I-RECOVER

長期 COVID–19 症候群 (LHCS) 管理試驗計畫書

以下的概述方法是基於 Mobeen Syed 醫師(「Been 醫師」)、Ram Yogendra 醫師、Bruce Patterson 醫師、Tina Peers 醫師和 FLCCC 聯盟合作領導的一致試驗計畫書。鑑於缺乏長期 COVID–19 症候群的臨床治療試驗，這些建議是基於 COVID–19 和病毒後疾病的病理生理機制以及我們觀察以下治療方法所取得的深刻且持續臨床反應的集體經驗。

本試驗計畫書也被用於治療疫苗接種後的發炎症候群，已取得類似的成功經驗。與所有 FLCCC 聯盟試驗計畫書一樣，成分、劑量和持續時間會隨著更多臨床數據的積累而形成。有關可選式治療的最新資訊，請訪問：flccc.net/flccc–protocols–a–guide–to–the–management–of–covid–19 (參見 LHCS 部分)。

長期 COVID–19 症候群的初始治療：

伊維菌素

0.2—0.4 mg/kg 劑量 — 每天一次，隨餐服用*，持續 3—5 天 (嗅覺喪失時往往需要更高的劑量)

* 如出現噁心/腹瀉/厭食症，請空腹服用。

3–5 天後，根據症狀復發/持續的時間改為每週一次或兩次。

如所有症狀均已解決且不再復發，則在 2–4 週後停藥。

相關禁忌症：
- 服用華法林的患者需要密切監測和調整劑量。
- 孕婦或哺乳期婦女需要更深入的風險/利益評估。

如出現神經系統症狀，即注意力不集中、健忘、情緒障礙：

氟伏沙明

50 mg — 每天兩次，持續 15 天。

如出現副作用，請減少劑量或停藥。最低 9 mg 且每天兩次的劑量已可顯示療效。

需密切監測，因為某些患者可能反應不良。有些人會發生急性焦慮；需仔細監測和治療，以防止升級為極端的自殺或暴力行為。

如出現呼吸急促或氧含量低：

肺部評估

如有可能，請諮詢肺部專家，或進行胸部攝影 (CT 優先) 以評估繼發性組織化肺炎 (OP)。

如發現結果與繼發性組織化肺炎一致，則開始進行如下的**皮質類固醇治療**。如症狀或氧氣需求持續存在，可能需要重複或延長療程。

CT 電腦斷層掃描
OP 組織化肺炎

若伊維菌素無法解決所有症狀：

皮質類固醇治療

緩慢減量的潑尼松如下：

1. 每天 0.5 mg/kg 連續 5 天
2. 每天 0.25 mg/kg 連續 5 天
3. 每天 0.12 mg/kg 連續 5 天

請於清晨服用，以減少對於睡眠的影響。

副作用可能包括：
食慾增加、情緒變化、失眠、血糖升高、消化不良。

如採用伊維菌素和皮質類固醇療法後症狀仍未解決或復發：

疑似肥大細胞活化的治療

選擇 I 型和 II 型抗抗組織胺藥以及肥大細胞穩定劑 – 例如，氯雷他定、法莫替丁和盧帕他定。如反應不良，請更換藥物。以下由美國 FDA 核准的多款藥物劑量為每天一次，可在審慎評估下最多每天 3 次並密切監測是否反應不良或出現副作用。

首選治療方案
- 低組織胺飲食
- I 型抗組織胺藥：氯雷他定 10 mg，或鹽酸西替利嗪 10 mg，或非索非那定 180 mg — 視耐受性每天 3 次。
- II 型抗組織胺藥：法莫替丁 20 mg，或尼扎替丁 150 mg — 視耐受性每天兩次。
- 肥大細胞穩定劑：
  - 盧帕他定 10 mg — 每天一次，或可多替芬 1 mg — 每晚一次 (視耐受性增加)。
  - 可以補充：色甘酸鈉 200 mg — 每天 3 次 (緩慢增加)，或槲皮素 500 mg — 每天 3 次。

第二線治療方案
- 孟魯司特 10 mg (需留意某些患者可能會引發憂鬱症) — 每天一次。
- 低劑量那曲酮(LDN) — 從每天 0.5 mg 開始，每週增加 0.5 mg，直至每天 4.5 mg。避免使用鴉片類藥物。
- 地西泮 0.5–1 mg，每天兩次。
- SSRI (選擇性血清素再攝取抑製劑)。

適用於所有患者：

巨噬細胞/單核細胞去極化療法

- 維生素 C — 500 mg，每天兩次
- Omega–3 脂肪酸 — 4 g/每天 (Vascepa、Lovaza 或 DHA/EPA)
- 阿托伐他汀 — 每天 40 mg
- 褪黑激素 — 每晚 2–10 mg，從低劑量開始，在沒有睡眠障礙的情況下根據耐受情況增加。

額外補充
- 維生素 D3 — 每天 2,000—4,000 IU

DHA 二十二碳六烯酸
EPA 二十碳五烯酸
IU 國際單位
mg/kg 每公斤體重之毫克劑量

I-RECOVER

長期 COVID–19 症候群 (LHCS) 管理試驗計畫書

長期 COVID–19 症候群 （又稱「後 COVID–19 症候群」）

摘自 Paul Marik 醫師的「COVID–19 管理指南」/ FLCCC 聯盟
flccc.net/flccc–protocols–a–guide–to–the–management–of–covid–19

長期 COVID–19 症候群（LHCS）的特點是長期身體不適、頭痛、全身疲勞、睡眠困難、脫髮、嗅覺障礙、食慾下降、關節疼痛、呼吸困難、胸痛和認知功能障礙[400–411] 高達 80% 的患者在確診 COVID–19 後會經歷長期疾病。LHCS 不僅可見於 COVID–19 感染後，而且也可見於一些接種疫苗的人當中（可能是由於疫苗中的棘蛋白活化了單核細胞）。LHCS 可能在急性感染後持續數月，幾乎一半的患者表示生活品質下降。患者可能會遭受包括多項認知領域的長期神經心理症狀。[409,412] LHCS 的一個令人困惑的特徵是無法透過初始疾病嚴重程度來預測；後 COVID–19 期間經常影響不需要呼吸輔助或加護的輕度至中度病例和年輕人。[411] LHCS 的症狀集在大多數情況下與慢性發炎反應症候群（CIRS）/ 肌痛性腦脊髓炎 / 慢性疲勞症候群非常相似。[411] 與 CIRS 的一個重要區別因素是觀察到 LHCS 繼續自行改善，儘管在大多數情況下較為緩慢。另一個重要的觀察結果是，與影響老年人或患有共病症的 COVID–19 重症相比，LHCS 包括更多的年輕人。此外，已經觀察到肥大細胞活化症候群和 LHCS 之間的相似性，許多人認為 COVID–19 後是肥大細胞活化症候群的一種變體。[413]

高度異質性的 LHCS 症候群可能由多種發病機制引起，此外，早期症狀階段的延遲治療（使用伊維菌素）可能會導致高病毒載量，從而增加 LHCS 的風險和嚴重程度。我們假設以下理論來說明 LHCS：[411]

1. 持續的呼吸道症狀（SOB、咳嗽、耐受性下降）可能與未解決的組織化肺炎（活化肺部巨噬細胞）有關。
2. 單核細胞活化症候群。病毒殘骸在單核細胞中的持續存在，導致免疫系統持續進行免疫反應，試圖清除有問題的蛋白質和病毒 RNA 片段。
3. 神經系統症狀可能與微血管和/或大血管血栓性疾病有關，這似乎在 COVID–19 重症中很常見。[414] 感染後 3 個月的腦部磁振造影檢查顯示 55% 的患者出現微結構變化。[415] 此外，腦病變的特徵可能與腦炎和自身反應性腦抗體 [416] 以及嚴重的腦血管收縮有關。[417] 腦微血管系統表現 ACE–2 受體，SARS–CoV–2「假病毒」可能與微血管內皮結合，導致腦微血管炎症和凝血。[418]。
4. 肥大細胞活化症候群 （MCAS） 的揭露，或肥大細胞活化症候群的觸發。肥大細胞存在於大腦中，尤其是在下視丘的中突處，位於血管周圍，靠近促腎上腺皮質素釋放激素的神經末梢。[419] 刺激後，肥大細胞釋放促炎介質，如組織胺、類胰蛋白酶、趨化激素和細胞激素，可能導致神經血管炎症。[419] 長期 COVID–19 中報告的「腦霧」、認知障礙和全身疲勞可能是由肥大細胞相關的神經血管炎症所引起。

臨床徵候和症狀可分為以下幾類。此分組的原因是為允許器官特異性標靶治療/個別治療。

1. 呼吸系統：呼吸急促、充血、持續咳嗽等。
2. 神經/精神：腦霧、不適、疲倦、頭痛、偏頭痛、憂鬱、無法集中注意力、認知改變、失眠、眩暈、恐慌發作、耳鳴、嗅覺喪失、幻嗅症等。
3. 肌肉骨骼：肌痛、疲勞、虛弱、關節疼痛、無法運動、勞累後不適、無法進行正常的日常生活活動(ADL)。
4. 心血管：心悸、心律不整、雷諾氏症候群、低血壓、運動性心搏過速。
5. 自律神經：姿勢性心搏過速症候群（POTs）、異常出汗。
6. GIT 障礙：厭食、腹瀉、腹脹、嘔吐、噁心等。
7. 皮膚科：瘙癢、皮疹、皮膚劃痕症
8. 黏膜：流鼻涕、打噴嚏、眼睛灼熱和發癢。

治療方法

治療方法應根據臨床徵候和症狀的分組進行個別化。然而，一般而言，在急性症狀期接受不充分抗病毒治療（伊維菌素）以及在 COVID–19 急性期接受不充分抗炎/巨噬細胞去極化治療（皮質類固醇、HMG–CoA還原酶抑制劑、ω–3脂肪酸、氟伏沙明、伊維菌素等）的患者很可能發展為後 COVID–19 症候群。對於有持續呼吸道症狀的患者，建議進行胸部攝影（胸部 CT 掃描優先）。肺部炎症（組織化肺炎）未解決的患者應接受一個療程的皮質類固醇（潑尼松）治療並密切追蹤。應測量 CRP，並

I-RECOVER

長期 COVID–19 症候群 (LHCS) 管理試驗計畫書

向這些患者延長提供皮質類固醇（滴定至 CRP）。與從感染性休克中恢復的患者類似，[420] 長期（數月）免疫紊亂以及促炎和抗炎細胞激素升高可能導致 LHCS。這很可能是單核細胞活化症候群的結果，因此需要進行單核細胞去極化治療。此外，細胞激素組可能允許標靶抗炎治療（高 CCR5 水平患者的馬拉威若）。應該注意的是，與 ω–3 脂肪酸非常相似，皮質類固醇已被證明可以增加促分解脂質的表現，包括 Protectin D1 和 Resolvin D4。[421] 從 COVID–19 組織化肺炎中康復的未知數量患者將發展為肺纖維化且伴隨活動受限。肺功能測試說明了餘氣量和 DLCO 減少的限制型模式。[406]這些患者應轉診給具有肺纖維化專業知識的肺科醫師。抗纖維化治療可能在這些患者中起作用，[380–383] 然而，普遍推薦這種治療之前，還需要額外的數據參考。如上所述，5–羥色胺受體阻斷劑塞浦西他啶可降低肺纖維化的風險。[256]

参考书目

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 firbosis. Sarcoidosis 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 antibibrotic 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 feom 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 sequalae 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. Pathopysiology 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-structutal 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. Andreakos 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 inusla retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot ramdomized 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-kB, 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.

免責聲明

I–RECOVER 試驗計畫書僅基於臨床經驗，因此僅用於向醫護人員提供有關長期 COVID–19 症候群的潛在有益經驗性治療方法之教育目的。切勿因閱讀了我們的網站內容和發布內容而忽視專業的醫療建議。這並非旨在替代對於任何患者的專業醫療建議、診斷或治療。個別患者的治療取決於許多因素，因此應取決於您的醫師或合格醫護人員的判斷。如您對您的醫療狀況或健康有任何疑問，請務必尋求相關人員的建議。

請定期檢查我們的試驗計畫書更新狀態！隨著科學研究的演進，我們可能會更新藥物建議和劑量。