

# I-RECOVER

1/3

## Protokół postępowania w zespole post-COVID-19 (LHCS, Long Haul COVID-19 Syndrome)

Podejście przedstawione poniżej jest konsensem wypracowanym przez zespół kierowany przez Dr Mobeen Syed („Dr Been”), Dr Ram Yogendra, Dr Bruce Patterson, Dr Tina Peers i FLCCC Alliance. Biorąc pod uwagę brak badań klinicznych nad leczeniem LHCS, niniejsze zalecenia bazują na mechanizmach patofizjologicznych COVID-19 i chorób po-wirusowych oraz na naszym wspólnym doświadczeniu w obserwowaniu głębokich i trwałych odpowiedzi klinicznych uzyskanych dzięki poniższym metodom leczenia.

Niniejszy protokół był również stosowany z podobnym powodzeniem w leczeniu **poszczeplennych zespołów zapalnych**. Podobnie jak w przypadku wszystkich protokołów FLCCC Alliance, składniki, dawki i czas podawania będą ewoluować w miarę gromadzenia danych klinicznych. Aby uzyskać najbardziej aktualne informacje na temat opcjonalnych metod leczenia, odwiedź stronę: [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) (patrz sekcja LHCS).

### Wstępna terapia LHCS (zespole post-COVID-19):

#### IWERMEKTyna

Dawka 0,2–0,4 mg/kg – raz dziennie z posiłkami\* przez 3–5 dni (wyższe dawki są czasami konieczne w przypadku anosmii)  
\* Przyjmować na pusty żołądek w przypadku wystąpienia nudności/biegunki/anoreksji.

Po 3–5 dniach zmienić dawkę na podawaną raz lub dwa razy w tygodniu, w zależności od czasu do nawrotu/utrzymywania się objawów.

Zaprzestać stosowania po 2–4 tygodniach, jeśli wszystkie objawy ustąpią i nie powrócą.

Względne przeciwwskazania:

- Pacjenci przyjmujący warfarynę wymagają ścisłego monitorowania i dostosowania dawki.
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią wymagają poszerzonej oceny ryzyka/korzyści.



Jeśli nie wszystkie objawy ustępują po podaniu iwermektyny:

#### KORTYKOSTERIODOTERAPIA

Zmniejszanie dawki **prednizonu** w następujący sposób:

1. 0,5 mg/kg dziennie przez 5 dni
2. 0,25 mg/kg dziennie przez 5 dni
3. 0,12 mg/kg dziennie przez 5 dni

Przyjmować rano, aby zmniejszyć wpływ na sen.

Działania niepożądane mogą obejmować:

Zwiększony apetyt, zmiany nastroju, bezsenność, podwyższone stężenie glukozy we krwi, niestrawność.

Do stosowania u wszystkich pacjentów:

#### TERAPIA REPOLARYZACJI MAKROFAGÓW/MONOCYTÓW

- Witamina C — 500 mg dwa razy dziennie
- Kwasy tłuszczowe omega-3 — 4g/dobę (Vascepa, Lovaza lub DHA-EPA)
- Atorwastatyna — 40 mg dziennie
- Melatonina — 2–10 mg na noc, zaczając od małej dawki, zwiększać w miarę tolerancji przy braku zaburzeń snu.

Dodatkowa suplementacja

- Witamina D3 — 2 000–4 000 j.m. dziennie

DHA kwas dokozaheksaenowy  
EPA kwas eikozapentaenowy

IU jednostki międzynarodowe  
mg/kg dawka w mg na kg masy ciała

W przypadku wystąpienia objawów neurologicznych, tj. słabej koncentracji, mgły mózgowej, zaburzeń nastroju:

#### FLUWOKSAMINA

50 mg – dwa razy na dobę przez 15 dni.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie. Wykazano skuteczność dawek tak małych, jak 9 mg dwa razy na dobę.

Należy ściśle monitorować leczenie, ponieważ niektórzy pacjenci mogą słabo na nie reagować. U nastolatków/młodych dorosłych może wystąpić ostry lęk; należy ich monitorować i leczyć, aby zapobiegać rzadkiej eskalacji do zachowań samobójczych lub agresywnych.

W przypadku wystąpienia duszności lub niskiego poziomu tlenu:

#### OCENA PŁUC

Skierować do specjalisty chorób płuc, jeśli jest dostępny, w przeciwnym razie wykonać obrazowanie klatki piersiowej (preferowane TK), aby ocenić, czy nie występuje wtórne organizujące się zapalenie płuc (OZP).

Jeśli wyniki są zgodne z wtórnym OZP, należy rozpocząć **kortykosteroidoterapię**, jak poniżej. Może zaistnieć potrzeba powtórzenia lub przedłużenia leczenia, jeśli objawy lub zapotrzebowanie na tlen utrzymują się.

TK tomografia komputerowa  
OZP organizujące się zapalenie płuc

Jeśli objawy nadal nie ustępują lub nawracają po zastosowaniu iwermektyny i kortykosteroidów:

#### LECZENIE W PRZYPADKU PODEJRZENIA AKTYWACJI KOMÓREK TUCZNYCH

Należy wybrać lek przeciwhistaminowy typu I i typu II wraz z lekiem stabilizującym komórki tuczne – na przykład Loratadynę, Famotidynę i Rupatadynę. Zmień leki, jeśli odpowiedź jest słaba. Zatwierdzone przez agencję FDA (Food and Drug Administration) dawki wielu z poniższych leków obejmują podawanie raz dziennie, ale można je stosować do trzech razy dziennie z zachowaniem ostrożności i ścisłego monitorowania w przypadku słabej odpowiedzi lub efektów ubocznych.

Terapia pierwszego rzutu

- Dieta o niskiej zawartości histaminy
- **Leki przeciwhistaminowe typu I:** Loratadyna 10 mg, lub Cetyryzyna 10 mg, lub Feksofenadyna 180 mg – trzy razy na dobę, zgodnie z tolerancją.
- **Leki przeciwhistaminowe typu II:** Famotydyna 20 mg, lub Nizatydyna 150 mg – dwa razy na dobę, zgodnie z tolerancją.
- **Stabilizatory komórek tucznych:**
  - Rupatadyna 10 mg – raz dziennie, lub Ketotifen 1 mg – raz dziennie na noc (zwiększać w miarę tolerancji).
  - Można dodać: Kromoglikan sodu 200 mg – trzy razy na dobę (zwiększać powoli), lub Kwercetyna 500 mg – trzy razy na dobę.

Terapia drugiego rzutu

- Montelukast 10 mg (uwaga na depresję u niektórych pacjentów) – raz dziennie.
- Naltrekson w małej dawce (LDN) – zacznij od 0,5 mg dziennie, zwiększając dawkę o 0,5 mg tygodniowo, aż do 4,5 mg dziennie. Unikać, jeśli pacjent przyjmuje opiaty.
- Diazepam 0,5–1 mg dwa razy dziennie.
- Leki z grupy SSRI.

# I-RECOVER

2/3

## Protokół postępowania w zespole post-COVID-19 (LHCS, Long Haul COVID-19 Syndrome)

### Zespół post-COVID-19 (także "Długi COVID-19")

Fragment z publikacji "Guide to the Management of COVID-19", Dr. Paul Marik, FLCCC Alliance  
flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

Długi COVID-19 (LHCS, Long Haul COVID-19 Syndrome) charakteryzuje się przedłużającym się złym samopoczuciem, bólami głowy, uogólnionym zmęczeniem, trudnościami w zasypianiu, wypadaniem włosów, zaburzeniami węchu, zmniejszonym apetytem, bólami stawów, dusznością, bólami w klatce piersiowej i zaburzeniami funkcji poznawczych [400-411]. Niemal 80% pacjentów doświadcza przedłużających się zaburzeń stanu zdrowia po przechorowaniu COVID-19. LHCS występuje nie tylko po zakażeniu COVID-19, ale obserwuje się go u niektórych zaszczepionych osób (prawdopodobnie z powodu aktywacji monocytów przez białko spike w szczepionce). LHCS może utrzymywać się przez wiele miesięcy po ostrym zakażeniu, a prawie połowa pacjentów zgłasza obniżenie jakości życia. Pacjenci mogą cierpieć z powodu przedłużających się objawów neuropsychologicznych, obejmujących wiele domen poznawczych [409, 412]. Niespotykaną cechą LHCS jest jego brak korelacji z ciężkością przebiegu choroby; zespół post-COVID-19 często dotyka przypadków łagodnych lub umiarkowanych i młodszych dorosłych, którzy nie wymagali wsparcia oddechowego lub intensywnej terapii [411]. Zespół objawów LHCS jest w większości przypadków bardzo podobny do zespołu przewlekłej odpowiedzi zapalnej (CIRS, Chronic Inflammatory Response Syndrome) / zespołu chronicznego zmęczenia ME/CFS [411]. Ważnym czynnikiem odróżniającym LHCS od CIRS jest obserwacja, że w większości przypadków stan LHCS poprawia się sam, aczkolwiek powoli. Innym ważnym spostrzeżeniem jest to, że LHCS obejmuje więcej młodych osób w porównaniu z ciężką postacią COVID-19 występującą u osób starszych lub pacjentów z chorobami współistniejącymi. Co więcej, zaobserwowano podobieństwo między zespołem aktywacji komórek tucznych a LHCS, a wielu badaczy uważa zespół post-COVID-19 za wariant zespołu aktywacji komórek tucznych [413].

Zespół LHCS jest wysoce heterogenny i prawdopodobnie wynika z różnych mechanizmów patogenetycznych. Ponadto, prawdopodobnie opóźnione leczenie (iwermektyną) we wczesnej fazie objawowej skutkuje wysoką wiremią, co zwiększa ryzyko i ciężkość LHCS. Postuluje się następujące teorie wyjaśniające LHCS [411]:

1. Utrzymujące się objawy ze strony układu oddechowego (duszność, kaszel, zmniejszona tolerancja wysiłku) mogą być związane z nierozwiązanym organizującym się zapaleniem płuc (aktywacja makrofagów płucnych).
2. Zespół aktywacji monocytów. Utrzymywanie się resztek wirusowych w monocytach powoduje ciągłą odpowiedź immunologiczną, która jest próbą usunięcia przez układ odpornościowy białek i fragmentów wirusowego RNA.
3. Objawy neurologiczne mogą być związane z mikro- i/lub makronaczyniową chorobą zakrzepową, która wydaje się być powszechna w ciężkiej postaci COVID-19 [414]. Rezonans magnetyczny mózgu wykonany 3 miesiące po zakażeniu wykazał zmiany mikrostrukturalne u 55% pacjentów [415]. Ponadto cechy encefalopatii mogą być związane z zapaleniem mózgu i autoreaktywnymi przeciwciałami mózgowymi [416], jak również z ciężkim zwężeniem naczyń mózgowych [417]. Mikrokrążenie mózgowe wykazuje ekspresję receptorów ACE-2, a «pseudowiriony» SARS-CoV-2 mogą wiązać się ze śródbłonkiem mikronaczyniowym, powodując zapalenie mikronaczyń mózgowych i tworzenie się skrzepów [418].

4. Ujawnienie lub wyzwolenie zespołu aktywacji komórek tucznych (MCAS, mast cell activation syndrome). Mastocyty są obecne w mózgu, zwłaszcza w zwoju przyśrodkowym podwzgórza, gdzie są zlokalizowane okołonaczyniowo w pobliżu zakończeń nerwowych dodatnich dla hormonu uwalniającego kortykotropinę [419]. Po stymulacji mastocyty uwalniają mediatory prozapalne, takie jak histamina, tryptaza, chemokiny i cytokiny, które mogą powodować zapalenie nerwonoaczyniowe [419]. Mgła mózgowa, zaburzenia funkcji poznawczych i ogólne zmęczenie zgłaszane w zespole długiego COVID-19 mogą być spowodowane zapaleniem nerwonoaczyniowym związanym z komórkami tucznymi.

Objawy kliniczne i symptomy mogą być pogrupowane w następujące klasy. Powodem tego grupowania jest umożliwienie zastosowania terapii celowanej/indywidualnej terapii specyficznej dla danego narządu.

1. Układ oddechowy: duszność, przekrwienie, uporczywy kaszel, itp.
2. Neurologiczne/psychiatryczne: mgła mózgowa, złe samopoczucie, zmęczenie, bóle głowy, migreny, depresja, niezdolność do skupienia się/koncentracji, zmienione zdolności poznawcze, bezsenność, zawroty głowy, ataki paniki, szum w uszach, anosmia, fantomowe zapachy, itp.
3. Mięśniowo-szkieletowe: bóle mięśni, zmęczenie, osłabienie, bóle stawów, niezdolność do wykonywania ćwiczeń, złe samopoczucie po wysiłku, niezdolność do wykonywania normalnych czynności życia codziennego.
4. Układ sercowo-naczyniowy: palpacje, arytmia, zespół Raynauda, niedociśnienie tętnicze i tachykardia przy wysiłku.
5. Autonomiczne: zespół tachykardii posturalnej (POTS, postural tachycardia syndrome), nieprawidłowa potliwość.
6. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: anoreksja, biegunka, wzdęcia, wymioty, nudności itp.
7. Dermatologiczne: świąd, wysypka, dermatografia
8. Błony śluzowe: ciekący nos, kichanie, pieczenie i swędzenie oczu.

### Podejście do leczenia

Podejście do leczenia powinno być zindywidualizowane w zależności od grupy objawów klinicznych. Uogólniając, istnieje prawdopodobieństwo, że u pacjentów, którzy otrzymali nieodpowiednie leczenie przeciwwirusowe (iwermektyna) podczas ostrej fazy objawowej i nieodpowiednią terapię przeciwzapalną/ repolaryzacji makrofagów (kortykosteroidy, statyny, kwasy tłuszczowe omega-3, fluwoksamina, iwermektyna, itp.), podczas ostrej fazy COVID-19, znacznie bardziej prawdopodobne jest wystąpienie zespołu post-COVID-19. U pacjentów z utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego sugeruje się wykonanie badań obrazowych klatki piersiowej (najlepiej badanie TK). Pacjenci z trwającym zapaleniem płuc (organizujące się zapalenie płuc) powinni być leczeni kortykosteroidami (prednizon) i ściśle obserwowani. Należy mierzyć u nich stężenie białka CRP i proponować im przedłużone leczenie kortykosteroidami (miareczkowanymi w zależności od CRP). Podobnie jak u pacjentów po przebytych wstrząsach septycznym [420] do LHCS może przyczyniać się

# I-RECOVER

3/3

## Protokół postępowania w zespole post-COVID-19 (LHCS, Long Haul COVID-19 Syndrome)

długotrwałe (wielomiesięczne) zaburzenie odporności z podwyższonym poziomem cytokin pro- i przeciwzapalnych. Jest to prawdopodobnie konsekwencja zespołu aktywacji monocytów i dlatego wskazana jest terapia ich repolaryzacji. Dodatkowo, profil cytokin może pozwolić na celowaną terapię przeciwzapalną (marawirok u pacjentów z wysokim poziomem CCR5). Należy zauważyć, że podobnie jak kwasy tłuszczowe omega-3, kortykosteroidy zwiększają ekspresję lipidów o działaniu wygaszającym reakcję zapalną, w tym protektyny D1 i rezolwiny D4 [421]. U nieznaney liczby pacjentów, którzy wyzdrowieli po spowodowanym przez COVID-19 orga-

nizującym się zapaleniu płuc, rozwija się zwłóknienie płuc z towarzyszącym ograniczeniem aktywności. Badanie czynności płuc wykazuje wzrost typu restrykcyjnego z obniżoną objętością resztkową i nieprawidłową dyfuzję gazów w płucach [406]. Takich pacjentów należy skierować do pulmonologa mającego doświadczenie w zwłóknieniu płuc. Terapia antyfibrotyczna może osiągnąć pozytywny efekt u tych chorych, [380-383], jednak konieczne są dodatkowe badania, zanim to leczenie będzie mogło być zalecane. Jak wspomniano powyżej, bloker receptorów serotoninowych – cyproheptadyna – może zmniejszać ryzyko zwłóknienia płuc [256].

### Referencje

- 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.
- Seifrad 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.
- Taqet 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.
- Andreaskos 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](http://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-κB, 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.

### Zastrzeżenie

Protokół I-RECOVER bazuje wyłącznie na doświadczeniu klinicznym i ma na celu wyłącznie edukację personelu medycznego w zakresie potencjalnie korzystnego empirycznego podejścia do leczenia zespołu post-COVID-19. Nigdy nie lekceważ profesjonalnej porady medycznej z powodu czegoś, co przeczytałeś na naszej stronie internetowej i w naszych publikacjach. Naszym zamiarem nie jest zastąpienie profesjonalnej porady medycznej, diagnozy lub leczenia w odniesieniu do jakiegokolwiek pacjenta. Leczenie poszczególnych pacjentów jest uzależnione od wielu czynników i dlatego należy polegać na ocenie lekarza lub wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia. W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących stanu zdrowia lub kondycji medycznej należy zawsze zasięgnąć ich porady.



Proszę regularnie sprawdzać aktualizacje naszych protokołów!

Nasze zalecenia dotyczące leków i ich dawkowania mogą być aktualizowane w miarę pojawiania się kolejnych badań naukowych.