

I-RECOVER

1/3

Protokol manažmentu syndrómu pretrvávajúcich symptómov ochorenia COVID-19 (Long Haul COVID-19 Syndrome, LHCS)

Nižšie uvedený prístup je konsenzuálny protokol založený na spolupráci, ktorú viedli dr. Mobeen Syed („dr. Been“), dr. Ram Yogendra, dr. Bruce Patterson, dr. Tina Peers a Aliancia FLCCC. Vzhľadom na nedostatok klinických štúdií týkajúcich sa liečby syndrómu dlhého ochorenia COVID-19 tieto odporúčania vychádzajú z patofyziologických mechanizmov ochorenia COVID-19 a postvírusových ochorení a tiež z našich spoločných skúseností, kedy sme pri použití nižšie uvedených liečebných postupov zaznamenali značné a trvalé klinické odpovede.

Tento protokol sa s podobným úspechom používa aj na liečbu postvaccinačných zápalových syndrómov. Ako v prípade všetkých protokolov Aliancia FLCCC sa budú zložky, dávky a trvanie vyvíjať podľa toho, ako sa bude zhromažďovať viac klinických údajov. Najaktuálnejšie informácie o voliteľných liečbach nájdete na stránke: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (pozri časť LHCS).

Počiatková liečba syndrómu pretrvávajúcich symptómov ochorenia COVID-19:

IVERMEKTÍN

Dávka 0,2–0,4 mg/kg – raz denne s jedlom* počas 3–5 dní (pri anosmii sú niekedy potrebné vyššie dávky)

* Ak je prítomná nauzea/hnačka/anorexia, užívať nalačno.

Po 3–5 dňoch zmeňte dávku na raz alebo dvakrát týždenne v závislosti od času do recidívy/perzistencie symptómov.

Ak všetky symptómy ustúpili a už sa nevrátili, liečbu po 2–4 týždňoch ukončíte.

Relatívne kontraindikácie:

- Pacienti liečení Warfarinom vyžadujú dôsledné monitorovanie a úpravu dávky.
- Pri tehotných a dojčiacich ženách je potrebné hĺbkové posúdenie prínosov a rizík.



Ak sú prítomné neurologické symptómy (napr. zhoršená koncentrácia, zábudlivosť, poruchy nálady):

FLUVOXAMÍN

50 mg – dvakrát denne počas 15 dní.

Ak sa rozvinú vedľajšie účinky, znížte dávku alebo ukončite liečbu. Účinnosť sa preukázala už pri dávkach 9 mg dvakrát denne.

Starostlivo monitorujte, pretože u niektorých pacientov môže byť odpoveď nedostatočná. U niektorých pacientov sa môže prejaviť akútna úzkosť. Starostlivo ich monitorujte a liečte, aby sa zabránilo zriedkavej eskalácii do samovraždneho alebo násilného správania.

Ak je prítomná dýchavičnosť alebo nízke hladiny kyslíka:

PLŮCNE VYŠETRENIE

Odošlite k pľúcnemu lekárovi (ak je k dispozícii), v opačnom prípade vykonajte zobrazovacie vyšetrenie pľúc (uprednostňuje sa CT vyšetrenie) na posúdenie sekundárnej organizujúcej pneumónie (OP).

V prípade nálezu, ktorý je konzistentný so sekundárnou OP, začnite **liečbu kortikosteroidmi** podľa opisu nižšie. Ak symptómy alebo potreby kyslíka pretrvávajú, môže byť potrebné zopakovať liečebný cyklus alebo liečebný cyklus predĺžiť.

CT vyšetrenie počítačovou tomografiou
OP organizujúca pneumónia

Ak sa všetky symptómy nevyriešia ivermektínom:

LIEČBA KORTIKOSTEROIDMI

Postupné znižovanie dávky **prednizónu**:

1. 0,5 mg/kg denne počas 5 dní
2. 0,25 mg/kg denne počas 5 dní
3. 0,12 mg/kg denne počas 5 dní

Užívať ráno, aby sa zmiernil vplyv na spánok.

Vedľajšie účinky môžu zahrňať: Zvýšená chuť do jedla, zmeny nálady, insomnia, zvýšená hladina glukózy v krvi, dyspepsia.

Na použitie u všetkých pacientov:

LIEČBA NA REPOLARIZÁCIU MAKROFÁGOV/MONOCYTOV

- Vitamín C — 500 mg dvakrát denne
- Omega-3 masné kyseliny – 4 mg denne (Vascepa, Lovaza alebo DHA/EPA)
- Atorvastatín — 40 mg denne
- Melatonín — 2–10 mg na noc, začnite s malou dávkou a zvyšujte podľa znášanlivosti, ak nie sú prítomné poruchy spánku.

Dodatočná substitúcia

- Vitamín D3 — 2000–4000 IU denne

DHA kyselina dokozahexaénová IU medzinárodné jednotky
EPA kyselina eikozapentaénová mg/kg dávka v mg na kg telesnej hmotnosti

Ak po liečbe ivermektínom a kortikosteroidmi symptómy stále neustúpili alebo sa vrátili:

LIEČBA MOŽNEJ AKTIVÁCIE MASTOCYTOV

Zvoľte antihistaminikum typu I a typu II spolu so stabilizátorom mastocytov – napríklad loratadín, famotidín a rupatadín. V prípade nedostatočnej odpovede zmeňte lieky. Dávky mnohých nižšie uvedených liekov, schválené americkým úradom FDA, sú raz denne, no pri pozornom a starostlivom monitorovaní sa môžu zvýšiť až na trikrát denne v prípade nedostatočnej odpovede alebo pri výskyte vedľajších účinkov.

Liečba prvej línie

- Diéta s nízkym obsahom histamínu
- *Antihistaminiká typu I:* Loratadín 10 mg alebo cetirizín 10 mg, alebo fexofenadín 180 mg – trikrát denne podľa znášanlivosti.
- *Antihistaminiká typu II:* Famotidín 20 mg alebo nizatidín 150 mg – dvakrát denne podľa znášanlivosti.
- *Stabilizátory mastocytov:*
 - Rupatadín 10 mg – raz denne alebo ketotifén 1 mg – raz denne na noc (zvýšiť podľa znášanlivosti).
 - Môžno pridať: Kromoglykát sodný 200 mg – trikrát denne (zvyšovať pomaly) alebo kvercetín 500 mg – trikrát denne.

Liečba druhej línie

- Montelukast 10 mg (pozor na depresiu u niektorých pacientov) – raz denne.
- Nízke dávky naltrexónu (LDN) – začnite s dávkou 0,5 mg denne a potom zvyšujte o 0,5 mg týždenne až na 4,5 mg týždenne. Nepoužívajte, ak pacient užíva opiáty.
- Diazepam 0,5–1 mg dvakrát denne.
- SSRI.

I-RECOVER

2/3

Protokol manažmentu syndrómu pretrvávajúcich symptómov ochorenia COVID-19 (Long Haul COVID-19 Syndrome, LHCS)

Syndróm dlhého ochorenia COVID-19 (tiež „post-covidový syndróm“)

Výňatok z „Guide to the Management of COVID-19“ [Príručky pre manažment COVID-19] od Dr. Paul Marik / FLCCC Alliance
flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

Syndróm dlhého ochorenia COVID-19 (Long Haul COVID-19 Syndrome, LHCS) je charakterizovaný dlhodobou malátnosťou, bolesťami hlavy, generalizovanou únavou, problémami so spánkom, stratou vlasov, poruchou čuchu, zníženou chuťou do jedla, bolesťami kĺbov, dyspnoeou, bolesťou na hrudi a kognitívnou dysfunkciou [400-411]. Až 80 % pacientov trpí po prekonaní COVID-19 dlhodobým ochorením. LHCS sa nepozoruje len po infekcii COVID-19, ale aj u niektorých ľudí po zaočkovaní (pravdepodobne v dôsledku aktivácie monocytov spike proteínom z vakcíny). LHCS môže pretrvávať niekoľko mesiacov po akútnej infekcii a takmer polovica pacientov uvádza zníženú kvalitu života. Pacienti môžu mať dlhotrvajúce neuropsychologické symptómy zahŕňajúce viaceré oblasti kognitívnych schopností. [409,412] Záhadnou črtou LHCS je, že ho nemožno predpovedať na základe závažnosti počiatočného ochorenia. Post-covidový syndróm často postihuje mierne až stredne závažné prípady a mladších dospelých, ktorí nevyžadovali respiračnú podporu ani intenzívnu starostlivosť. [411] Súbor symptómov LHCS je vo väčšine prípadov veľmi podobný syndrómu chronickej zápalovej odpovede (CIRS)/myalgickej encefalomyelitíde/chronickému únavovému syndrómu. [411] Dôležitým faktorom, ktorý odlišuje LHCS od CIRS, je pozorovanie, že LHCS sa naďalej zlepšuje sám, hoci vo väčšine prípadov k tomu dochádza pomaly. Ďalším dôležitým pozorovaním je, že na rozdiel od ťažkého priebehu ochorenia COVID-19, ktorý postihuje starších ľudí alebo osoby s komorbiditami, LHCS postihuje viac mladých ľudí. Okrem toho sa zaznamenala podobnosť medzi syndrómom aktivácie mastocytov a LHCS a mnohí považujú post-covidový syndróm za variant syndrómu aktivácie mastocytov. [413]

Syndróm LHCS je veľmi heterogénny a pravdepodobne je výsledkom rôznych patogenetických mechanizmov. Okrem toho je pravdepodobné, že oneskorená liečba (ivermektínom) v skorých symptomatickej fáze bude mať za následok vysokú vírusovú záťaž, ktorá zvyšuje riziko a závažnosť LHCS. Na vysvetlenie LHCS boli navrhnuté tieto teórie: [411]

1. Prebiehajúce respiračné symptómy (dýchavičnosť, kašeľ, znížená tolerancia námahy) môžu súvisieť s nevyriešenou organizujúcou pneumóniou (aktivujú sa pľúcne makrofágy).
2. Syndróm aktivácie monocytov. Pretrvávanie vírusových zvyškov v monocytoch má za následok prebiehajúcu imunitnú reakciu v snahe imunitného systému odstrániť inkriminovaný(é) proteín(y) a fragmenty vírusovej RNA.
3. Neurologické symptómy môžu súvisieť s mikrovaskulárnym a/alebo makrovaskulárnym trombotickým ochorením, ktoré sa zdá byť bežné pri ťažkom priebehu ochorenia COVID-19. [414] U 55 % pacientov sa na MRI mozgu 3 mesiace po infekcii preukázali mikroštruktúrne zmeny. [415] Okrem toho môžu znaky encefalopatie súvisieť s encefalitídou a autoreaktívnymi mozgovými protilátkami [416], ako aj so závažnou cerebrálnou vazokonstrikciou. [417] Mozgová mikrovaskulátúra exprimuje receptory ACE-2 a „pseudoviróny“ SARS-CoV-2 sa môžu viazať na mikrovaskulárny endotel, čo spôsobuje cerebrálny mikrovaskulárny zápal a zrážanie krvi. [418]

4. Odhalenie syndrómu aktivácie mastocytov (MCAS) alebo spustenie syndrómu aktivácie mastocytov. Mastocyty sú prítomné v mozgu, najmä v stredovej vyvýšenine hypotalamu, kde sa nachádzajú perivaskulárne v blízkosti nervových zakončení pozitívnych na hormón uvoľňujúci kortikotropín. [419] Po stimulácii uvoľňujú mastocyty prozápalové mediátory, ako sú histamín, tryptáza, chemokíny a cytokíny, ktoré môžu viesť k neurovaskulárnemu zápalu. [419] „Mozgová hmla“, poškodenie kognitívnych funkcií a celková únava, hlásené pri dlhom ochorení COVID-19, môžu byť spôsobené neurovaskulárnym zápalom súvisiacim s mastocytmi.

Klinické znaky a symptómy možno rozdeliť do nasledovných skupín. Dôvodom tohto zoskupenia je umožniť orgánovo špecifickú cieleňú/individualizovanú liečbu.

1. Respiračné: dýchavičnosť, kongescia, pretrvávajúci kašeľ atď.
2. Neurologické/psychiatrické: mozgová hmla, malátnosť, únava, bolesti hlavy, migrény, depresia, neschopnosť sústrediť sa/koncentrovať, pozmenené kognitívne schopnosti, insomnie, závrat, záchvaty paniky, tinnitus, anosmia, fantómové pachy atď.
3. Muskuloskeletálne: myalgie, únava, slabosť, bolesti kĺbov, neschopnosť cvičiť, malátnosť po námahe, neschopnosť vykonávať bežné každodenné činnosti (ADL).
4. Kardiovaskulárne: Palpitácie, arytmie, syndróm podobný Raynaudovmu syndrómu, hypotenzia a tachykardia pri námahe.
5. Autonómne: Posturálny tachykardický syndróm (POT), abnormálne potenie.
6. Poruchy gastrointestinálneho traktu: Anorexia, hnačka, nadúvanie, vracanie, nauzea atď.
7. Dermatologické: Svrbenie, vyrážky, dermatografia.
8. Sliznice: Nádcha, kýchanie, pálenie a svrbenie očí.

Liečebný prístup

Liečebný prístup má byť individualizovaný podľa zoskupenia klinických znakov a symptómov. Vo všeobecnosti je však pravdepodobné, že u pacientov, ktorí počas akútnej symptomatickej fázy dostávali neadekvátnu antivírusovú liečbu (ivermektín) a počas akútnej fázy ochorenia COVID-19 neadekvátnu protizápalovú/makrofágovú repolarizačnú liečbu (kortikosteroidy, statíny, omega-3 mastné kyseliny, fluvoxamín, ivermektín atď.) bude vyššia pravdepodobnosť rozvoja post-covidového syndrómu. U pacientov s pretrvávajúcimi respiračnými symptómami sa odporúča zobrazovacie vyšetrenie hrudníka (najlepšie CT hrudníka). Pacienti s nevyriešeným pľúcnym zápalom (organizujúca pneumónia) sa majú liečiť kortikosteroidmi (prednizón) a pozorne sledovať. Týmto pacientom sa má zmerať CRP a majú sa im ponúknuť kortikosteroidy s predĺženým uvoľňovaním (titrované podľa CRP). Podobne ako u pacientov, ktorí sa zotavili zo

I-RECOVER

3/3

Protokol manažmentu syndrómu pretrvávajúcich symptómov ochorenia COVID-19 (Long Haul COVID-19 Syndrome, LHCS)

septického šoku, [420] k LHCS môže prispieť dlhodobá (trvajúca mnoho mesiacov) porucha imunity so zvýšenými prozápalovými a protizápalovými cytokínmi. Pravdepodobne ide o dôsledok syndrómu aktivácie monocytov, a preto sa indikuje liečba na repolarizáciu monocytov. Okrem toho môže panel cytokínov umožniť cieľnú protizápalovú liečbu (Maraviroc u pacientov s vysokými hladinami CCR5). Treba poznamenať, že podobne ako omega-3 mastné kyseliny, aj kortikosteroidy preukázateľne zvyšujú expresiu pro-rezolučných lipidov vrátane protektínu D1 a rezolínu D4. [421] U neznámeho počtu pacientov, ktorí sa zotavili z organizujúcej

pneumónie COVID-19, sa rozvinie pľúcna fibróza so súvisiacim obmedzením aktivity. Pri vyšetrení funkcie pľúc sa zaznamenáva vzorec reštriktívneho typu so zníženým reziduálnym objemom a DLCO. [406] Títo pacienti majú byť odoslaní k pneumológovi, ktorý má skúsenosti v oblasti pľúcnej fibrózy. Antifibrotická liečba môže zohrávať u týchto pacientov svoju úlohu, [380-383] pred všeobecnejším odporúčaním tejto liečby sú však potrebné ďalšie údaje. Ako sa uvádza vyššie, blokátor serotonínových receptorov cyproheptadín môže znížiť riziko vzniku pľúcnej fibrózy. [256]

Použitá literatúra

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

Vyhlasenie o zrieknutí sa zodpovednosti

Protokol I-RECOVER vznikol len na základe klinických skúseností, a preto je určený výlučne na vzdelávacie účely pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, pokiaľ ide o potenciálne prospešné empirické liečebné postupy pri syndróme pretrvávajúcich symptómov ochorenia COVID-19. Nikdy neignorujte odbornú lekársku radu kvôli ničomu, čo ste si prečítali na našej webovej stránke a v publikáciách. Tento protokol nie je určený ako náhrada odbornej lekárskej rady, diagnostiky alebo liečby v súvislosti s akýmkoľvek pacientom. Liečba individuálneho pacienta závisí od mnohých faktorov, a preto by sa mala opierať o posúdenie lekára alebo kvalifikovaného poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. V prípade akýchkoľvek otázok týkajúcich sa vášho ochorenia alebo zdravia sa vždy poraďte s nimi.



Pravidelne kontrolujte aktualizácie našich protokolov!

Naše odporúčania týkajúce sa liekov a ich dávkovania sa môžu aktualizovať, ak sa objavia ďalšie vedecké štúdie.