

Универзитет у Београду
СЕКРЕТАРИЈАТ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
у Београду

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ИНСТИТУТ ЗА ФАРМАКОЛОГИЈУ,
КЛИНИЧКУ ФАРМАКОЛОГИЈУ И ТОКСИКОЛОГИЈУ

457/08.11.2021.

ПРИМ: 08.11.2021.

Број	Датум	Иницијал	Вредност
09	28.11	4-1	

20 год.
Београд

Mišljenje kolegijuma nastavnika Instituta za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu o primeni ivermektina u prevenciji i lečenju Covid-19

Ivermektin je antiparazitarni lek širokog spektra dejstva. Više decenija se primenjuje u humanoj medicini kao efikasan i bezbedan lek za lečenje brojnih parazitarnih oboljenja i nekih oboljenja kože (1).

Na listi je esencijalnih lekova Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za lečenje parazitarnih infekcija (2).

Evropska agencija za lekove (EMA) odobrila je tablete ivermektina kod ljudi za lečenje nekih parazitarnih infekcija crvima, dok su preparati za kožu ivermektina odobreni za lečenje kožnih oboljenja kao što je rozacea (3).

Američka agencija za hranu i lekove (FDA) je odobrila ivermektin u obliku tableta za upotrebu kod ljudi za lečenje infekcija izazvanih nekim parazitskim crvima, kao i formulacije za topikalnu primenu (na koži) za lečenje vašljivosti i nekih kožnih oboljenja poput rozacee (4).

U Republici Srbiji ivermektin se nalazi na Listi D Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO). To su lekovi koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet u Republici Srbiji, a neophodni su u dijagnostici i terapiji - neregistrovani lekovi (5)

Od početka pandemije Covid-19 sprovode se brojna laboratorijska i klinička ispitivanja kako novih, tako i starih lekova, kao potencijalnih kandidata za lečenje Covid-19. U tom kontekstu je ivermektin, kao stari, već dobro poznati lek, sa generalno dobrim profilom bezbednosti za poznate indikacije, privukao pažnju naučnika i stručnjaka širom sveta.

Eksperimentalne studije pokazale su da ivermektin može da blokira replikaciju SARS-CoV-2 in vitro (6) i ispoljava antiinflamatorno dejstvo (7).

Rezultati dosadašnjih randomiziranih kontrolisanih kliničkih studija koje su ispitivale efikasnost primene ivermektina u prevenciji i lečenju Covid-19 (PubMed baza podataka) su različiti, pri čemu neke studije nisu pokazale nikakvu korist (8-11), dok su druge prijavile potencijalnu korist samog ivermektina ili datog u kombinaciji sa drugim lekom, u smislu ubrzanog klirensa virusa u odnosu na placebo (12-13), smanjenja mortaliteta i popravljavanja kliničkih i laboratorijskih parametara (14-15), kao i skraćivanja trajanja hospitalizacije (16-17). Ove kliničke studije jednako ukazuju na dobru bezbednost preparata.

U četiri sprovedene meta-analize randomiziranih kontrolisanih kliničkih studija (PubMed baza podataka) pokazano je sa niskim do umerenim kvalitetom dokaza da terapija ivermektinom smanjuje mortalitet (18-21), a u jednoj meta-analizi (18) je pokazano da dovodi do većeg kliničkog poboljšanja u odnosu na standardnu terapiju Covid-19.

U ovom momentu nema dovoljno dobro dizajniranih kliničkih ispitivanja na osnovu čijih rezultata bi se mogao doneti definitivni zaključak o odnosu koristi i rizika kod primene ivermektina u prevenciji i terapiji Covid-19. Do sada završene studije pretežno imaju mali broj ispitanika i različite metodološke nedostatke.

I SZO i EMA i FDA danas imaju sličan stav, a to je da trenutno raspoloživi dokazi nisu dovoljni da podrže upotrebu ivermektina u prevenciji i lečenju COVID-19 van kliničkih ispitivanja (22-24).

Međutim, neke zemlje kao što su Češka, Slovačka i Severna Makedonija, dozvolile su privremenu upotrebu ivermektina za lečenje i prevenciju COVID-19 u okviru svog nacionalnog zakonodavstva (23, 25).

Trenutno se širom sveta sprovodi oko 80 dobro dizajniranih randomiziranih kontrolisanih kliničkih studija koje ispituju ivermektin u prevenciji i terapiji Covid-19 (26).

Očekuje se da će u skorij budućnosti rezultati tih studija pomoći da se donesu definitivni zaključci o efikasnosti, bezbednosti i podnošljivosti ivermektina u prevenciji i terapiji Covid-19.

Stav kolegijuma nastavnika Instituta za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu je da se za sada, u prevenciji i lečenju COVID-19, ivermektin koristi samo u kliničkim ispitivanjima. Kolegijum nastavnika Instituta za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu će budno pratiti rezultate novih kliničkih studija.

Beograd, 05.11.2021. god.



Sonja Vučković

Prof. dr Sonja Vučković,
upravnik Instituta za farmakologiju,
kliničku farmakologiju i toksikologiju

Nevena Divac

Prof. dr Nevena Divac,
šef Katedre za farmakologiju,
kliničku farmakologiju i toksikologiju

Zoran Todorović

Prof. dr Zoran Todorović,
šef Katedre za specijalističku nastavu
iz kliničke farmakologije

Reference

1. Satoshi Ōmura - Nobel Lecture: A Splendid Gift from the Earth A Splendid Gift from the Earth: The Origins and Impact of Ivermectin. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/omura-lecture.pdf>
2. WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
3. Ivermectin https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human?s_earch_api_views_fulltext=ivermectin
4. Ivermectin <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=ivermectin>
5. Lista D. Lekovi koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet u Republici Srbiji, a neophodni su u dijagnostici i terapiji - neregistrovani lekovi https://www.rfzo.rs/download/pravilnici/lekovi/D%20Lista_primena%20od%2015.05.2021..pdf.
6. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Jun;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251768; PMCID: PMC7129059.
7. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, Wang X, Han C, Cui J, Deng X. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res.* 2008 Nov;57(11):524-9. doi: 10.1007/s00011-008-8007-8. PMID: 19109745.
8. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, Campias C, Chaparro Campias E, Achinelli F, Guglielmone HA, Ojeda J, Medina F, Farizano Salazar D, Andino G, Ruiz Diaz NE, Kawerin P, Meza E, Dellamea S, Aquino A, Flores V, Martemucci CN, Vernengo MM, Martinez SM, Segovia JE, Aguirre MG. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020a Nov 24;21(1):965. doi: 10.1186/s13063-020-04813-1. PMID: 33234158; PMCID: PMC7683865.
9. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, Campias C, Chaparro Campias E, Medina MF, Achinelli F, Guglielmone HA, Ojeda J, Farizano Salazar D, Andino G, Kawerin P, Dellamea S, Aquino AC, Flores V, Martemucci CN, Martinez SM, Segovia JE, Reynoso PI, Sosa NC, Robledo ME, Guarrochena JM, Vernengo MM, Ruiz Diaz N, Meza E, Aguirre MG. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2021b Jul 2;21(1):635. doi: 10.1186/s12879-021-06348-5. PMID: 34215210; PMCID: PMC8250562.
10. Mohan A, Tiwari P, Suri TM, Mittal S, Patel A, Jain A, Velpandian T, Das US, Boppana TK, Pandey RM, Shelke SS, Singh AR, Bhatnagar S, Masih S, Mahajan S, Dwivedi T, Sahoo B, Pandit A, Bhopale S, Vig S, Gupta R, Madan K, Hadda V, Gupta N, Garg R, Meena VP, Guleria R. Single-dose oral ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): A single-centre randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Chemother.* 2021 Dec;27(12):1743-1749. doi: 10.1016/j.jiac.2021.08.021. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34483029; PMCID: PMC8384587.
11. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, Díazgranados JA, Oñate JM, Chavarriaga H, Herrera S, Parra B, Libreros G, Jaramillo R, Avendaño AC, Toro DF, Torres M, Lesmes MC, Rios CA, Caicedo I. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 13;325(14):1426-1435. doi: 10.1001/jama.2021.3071. PMID: 33662102; PMCID: PMC7934083.
12. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, Phru CS, Rahman M, Zaman K, Somani J, Yasmin R, Hasnat MA, Kabir A, Aziz AB, Khan WA. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2021 Feb;103:214-216. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33278625; PMCID: PMC7709596.

13. Aref ZF, Bazeed SEES, Hassan MH, Hassan AS, Rashad A, Hassan RG, Abdelmaksoud AA. Clinical, Biochemical and Molecular Evaluations of Ivermectin Mucoadhesive Nanosuspension Nasal Spray in Reducing Upper Respiratory Symptoms of Mild COVID-19. *Int J Nanomedicine*. 2021 Jun 15;16:4063-4072. doi: 10.2147/IJN.S313093. PMID: 34163159; PMCID: PMC8215847.
14. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı İY, Orhan S, Konya P, Şaylan B, Karalezli A, Yamanel L, Kayaaslan B, Yılmaz G, Savaşçı Ü, Eser F, Taşkın G. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 May 4;21(1):411. doi: 10.1186/s12879-021-06104-9. PMID: 33947344; PMCID: PMC8093585.
15. Mahmud R, Rahman MM, Alam I, Ahmed KGU, Kabir AKMH, Sayeed SKJB, Rassel MA, Monayem FB, Islam MS, Islam MM, Barshan AD, Hoque MM, Mallik MU, Yusuf MA, Hossain MZ. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *J Int Med Res*. 2021 May;49(5):3000605211013550. doi: 10.1177/03000605211013550. PMID: 33983065; PMCID: PMC8127799.
16. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, Abd El Ghafar MS, Elbahnasawy M, Moustafa EF, Hassany SM, Medhat MA, Ramadan HK, Eldeen MAS, Alboraie M, Cordie A, Esmat G. Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. *J Med Virol*. 2021 Oct;93(10):5833-5838. doi: 10.1002/jmv.27122. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34076901; PMCID: PMC8242425.
17. Ravikirti, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, Manjhi PK, Rai DK, Shyama, Kumar A, Sarfaraz A. Evaluation of Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial in Eastern India. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:343-350. doi: 10.18433/jpps32105. PMID: 34265236.
18. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23:462-469. doi: 10.18433/jpps31457. PMID: 33227231.
19. Kow CS, Merchant HA, Mustafa ZU, Hasan SS. The association between the use of ivermectin and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 2021 Oct;73(5):1473-1479. doi: 10.1007/s43440-021-00245-z. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33779964; PMCID: PMC8005369.
20. Zein AFMZ, Sulistiyana CS, Raffaello WM, Pranata R. Ivermectin and mortality in patients with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jul-Aug;15(4):102186. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102186. Epub 2021 Jun 27. PMID: 34237554; PMCID: PMC8236126.
21. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, Tham TC. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *Am J Ther*. 2021 Jun 21;28(4):e434-e460. doi: 10.1097/MJT.0000000000001402. PMID: 34145166; PMCID: PMC8248252.
22. WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>
23. EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>
24. Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19 <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>
25. Nacionalni farmakoinformativni centar nfic@nfic.ff.ukim.edu.mk"
26. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=ivermectin&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>