

伊维菌素在COVID-19的临床应用析论

车土玲^{1*}, 蓝萍¹, 余春森¹, 苏裕盛^{1,2#}

¹宁德师范学院医学院, 福建 宁德

²宁德师范学院毒物与药物毒理学重点实验室, 福建 宁德

收稿日期: 2022年12月30日; 录用日期: 2023年3月8日; 发布日期: 2023年3月15日

摘要

伊维菌素(Ivermectin, IVM)是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的广谱抗寄生虫药, 已证明对多种DNA和RNA病毒具有抗病毒活性, 包括SARS-CoV-2, 加上成本低廉、可用性强、耐受性和安全性良好, 在COVID-19的临床应用中极具潜力。越来越多证据表明IVM可用抗SARS-CoV-2病毒, 但将IVM纳入COVID-19管理的最终呼吁仍然没有定论。因为FDA只评估了IVM在特定动物物种中的安全性和有效性, 且IVM动物性药物会对人造成严重伤害。WHO认为IVM治疗COVID-19患者方面尚无定论, IVM在COVID-19中的有效性仍然存在不确定性, 其中许多研究没有发现IVM对结局有效。展望未来, IVM或许有望和其他COVID-19治疗方法提供更明确的答案, 但现阶段IVM治疗COVID-19不确定的风险仍在, 建议不要使用IVM来预防或治疗COVID-19。

关键词

伊维菌素, IVM, COVID-19

The Clinical Application of Ivermectin in COVID-19

Tuling Che^{1*}, Ping Lan¹, Chunsen Yu¹, Yusheng Su^{1,2#}

¹School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

²Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: Dec. 30th, 2022; accepted: Mar. 8th, 2023; published: Mar. 15th, 2023

Abstract

Ivermectin (IVM) is a broad-spectrum antiparasitic drug approved by the Food and Drug Adminis-

*第一作者。

#通讯作者。

tration (FDA) that has shown antiviral activity against a variety of DNA and RNA viruses, including SARS-CoV-2; combined with low cost, strong availability, good tolerance and safety, it has great potential for clinical application of COVID-19. More and more evidence suggests that IVM may be used in COVID-19. But the final call to incorporate IVM into COVID-19 management remains inconclusive. Because the FDA has only evaluated the safety and efficacy of IVM in specific animal species, animal-based IVM drugs can cause serious harm to humans. In addition, WHO believes that IVM treatment of patients with COVID-19 is inconclusive, the effectiveness of IVM in COVID-19 is still uncertain, and many of these studies have not found IVM effective for many outcomes. Looking ahead, IVM may be expected to provide a more specific answer to the other COVID-19 treatment, but the risk of the IVM treatment of COVID-19 at this stage is still there, and it is recommended that IVM should not be used to prevent or treat COVID-19.

Keywords

Ivermectin, IVM, COVID-19

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

COVID-19 病原体严重急性呼吸系统综合症冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 是一种单链正链 RNA 病毒, 与 SARS-CoV 密切相关。伊维菌素(Ivermectin, IVM) 是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA) 批准的大环内酯化合物, 传统上用于治疗寄生虫感染, 并且已经从以前的体外研究中显示出抗病毒潜力[1]。IVM 是 1981 年引入的除虫链霉菌(*Streptomyces avermitilis*) 的衍生物, 很容易与吗啡(1827)、阿司匹林(1899)和青霉素(1942)等药物并列, 这些药物因其对人类和人类的重要益处而著称。自 1987 年以来, 这种化合物在兽药中得到了广泛的应用, 并且在人类中的应用也得到了扩展[2]。IVM 因其在兽医和人类医学中的重要性而享有盛誉, 直到今天, 它主要保留在寄生虫学领域[3]。许多预先存在的药物, 如托珠单抗、IVM、秋水仙碱、干扰素和类固醇, 已被评估为重新用于治疗 COVID-19。其中, IVM 是建议的重新利用药物之一, 其在 SARS-CoV-2 复制中表现出体外抑制活性。用于治疗 COVID-19 的最推荐剂量 IVM 为 150~200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 每日两次。随着 IVM 在 COVID-19 中的采用增加, 美国 FDA 发布了关于其在大流行期间使用的警告。然而, IVM 仍然是临床医生感兴趣的, 并且在观察性研究中显示出一些希望[1]。IVM 是美国 FDA 批准的广谱抗寄生虫药, 已证明对多种 DNA 和 RNA 病毒具有抗病毒活性, 包括 SARS-CoV-2。IVM 可作为兽药在市场上获得, 也已应用于人类治疗盘尾丝虫病和类圆线虫病。IVM 的抗病毒活性尚未在体内得到一致证实。虽然目前正在患者身上研究 IVM 对抗 SARS-CoV-2 的活性, 但对制剂挑战的重视不够[4] [5]。本文就 IVM 在 COVID-19 的临床应用做一综述。

2. IVM 的作用机制

IVM 是阿维菌素(ivermectin) B1 的半合成衍生物, 由同源 22,23 脱氢 B1a 和 B1b 的 80:20 混合物组成[6]。IVM 是一种抗寄生虫药, 对包括病毒在内的各种感染因子也显示出有效的药理活性。SARS-CoV-2 主要是通过血管紧张素转化酶 II (ACE2) 受体进入细胞后, 利用 $\text{IMP}\alpha/\beta 1$ 异二聚体进入宿主细胞核。IVM 通过抑制输入蛋白- α ($\text{IMP}\alpha$) 和 $\text{IMP}\beta 1$ 亚基的形成以及解离 $\text{IMP}\alpha/\beta 1$ 异二聚体显示出抗病毒活性, 并具有

抗 SARS-CoV-2 的体外功效[7]。IVM 最近在体外显示出对 SARS-CoV-2 的疗效,是体外 COVID-19 致病病毒 SARS-CoV-2 的抑制剂,在细胞培养 48 小时内,单次处理能够使病毒减少约 5000 倍[8]。

有研究对 SARS 冠状病毒的蛋白质揭示了感染的 SARS 冠状病毒核衣壳蛋白的信号依赖性核质关闭过程 $IMP\alpha/\beta 1$ 的潜在作用[9],这可能会影响宿主细胞分裂[10]。此外,SARS-CoV 辅助蛋白 ORF6 已被证明通过将 $IMP\alpha/\beta 1$ 隔离在粗糙的 ER/高尔基体膜上来拮抗 STAT1 转录因子的抗病毒活性[11]。总之,这些报告表明 IVM 的核转运抑制活性可能对 SARS-CoV-2 有效。

IVM 已证明对 DNA 和 RNA 病毒具有广谱抗病毒活性。由于它有可能干扰 SARS-CoV-2 核衣壳蛋白向细胞核的转运,因此有人提议它也具有针对该病毒的抗病毒活性,这已在体外研究中得到证实。然而,体外到体内外推研究表明,在口服给药剂量高达批准的抗蠕虫药剂量的 10 倍后,IVM 无法达到所需的 IC50 水平[12]。在建模仿真研究中,在具有潜在抗病毒活性的水平上观察到药物在肺部的积累。据推测,IVM 的吸入制剂可能对 SARS-CoV-2 有效。因此,需要在临床前和临床研究中探索通过吸入途径给药的 IVM 在 COVID-19 中的潜在有益作用。基于很少的体外和体内报告,假设药物在冠状病毒相关的严重呼吸系统疾病中具有抗炎作用的可能性,仍需要临床证实[12]。IVM 可能是一种具有抗 SARS-CoV-2 活性的强效药剂。然而,IVM 不能通过酶阻断或病毒膜破坏的常用途径阻断病毒复制;相反,它通过宿主导向的蛋白质起作用,防止病毒复制所需的因子传播[7][13]。

而 IVM 通过抑制包括输入蛋白 $\alpha/\beta 1$ 异二聚体和整合酶蛋白在内的病毒蛋白而具有广泛的抗病毒活性[14]。它对包括某些病毒在内的许多微生物有效。几项研究报告了 IVM 素对 RNA 病毒的抗病毒作用,例如寨卡病毒、登革热、黄热病、亨德拉病毒、甲型禽流感 and SARS-CoV-2 等。此外,有一些研究表明 IVM 对 DNA 病毒有抗病毒作用,如马疱疹 1 型、BK 多瘤病毒、伪狂犬病、猪圆环病毒 2 和牛疱疹病毒 1。IVM 在多种生物学机制中发挥作用,因此它可以作为潜在的候选药物用于治疗多种病毒,包括 COVID-19 以及其他类型的正链单链 RNA 病毒[15]。IVM 可以作用于蛋白质的不同结合位点,减少病毒复制。随着 COVID-19 的到来,IVM 其体外抗病毒活性的证据[8]。确定了 IVM 的抗病毒活性,在 48 小时后抑制 Vero-hSLAM 细胞中的 SARS-CoV-2 病毒减少病毒 RNA [3]。

鉴于最近的大流行,将病媒综合防治重新用于抗击 SARS-CoV-2 引起了极大的关注。一项有希望的研究报告,在向 Vero-hSLAM 细胞施用 IVM 时,释放的病毒粒子水平显著降低 93%,未释放的病毒粒子水平显著降低 99.98% [16]。IVM 的作用方式围绕通过破坏 Importin 异二聚体复合物($IMP\alpha/\beta 1$)和下调 STAT3 来抑制病毒蛋白的细胞质-核穿梭,从而有效减少细胞因子风暴。此外,IVM 阻断病毒 3CLpro 和 S 蛋白活性位点的能力破坏了病毒复制和附着等重要机制。对近期工作的集体审查表明,病媒综合防治具有预防作用,将是治疗 SARS-CoV-2 临床试验的有力候选者[16]。

3. IVM 的机会与挑战

3.1. IVM 的机会

常规大规模给药包括 IVM 在内的预防性化疗药物的国家 COVID-19 的发病率显著降低[17]。法国一长期护理机构(Long Term Care Facility, LTCF)中同时发生 COVID-19 和 IVM 治疗的疥疮爆发。口服 IVM 用于长期护理机构疥疮爆发,为了控制疥疮,整个 LTCF 人群都被给予 IVM,同时宣布 COVID-19 爆发。没有暴露于 IVM 的 LTCF 居民发展为严重的 COVID-19 或死亡,而来自对照 LTCF 的居民则表现出更高的 COVID-19 发病率[18]。孟加拉国国达卡的一项为期 5 天的 IVM 疗程被发现对治疗轻度 COVID-19 成年患者是安全有效的[5]。印度的研究显示 IVM 可以成为预防和治疗冠状病毒感染者的潜在分子,因为它具有抗病毒特性,加上成本低廉、可用性强、耐受性和安全性良好[19]。

一项系统评价对 15 项测量死亡率的 RCT 进行了 meta 分析,得出的结论是,与不使用 IVM 相比,IVM 与不使用 IVM 相比,死亡风险平均降低了 62%,GRADE 方法将其评估为“中等质量”证据[20]。

对于重症,一项基于 IVM 的多药治疗在严重缺氧、非卧床 COVID-19 患者中的有效性研究发现,在 24 名因高风险特征、缺氧和未经治疗的中度至重度症状平均 9 天拒绝住院的 COVID-19 受试者中,给予了 IVM、多西环素、锌和维生素 D 和 C 的这种新组合。结果所有受试者都解决了症状(平均在 11 天内),氧饱和度在 24 小时内有所改善。没有住院或死亡,低于背景匹配的 CDC 数据库对照。三联疗法即使在有中度至重度症状的门诊患者中也是安全有效的[21]。

IVM 在多个国家(澳大利亚、法国、日本、荷兰、美国等)被批准用于人类,用于治疗盘尾丝虫病、淋巴丝虫病、类圆线虫病和/或疥疮,已确定用于人类使用的安全性[2],并且已获得 FDA 批准用于多种寄生虫感染。重要的是,最近的评论和荟萃分析表明,高剂量 IVM 与标准低剂量治疗具有相当的安全性,尽管没有足够的证据可以得出关于妊娠安全性的结论。进一步评估 COVID-19 患者可能获益的关键下一步将是检查模拟 IVM 目前批准在人类中使用的多次额外给药方案。

IVM 可能是用于晚期 COVID-19 的临床上有用的抗炎剂[22],IVM 可能是治疗 COVID-19 的潜在候选药物[23]。IVM 已证明具有不同的作用机制,可潜在预防 COVID-19 感染和 COVID-19 相关合并症。根据表明预防效果的研究以及 IVM 已知的安全性,在巴西实施了一项使用 IVM 预防 COVID-19 的全市预防计划,该研究的目的是评估定期使用 IVM 对后续 COVID-19 感染和死亡率的影响。113,845 名(71.3%)经常使用 IVM,45,716 名(23.3%)未使用 IVM。该结论认为在这项大型 PSM 研究中,定期使用 IVM 作为预防药物与显著降低 COVID-19 感染率、住院率和死亡率有关[24]。

3.2. IVM 的挑战

巴西一项临床试验发现,在早期诊断为 COVID-19 的门诊患者中,使用 IVM 治疗并未降低因 COVID-19 进展或延长急诊观察时间而住院的发生率[25]。LimSCL 等在这项针对轻度至中度 COVID-19 高危患者的随机临床试验中,早期疾病期间的 IVM 治疗并未阻止进展为严重疾病。研究结果不支持对 COVID-19 患者使用 IVM [26]。高浓度的 IVM 在体外表现出抗 SARS-CoV-2 的抗病毒活性。该研究的目的是评估大剂量 IVM 在降低早期 SARS-CoV-2 感染者病毒载量方面的安全性和有效性。这是一项随机、双盲、多中心、II 期、剂量探索、概念验证临床试验。参与者是最近被诊断出患有无症状/少症状 SARS-CoV-2 感染的成年人。该研究发现大剂量 IVM 是安全的,但没有显示出降低病毒载量的功效[27]。

一项评估 IVM 在 COVID-19 住院患者中的有效性和安全性。该研究共纳入了 286 名 COVID-19 患者。确定主要死亡率结局的单因素分析和治疗组之间的比较。使 IVM 组的患者除了在第 1 天和第 3 天的常规临床护理外,还接受了 2 剂 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 IVM。IVM 组的住院时间明显高于对照组,对照组重症监护病房(ICU)住院时间和机械通气持续时间较长。然而,IVM 治疗没有观察到死亡率获益。比较组与对照组之间在住院时间、ICU 入院率、插管率和院内死亡率方面没有差异[28]。另一项 2021 年针对 10 项 RCT 的系统评价得出结论认为“IVM 没有降低全因死亡率”[29]。Cochrane 综述纳入了 14 项随机对照试验,结论是不确定 IVM 是增加还是降低死亡率,证据“极低质量”[30]。作者指出,完成的研究规模很小,“很少被认为是高质量的”。他们的结论是,“可靠的证据不支持使用 IVM 治疗或预防 COVID-19”,除非在设计良好的 RCT 中[30]。

羟氯喹与阿奇霉素联合使用时,并没有提供临床益处,同时会带来心脏安全风险,尤其是在弱势群体中[13],应特别注意使用。由于担心不良事件,特别是神经毒性,以及缺乏支持性证据,目前有研究不建议使用 IVM 作为 COVID-19 感染的常规治疗或预防措施[31]。建议在针对 SARS-CoV-2 的随机试验中评估高剂量 IVM [32]。

在此,有研究提出了联合用药的基本原理和支持证据,即如果同时使用 FDA 批准的药物,包括 IVM、法莫替丁和多西环素,可以提供有效对抗 COVID-19 的预防用药,因为人们等待疫苗广泛接种的同时,IVM 可能有效减缓疾病的传播,那么使用这种潜在的预防将特别有价值[17]。除了临床试验单一 IVM 用药外,联合疗法已被证明有效[33]。有研究表明,在试验中给予每位患者 12 毫克的剂量可诱导有效的抗病毒作用,但没有安全问题[15]。因此,在临床试用应注意剂量上的使用,并联合用药以达到最安全的药效,降低不确定的风险。

4. 讨论

“老药新用”变成一种过度的策略,但仅当产品安全性已确定且重新利用药物的实验在临床相关浓度下进行时才可行[34]。尽管越来越多的证据表明可能使用 IVM,但将 IVM 纳入 COVID-19 管理的最终呼吁仍然没有定论。2020 年美国 FDA 担心消费者可能通过服用用于动物的 IVM 产品进行自我治疗,认为它们可以替代用于人类的 IVM。人类不应该服用动物药物,因为 FDA 只评估了它们在标记的特定动物物种中的安全性和有效性,IVM 动物性药物会对人造成严重伤害[35]。WHO 认为 IVM 治疗 COVID-19 患者方面尚无定论,所以暂不支持使用 IVM 预防或治疗 COVID-19。IVM 在 COVID-19 中的有效性仍然存在不确定性,其中许多研究没有发现 IVM 对许多结局有效。来自严格和伦理研究的证据不支持使用 IVM 预防或治疗 COVID-19, Cochrane 评价和 WHO 得出了相同的结论,并补充说,IVM 应在 RCT 中进一步研究[36]。此外,生产 IVM 的默克(Merck)公司也得出结论,“没有有意义的证据”支持使用其产品对抗 COVID-19 [37]。展望未来,IVM 或许有望和其他 COVID-19 治疗方法提供更明确的答案,但现阶段 IVM 治疗 COVID-19 不确定的风险仍在,建议不要使用 IVM 来预防或治疗 COVID-19。

基金项目

本文获 2022 年宁德师范学院引进人才项目基金(2022Y24)支持。

参考文献

- [1] Shirazi, F.M., Mirzaei, R., Nakhaee, S., Nejatian, A., Ghafari, S. and Mehrpour, O. (2022) Repurposing the Drug, Ivermectin, in COVID-19: Toxicological Points of View. *European Journal of Medical Research*, **27**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00645-8>
- [2] González Canga, A., Sahagún Prieto, A.M., Díez Liébana, M.J., Martínez, N.F., Vega, M.S. and García Vieitez, J.J. (2008) The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin In Humans—A Mini-Review. *The AAPS Journal*, **10**, 42-46. <https://doi.org/10.1208/s12248-007-9000-9>
- [3] Molento, M.B. (2020) COVID-19 and the Rush for Self-Medication and Self-Dosing with Ivermectin: A Word of Caution. *One Health*, **10**, Article ID: 100148. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100148>
- [4] Formiga, F.R., Leblanc, R., de Souza Rebouças, J., Farias, L.P., de Oliveira, R.N. and Pena, L. (2021) Ivermectin: An Award-Winning Drug with Expected Antiviral Activity against COVID-19. *Journal of Controlled Release*, **329**, 758-761. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.009>
- [5] Ahmed, S., Karim, M.M., Ross, A.G., Hossain, M.S., Clemens, J.D., Sumiya, M.K., Phru, C.S., Rahman, M., Zaman, K., Somani, J., et al. (2021) A Five-Day Course of Ivermectin for the Treatment of COVID-19 May Reduce the Duration of Illness. *International Journal of Infectious Diseases*, **103**, 214-216. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
- [6] Wolfrom, E., Chêne, G., Lejoly-Boisseau, H., Beylot, C., Geniaux, M. and Taïeb, A. (1996) [Chronic Urticaria and Toxocaracanis Infection. A Case-Control Study]. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, **123**, 240-246. (In French)
- [7] Jermain, B., Hanafin, P.O., Cao, Y., Lifschitz, A., Lanusse, C. and Rao, G.G. (2020) Development of a Minimal Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Simulate Lung Exposure in Humans Following Oral Administration of Ivermectin for COVID-19 Drug Repurposing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **109**, 3574-3578. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.024>
- [8] Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A. and Wagstaff, K.M. (2020) The FDA-Approved Drug Ivermectin Inhibits the Replication of SARS-CoV-2 *in Vitro*. *Antiviral Research*, **178**, Article ID: 104787.

- <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- [9] Wulan, W.N., Heydet, D., Walker, E.J., Gahan, M.E. and Ghildyal, R. (2015) Nucleocytoplasmic Transport of Nucleocapsid Proteins of Enveloped RNA Viruses. *Frontiers in Microbiology*, **6**, Article 553. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00553>
- [10] Hiscox, J.A., Wurm, T., Wilson, L., Britton, P., Cavanagh, D. and Brooks, G. (2001) The Coronavirus Infectious Bronchitis Virus Nucleoprotein Localizes to the Nucleolus. *Journal of Virology*, **75**, 506-512. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.1.506-512.2001>
- [11] Frieman, M., Yount, B., Heise, M., Kopecky-Bromberg, S.A., Palese, P. and Baric, R.S. (2007) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ORF6 Antagonizes STAT1 Function by Sequestering Nuclear Import Factors on the Rough Endoplasmic Reticulum/Golgi Membrane. *Journal of Virology*, **81**, 9812-9824. <https://doi.org/10.1128/JVI.01012-07>
- [12] Mittal, N. and Mittal, R. (2021) Inhaled Route and Anti-Inflammatory Action of Ivermectin: Do They Hold Promise in Fighting against COVID-19? *Medical Hypotheses*, **146**, Article ID: 110364. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110364>
- [13] Sen Gupta, P.S., Biswal, S., Panda, S.K., Ray, A.K. and Rana, M.K. (2020) Binding Mechanism and Structural Insights into the Identified Protein Target of Covid-19 with *in-Vitro* Effective Drug Ivermectin. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-10. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12463946>
- [14] Wagstaff, K.M., Rawlinson, S.M., Hearn, A.C. and Jans, D.A. (2011) An AlphaScreen®-Based Assay for High-Throughput Screening for Specific Inhibitors of Nuclear Import. *Journal of Biomolecular Screening*, **16**, 192-200. <https://doi.org/10.1177/1087057110390360>
- [15] Heidary, F. and Gharebaghi, R. (2020) Ivermectin: A Systematic Review from Antiviral Effects to COVID-19 Complementary Regimen. *The Journal of Antibiotics*, **73**, 593-602. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
- [16] Low, Z.Y., Yip, A.J.W. and Lal, S.K. (2022) Repositioning Ivermectin for Covid-19 Treatment: Molecular Mechanisms of Action against SARS-CoV-2 Replication. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1868**, Article ID: 166294. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166294>
- [17] Hellwig, M.D. and Maia, A. (2021) A COVID-19 Prophylaxis? Lower Incidence Associated with Prophylactic Administration of Ivermectin. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **57**, Article ID: 106248. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106248>
- [18] Bernigaud, C., Guillemot, D., Ahmed-Belkacem, A., Grimaldi-Bensouda, L., Lespine, A., Berry, F., Softic, L., Chenost, C., Do-Pham, G., Giraudeau, B., *et al.* (2021) Oral Ivermectin for a Scabies Outbreak in a Long-Term Care Facility: Potential Value in Preventing COVID-19 and Associated Mortality. *British Journal of Dermatology*, **184**, 1207-1209. <https://doi.org/10.1111/bjd.19821>
- [19] Vora, A., Arora, V.K., Behera, D. and Tripathy, S.K. (2020) White Paper on Ivermectin as a Potential Therapy for COVID-19. *Indian Journal of Tuberculosis*, **67**, 448-451. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.031>
- [20] Bryant, A., Lawrie, T.A., Dowswell, T., Fordham, E.J., Mitchell, S., Hill, S.R. and Tham, T.C. (2021) Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *American Journal of Therapeutics*, **28**, e434-e460. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001442>
- [21] Hazan, S., Dave, S., Gunaratne, A.W., Dolai, S., Clancy, R.L., McCullough, P.A. and Borody, T.J. (2022) Effectiveness of Ivermectin-Based Multidrug Therapy in Severely Hypoxic, Ambulatory COVID-19 Patients. *Future Microbiology*, **17**, 339-350. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0014>
- [22] DiNicolantonio, J.J., Barroso, J. and McCarty, M. (2020) Ivermectin May Be a Clinically Useful Anti-Inflammatory Agent for Late-Stage COVID-19. *Open Heart*, **7**, e001350. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001350>
- [23] Gupta, D., Sahoo, A.K. and Singh, A. (2020) Ivermectin: Potential Candidate for the Treatment of Covid 19. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **24**, 369-371. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.06.002>
- [24] Kerr, L., Cadejani, F.A., Baldi, F., Lobo, R.B., Assagra, W.L.O., Proenca, F.C., Kory, P., Hibberd, J.A. and Chamie-Quintero, J.J. (2022) Ivermectin Prophylaxis Used for COVID-19: A Citywide, Prospective, Observational Study of 223,128 Subjects Using Propensity Score Matching. *Cureus*, **14**, e21272. <https://doi.org/10.7759/cureus.c61>
- [25] Reis, G., Silva, E., Silva, D.C.M., Thabane, L., Milagres, A.C., Ferreira, T.S., Dos Santos, C.V.Q., Campos, V.H.S., Nogueira, A.M.R., de Almeida, A., *et al.* (2022) Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1721-1731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115869>
- [26] Lim, S.C.L., Hor, C.P., Tay, K.H., Mat Jelani, A., Tan, W.H., Ker, H.B., Chow, T.S., Zaid, M., Cheah, W.K., Lim, H.H., *et al.* (2022) Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, **182**, 426-435. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0189>

-
- [27] Buonfrate, D., Chesini, F., Martini, D., Roncaglioni, M.C., Ojeda Fernandez, M.L., Alvisi, M.F., De Simone, I., Rulli, E., Nobili, A., Casalini, G., *et al.* (2022) High-Dose Ivermectin for Early Treatment of COVID-19 (COVER Study): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase II, Dose-Finding, Proof-of-Concept Clinical Trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **59**, Article ID: 106516. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106516>
- [28] Ozer, M., Goksu, S.Y., Conception, R., Ulker, E., Balderas, R.M., Mahdi, M., Manning, Z., To, K., Effendi, M., Anandakrishnan, R., *et al.* (2022) Effectiveness and Safety of Ivermectin in COVID-19 Patients: A Prospective Study at A Safety-Net Hospital. *Journal of Medical Virology*, **94**, 1473-1480. <https://doi.org/10.1002/jmv.27469>
- [29] Roman, Y.M., Burela, P.A., Pasupuleti, V., Piscocoya, A., Vidal, J.E. and Hernandez, A.V. (2022) Ivermectin for the Treatment of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases*, **74**, 1022-1029. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab591>
- [30] Popp, M., Stegemann, M., Metzendorf, M.I., Gould, S., Kranke, P., Meybohm, P., Skoetz, N. and Weibel, S. (2021) Ivermectin for Preventing and Treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, Article ID: CD015017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017>
- [31] Johnson-Arbor, K. (2022) Ivermectin: A Mini-Review. *Clinical Toxicology*, **60**, 571-575. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2043338>
- [32] Camprubi, D., Almuedo-Riera, A., Marti-Soler, H., Soriano, A., Hurtado, J.C., Subira, C., Grau-Pujol, B., Krolewiecki, A. and Munoz, J. (2020) Lack of Efficacy of Standard Doses of Ivermectin in Severe COVID-19 Patients. *PLOS ONE*, **15**, e0242184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242184>
- [33] Sen Gupta, P.S. and Rana, M.K. (2020) Ivermectin, Famotidine, and Doxycycline: A Suggested Combinatorial Therapeutic for the Treatment of COVID-19. *ACS Pharmacology & Translational Science*, **3**, 1037-1038. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00140>
- [34] Schmith, V.D., Zhou, J.J. and Lohmer, L.R.L. (2020) The Approved Dose of Ivermectin Alone Is Not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **108**, 762-765. <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
- [35] Solomon, S. (2020) FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans>
- [36] World Health Organization (2021) WHO Advises That Ivermectin Only Be Used to Treat COVID-19 within Clinical Trials. World Health Organization, Geneva.
- [37] Merck Statement on Ivermectin Use during the COVID-19 Pandemic. Merck. <https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic>