

УДК 615.065:615.28:619.9
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-19-33>

Обзорная статья | Review



Ивермектин: оценка эффективности и безопасности при COVID-19

Е.В. Шубникова^{1,✉}, Н.А. Сусекова¹, Т.М. Букатина¹, М.С. Галенко^{1,2}, А.А. Дружинина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Шубникова Елена Владимировна shubnikovaev@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Поиск эффективной и безопасной терапии COVID-19 проводится в том числе путем изучения эффективности препаратов, уже используемых для лечения различных заболеваний и обладающих потенциальной противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2. Актуальность представленного исследования определяется неоднозначными данными о не регламентированном инструкцией применении противопаразитарного препарата ивермектин для лечения пациентов с COVID-19. Цель работы — анализ эффективности и безопасности применения ивермектина при лечении COVID-19 по данным научной литературы. Ивермектин — противопаразитарный препарат из группы макроциклических лактонов, продуцируемых *Streptomyces avermitilis*, усиливает выработку тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов, параличу и гибели паразитов. Результаты доклинических исследований свидетельствуют об ингибирующей активности ивермектина в отношении ряда РНК- и ДНК-вирусов, включая SARS-CoV-2. Результаты клинических исследований неоднозначны: в ряде исследований показано положительное влияние ивермектина на состояние пациентов с COVID-19, тем не менее убедительные доказательства обоснованности и эффективности применения ивермектина для профилактики и лечения пациентов с COVID-19 в настоящее время отсутствуют. Профиль безопасности ивермектина относительно благоприятный. Необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования, результаты которых позволят в полной мере оценить целесообразность применения ивермектина при COVID-19.

Ключевые слова: ивермектин; SARS-CoV-2; COVID-19; коронавирусная инфекция; эффективность; безопасность; нежелательные реакции; лечение COVID-19

Для цитирования: Шубникова Е.В., Сусекова Н.А., Букатина Т.М., Галенко М.С., Дружинина А.А. Ивермектин: оценка эффективности и безопасности при COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):19–33. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-19-33>

Ivermectin: Evaluation of Efficacy and Safety in COVID-19

E.V. Shubnikova^{1,✉}, N.A. Susekova¹, T.M. Bukatina¹, M.S. Galenko^{1,2}, A.A. Druzhinina¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elena V. Shubnikova** shubnikovaev@expmed.ru

ABSTRACT

The search for an effective and safe COVID-19 therapy involves, among other things, assessment of efficacy of medicines already used for the treatment of other diseases, and having potential antiviral activity against SARS-CoV-2. The relevance of the presented study stems from ambiguous data on the off-label use of the antiparasitic medicine ivermectin for the treatment of COVID-19 patients. The aim of the study was to analyse ivermectin efficacy and safety for COVID-19 treatment, as reflected in the scientific literature. Ivermectin, an antiparasitic medicine from the group of macrocyclic lactones produced by *Streptomyces avermitilis*, stimulates release of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid, which leads to impaired transmission of nerve impulses, paralysis and death of parasites. The results of preclinical studies show ivermectin's inhibitory activity against a number of RNA and DNA viruses, including SARS-CoV-2. The results of ivermectin clinical studies are ambiguous: a number of studies demonstrated a positive effect on the condition of COVID-19 patients, however, there is currently no convincing evidence of the validity and efficacy of ivermectin use for the prevention and treatment of COVID-19 patients. The safety profile of ivermectin is relatively favourable. Large randomised controlled trials are needed to fully assess the feasibility of using ivermectin in COVID-19.

Key words: ivermectin; SARS-CoV-2; COVID-19; coronavirus infection; efficacy; safety; adverse drug reactions; COVID-19 treatment

For citation: Shubnikova E.V., Susekova N.A., Bukatina T.M., Galenko M.S., Druzhinina A.A. Ivermectin: evaluation of efficacy and safety in COVID-19. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):19–33. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-19-33>

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus disease 2019) стала серьезным испытанием для систем здравоохранения всех стран. По состоянию на 14 февраля 2022 г. (данные Университета Джонса Хопкинса), число зарегистрированных случаев заражения SARS-CoV-2 в мире составило 412 056 317, летальных исходов — 5 817 341¹. Для лечения COVID-19 используют лекарственные препараты различных фармакологических групп, но, как правило, терапия носит поддерживающий и симптоматический характер, а поиск эффективных и безопасных средств против SARS-CoV-2 продолжается².

В сложившейся ситуации активный поиск проводится в том числе среди давно изученных препаратов, разрешенных к применению для лечения других заболеваний [1].

Известно, что противомаларийные препараты и, в частности, хлорохин и гидроксихлорохин ингибируют pH-зависимые стадии репликации ряда вирусов, оказывая, в том числе, сильное влияние на SARS-CoV-2, поэтому в 2020 г. эти препараты были включены в ряд протоколов лечения COVID-19 в Китае, Италии, а затем и в большинстве стран мира. Однако их эффективность в клинических условиях оказалась значительно ниже результатов, полученных в эксперименте³ [2].

¹ <https://coronavirus.jhu.edu/>

² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

³ Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19 – versione 2.0 2020. SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali Sezione regione Lombardia; 2020.

Кроме того, опыт использования хлорохина и гидроксихлорохина в реальной эпидемиологической ситуации выявил риск развития серьезных нежелательных реакций (НР), и от применения этих препаратов при COVID-19 пришлось отказаться⁴ [3, 4].

В результате последующих скрининговых исследований в центре внимания оказался другой противопаразитарный препарат, ивермектин, имеющий потенциал для использования в качестве противовирусного средства [5–9]. В 1997 г. этот препарат был одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения онхоцеркоза и стронгилоидоза у человека⁵. В некоторых странах было предложено использовать ивермектин не по назначению (off-label) — для профилактики и лечения пациентов с легкой формой или на ранних стадиях COVID-19 — без убедительных доказательств его положительного эффекта⁶ [10, 11].

В 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)⁷, FDA⁸, Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁹, Французское агентство по лекарственным средствам (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, ANSM)¹⁰, Агентство по контролю за безопасностью лекарственных средств и медицинских изделий Новой Зеландии (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority, Medsafe)¹¹ и Министерство здравоохранения Канады (Health Canada)¹² рекомендовали не использовать ивермектин для профилактики или лечения

пациентов с COVID-19 вне клинических исследований, так как недостаточно данных, характеризующих его эффективность и безопасность при этом заболевании.

В сентябре 2021 г. Американская медицинская ассоциация (American Medical Association, AMA), Американская ассоциация фармацевтов (American Pharmacists Association, APhA) и Американское общество фармацевтов систем здравоохранения (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP) опубликовали заявление, в котором выразили обеспокоенность увеличением в 5 раз количества обращений в токсикологические центры из-за приема ивермектина по сравнению с исходным уровнем до пандемии¹³ [11]. Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендовали медицинским работникам не использовать ивермектин для лечения пациентов с COVID-19, подчеркивая в беседах с пациентами токсические эффекты препарата: тошноту, рвоту, диарею, при передозировке — развитие артериальной гипотензии, неврологических расстройств, таких как нарушение сознания, галлюцинации, судороги, кома, а также возможность летального исхода¹⁴.

Цель работы — анализ эффективности и безопасности применения ивермектина при лечении COVID-19 по данным научной литературы.

Проведен поиск информации в научных публикациях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, Cochrane Library, Google Scholar, основанный на следующих терминах и их комбинациях: «ivermectin», «efficacy», «safety», «adverse drug reaction», «SARS-CoV-2 infection»,

⁴ FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

⁵ https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf

⁶ FLCCC Alliance response to all national and international health agency recommendations against ivermectin in COVID-19. <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/05/FLCCC-Alliance-Response-to-Leading-National-Health-Agencies.pdf>

RM_270-2020-MINSA. Republica del Peru ministerio de salud. May 8, 2020. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/694719/RM_270-2020-MINSA.PDF

Ministerial Resolution No. 259 from the Gobierno del Estado Plurinacional de Bolivia Ministerio de Salud. May 20, 2020. <https://www.minsalud.gob.bo/component/jdownloads/download/27-comunicado-oficial/425-resolucion-ministerial-n-0259>

⁷ <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>

⁸ <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>

⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>

¹⁰ <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-sa-decision-sur-la-demande-de-rtu-pour-livermectine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19>

¹¹ <http://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/ivermectin-covid19.htm>

¹² <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/76365a-eng.php>

¹³ <https://pharmacist.com/APhA-Press-Releases/ama-apha-ashp-call-for-immediate-end-to-prescribing-dispensing-and-use-of-ivermectin-to-prevent-or-treat-covid-19-outside-clinical-trials>

¹⁴ <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00449.asp>

«treatment COVID-19» (без ограничения по дате и типу публикации). Полнотекстовые версии статей оценивали качественно, информацию суммировали описательно. Проведены также поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) в регистре клинических исследований clinicaltrials.gov¹⁵, поиск информации в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Общая характеристика ивермектина

Ивермектин был разработан в институте Китасато (Япония) в 1967 г. при культивировании актиномицета *Streptomyces avermitilis*. В 1987 г. препарат одобрен для лечения онхоцеркоза (речной слепоты), вызываемого филярией *Onchocerca volvulus* и передаваемого человеку при укусе инфицированных мошек рода *Simulium* [12–14].

Ивермектин — макроциклический лактон, представляет собой комплекс из авермектина В1а (≈80 %) и авермектина В1b (≈20 %), полусинтетических производных природных авермектинов, обладает нематоцидными, инсектицидными и акарицидными свойствами. Эффективен при онхоцеркозе, стронгилоидозе, аскаридозе, филяриозных инфекциях. Препарат также используют для лечения малярии, трипаномоза, головных вшей, чесотки и лейшманиоза. Пероральная форма ивермектина разрешена к применению во Франции, Японии, Нидерландах, США и Австралии [5]. В России в июне 2016 г. был зарегистрирован 1% крем ивермектина для лечения розacea¹⁶. Препарат широко применяется в ветеринарии¹⁷ [13, 14].

Механизм действия ивермектина

Ивермектин — селективный положительный аллостерический модулятор ГАМК-зависимых и глутамат-зависимых хлоридных каналов, расположенных в клетках нервной и мышечной систем у нематод и насекомых. При возбуждении рецепторов, чувствительных к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), в синаптическую щель высвобождается медиатор торможения ГАМК, который связывается с комплексом рецептора ГАМК-хлорного канала А-типа и приводит к повышению проницаемости мембран для ионов хлора с последующей гиперполяризацией и блокадой передачи возбуждения

между мембранами клеток нервной и мышечной тканей. Это приводит к развитию атонического паралича соматических мышц, особенно глоточного насоса, и гибели паразитов [12, 15–17].

У насекомых и нематод рецепторы ГАМК являются основным видом тормозных рецепторов, расположенных в периферической нервной системе. Именно поэтому ивермектин обладает выраженной инсектоакарицидной и нематоцидной активностью, но неэффективен в отношении цестод и трематод, у которых ГАМК не является нейромедиатором [12].

Еще одной мишенью действия ивермектина являются глицинактивируемые рецепторы центральной нервной системы (ЦНС). Эффект ивермектина на глициновые и глутаматные рецепторы аналогичен его взаимодействию с тормозными ГАМК-рецепторами [15–17]. ГАМК-чувствительные нейроны млекопитающих расположены в ЦНС и защищены гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), поэтому ивермектин на них не влияет [12, 17].

В ряде исследований было показано, что ивермектин обладает противовирусной активностью в отношении различных РНК- и ДНК-вирусов *in vitro* и *in vivo* [8, 9]. Изначально была определена способность ивермектина ингибировать взаимодействие между интегразным белком и гетеродимером импорта (IMP) $\alpha/\beta 1$, ответственным за ядерный импорт интегразного белка и репликацию вирусов лихорадки Денге и ВИЧ-1, а в настоящее время оценивается его эффективность в отношении вируса SARS-CoV-2 [6–9, 18, 19].

Ивермектин, кроме того, может блокировать репликацию широкого спектра вирусов посредством ингибирования $\alpha/\beta 1$ -опосредованного импортином ядерного импорта вирусных белков. Согласно опубликованным результатам исследований, ивермектин может вызывать диссоциацию предварительно сформированного гетеродимера IMP $\alpha/\beta 1$, ответственного за транспорт вирусных белковых частиц, а также предотвращать его образование посредством связывания с доменом повтора IMP α армадилла (ARM), влияя на термостабильность и α -спиральность IMP α . Показано, что ивермектин ингибирует взаимодействие вирусного белка NS5 с IMP α . Ядерный транспорт вирусных белков имеет важное значение для цикла репликации и ингибирования

¹⁵ Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. <https://clinicaltrials.gov/>

¹⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9dc6cb2c-797a-4a39-bcca-11b1cdcb8b53&t=

¹⁷ Tablets Stromectol® (Ivermectin). https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf
<https://www.drugs.com/ivermectin.html>

противовирусной реакции хозяина, поэтому воздействие на этот процесс может быть эффективным терапевтическим подходом против РНК-вирусов [6, 9, 18–20].

Поскольку SARS-CoV-2 является РНК-вирусом, то, вероятно, препарат будет оказывать влияние на возбудителя через те же механизмы, что и при взаимодействии с другими РНК-вирусами [19, 20]. L. Caly и соавт. в 2020 г. сообщили о противовирусной активности ивермектина против SARS-CoV-2. Исследование было проведено *in vitro* посредством инфицирования клеток Vero/hSLAM изолятом SARS-CoV-2 Australia/VIC01/2020 с множественностью инфицирования (MOI) 0,1 в течение 2 ч с последующим добавлением 5 ммоль ивермектина. Анализ, проведенный с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на репликацию РНК SARS-CoV-2, показал, что однократное введение ивермектина в дозе 5 ммоль снижает репликацию вирусной РНК в 5000 раз в клетках почки африканской зеленой мартышки Vero/hSLAM через 48 ч [19]. Авторы предположили, что ивермектин может снижать вирусную нагрузку у инфицированных пациентов, влияя на прогрессирование заболевания, однако механизмы такого действия не были приведены [19].

Противовирусная активность препарата может быть связана и с другими механизмами, для выяснения которых была изучена возможность молекулярного докинга ивермектина с рядом мишеней SARS-CoV-2 [21–23]. Так, анализ данных *in silico*, проведенный A. Choudhury и соавт., продемонстрировал, что реализация противовирусной активности ивермектина может происходить путем связывания его с такими молекулами-мишенями, как спайк-белок (S), основная протеаза, репликаза и рецепторы сериновой протеазы (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2) человека [21]. В другом исследовании, проведенном A.F. Eweas и соавт., ивермектин показал высокую аффинность связывания с различными белками-мишенями SARS-CoV-2, включая спайк-белок (S) и мембранный (M) белок, ДНК-зависимую РНК-полимеразу, нуклеопротеины, вирусные протеазы и nsr14 (неструктурный белок с аминоконцевым доменом, кодирующий экзорибонуклеазу EhoN, которая необходима для репликации с высокой точностью) [22].

В исследовании S. Lehrer и соавт. была описана возможная модель прямого противовирусного действия препарата посредством его стыковки в области лейцина 91 спайк-белка

SARS-CoV-2 и гистидина 378 рецептора ACE-2 клетки-хозяина с последующей блокадой проникновения вируса в клетку [23].

Противовоспалительное действие ивермектина было показано на модели аллергической астмы у животных. Ивермектин в концентрации 2 мг/кг вызывал значительное снижение рекрутинга иммунных клеток, продукции цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секреции иммуноглобулинов IgE и IgG1 в сыворотке, секреции слизи бокаловидными клетками дыхательных путей [24]. В исследовании X. Zhang и соавт. было показано, что ивермектин подавлял продукцию интерлейкина IL-6 и фактора некроза опухоли α (Tumor necrosis factor α , TNF α), двух основных компонентов «цитокинового шторма», вызванного SARS-CoV-2, резко снижал соотношение IL-6/IL-10, LPS-индуцированную транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B, стресс-активируемых киназ MAP JNK и p38, а также участвовал в ингибировании передачи сигналов TLR4, модулируя исход инфекции [25–28].

Полагают, что ивермектин выступает как аллостерический модулятор рецептора P2X₄. Семейство рецепторов P2X — это каналы, избирательные по отношению к катионам, управляемые внеклеточным АТФ и опосредующие несколько функций. Из семи субъединиц рецепторов P2X наиболее чувствительным к ивермектину является P2X₄. Положительная аллостерическая модуляция P2X₄ ивермектином усиливает АТФ-опосредованную секрецию провоспалительного хемокина CXCL5 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 5). CXCL5 представляет собой хемоаттрактантную молекулу, экспрессируемую воспалительными клетками в различных тканях и модулирующую хемотаксис нейтрофилов и удаление хемокинов [29, 30].

Кроме того, не исключено, что ивермектин обладает свойствами ионофора. Ионофоры — это молекулы, которые имеют гидрофильный карман, представляющий собой специфический сайт связывания для одного или нескольких ионов (обычно катионов), в то время как его внешняя поверхность является гидрофобной, что позволяет образованному таким образом комплексу пересекать клеточные мембраны, влияя на гидроэлектrolитный баланс. Вероятно, две молекулы ивермектина, реагируя друг с другом по типу «голова–хвост», могут создавать комплекс, который вызывает ионный дисбаланс, изменяя потенциал мембраны вируса, нарушая ее функционирование и целостность. Ионофоры позволяют

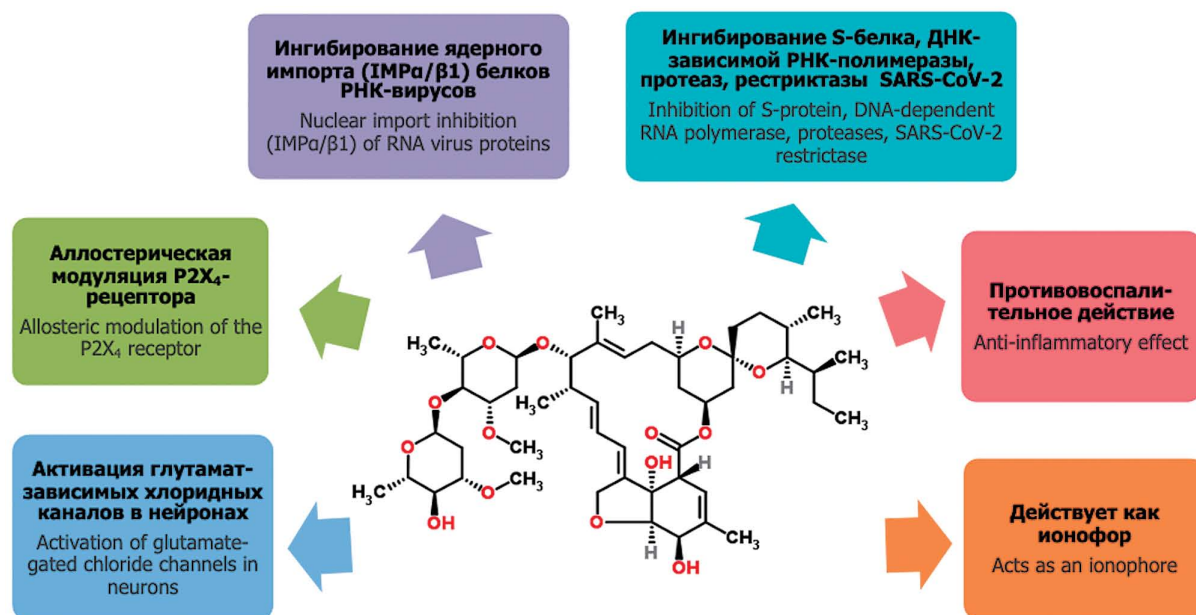


Рис. 1. Возможные механизмы действия ивермектина

Fig. 1. Possible mechanisms of ivermectin action

нейтрализовать вирус на ранней стадии инфекции прежде, чем он сможет прикрепиться к клеткам-хозяевам, проникнуть в них и начать производство других вирусных частиц [31–33].

Возможные механизмы действия ивермектина объединены на рисунке 1. Тем не менее прямых доказательств в пользу какого-либо из механизмов действия ивермектина в отношении SARS-CoV-2 в настоящее время нет.

Несмотря на то что полученные L. Caly и соавт. данные о наличии противовирусной активности ивермектина *in vitro* [19] обнадеживают, для достижения эффективной в отношении SARS-CoV-2 концентрации ивермектина *in vivo* в плазме крови человека может потребоваться использование препарата в дозах, превышающих в 50–100 раз разрешенные FDA для лечения паразитарных заболеваний у человека [34]. Безопасной разрешенной для применения у человека считается доза ≤200 мкг/кг, а в более высоких дозах ивермектин может приводить к развитию серьезных НР [11, 34, 35].

Важно отметить, что препарат был протестирован только *in vitro* с использованием клеток почки африканской зеленой мартышки и не прошел проверку на каких-либо линиях из легочных клеток, которые имеют решающее значение для поражения вирусом SARS-CoV-2 у людей.

Более того, не установлено, действительно ли снижение концентрации РНК SARS-CoV-2 после воздействия ивермектина приведет к снижению титров вируса [36, 37].

Прежде чем рассматривать ивермектин как препарат для широкого использования в качестве противовирусного агента, необходимо провести подробные исследования его действия *in vivo* и *in vitro* на различных животных моделях и системах клеточных культур.

Эффективность применения ивермектина при COVID-19

В настоящее время на сайте крупнейшей международной базы данных клинических исследований clinicaltrials.gov зарегистрировано 84 клинических исследования, направленных на изучение эффективности и безопасности ивермектина при лечении и/или профилактике COVID-19, из них по состоянию на 14 февраля 2022 г. завершено 30¹⁸.

В ретроспективном когортном исследовании J.C. Rajter и соавт. продемонстрировали снижение летальности в группе пациентов, получавших ивермектин, по сравнению с группой пациентов, при лечении которых ивермектин не применялся (15,0 против 25,2%; отношение рисков (ОР) 0,52, 95% доверительный интервал

¹⁸ Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. <https://clinicaltrials.gov/>

(ДИ) 0,29–0,96, уровень статистической значимости $p=0,03$), особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (38,8 против 80,7%; ОР 0,15, 95% ДИ 0,05–0,47, $p = 0,001$), но без существенных различий в частоте экстубации (36,1 против 15,4%; ОР 3,11, 95% ДИ 0,88–11,00, $p = 0,07$) [38].

В другом исследовании, выполненном A. Elgazzar и соавт. [39], приняли участие 600 пациентов, рандомизированных в 4 группы лечения (по 100 пациентов) и 2 группы профилактики (по 100 лиц, контактных с инфицированными COVID-19). В группы 1 и 2 входили пациенты с легким или средним течением заболевания. Пациенты группы 1 получали ивермектин 0,4 мг/кг и стандартное лечение, группы 2 – гидроксихлорохин 400 мг 2 раза/сут в первые сутки, затем 200 мг 2 раза/сут в течение 5 сут, и стандартное лечение. Группы 3 и 4 включали только тяжелобольных пациентов. Пациенты группы 3 получали ивермектин 0,4 мг/кг в сочетании со стандартным лечением, группы 4 – гидроксихлорохин и стандартное лечение. По результатам исследования у пациентов в группах 1 и 3, принимавших ивермектин, наблюдалось статистически значимое снижение скорости прогрессирования заболевания (1 против 22%, $p < 0,001$). Также в группах 1 и 3 наблюдалось значительное снижение летальности (0 и 2% соответственно) по сравнению с группами 2 и 4, где пациенты принимали гидроксихлорохин (4 и 20% соответственно). В группах 3 и 4 тяжелобольных пациентов различия в исходах были еще больше, с более низкими показателями прогрессирования заболевания (4 против 30%) и летальности (2 против 20%, $p < 0,001$). Кроме того, ивермектин оказался эффективным для профилактики заражения SARS-CoV-2: в группе 5, где участники исследования применяли средства индивидуальной защиты вместе с ивермектином, наблюдалось значительное снижение частоты инфицирования при медицинских или бытовых контактах (2%) по сравнению с группой 6, где использовались только средства индивидуальной защиты (10%) [39].

R. Mahmud и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании выявили более раннее выздоровление у 363 пациентов с легкой и средней формой COVID-19 на фоне терапии ивермектином 12 мг в сочетании с доксициклином 100 мг 2 раза/сут в течение 5 сут в дополнение к стандартному лечению по сравнению с группой плацебо. Пациенты с инфекцией COVID-19 легкой и средней степени тяжести, получавшие ивермектин в сочетании с доксициклином, выздоравливали

на 2 сут раньше и имели меньшую вероятность прогрессирования заболевания до более тяжелых форм. Среди 400 пациентов у 9 наблюдалось развитие НР (2,5%), из них у 7 развилась диспепсия (1,75%), а у двух терапия была прекращена в связи с развитием эрозивного эзофагита. Три пациента в группе плацебо умерли от дыхательной недостаточности из-за пневмонии, связанной с COVID-19, через 8, 22 и 28 сут после рандомизации, они имели более высокий средний возраст, чем выжившие (63 года против 39 лет) [40].

E. López-Medina и соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование с целью определения эффективности ивермектина при терапии легкой формы COVID-19 у 400 взрослых пациентов обоего пола в возрасте от 29 до 48 лет, разделенных на две группы. Первая группа пациентов ($n = 200$) в течение 5 сут принимала ивермектин в дозе 300 мкг/кг массы тела, вторая группа – плацебо ($n = 200$). Исследование завершили 398 пациентов (99,5%). Показано, что среднее время исчезновения симптомов у пациентов с COVID-19 в обеих группах существенно не различалось и составило 10 сут (межквартильный размах IQR 9–13) в группе ивермектина по сравнению с 12 сут (IQR 9–13) в группе плацебо (ОР 1,07, 95% ДИ, 0,87–1,32, $p = 0,53$). К 21 сут исчезли симптомы у 82% пациентов в группе ивермектина и у 79% в группе плацебо. Наиболее частой НР у пациентов обеих групп была головная боль – 104 пациента (52%), получавших ивермектин, и 111 (56%), получавших плацебо. Наиболее частой серьезной НР была полиорганная недостаточность (4 пациента – по 2 пациента в каждой группе) [41].

В исследовании M.A. Rahman и соавт. была изучена эффективность и безопасность применения ивермектина в комбинации с доксициклином в сравнении с гидроксихлорохином в комбинации с азитромицином у 400 пациентов с легким и средним течением COVID-19. Пациенты из группы 1 ($n = 200$) получали ивермектин (18 мг в первые сутки) и доксициклин (100 мг 2 раза/сут в течение 5 сут), тогда как пациенты группы 2 ($n = 200$) получали гидроксихлорохин (800 мг в первые сутки, далее 400 мг/сут в течение 10 сут) и азитромицин (500 мг в первые сутки, далее 250 мг/сут в течение 4 сут). Согласно полученным результатам, лечение ивермектином в сочетании с доксициклином способствовало более раннему вирусному клиренсу у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести (на 5 и 6 сут вирусный клиренс составил 66 и 83,5%

соответственно), чем при лечении комбинацией гидроксихлорохина и азитромицина (на 11 сут 77% и на 12 сут 81,5%). Вирусный клиренс определяли методом ОТ-ПЦР мазка из носа и глотки. В обеих группах наблюдалось развитие следующих НР: анорексия (23,5 и 31% соответственно), диарея (12 и 7%), рвота (3,5 и 2%), кожная сыпь (10 и 1%). Ни в одной из групп не наблюдалось серьезных НР [42].

В то же время М. Chowdhury и соавт. провели сравнительное исследование эффективности и безопасности применения ивермектина в сочетании с доксициклином и гидроксихлорохина в сочетании с азитромицином при лечении пациентов с COVID-19 легкой и умеренной степени тяжести. Пациенты были разделены на 2 группы, первая группа ($n = 60$) получала ивермектин (200 мкг/кг однократно) и доксициклин (100 мг 2 раза/сут в течение 10 сут), а вторая ($n = 56$) получала гидроксихлорохин (400 мг в первые сутки, далее 200 мг 2 раза/сут в день в течение 9 сут) и азитромицин (500 мг/сут в течение 5 сут). По результатам исследования лечение ивермектином в сочетании с доксициклином превосходило лечение гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином по времени исчезновения симптомов (симптоматическое выздоровление) и по времени до получения отрицательного результата анализа ПЦР, однако эта разница не была статистически значимой. В первой группе пациентов наблюдались следующие НР: вялость – у 14 (23,3%), тошнота – у 11 (18,3%) и головокружение – у 7 (11,66%). Во второй группе у 13 пациентов (23,21%) развилось помутнение зрения и головная боль, у 22 (39,2%) – вялость и головокружение, у 10 (17,85%) – брадикардия и у 9 (16,07%) – тошнота и рвота [43].

Данные метаанализа, посвященного оценке эффективности применения ивермектина при лечении COVID-19, основанного на 19 РКИ с участием 2768 пациентов, показали, что включение ивермектина в схему терапии пациентов приводило к снижению тяжести течения COVID-19 (ОР 0,43, 95% ДИ 0,23–0,81, $p = 0,008$), снижению летальности (ОР 0,31, 95% ДИ 0,15–0,62, $p = 0,001$), увеличению частоты отрицательных результатов ОТ-ПЦР теста (ОР 1,23, 95% ДИ 1,01–1,51, $p = 0,04$), сокращению времени до отрицательных результатов ОТ-ПЦР теста (средняя разница MD –3,29, 95% ДИ –5,69, –0,89, $p = 0,007$), к более высокой частоте облегчения симптомов (ОР 1,23, 95% ДИ 1,03–1,46, $p =$

0,02), более короткому времени до облегчения симптомов (MD –0,68, 95% ДИ –1,07, –0,29, $p = 0,0007$) и сокращению времени госпитализации (MD –2,66, 95% ДИ –4,49, –0,82, $p = 0,004$) [44].

Метаанализ 24 РКИ, касающихся эффективности применения ивермектина для профилактики и лечения COVID-19, с участием 3406 пациентов выявил снижение летальности на 62% (средний коэффициент риска aRR 0,38, 95% ДИ 0,19–0,73) и снижение риска заражения COVID-19 на 86% (95% ДИ 79–91%). Применение ивермектина для лечения пациентов с COVID-19 не привело к увеличению частоты развития тяжелых НР (aRR 1,65, 95% ДИ 0,44–6,09; статистическая неоднородность $I^2 = 0\%$, низкий показатель достоверности). В группе ивермектина было зарегистрировано 7 случаев тяжелых НР: эзофагит (2 случая), гипонатриемия (1), бред, возбуждение, агрессивное отношение и измененное состояние сознания (2) и полиорганная недостаточность (2), а в контрольной группе – полиорганная недостаточность (2) [45].

В то же время по результатам метаанализа 14 РКИ и 3 наблюдательных исследований эффективности и безопасности применения ивермектина у 2724 взрослых пациентов с COVID-19 лечение этим препаратом не привело к значительному снижению летальности, не сокращало время вирусного клиренса, продолжительность госпитализации, частоту применения у пациентов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [46]. Оценка профиля безопасности ивермектина показала, что его применение для лечения пациентов с COVID-19 не приводит к увеличению частоты развития серьезных НР: в 10 РКИ с участием 1767 пациентов с COVID-19 частота развития НР составила (ОР 1,05, 95% ДИ 0,62–1,80) при отсутствии статистической неоднородности ($I^2 = 0\%$, уровень значимости P в Cochran's Q Test = 0,62), в 8 РКИ с участием 1254 пациентов с нетяжелой формой COVID-19 частота серьезных нежелательных явлений составила (ОР 1,10, 95% ДИ 0,85–1,44) при отсутствии статистической неоднородности ($I^2 = 0\%$, P в Cochran's Q Test = 1,00) [46].

В научной литературе имеются данные об использовании ивермектина в качестве профилактического средства против COVID-19. Проведенный по состоянию на 29 декабря 2021 г. метаанализ 14 исследований (4 РКИ и 10 обсервационных) показал снижение риска заражения на 85% в выборке 8789 пациентов (относительный риск RR 0,15 (0,09–0,25), $p < 0,0001$)¹⁹.

¹⁹ <https://ivmmeta.com/>

Кроме того показано, что в странах Африки, где регулярно назначаются препараты, в том числе ивермектин, для профилактики паразитарных инфекций (филяриатоз, онхоцеркоз), заболеваемость COVID-19 меньше, чем в странах, где такую профилактику не проводят. Так, результаты исследования M.D. Hellwig и соавт. свидетельствуют о более низкой частоте заболеваемости COVID-19 у пациентов, получавших ивермектин в дозах 150–200 мкг/кг ($p < 0,05$) [47].

Таким образом, среди специалистов отсутствует единое мнение по поводу целесообразности использования ивермектина для лечения пациентов с COVID-19. Несмотря на то что результаты некоторых рандомизированных клинических и обсервационных исследований, а также исследований типа «случай–контроль» подтверждают снижение показателей летальности и предполагают потенциальную эффективность ивермектина при лечении COVID-19, требуется проведение крупных РКИ, результаты которых могли бы соответствующим образом обосновать применение ивермектина при COVID-19.

Безопасность применения ивермектина

В африканских странах ивермектин применяется с момента его регистрации в 1980-х годах под торговым наименованием Mectizan®. Препарат безвозмездно предоставляется компанией Merck & Co. Inc. в рамках программ ликвидации онхоцеркоза и лимфатического филяриоза в качестве средства для профилактической химиотерапии (разовая доза для перорального приема 150–200 мкг/кг) и распространяется среди населения один или два раза в год²⁰.

Ивермектин характеризуется достаточно благоприятным профилем безопасности при использовании по утвержденным показаниям в стандартных дозах (150–200 мкг/кг). Наиболее распространенными НР при его применении являются слабость, диарея, тошнота, рвота, кожная сыпь, головокружение²¹ [40–43, 45]. Большинство НР — легкие, имеют преходящий характер, и их возникновение, как правило, связано с гибелью паразита, а не с действием препарата. Так, у лиц с высокой плотностью микрофилярий *Onchocerca volvulus* в коже или крови под действием ивермектина могут развиваться воспалительные реакции, называемые реакциями Маццотти, которые связаны с разрушением микрофилярий и проявляются зудом, сыпью,

лихорадкой, недомоганием, лимфаденопатией, артралгией, тахикардией, гипотензией, отеком и болью в животе [48, 49].

В начале 1990-х годов стало известно, что применение ивермектина в стандартной дозе 150 мкг/кг однократно для лечения лиц, больных онхоцеркозом, осложненным сопутствующей инфекцией *Loa loa* (лооз, эндемичен в Центральной Африке), может вызывать развитие потенциально смертельных энцефалопатий. У лиц, инфицированных *Loa loa*, ивермектин, вероятно, вызывает паралич микрофилярий, которые затем пассивно поступают в кровотоки, что может привести к эмболизации капилляров головного мозга, воспалительным реакциям и энцефалопатии [50].

Позднее было проведено несколько исследований для изучения эпидемиологии, частоты и возможных механизмов, лежащих в основе появления серьезных НР со стороны нервной системы. В 2018 г. R.E. Chandler описал 28 случаев тяжелых неврологических реакций, которые развивались после лечения ивермектином таких заболеваний, как чесотка (10 случаев), акродерматит (8), стронгилоидоз (3), лимфатический филяриоз (5), миоз (1) и тениоз (1) [51].

В 2021 г. J.T. Campillo и соавт. провели анализ информации базы данных VigiBase за период 2003–2020 гг. и выявили 667 НР после применения ивермектина. Из них 208 НР были зарегистрированы в Африке и 459 в других регионах. Было обнаружено, что количество сообщений о токсидермиях, энцефалопатиях и спутанности сознания после применения ивермектина было значительно выше, чем количество сообщений об аналогичных НР на фоне применения антигельминтных препаратов — производных бензимидазола. Выявлено 23 случая энцефалопатий при лечении ивермектином чесотки (8), акродерматита (4), стронгилоидоза (4), розацеа (1), онхоцеркоза (1) и по неизвестным показаниям (5) за пределами Африки, а также 32 случая энцефалопатий в африканских странах при лечении онхоцеркоза (30), неутонченного филяриатоза (1) и при применении по неизвестным показаниям (1). Также было выявлено 32 случая токсидермий и 42 случая реакции Маццотти. Кроме того, в ходе исследования было выявлено 9 случаев развития DRESS-синдрома (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами) и 2 случая острого генерализованного экзантематозного пустулеза [52],

²⁰ Over 30 Years: The Mectizan® Donation Program. <https://www.merck.com/stories/mectizan/>

²¹ Ivermectin side effects. <https://www.drugs.com/sfx/ivermectin-side-effects.html>

информация о возможности развития которых отсутствует в инструкциях по медицинскому применению ивермектина²².

Случаи развития энцефалопатии встречались не только в странах Африки, но и в других областях (скорректированное отношение шансов отчетности aROR 6,30, 95% ДИ 2,68–14,8), и этот факт подчеркивает, что энцефалопатии, развивающиеся после применения ивермектина, встречаются за пределами эндемичных по лоаозу регионов [52].

Считают, что одним из возможных механизмов развития тяжелых неврологических реакций у человека после применения ивермектина может быть наличие полиморфизма гена множественной лекарственной устойчивости (multiple drug resistance 1, *MDR-1*), которая позволяет ивермектину попасть в ЦНС [53]. Ивермектин имеет сродство к ГАМК-зависимым хлоридным каналам, которые у млекопитающих экспрессируются только в ЦНС и защищены ГЭБ благодаря Р-гликопротеину, продукту гена *MDR-1* [12–17, 53]. Р-гликопротеин 1 (Р-гр), гликопротеин проницаемости, также известный как белок MDR1, или член 1 подсемейства АТФ-связывающей кассеты В (ABCB1), или кластер дифференцировки 243 (CD243), представляет собой белок клеточной мембраны, находящийся в эндотелии капилляров головного мозга. Р-гр участвует в удалении веществ или токсинов, обнаруженных на плазматических мембранах, до того, как они проникнут в клетку [53, 54]. Однако исследования на животных показали, что концентрация ивермектина в головном мозге мышей с нокаутом гена *MDR-1*, кодирующего Р-гр, в 90 раз выше, чем у мышей с нормальной экспрессией гена [55].

В научной литературе был описан случай развития прогрессирующей энцефалопатии у 13-летнего мальчика после однократного приема ивермектина в дозе 230 мкг/кг. Принятая им доза препарата была немного выше, чем дозы, используемые для лечения онхоцеркоза (150 мкг/кг), лимфатического филяриатоза (200 мкг/кг) или педикулеза (200 мкг/кг). Установлено, что пациент являлся носителем нонсенс-мутации в гене, кодирующем Р-гр, что стало причиной нарушения выведения ивермектина из головного мозга [56].

По данным обзора N. Navarro и соавт., в котором проведен метаанализ данных 5 РКИ, профиль безопасности ивермектина при применении в высоких дозах (более 400 мкг/кг) был

сопоставим с профилем безопасности при его применении в стандартных дозах (до 400 мкг/кг) (ОР = 1,16, 95% ДИ 0,89–1,52). Степень тяжести НР в обеих группах дозирования была легкой или умеренной [57]. Только в одном исследовании, включенном в метаанализ, сообщалось о развитии у пациента тяжелой анафилактической реакции после применения ивермектина в стандартной дозе и об удлинении интервала QTc (скорректированного интервала QT) после применения препарата в высокой дозе [58]. Кроме того, в одном исследовании при лечении онхоцеркоза было выявлено увеличение частоты развития НР со стороны органов зрения (преходящее нечеткое зрение, зуд, боль в глазах, дисхроматопсия) (коэффициент заболеваемости IR 2,797, 95% ДИ 1,226–6,377) [59].

Результаты, полученные N. Navarro и соавт. [57], согласуются с данными о НР в сообщениях других исследователей [60, 61]. Однако полученных данных недостаточно для того, чтобы можно было рекомендовать применение препарата в дозах, превышающих утвержденные в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов. Безопасной для ивермектина считается доза ≤200 мкг/кг, а в более высоких дозах препарат может преодолевать ГЭБ и влиять на ГАМК-эргическую передачу, приводя к развитию серьезных НР со стороны нервной системы, таких как атаксия, психоз, депрессия, галлюцинации, судороги, спутанность сознания, энцефалопатия, кома²³ [11, 34, 35].

Более того, для пациентов с COVID-19 существует повышенный риск развития серьезных НР со стороны нервной системы вследствие увеличения концентрации ивермектина в крови по следующим причинам [34, 52, 62, 63]:

- наличие у пациентов с COVID-19 провоспалительных состояний, которые ведут к повышению проницаемости эндотелия в ГЭБ, в том числе для ивермектина;
- возможность развития межлекарственных взаимодействий с ингибиторами цитохрома P₄₅₀3A4 (антиретровирусные препараты), с ингибиторами Р-гр (кортикостероиды).

Кроме того, при назначении ивермектина необходимо учитывать отсутствие или недостаточность функциональной активности Р-гликопротеина (полиморфизмы гена *MDR-1*) у пациентов.

Сводная информация о НР, развивающихся при применении ивермектина, приведена в таблице 1.

²² Stromectol® (Ivermectin). https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf

²³ <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00449.asp>

Таблица 1. Нежелательные реакции, связанные с применением ивермектина²⁴ [40–43, 45, 48, 52]

Table 1. Adverse reactions associated with the use of ivermectin²⁴ [40–43, 45, 48, 52]

Системно-органный класс (по классификации медицинского словаря для регуляторной деятельности, MedDRA) <i>System-organ class (according to the classification of the Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)</i>	Нежелательные реакции <i>Adverse drug reactions</i>
Общие расстройства и нарушения в месте введения <i>General disorders and administration site conditions</i>	Астения, усталость, лихорадка, головная боль, боль в животе, синдром полиорганной недостаточности <i>Asthenia, fatigue, fever, headache, abdominal pain, syndrome of multiple organ failure</i>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Зуд, пятнисто-папулезная сыпь, отек/крапивница, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, синдром Стивенса–Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез <i>Itching, maculopapular rash, oedema/urticaria, toxic epidermal necrolysis, DRESS-syndrome, Stevens–Johnson syndrome, acute generalised exanthematous pustulosis</i>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disorders</i>	Анорексия, запор, диарея, тошнота, вздутие живота, рвота, эзофагит <i>Anorexia, constipation, diarrhea, nausea, bloating, vomiting, esophagitis</i>
Нарушения со стороны центральной нервной системы <i>Nervous system disorders</i>	Головокружение, сомноленция, тремор, энцефалопатия, бред, возбуждение, агрессивное отношение и измененное состояние сознания <i>Dizziness, somnolence, tremor, encephalopathy, delirium, excitation, aggressive attitude and altered state of consciousness</i>
Нарушения со стороны органа зрения <i>Eye disorders</i>	Отек век, передний увеит, нечеткость зрения, конъюнктивит, лимбит, точечное помутнение, кератит, ненормальное ощущение в глазах и хориоретинит/хориоидит <i>Blepharoeidema, anterior uveitis, blurred vision, conjunctivitis, limbitis, punctate turbidity, keratitis, abnormal sensation in the eyes, and chorioretinitis/choroiditis</i>
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей <i>Renal and urinary disorders</i>	Редкая преходящая протеинурия <i>Rare transient proteinuria</i>
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани <i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	Артралгия, миалгия <i>Arthralgia, myalgia</i>
Нарушения со стороны органов дыхания <i>Respiratory disorders</i>	Бронхиальная астма, отек гортани, одышка <i>Bronchial asthma, laryngeal oedema, shortness of breath</i>
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы <i>Cardiovascular disorders</i>	Тахикардия, ортостатическая гипотензия, изменения на электрокардиограмме, включая удлинение интервала PR, сглаженные зубцы Т и пиковые зубцы <i>Tachycardia, orthostatic hypotension, ECG changes, including PR interval prolongation, flattened T waves and peak waves</i>
Реакция типа Маццотти (интенсивная воспалительная реакция на мертвую микрофилярию) <i>Mazzotti-type reaction (intense inflammatory response to dead microfilariae)</i>	Артралгия, синовит, увеличение и болезненность лимфатических узлов, зуд, поражение кожи (включая отек, папулезную, пустулезную или явную крапивницу) и лихорадка в течение первых 4 сут после лечения онхоцеркоза <i>Arthralgia, synovitis, swollen and tender lymph nodes, itching, skin lesions (including oedema, papular and pustular or urticarial rash) and fever during the first 4 days after treatment for onchocerciasis</i>
Влияние на лабораторные показатели <i>Impact on laboratory results</i>	Увеличение протромбинового времени, эозинофилия, повышение уровня аланинаминотрансферазы (от легкого до умеренного), повышение уровня гемоглобина, повышение уровня билирубина, снижение уровня лейкоцитов <i>Increased prothrombin time, eosinophilia, mild to moderate increase in alanine aminotransferase level, increased haemoglobin, increased bilirubin, reduced white blood cell count</i>

²⁴ Stromectol® (Ivermectin). https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf
Ivermectin side effects. <https://www.drugs.com/sfx/ivermectin-side-effects.html#refs>

Заключение

Анализ данных ряда доклинических исследований показал, что ивермектин обладает противовирусной активностью, в том числе в отношении вируса SARS-CoV-2. Результаты клинических исследований эффективности применения ивермектина для лечения и/или профилактики COVID-19 неоднозначны, но, тем не менее, в некоторых из них показано положительное влияние препарата на состояние пациентов: снижение уровня летальности, тяжести инфекции, более ранний вирусный клиренс и снижение риска заражения при профилактическом применении. На сегодняшний день ни в одном из проведенных клинических исследований не получено достаточно данных, позволяющих подтвердить эффективность применения ивермектина при COVID-19.

Ивермектин имеет относительно благоприятный профиль безопасности при применении по утвержденным показаниям в стандартных дозах. Однако уровень ивермектина, обладающий ингибирующей активностью против SARS-CoV-2, может быть достигнут при значительном увеличении его дозы, что, в свою очередь, может привести к повышению риска развития серьезных НР. Имеющиеся данные по безопасности при применении препарата в более высоких дозах, чем указанные в инструкции по медицинскому применению, а также при его использовании для лечения COVID-19, недостаточны.

Необходимо проведение крупных РКИ, результаты которых позволят с большей достоверностью определить целесообразность применения ивермектина для профилактики и/или лечения пациентов с COVID-19.

Литература / References

1. Novac N. Challenges and opportunities of drug repositioning. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(5):267–72. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.03.004>
2. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):185–8. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009>
3. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
4. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giaratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020;57:279–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
5. González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans – a mini-review. *AAPS J.* 2008;10(1):42–6. <https://doi.org/10.1208/s12248-007-9000-9>
6. Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep.* 2016;6:23138. <https://doi.org/10.1038/srep23138>
7. Lundberg L, Pinkham C, Baer A, Amaya M, Narayanan A, Wagstaff KM, et al. Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Res.* 2013;100(3):662–72. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.10.004>
8. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res.* 2013;99(3):301–6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.002>
9. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J.* 2012;443(3):851–6. <https://doi.org/10.1042/bj20120150>
10. Mega ER. Latin America's embrace of an unproven COVID treatment is hindering drug trials. *Nature.* 2020;586(7830):481–2. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02958-2>
11. Temple C, Hoang R, Hendrickson RG. Toxic effects from Ivermectin use associated with prevention and treatment of Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2197–8. <https://doi.org/10.1056/nejmc2114907>
12. Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin – a success story. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(12):984–9. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1048>
13. Juárez M, Schcolnik-Cabrera A, Dueñas-González A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *Am J Cancer Res.* 2018;8(2):317–31. PMID: 29511601
14. Crump A, Omura S. Ivermectin, “wonder drug” from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011;87(2):13–28. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.13>
15. Omura S. Chapter 13 – Mode of action of Avermectin. In: Omura S, ed. *Macrolide Antibiotics*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2003. P. 571–6.
16. Shiomi K. Antiparasitic antibiotics from Japan. *Parasitol Int.* 2021;82:102298. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2021.102298>
17. Martin RJ, Robertson AP, Choudhary S. Ivermectin: an anthelmintic, an insecticide, and

- much more. *Trends Parasitol.* 2021;37(1):48–64. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.10.005>
18. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin $\alpha/\beta 1$ heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177:104760. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760>
 19. 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;178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
 20. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo).* 2020;73(9):593–602. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
 21. Choudhury A, Das NC, Patra R, Bhattacharya M, Ghosh P, Patra BC, Mukherjee S. Exploring the binding efficacy of ivermectin against the key proteins of SARS-CoV-2 pathogenesis: an in silico approach. *Future Virol.* 2021. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0342>
 22. Eweas AF, Alhossary AA, Abdel-Moneim AS. Molecular docking reveals Ivermectin and Remdesivir as potential repurposed drugs against SARS-CoV-2. *Front Microbiol.* 2021;11:592908. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.592908>
 23. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo.* 2020;34(5):3023–6. <https://doi.org/10.21873/invivo.12134>
 24. Yan S, Ci X, Chen N, Li X, Chu X, Li J, Deng X. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res.* 2011;60(6):589–596. <https://doi.org/10.1007/s00011-011-0307-8>
 25. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res.* 2008;57(11):524–9. <https://doi.org/10.1007/s00011-008-8007-8>
 26. de Melo G, Lazarini F, Larrous F, Feige L, Kornobis E, Levallois S, et al. Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. *EMBO Mol Med.* 2021;13:e14122. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114122>
 27. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1015–6. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30293-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30293-0)
 28. Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N, et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by down-regulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(4):449–55. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00684.x>
 29. Stokes L, Layhadi JA, Bibic L, Dhuna K, Fountain SJ. P2X₄ receptor function in the nervous system and current breakthroughs in pharmacology. *Front Pharmacol.* 2017;8:291. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00291>
 30. Layhadi JA, Turner J, Crossman D, Fountain SJ. ATP evokes Ca²⁺ responses and CXCL5 secretion via P2X₄ receptor activation in human monocyte-derived macrophages. *J Immunol.* 2018;200(3):1159–68. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700965>
 31. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020;393(7):1153–6. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5>
 32. Sandler ZJ, Firpo MR, Omoba OS, Vu MN, Menachery VD, Mounce BC. Novel ionophores active against La Crosse virus identified through rapid antiviral screening. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6):e00086–20. <https://doi.org/10.1128/aac.00086-20>
 33. Freedman JC. Chapter 4 – Ionophores in planar lipid bilayers. In: Sperelakis N, ed. *Cell Physiology Source Book*. 4th ed. San Diego; Academic Press: 2012. P. 61–6.
 34. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1156–7. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0271>
 35. Hossen MS, Barek MA, Jahan N, Safiqul Islam M. A review on current repurposing drugs for the treatment of COVID-19: reality and challenges. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(10):1777–89. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00485-9>
 36. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. *medRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561>
 37. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020:M20–0533. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>
 38. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with Coronavirus disease 2019: the ivermectin in COVID nineteen study. *Chest.* 2021;159(1):85–92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>
 39. Elgazzar A, Basma H, Abo Youssef S, Hafez M, Moussa H, Eltaweel A, et al. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. Preprint (Version 2), 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v2>
 40. Mahmud R, Rahman MM, Alam I, Ahmed K, Kabir A, Sayeed S, et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *J Int Med Res.* 2021;49(5):3000605211013550. <https://doi.org/10.1177/03000605211013550>
 41. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Davalos DM, Ramirez O, Martinez E, et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(14):1426–35. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071>
 42. Rahman MA, Iqbal SA, Islam MA, Niaz MK, Husain T, Siddiquee TH. Comparison of viral clearance

- between ivermectin with doxycycline and hydroxychloroquine with azithromycin in COVID-19 patients. *J Bangladesh Coll Physicians Surg.* 2020;38:5–9. <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47514>
43. Mohiuddin Chowdhury ATM, Shahbaz M, Karim R, Islam J. A comparative study on ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. Preprint, 2020. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22193.81767/3>
44. Hariyanto TI, Halim, DA, Rosalind J, Gunawan C, Kurniawan A. Ivermectin and outcomes from Covid-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial studies. *Rev Med Virol.* e2265. <https://doi.org/10.1002/rmv.2265>
45. 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;28(4):e434–e460. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001402>
46. Deng J, Zhou F, Ali S, Heybati K, Hou W, Huang E, Wong CY. Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2021;114(10):721–32. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab247>
47. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(1):106248. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106248>
48. Ackerman SJ, Kephart GM, Francis H, Awadzi K, Gleich GJ, Ottesen EA. Eosinophil degranulation. An immunologic determinant in the pathogenesis of the Mazzotti reaction in human onchocerciasis. *J Immunol.* 1990;144(10):3961–9. PMID: 2332637
49. Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Chippaux JP. Clinical picture, epidemiology and outcome of Loa-associated serious adverse events related to mass ivermectin treatment of onchocerciasis in Cameroon. *Filaria J.* 2003;2(Suppl 1):S4. <https://doi.org/10.1186/1475-2883-2-s1-s4>
50. Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. *Lancet.* 1997;350(9070):18–22. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)11094-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)11094-1)
51. Chandler RE. Serious neurological adverse events after ivermectin – do they occur beyond the indication of onchocerciasis? *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(2):382–8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0042>
52. Campillo JT, Boussinesq M, Bertout S, Faillie JL, Chesnais CB. Serious adverse reactions associated with ivermectin: a systematic pharmacovigilance study in sub-Saharan Africa and in the rest of the world. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(4):e0009354. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009354>
53. Garrigues A, Nugier J, Orlowski S, Ezan E. A high-throughput screening microplate test for the interaction of drugs with P-glycoprotein. *Anal Biochem.* 2002;305(1):106–14. <https://doi.org/10.1006/abio.2002.5650>
54. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, Bertino JR. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(2):695–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.2.695>
55. Schinkel AH, Mayer U, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L, Smit JJ, et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(8):4028–33. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4028>
56. Baudou E, Lespine A, Durrieu G, André F, Gandia P, Durand C, Cunat S. Serious ivermectin toxicity and human ABCB1 nonsense mutations. *N Engl J Med.* 2020;383(8):787–9. <https://doi.org/10.1056/nejmc1917344>
57. Navarro M, Camprubi D, Requena-Méndez A, Buongiorno D, Giorli G, Kamgno J, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(4):827–34. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz524>
58. Smit MR, Ochomo EO, Aljayyousi G, Kwambai TK, Abong'o BO, Chen T, et al. Safety and mosquito-cidal efficacy of high-dose ivermectin when co-administered with dihydroartemisinin-piperaquine in Kenyan adults with uncomplicated malaria (IVERMAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(6):615–26. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30163-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30163-4)
59. Kamgno J, Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Duke BO, Boussinesq M. Adverse systemic reactions to treatment of onchocerciasis with ivermectin at normal and high doses given annually or three-monthly. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98(8):496–504. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2003.10.018>
60. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tippling R, Clineschmidt CM, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(10):1122–33. <https://doi.org/10.1177/009127002401382731>
61. Awadzi K, Opoku NO, Addy ET, Quartey BT. The chemotherapy of onchocerciasis. XIX: The clinical and laboratory tolerance of high dose ivermectin. *Trop Med Parasitol.* 1995;46(2):131–7. PMID: 8525285
62. Drewe J, Gutmann H, Fricker G, Torok M, Beglinger C, Huwyler J. HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833. *Biochem Pharmacol.* 1999;57(10):1147–52.
63. Edwards G. Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? *Filaria J.* 2003;2(Suppl 1):S8. <https://doi.org/10.1186/1475-2883-2-S1-S8>

Вклад авторов. Е.В. Шубникова — идея, концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и систематизация данных литературы, интерпретация результатов, написание, редактирование текста рукописи; Н.А. Сусекова — работа с источниками литературы; Т.М. Букатина — анализ данных литературы, написание текста; М.С. Галенко — работа с данными литературы, написание текста; А.А. Дружинина — сбор данных литературы, работа с графическими материалами.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Elena V. Shubnikova—elaboration of the study concept and design, collection, analysis, and systematisation of scientific literature, interpretation of the results, writing and editing of the text; Natalia A. Susekova—literature review; Tatyana M. Bukatina—literature review, writing of individual parts of the paper; Marta S. Galenko—literature review, writing of individual parts of the paper; Anna A. Druzhinina—collection of literature data, preparation of the illustrations.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting 121021800098-4).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>
shubnikovaev@expmed.ru

Сусекова Наталья Андреевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4094-8918>
susekova@expmed.ru

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Галенко Марта Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>
marta.galenko@mail.ru

Дружинина Анна Александровна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-6449>
druzhininanaa@expmed.ru

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>
shubnikovaev@expmed.ru

Natalia A. Susekova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4094-8918>
susekova@expmed.ru

Tatyana M. Bukatina, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Marta S. Galenko.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>
marta.galenko@mail.ru

Anna A. Druzhinina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-6449>
druzhininanaa@expmed.ru

Статья поступила 20.01.2022

После доработки 15.02.2022

Принята к печати 11.03.2022

Article was received 20 January 2022

Revised 15 February 2022

Accepted for publication 11 March 2022