

I-RECOVER

Protokol Manajemen untuk Long Haul COVID-19 Syndrome (LHCS)

Pendekatan yang diuraikan di bawah ini adalah protokol konsensus berdasarkan kolaborasi yang dipimpin oleh Dr. Mobeen Syed ("Dr. Been"), Dr. Ram Yogendra, Dr. Bruce Patterson, Dr. Tina Peers, dan FLCCC Alliance. Mengingat kurangnya uji coba pengobatan klinis Sindrom Long Haul COVID-19, rekomendasi ini didasarkan pada mekanisme patofisiologis COVID-19 dan penyakit pasca-virus bersama dengan pengalaman kolektif kami mengamati tanggapan klinis yang mendalam dan berkelanjutan yang dicapai dengan pendekatan pengobatan di bawah.

Protokol ini juga telah digunakan untuk mengobati **sindrom inflamasi pasca-vaksin** dengan keberhasilan yang serupa. Seperti semua protokol Aliansi FLCCC, komponen, dosis, dan durasi akan berkembang seiring semakin banyak data klinis terakumulasi. Untuk informasi terbaru tentang perawatan opsional, kunjungi: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (lihat bagian LHCS).

Terapi awal dari Long Haul COVID-19 Syndrome:

IVERMECTIN

Dosis 0,2–0,4 mg/kg berat badan – sekali sehari dengan makanan* selama 3-5 hari

(dosis yang lebih tinggi terkadang diperlukan pada anosmia).

* Minum saat perut kosong jika disertai ual/diare/anoreksia.

Setelah 3-5 hari, ubah menjadi sekali atau dua kali seminggu tergantung pada waktu gejala kambuh/bertahan.

Hentikan setelah 2-4 minggu jika semua gejala telah teratasi dan tidak kambuh.

Kontraindikasi Relatif:

- Pasien yang menggunakan Warfarin memerlukan pemantauan ketat dan penyesuaian dosis.
- Wanita hamil atau menyusui memerlukan penilaian risiko/manfaat yang lebih mendalam.



Jika tidak semua gejala sembuh dgn ivermectin

TERAPI KORTIKOSTEROID

Dosis **prednison** yang mengecil sebagai berikut:

- 0,5 mg/kg berat badan setiap hari selama 5 hari
- 0,25 mg/kg berat badan setiap hari selama 5 hari
- 0,12 mg/kg berat badan setiap hari selama 5 hari

Ambil di pagi hari untuk mengurangi dampak pada tidur.

Efek samping mungkin tmsk: Peningkatan nafsu makan, perubahan suasana hati, insomnia, peningkatan glukosa darah, dispepsia.

Untuk digunakan pada semua pasien:

TERAPI MACROPHAGE/MONOCYTE REPOLARIZATION

- Vitamin C — 500 mg dua kali sehari
- Omega-3 Fatty Acids — 4 gm/daily (Vascepa, Lovaza, atau DHA/EPA)
- Atorvastatin — 40 mg per hari
- Melatonin — 2–10 mg malam, start dgn dosis rendah, tingkatkan sesuai toleransi jika tidak ada gangguan tidur.

Additional Supplement

- Vitamin D3 — 2,000–4,000 IU daily

Jika hadir dgn gejala neurologis, yaitu konsentrasi yang buruk, pelupa, gangguan mood:

FLUVOXAMINE

50 mg – dua kali sehari selama 15 hari.

Kurangi dosis atau hentikan jika timbul efek samping. Dosis serendah 9 mg dua kali sehari telah menunjukkan kemanjuran

Pantau dengan cermat karena beberapa pasien mungkin merespons dengan buruk. Beberapa individu dapat mengalami kecemasan akut; memantau eskalasi ke perilaku bunuh diri atau kekerasan.

Jika datang dengan sesak napas atau kadar oksigen rendah:

EVALUASI PARU

Rujuk ke spesialis paru jika tersedia,

jika tidak, lakukan pencitraan dada (CT lebih disukai) untuk menilai Organizing Pneumonia (OP) sekunder.

Jika ditemukan temuan yg konsisten dengan OP sekunder, mulai **Terapi Kortikosteroid** seperti di bawah ini. Mungkin perlu mengulang atau memperpanjang pengobatan jika gejala atau kebutuhan oksigen tetap ada.

CT computed tomography scan
OP organizing pneumonia

Jika gejala masih belum teratasi atau kambuh setelah ivermectin dan rejimen kortikosteroid:

PENGOBATAN TERTENTU AKTIVASI SEL MAST

Pilih antihistamin Tipe I dan Tipe II bersama dengan penstabil sel mast – misalnya: Loratadine, Famotidine, dan Rupatadine. Ganti obat jika respon buruk. Dosis yang disetujui FDA Amerika Serikat dari banyak obat di bawah ini adalah sekali sehari tetapi dapat digunakan hingga tiga kali sehari dengan hati-hati dan pemantauan ketat jika respons atau efek sampingnya buruk.

Terapi lini pertama

- Diet rendah histamin
- *Antihistamin tipe I:* Loratadine 10 mg, atau Cetirizine 10 mg, atau Fexofenadine 180 mg – tiga kali sehari sesuai toleransi.
- *Antihistamin tipe II:* Famotidine 20 mg, atau Nizatidine 150 mg – dua kali sehari sesuai toleransi.
- *Stabilisator sel mast:*
 - Rupatadine 10 mg – sekali sehari, atau Ketotifen 1 mg – sekali sehari pada malam hari (meningkat sesuai toleransi).
 - Dapat ditambahkan: Sodium Cromoglycate 200 mg – tiga kali sehari (meningkatkan perlahan), atau Quercetin 500 mg – tiga kali sehari.

Terapi lini kedua

- Montelukast 10 mg (hati-hati pada beberapa kasus depresi) – sekali sehari.
- Naltrexone Dosis Rendah (LDN) – mulai dengan 0,5 mg setiap hari, meningkat 0,5 mg setiap minggu hingga 4,5 mg setiap hari. Hindari jika pada opiat.
- Diazepam 0,5-1 mg dua kali sehari.
- SSRIs.

DHA Docosahexaenoic acid IU international units
EPA eicosapentaenoic acid mg/kg dosis dalam mg per kg berat badan

I-RECOVER

2/3

Protokol Manajemen untuk Long Haul COVID-19 Syndrome (LHCS)

Sindrom Long Haul COVID-19 (juga "Sindrom Pasca-COVID-19")

Kutipan dari "Panduan Penanganan COVID-19" oleh Dr. Paul Marik / FLCCC Alliance
flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

The Long Haul COVID-19 Syndrome (LHCS) ditandai dengan malaise berkepanjangan, sakit kepala, kelelahan umum, kesulitan tidur, rambut rontok, gangguan penciuman, penurunan nafsu makan, nyeri sendi, dyspnea, nyeri dada dan disfungsi kognitif [400-411] Hingga 80% pasien mengalami penyakit berkepanjangan setelah COVID-19. LHCS tidak hanya terlihat setelah infeksi COVID-19 tetapi diamati pada beberapa orang yang telah menerima vaksin (kemungkinan karena aktivasi monosit oleh protein lonjakan dari vaksin). LHCS dapat bertahan selama berbulan-bulan setelah infeksi akut dan hampir setengah dari pasien melaporkan penurunan kualitas hidup. Pasien mungkin menderita gejala neuropsikologis yang berkepanjangan, termasuk beberapa domain kognisi. [409.412] Sebuah fitur membingungkan dari LHCS adalah bahwa hal itu tidak diprediksi oleh tingkat keparahan penyakit awal; pasca-COVID-19 sering mempengaruhi kasus ringan sampai sedang dan dewasa muda yang tidak memerlukan bantuan pernapasan atau perawatan intensif. [411] Kumpulan gejala LHCS pada sebagian besar kasus sangat mirip dengan sindrom respons inflamasi kronis (CIRS) / ensefalomielitis mialgik / sindrom kelelahan kronis. [411] Faktor pembeda penting dari CIRS adalah pengamatan bahwa LHCS terus membaik dengan sendirinya meskipun lambat di sebagian besar kasus. Pengamatan penting lainnya adalah bahwa LHCS mencakup lebih banyak orang muda dibandingkan dengan COVID-19 parah yang memengaruhi orang tua atau orang dengan penyakit penyerta. Selanjutnya, kesamaan antara sindrom aktivasi sel mast dan LHCS telah diamati, dan banyak yang menganggap pasca-COVID-19 sebagai varian dari sindrom aktivasi sel mast. [413]

Sindrom LHCS dalam sangat heterogen dan kemungkinan hasil dari berbagai mekanisme patogenetik Lebih lanjut, kemungkinan bahwa pengobatan yang tertunda (dengan ivermectin) pada fase gejala awal akan menghasilkan viral load yang tinggi yang meningkatkan risiko dan tingkat keparahan LHCS. Teori-teori berikut telah diajukan untuk menjelaskan LHCS: [411]

1. Gejala pernapasan yang sedang berlangsung (SOB, batuk, penurunan toleransi usaha) mungkin berhubungan dengan pneumonia yang tidak teratasi (aktivasi makrofag paru).
2. Sindrom aktivasi monosit. Debris virus yang menetap dalam monosit menghasilkan respons imun yang berkelanjutan dalam upaya sistem imun untuk membersihkan protein yang menyerang dan fragmen RNA virus.
3. Gejala neurologis mungkin terkait dengan penyakit trombotik mikro dan/atau makrovaskular yang tampaknya umum pada penyakit COVID-19 yang parah. [414] MRI otak 3 bulan pasca infeksi menunjukkan perubahan mikrostruktur pada 55% pasien. [415] Selain itu, fitur ensefalopati mungkin terkait dengan ensefalitis dan antibodi otak auto-reaktif [416] serta vasokonstriksi serebral yang parah. [417] Mikrovaskulatur otak mengekspresikan reseptor ACE-2 dan "pseudoviron" SARS-CoV-2 dapat berikatan dengan endotel mikrovaskular yang menyebabkan peradangan dan pembekuan mikrovaskular serebral. [418].

4. Membuka tabir sindrom aktivasi sel mast (MCAS), atau memicu sindrom aktivasi sel mast. Sel mast terdapat di otak, terutama di eminensia median hipotalamus, di mana mereka terletak secara perivaskular dekat dengan ujung saraf yang positif untuk hormon pelepas kortikotropin. [419] Setelah stimulasi, sel mast melepaskan mediator proinflamasi seperti histamin, triptase, kemokin dan sitokin yang dapat menyebabkan inflamasi neurovaskular. [419] "kabut otak", gangguan kognitif, dan kelelahan umum yg dilaporkan pada COVID-19 yang lama mungkin disebabkan oleh peradangan neurovaskular terkait sel mast.

Tanda dan gejala klinis dapat dikelompokkan dalam kelompok berikut. Alasan pengelompokan ini adalah untuk memungkinkan terapi target spesifik organ/terapi individual.

1. Pernafasan : sesak nafas, sesak, batuk terus menerus, dll.
2. Neurologis/psikiatri: kabut otak, malaise, kelelahan, sakit kepala, migrain, depresi, ketidakmampuan untuk fokus/konsentrasi, kognisi berubah, insomnia, vertigo, serangan panik, tinitus, anosmia, bau hantu, dll.
3. Muskuloskeletal: mialgia, kelelahan, kelemahan, nyeri sendi, ketidakmampuan untuk berolahraga, malaise pasca aktivitas, ketidakmampuan untuk melakukan aktivitas normal kehidupan sehari-hari (ADL's).
4. Kardiovaskular: Palpitasi, aritmia, sindrom seperti Raynaud, hipotensi, dan takikardia saat aktivitas.
5. Otonom: Postural tachycardia syndrome (POT), keringat abnormal.
6. Gangguan GIT: Anoreksia, diare, kembung, muntah, mual, dll.
7. Dermatologis: Gatal, ruam, dermatografia
8. Selaput lendir: Hidung berair, bersin, Mata terbakar dan gatal.

Pendekatan Pengobatan

Pendekatan pengobatan harus individual sesuai dengan pengelompokan tanda dan gejala klinis. Namun, secara umum, kemungkinan besar pasien yang menerima pengobatan antivirus yang tidak memadai (ivermectin) selama fase gejala akut dan terapi repolarisasi anti-inflamasi/makrofag yang tidak memadai (kortikosteroid, statin, asam lemak omega-3, fluvoxamine, ivermectin, dll.) selama fase akut COVID-19 jauh lebih mungkin untuk mengembangkan Sindrom Pasca-COVID-19. Pada pasien dengan gejala pernapasan yang sedang berlangsung, pencitraan dada disarankan (sebaiknya CT scan dada). Mereka dengan peradangan paru yang belum terselesaikan (organizing pneumonia) harus diobati dengan kortikosteroid (prednison) dan diikuti secara ketat. Sebuah CRP harus diukur, dan kortikosteroid diperpanjang (dititirasi ke CRP) ditawarkan kepada pasien ini. Mirip dengan pasien yang telah pulih dari syok septic, [420] gangguan kekebalan yang berkepanjangan (berbulan-bulan) dengan peningkatan sitokin pro dan anti-inflamasi dapat berkontribusi pada LHCS.

I-RECOVER

Management Protocol for Long Haul COVID-19 Syndrome (LHCS)

Ini mungkin konsekuensi dari sindrom aktivasi monosit dan terapi repolarisasi monosit oleh karena itu diindikasikan. Selain itu, panel sitokin memungkinkan terapi anti-inflamasi yang ditargetkan (Maraviroc pada pasien dengan tingkat CCR5 tinggi). Perlu dicatat bahwa seperti asam lemak omega-3, kortikosteroid telah terbukti meningkatkan ekspresi lipid pro-resolve termasuk Protectin D1 dan Resolvin D4. [421] Sejumlah pasien yang tidak diketahui yang telah pulih dari pneumonia pengorganisasian COVID-19 akan mengembangkan fibrosis paru dengan pembatasan aktivitas terkait.

Pengujian fungsi paru menunjukkan pola tipe restriktif dengan penurunan volume residu dan DLCO. [406] Pasien-pasien ini harus dirujuk ke pulmonologist dengan keahlian dalam fibrosis paru. Terapi anti-fibrotik mungkin memiliki peran pada pasien ini, [380-383] namun data tambahan diperlukan sebelum terapi ini dapat direkomendasikan secara lebih umum. Seperti dibahas di atas, penghambat reseptor serotonin siproheptadin dapat mengurangi risiko fibrosis paru. [256]

Referensi

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. Seifrad 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. *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 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. Mandl 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. 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 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.

Disclaimer

Protokol I-RECOVER hanya berdasarkan pengalaman klinis dan dgn demikian dimaksudkan semata-mata untuk tujuan pendidikan bagi penyedia layanan kesehatan mengenai pendekatan pengobatan empiris yang berpotensi menguntungkan untuk Sindrom COVID-19 Jarak Jauh. **Jangan pernah mengabaikan nasihat medis profesional karena sesuatu yang telah Anda baca di situs web dan rilis kami.** Ini tidak dimaksudkan sebagai pengganti nasihat medis profesional, diagnosis, atau perawatan sehubungan dengan pasien mana pun. Perawatan utk setiap pasien ditentukan oleh banyak faktor dan karenanya harus bergantung pada penilaian dokter atau penyedia layanan kesehatan Anda yang berkualifikasi. Selalu mencari nasihat mereka dengan pertanyaan apa pun yang mungkin Anda miliki mengenai kondisi medis atau kesehatan Anda.



Silakan periksa homepage kami www.flccc.net secara teratur untuk pembaruan Protokol COVID-19 kami! – Obat-obatan baru dapat ditambahkan dan/atau perubahan dosis pada obat-obatan yang ada dapat dilakukan seiring dengan munculnya studi ilmiah lebih lanjut!
<https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/06/FLCCC-Alliance-I-RECOVER-Management-Protocol-for-Long-Haul-COVID-19-Syndrome.pdf>