

Институт за микробиологију и имунологију
др Суботића 1, 11000 Београд
Тел.: +381 11 3643-366
E-mail: mikrobiologija@med.bg.ac.rs



Stav Instituta za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu o primeni ivermektina za prevenciju i lečenje infekcije virusom SARS-CoV-2 i bolesti COVID-19

Ivermektin je kao antiparazitni lek širokog spektra iz grupe avermektina u upotrebi već više decenija u humanoј medicini i kao takav se nalazi i na Listi esencijalnih lekova Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (1). Antiparazitno delovanje ivermektin ostvaruje na nivou membrane mišićnih i nervnih ćelija beskičmenjaka, gde remeti promet jona što dovodi do hiperpolarizacije i disfunkcije ćelije. Kao antiparazitik je uspešno korišćen u okviru masovnih višedecenijskih kampanja za suzbijanje i kontrolu onhocerkijaze i filarijaze u zemljama Afrike i Južne Amerike, čime je utvrđena njegova delotvornost i na druge parazite (druge helminte, artropode), kao i bezbednost primene u odgovarajućim terapijskim dozama (2). Pre pandemije infekcije virusom SARS-CoV-2 i bolesti COVID-19, veoma mali broj studija istraživao je moguće antivirusno delovanje ivermektina (na primer, na virus humane imunodeficijencije i virus Denge) za koje se smatralo da bi moglo da se ostvari delovanjem ivermektina na inficiranu ćeliju domaćina, inhibicijom transportnih proteina na nivou jedarne membrane (2, 3).

Sa pojavom pandemije infekcije virusom SARS-CoV-2 i bolesti COVID-19 počela je primena ivermektina van upotrebne licence ("off label drug use") u profilaktičke i terapijske svrhe. Kao način delovanja ivermektina u slučaju virusa SARS-CoV-2 pretpostavljeno je da može da interferira sa pripajanjem virusa za ACE2 receptor na ciljnoj ćeliji, kao i potencijalno antizapaljensko delovanje (4). Pojedina istraživanja *in vitro* ukazala su na moguće inhibitorno delovanje ivermektina na replikaciju SARS-CoV-2 u kulturi ćelija, ali bi za postizanje koncentracije leka u plazmi koja bi odgovarala inhibitornoj koncentraciji *in vitro* bile potrebne doze koje višestruko, čak i do 100 puta, premašuju one koje su dozvoljene za humanu upotrebu (5, 6). Podaci o kliničkoј primeni ivermektina koji su dostupni u stručnoj literaturi su velikim delom oprečni i značajno je istaći da su većinom u formi nerecenziranih, "pre-print" publikacija (7,8). Dostupne naučno utemeljene analize ukazuju na značajne metodološke greške i stručne nedoslednosti studija o kliničkoј primeni ivermektina, pa čak i težnju ka iskrivljavanju činjenica i prikazivanju lažnih rezultata (9,10).

Prema trenutno važećem stavu SZO, kao i drugih stručnih tela i organizacija (Centar za kontrolu i prevenciju bolesti SAD - CDC; Evropska medicinska agencija - EMA), nema pouzdanih dokaza o efektu ivermektina na smanjenje smrtnosti i obolevanja od bolesti COVID-19 i jedini dozvoljen način primene ovog leka u lečenju COVID-19 je u okviru kontrolisanih kliničkih studija (11-13). Takođe, nijedna od prethodnih kao ni važeća verzija Terapijskog protokola COVID-19 u našoj zemlji ne uključuje ivermektin. Shodno iznetim činjenicama i podacima, stav Instituta za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu je da ivermektin ne treba primenjivati u svrhe prevencije i lečenja infekcije virusom SARS-CoV-2 i bolesti COVID-19.

Prof. dr Dragana Vuković
Upravnik Instituta za
mikrobiologiju i imunologiju

Prof. dr Nataša Opavski
Šef Katedre za mikrobiologiju

Prof. dr Vera Pravica
Šef Katedre za imunologiju



Literatura:

1. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.02)
2. Omura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol.* 2014;30(9):445-455.
3. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177:104760. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32135219>.
4. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo.* 2020;34(5):3023-3026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32871846>.
5. Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251768>.
6. Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, et al. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1156-1157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32314704>.
7. Soto-Becerra P, Culquichicón C, Hurtado-Roca Y, et al. Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru. *medRxiv.* 2020; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.06.20208066v3>.
8. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. *Research Square.* 2020; Preprint. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-109670/v1>.
9. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 7. Art. No.: CD015017. DOI: 10.1002/14651858.CD015017.pub2
10. Lawrence JM, Meyerowitz-Katz G, Heathers JAJ, et al. The lesson of ivermectin: meta-analyses based on summary data alone are inherently unreliable. *Nat Med* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01535-y>
11. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>
12. https://emergency.cdc.gov/han/2021/pdf/CDC_HAN_449.pdf
13. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>