرتبطة بمرض تخثر الأوعية الدقيقة و/أو الأوعية الكبيرة والذي يبدو أنه شائع في مرض كوفيد-19 الشديد. [414] أظهرت التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ بعد 3 أشهر

## نهج العلاج

هر) مع ارتفاع السيروتوكينات المؤيدة والمضادة للالتهابات قد يساهم في L HCS. من المحتمل أن يكون هذا نتيجة لمتلازمة تنشيط الوحيدات وبالتالي لي يشار إلى علاج إعادة استقطاب الوحيدات. بالإضافة إلى ذلك، قد تسم ح لوحة السيروتوكين بالعلاج المضاد للالتهابات (مارافيروك في المرضى الذين لديهم مستويات عالية من CCR5). وتجدر الإشارة إلى أنه مثل أح ماض أو ميجا 3 الدهنية، فقد ثبت أن الكورتيكوستيرويدات تزيد من تعبير الدهون المؤيدة للحل بما في ذلك بروتيكتين D1 و ريسولفين D4. [42] 1] عدد غير معروف من المرضى الذين تعافوا من التهاب الرئة المؤس س لكوفيد-19 سيصابون بالتليف الرئوي مع تعقيد نشاط مرتبط به. يو ضح اختبار وظائف الرئة نمط نوع مفيد مع انخفاض الحجم المتبقي و D [406]. LCO. يجب إحالة هؤلاء المرضى إلى طبيب رئة ذو خبرة في التليف الرئوي. قد يكون للعلاج بمضادات التليف دور في هؤلاء المرض ي، [380-383] ولكن البيانات الإضافية مطلوبة قبل التوصية بهذا العل اج بشكل عام. كما نوقش أعلاه، قد يقلل مانع مستقبل السيروتونين سيبرو هيبتايد من خطر الإصابة بالتليف الرئوي. [256]

يجب أن يكون نهج العلاج فرديًا وفقًا لتجميع الأعراض والعلامات السريرية. ومع ذلك، بشكل عام، من المحتمل أن المرضى الذين تلقوا علاجًا غير كافٍ مضادًا للفيروسات (إيفرمكتين) خلال مرحلة الأعراض الحادة وعلاج عودة الاستقطاب غير الكافي بمضادات الالتهاب/البلمع (الكورتيكوستيرويدات، السنتاتين، أحماض أوميغا 3 الدهنية، فلوفاكسامين، إيفرمكتين، إلخ) أثناء المرحلة الحادة من كوفيد-19 من المرجح أن يطوروا متلازمة ما بعد كوفيد-19. في المرضى الذين يعانون من أعراض تنفسية مستمرة، يُقترح تصوير الصدر (ويفضل تصوير الصدر بالأشعة المقطعية). أولئك الذين يعانون من التهاب رئوي لم يتم حله (التهاب الرئة المؤسس) ينبغي علاجهم بدورة من الكورتيكوستيرويدات (بريدنيزون) ومتابعيتهم عن كثب. يجب قياس الـ CRP، وتقديم الستيرويدات القشرية الممتدة (معايرة لـ CRP) لهؤلاء المرضى. على غرار المرضى الذين تعافوا من الصدمة الإنتانية، [420] اضطراب مناعي طويل الأمد (عدة أش

## مراجع

- Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antisero-tonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. Bull Exp Biol Med 2012; 152:519-23.
- Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. Medical Hypotheses 2020; 144:11005.
- 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.
- 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.
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet Resp Med 2020; 8:807-15.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA 2020.
- Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. JAMA 2020.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ 2020.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. Ann Intern Med 2020.
- 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.
- Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. medRxiv 2020.
- Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet 2021.
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. JAMA Network Open 2021; 4:e210830.
- Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. JAMA Psychiatry 2021.
- Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. medRxiv 2021.
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature 2021.
- Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. medRxiv 2020.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. Crit Care 2018; 22:42.
- Andreacos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. Allergy 2020.
- 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.
- Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. J Clin Med 2020; 9:3246.
- Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. Biofactors 2020; 46:306-8.
- Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF-kB, inhibited by methoxyluteolin. Eur J Pharmacol 2019; 865:172760.
- 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.
- Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. J Pharmacol Exp Ther 2017; 361:462-71.
- Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. Mini Rev Med Chem 2020; 20:1475-88.

## إخلاء مسؤولية

يعتمد بروتوكول I-RECOVER على الخبرة السريرية فقط، وبالتالي فهو مخصص فقط للأغراض التعليمية لمقدمي الرعاية الصحية فيما يتعلق بأساليب العلاج التجريبي المحتمل أن يكون مفيدًا لمتلازمة كوفيد-19 المدى الطويل. لا تتجاهل أبدًا المشورة الطبية المتخصصة بسبب شيء قرأته على موقعنا وإصدارنا. لا يُقصد بهذا أن يكون بديلاً عن المشورة الطبية المتخصصة أو التشخيص أو العلاج فيما يتعلق بأي مريض. يتم تحديد العلاج للمريض الواحد من خلال العديد من العوامل، وبالتالي ينبغي أن يعتمد على حكم طبيبك أو مقدم الرعاية الصحية المؤهل. اطلب دائمًا مشورتهم بشأن أي أسئلة قد تكون لديك بخصوص حالتك الطبية أو صحتك.