

ВКЛЮЧЕНИЕ ИВЕРМЕКТИНА В СХЕМУ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19



RELAXANDO.IT.RU/AIR

АБСТРАКТ

Существующее предположение относительно пользы применения «Ивермектина» при COVID-19 пересмотрено. Исследование, недавно опубликованное в журнале «Antiviral Research», было проведено с участием пациентов из 169 госпиталей по всему миру. Терапия Ивермектином была назначена 704 пациентам, группа из ещё 704 пациентов составляла контроль. Результаты исследования показали, что количество летальных исходов у пациентов, принимавших Ивермектин, было в 6,1 раза меньше по сравнению с пациентами, не получавших Ивермектин (1,4 против 8,5%, $p < 0.0001$).

На сегодняшний день представлено недостаточное количество документально подтвержденных случаев эффективности лечения этим препаратом. Хотим отметить, что в нашем случае летальность при приеме Ивермектина составляла 0%, и в 100% случаев лечения Ивермектином наблюдалось улучшение течения болезни и разрешение лихорадки в течение 48 часов после начала терапии.

Новая терапевтическая схема представлена в зависимости от степени тяжести болезни и ответа на лечение, на основе нашего опыта лечения пациентов. В заключительной части дана оценка соотношения польза–риск при применении Ивермектина, и сделан вывод что, поскольку при его применении практически отсутствует вероятность возникновения риска, рекомендуется включение препарата в первую линию терапии при COVID-19.

Наконец, даются рекомендации, касающиеся снабжения медицинских учреждений по всей стране.

Перед лицом нынешней пандемии COVID-19 необходимо распространять научные данные и делиться клиническим опытом, которые обновляются каждый день, и на основе этих изменений должны вноситься коррективы в терапевтические схемы.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПЛАН ПРИ COVID-19

Результаты аутопсии пациентов с COVID19 показали наличие признаков тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в виде что диффузного повреждения альвеол (ДАД) и гиалиновых мембран, также была подтверждена более высокая степень микро-и макротромбоза, включая легочную тромбоэмболию, по сравнению с патологоанатомическими исследованиями при SARS Cov-1. Это позволило нам лучше понять патофизиологические стадии при инфекции SARS Cov-2 и разработать терапевтический план с тремя основными направлениями ведения пациентов (Таблица 1).

Таблица 1. Терапевтический план при COVID-19

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПЛАН ДЕЙСТВИЙ
1) УМЕНЬШИТЬ ВИРУСНУЮ НАГРУЗКУ И РЕПЛИКАЦИЮ
2) УМЕНЬШИТЬ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЮ И ТРОМБОФИЛИЮ
3) УМЕНЬШИТЬ ИЗБЫТОЧНЫЕ ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ И СИНДРОМ СИСТЕМОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА.

Первая терапевтическая линия действия COVID19 направлена на снижение вирусной нагрузки и репликации, причем раннее начало терапии крайне важно на этом уровне. Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на различные терапевтические альтернативы. В этом документе мы рассмотрим Ивермектин, поскольку он, по оценкам, оказывает значительное влияние на снижение летальности и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

ПРЕДЫСТОРИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИВЕРМЕКТИНА

Ивермектин — это антипаразитарный лекарственный препарат, одобренный FDA, который рассматривается ВОЗ как незаменимый препарат, и широко используется во всем мире почти 40 лет. До 2008 года около 2000 млн. таблеток было введено 68 миллионам пациентов в Африке, Латинской Америке и Йемене, что позволило искоренить онхоцеркоз. В 2009 г. ВОЗ рассматривала терапию препаратом как «триумф в лечении». Препарат широко используется в терапии у людей, это не экспериментальное лекарство, оно не патентовано, широко доступно, имеет высокий профиль безопасности, очень хорошо переносится в стандартной дозе 200 мкг/кг, и не сообщалось о нежелательных явлениях при его приеме в дозе, в два раза превышающей обычную (1,2,3). Таким образом мы имеем большой опыт применения препарата при отсутствии токсичности (1-6).

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ИВЕРМЕКТИНА

Несколько исследований показали, что Ивермектин имеет широкий спектр противовирусной активности, обнаружена его активность против вируса, вызывающего лихорадку Денге (7,8) и ВИЧ-1 (8). Согласно опубликованным исследованиям, Ивермектин может диссоциировать преформированный гетеродимер IMPa / β 1, ответственный за ядерный транспорт вирусных белковых частиц (8). Ядерный транспорт вирусных белков имеет важное значение для цикла репликации и ингибирования противовирусной реакции хозяина, поэтому воздействие на этот процесс может быть эффективным терапевтическим подходом против РНК-вирусов (8,10,11).

УМЕНЬШЕНИЕ ВИРУСНОЙ РЕПЛИКАЦИИ SARS-CoV-2 НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИВЕРМЕКТИНОМ

Первое (доклиническое – прим. ред.) исследование влияния Ивермектина при COVID-19 было проведено под руководством Кайли Вагстафф из Института биомедицины Университета Монаша в Мельбурне, Австралия (12). Исследование опубликовано 3 апреля 2020 года в журнале Antiviral Research и было проведено *in vitro* в клеточных культурах. Было обнаружено, что вирусная РНК снижается на 93% через 24 часа и на 99,8% через 48 часов при однократном введении 5 ммоль Ивермектина спустя 2 часа после заражения SARS-CoV-2. Это означает примерно 5000-кратное снижение уровня РНК коронавируса за 48 часов. Через 72 часа наблюдений дальнейшего снижения не наблюдалось. Было определено, что IC50 Ивермектина составляет 2 ммоль в этих условиях и авторы сообщили об отсутствии токсичности во всех исследованных концентрациях. Они утверждают, что Ивермектин может широко использоваться для лечения зараженных пациентов.

ПЕРВОЕ ОПУБЛИКОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛЬЗЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИВЕРМЕКТИНА ПРИ COVID-19 НА ОСНОВАНИИ 704 НАБЛЮДЕНИЙ ПО ВСЕМУ МИРУ

Первое опубликованное исследование применения Ивермектина у пациентов с COVID-19 под названием «Польза Ивермектина при COVID-19» (14,15) доступно с 19 апреля 2020 года на веб-сайте известного международного журнала Antiviral Research. Это международное многоцентровое наблюдательное исследование, в котором использовались проспективно собранные данные о пациентах с диагнозом COVID-19 в период с 1 января по 31 марта 2020 г.

Мы использовали международную, неидентифицированную, межведомственную базу данных сообщений здравоохранения, которая соответствует требованиям FDA к данным при их сборе. Все пациенты соответствовали критериям заболевания COVID-19, подтвержденным лабораторно тестом ПЦР.

Исследование проводилось в 169 больницах по всему миру, в исследование включено 704 пациента с COVID-19, получавших лечение Ивермектином, и 704 контрольных пациента. Из 704 пациентов, получавших Ивермектин, 64,1% были из североамериканских больниц, 17,0% – из клиник Европы, 8,7% – из больниц Азии, 5,1% из Африки, 5,0% из Южной Америки и 0,1% из Австралии. Для получения 704 контрольных пациентов были рассмотрены 68 230 госпитализированных пациентов, которые не получали лечения Ивермектином. Выборка осуществлялась с учетом возраста, пола, расы или этнической принадлежности, сопутствующих заболеваний и оценки тяжести заболевания (баллы шкалы SOFA). Средний возраст составил 53,7 (\pm 17 лет).

Средняя доза Ивермектина, получаемого пациентом, составила 150 мкг/кг. Результаты исследования свидетельствуют о том, что среди пациентов, которым потребовалась ИВЛ, летальность была достоверно ниже в группе Ивермектина (7,3% против 21,3%), общая летальность также была ниже в группе Ивермектина (1,4 против 8,5%, $p < 0.0001$).

Результаты этого первого исследования свидетельствуют о снижении количества летальных случаев в 6 раз при приеме Ивермектина по сравнению с пациентами, которые не принимали его (1,4 против 8,5%) в рамках общей летальности. При анализе летальности только среди пациентов на механической вентиляции, количество неблагоприятных исходов снизилось в 2,9 раз (7,3% против 21,3%), что тоже удивительно, учитывая, что болезнь находилась в стадии разгара. Кроме того, пациенты получали дозу 150 мкг/кг, что ниже стандартной дозы 200 мкг/кг.

ОТЧЕТ О 247 СЛУЧАЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19, ЛЕЧЕННЫХ ИВЕРМЕКТИНОМ В РЕСП. ДОМИНИКАНА

Пульмонолог Доминиканской Республики Johnny Tavárez Chaplain (г. Пуэрто-Плата), специалист с 30-летним стажем, 18 апреля 2020 года дал интервью средствам массовой информации, заявив, что он успешно использует Ивермектин для лечения пациентов с COVID-19 (15,16). Он объяснил, что лечение, которое он проводит, состоит из приема 2 таблеток по 6 мг (12 мг Ивермектина) в сутки в течение 2-х дней (эквивалентно дозе от 150 до 200 мкг/кг/сут). При массе тела больше 80 кг доза составляет 3 таблетки по 6 мг (18 мг) в сутки в течение 2-х дней (эквивалентно от 150 до 225 мкг/кг/сут) (16).

Врач указывает, что Ивермектин, вводимый в начальной фазе заболевания, имеет высокую эффективность и пролеченные пациенты в большинстве случаев спустя 24 часа не имели симптомов заболевания. Он также отметил, что при поражении более 50% легких, пациенты также хорошо отвечали на терапию. Ни у одного из пролеченных пациентов не было осложнений. Не было выявлено ни одного смертельного случая, в связи с чем показатель смертности составил 0 %. Побочные эффекты были минимальными, наиболее частыми были тошнота и желудочный дискомфорт, у одного пациента была крапивница.

Врач указывает, что по состоянию на 28 апреля 2020 года Ивермектином было пролечено 247 пациентов (17), и все с благоприятными исходами. Из 247 пациентов более 100 получали только Ивермектин, а в остальных случаях первоначальным препаратом был Гидрохлорохин, но пациенты прекратили прием этого препарата, поскольку был отмечен недостаток препарата в городе. Это также было одной из причин начала приема Ивермектина. При дальнейшем наблюдении пролеченных пациентов, ни у одного не развилось осложнений, и на настоящий момент все пациенты здоровы.

ТЕКУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сайте Clinicaltrials.gov (18), крупнейшей базе данных клинических исследований, по состоянию на 30 апреля 2020 зарегистрировано 4 исследования, которые включают Ивермектин для лечения пациентов. Одно из них — это двойное слепое исследование комбинации Гидрохлорохин + Ивермектин, во втором и третьем изучается комбинация Ивермектина с Нитазоксанидом, а четвертое — исследование, тестирующее различные ЛС против COVID-19.

Досутпен Протокол исследования для проведения клинического исследования по оценке эффективности и

безопасности Ивермектина по сравнению с Гидрохлорохином в качестве лечения первой линии у пациентов с COVID-19 на

местном уровне (в республике Перу – прим. ред.). Отмечается, что исследование будет проводиться на базе Национальной больницы им. Эдгардо Ребальяти Мартинса де Эссалуда (19). Что касается доз, которые будут использоваться в этом исследовании, то для легких случаев заболевания Протоколом предусмотрена разовая доза 300 мкг/кг натощак, при средней тяжести 2 дозы по 300 мкг/кг натощак каждые 24 часа. Кроме того, на веб-сайте одного из средств массовой информации в Аргентине опубликована новость под заголовком "Исследователи продвигают определенные препараты для лечения COVID-19" (20), ее содержание описывает исследование, которое будет проведено в одной из больниц Аргентины. В его схеме для случаев средней тяжести установлена доза 24 мг или 400 мкг/кг, перорально, в одну дозу. Для тяжелых случаев показано введение 24 мг через назогастральный зонд. Для легкой степени течения заболевания доза составляет 200 мкг/кг. Наконец, биотехнологическая компания MedinCell уже давно работает над инъекционной версией Ивермектина длительного действия для лечения малярии. Они подтверждают, что это хорошо известный препарат, используемый длительное время, при его приеме отмечается малое количество нежелательных явлений. В настоящее время компания изучает его потенциальную эффективность в отношении атипичной пневмонии при COVID-19 (21). Установленная доза составляет 24 мг или 400 мкг/кг перорально, в одну дозу. При тяжелом течении доза составляет 24 мг через назогастральный зонд. При легком – 200 мкг/кг.

РАЗРАБОТКА ПЕРВОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ИВЕРМЕКТИНОМ

На местном уровне, в городе Лима (респ. Перу – прим. ред.), некоторые врачи в индивидуальном порядке стали назначать лечение Ивермектином с середины апреля 2020 года. Основываясь на упомянутых исследованиях и их опыте, мы рассмотрели безопасность применения Ивермектина. Никаких серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, описанные нежелательные явления были редкими и умеренно выраженными. Чаще всего отмечается расстройство желудка или боль в эпигастрии, головокружения, тошнота, помутнение зрения, диарея и снижения аппетита. На основании изученных данных была составлена первая схема лечения Ивермектином COVID-19 (см. таблицу 2).

Эта схема была включена в рекомендации, описывающие терапевтический план и потенциальные методы лечения COVID-19 в Перу.

**Таблица 2. ПЕРВАЯ РАЗРАБОТАННАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ
ИВЕРМЕКТИНОМ ПРИ COVID-19**

(версия от 22.04.2020)

ИВЕРМЕКТИН ПРИ COVID-19:
Дозировка, упаковка: 6 мг/мл, флаконы Стандартная доза: 1 капля на кг массы тела один раз в 2 дня
Дозировка, ЛФ*: 6 мг, таблетки Доза для взрослого: 2 таблетки в день, курс 2 дня При массе тела от 80 до 110 кг: 3 таблетки в день, курс 2 дня. При массе тела больше 110 кг: 4 таблетки в день в течение 2-х дней Не запивать таблетки соком (уменьшает эффект), рекомендуется запивать водой. Не принимать во время приема пищи, рекомендуется прием за 2 часа до еды, либо через 2 часа после
В случае наличия в анамнезе гастрита, появлении дискомфорта в желудке, тошноты или любого другого симптома непереносимости, рекомендовано разделение основной дозы на 2 приема с разницей в 3 часа, с целью уменьшения побочных эффектов (желудочно-кишечных). В тяжелых и критических случаях, при которых вирусная нагрузка выше и персистирует, при отсутствии улучшения после 2-й дозы рекомендуется назначение дополнительных суточных дозы до тех пор, пока не исчезнут симптомы и признаки заболевания легких, такие как одышка, отклонения от нормы при визуализирующих методах диагностики.

Примечание: * ЛФ – лекарственная форма

В нашей стране доступна ЛФ во флаконах в дозировке 6 мг/мл. В перерасчете это соответствует 30 капель на 1 миллилитр. Для сравнения, у других лекарственных средств, выпускаемых в ЛФ «капли», 20 капель эквивалентны 1 миллилитру.

Таким образом, каждая капля содержит 200 мкг, а 30 капель содержат 6 мг Ивермектина. Необходимо четко соблюдать эквивалентные количества капель и миллилитров, чтобы не допустить дачи более низких или высоких доз, чем указано в схеме. Еще одна ситуация, которую необходимо учитывать на практике, заключается в том, что согласно этикетке во флаконе содержится 150 капель, на практике же количество колеблется от 130 до 150 капель.

Не следует давать более 150 капель при массе тела пациента более 74 кг: одного флакона его будет недостаточно для получения полной 2-й дозы, но в случае легкого и среднего течения без факторов риска, наиболее вероятно, что уже после первой дозы пациент будет чувствовать себя лучше.

Важно помнить, что апельсиновый сок снижает пероральную биодоступность Ивермектина (22). Поэтому прием Ивермектина с апельсиновым соком или с другими фруктами не рекомендуется. Пациента и его семью необходимо предупредить о необходимости отказа от приема жаропонижающих или противовоспалительных препаратов (парацетамол или НПВП), так как они маскируют развитие заболевания и затрудняют оценку реакции организма на лечение Ивермектином. В литературе описаны лекарственные взаимодействия с барбитуратами, бензодиазепином, вальпроатом натрия. Совместный прием с алкоголем повышает концентрацию Ивермиктина в плазме крови.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЛУЧАЕВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИВЕРМЕКТИНОМ

Чтобы установить необходимую дозу для лечения Ивермектином, случай должен быть сначала классифицирован в соответствии с тяжестью и наличием или отсутствием факторов риска. С этого этапа начинается лечение. Впоследствии, в зависимости от ответа на лечение, принимается решение, продолжать терапию или нет. На практике мы выделяем следующие типы ТЯЖЕСТИ, они представлены ниже в градации нарастания тяжести течения:

- Асимтоматические (или с очень слабыми симптомами и при отсутствии респираторных симптомов)
- Легкая
- Средняя
- Тяжелая
- Критическая

Бессимптомные случаи или пациенты с очень легкими и при отсутствии респираторных симптомов не требуют лечения Ивермектином, равно как и легкие случаи, которые не имеют факторов риска. Чтобы избежать недоступности препарата, по возможности его применение следует резервировать только для терапии средних, тяжелых и критических случаев.

Случай определяется как легкий, если отсутствует одышка или симптомы, или признаки поражения легких. Средняя тяжесть – наличие одышки ИЛИ респираторного дистресса ТОЛЬКО при физической нагрузке (подъем по лестнице, ходьба, плавание), И увеличение частоты дыхания выше 22.

В тяжелых случаях присутствуют симптомы острой респираторной инфекции с двусторонними легочными изменениями, одышка постоянная или возникает при выполнении повседневной активности (при разговоре или во время приема пищи). Характерна мышечная слабость, дискомфорт в носу, использование вспомогательных мышц при дыхании.

Критические случаи: пациенты, которым показана искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в условиях ОРИТ. Обнаружено, что вирусная нагрузка в тяжелых случаях в 60 раз выше, чем в легких случаях. Кроме того, в тяжелых случаях наблюдается более длительный период элиминации вируса.

ФАКТОРЫ РИСКА: два главных фактора риска – пожилой возраст и мужской пол. Наиболее частые сопутствующие заболевания и состояния, влияющие на тяжесть течения инфекции – артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердца, цереброваскулярные болезни, бронхиальная астма, хронические заболевания легких, тромбоэмболическая болезнь, недавно перенесенные полостные операции, почечная недостаточность и т. п.

ЭФФЕКТ ОТ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА

Через день после назначения Ивермектина следует оценить его эффект и, исходя из этого, решить вопрос об увеличении дозы Ивермектина или добавлении/увеличении дозы других препаратов (кортикостероиды, низкомолекулярные гепарины (НМГ), антибиотики и проч.) По результатам лечения можно оценить уровень вирусной нагрузки: если через 12 часов наблюдается положительная динамика с купированием всех симптомов, считают, что вирусная нагрузка низкая.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ: ПРИМЕНЕНИЕ ИВЕРМЕКТИНА У ПЕРУАНСКИХ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

В нашу врачебную группу входят специалисты, получившие диплом в медицинской школе Сан-Фернандо (Национальный университет Сан-Маркос, Перу). На момент написания статьи мы пролечили 36 пациентов. Далее мы описываем 7 из 36 случаев:

Случай 1: описан д-ром Густаво Агирре Чангом. Мужчина 86 лет, живущий недалеко от больницы Ангамос в районе Мирафлорес, г. Лима. В анамнезе компенсированный сахарный диабет и контролируемая артериальная гипертензия. В течение восьми дней беспокоила лихорадка 38–39 °С. Пациент находился дома, самостоятельно принимал парацетамол и полоскал горло 2–3 раза в день. При осмотре масса тела 74 кг. Одышки при нагрузке нет. Для четкой оценки ответа на лечение решено отменить жаропонижающие.

На восьмой день болезни принял первую дозу ивермектина (70 капель) в 16 ч и 1 таблетку дексаметазона (4 мг) в 18 ч. В 19 ч. – обильное потоотделение, в 19:30 температура нормализовалась. Нормотермия сохранялась. В 23 ч – вновь обильное потоотделение.

На следующее утро у пациента жалоб нет, температура тела нормальная. В 9 утра принял вторую дозу ивермектина – 64 капли (больше во флаконе не оставалось). В 11:30 пациент связался с врачом по телефону и сказал, что чувствует себя выздоровевшим. Симптомы не было и на следующий день.

Случай расценен как: а) заболевание легкой степени тяжести, при наличии факторов риска и б) с очень быстрым ответом на лечение (в течение 3,5 часов)/ при низкой вирусной нагрузке. Регулярное полоскание горла (3 раза в день) в данном случае способствовало снижению вирусной нагрузки, что, в свою очередь, привело к более быстрому ответу на лечение (купирование лихорадки и общего недомогания).

Случай 2: Описан д-ром Хеорхе Бернуй Веларде. Женщина 62 лет. В анамнезе компенсированная артериальная гипертензия и злокачественное новообразование в стадии ремиссии. Жалобы на боли в горле и головные боли в течение трех последних дней; со второго дня болезни отмечает усиление цефалгий. На третий день болезни вышеперечисленные симптомы усилились, и появились кашель, боли в мышцах и одышка при ходьбе и разговоре (выявляемая при осмотре). Со слов пациентки, температура нормальная, однако следует учесть, что она принимала от головной боли парацетамол. Масса тела 65 кг. В 16 ч этого же дня (третий

день болезни) приняла первую дозу ивермектина (60 капель). На следующее утро, в 9 часов, приняла вторую

дозу (55 капель), также назначен дексаметазон по 4 мг два дня. Через два дня лечения – выраженная положительная динамика (клинически). Через два дня после приема второй дозы (т. е. шестой день от начала симптомов) жалобы на легкую головную боль и незначительную боль в мышцах. Одышки нет. На седьмой день субъективная оценка самочувствия по шкале от 1 до 10 – 8 баллов.

Случай оценивался совместно с д-ром Густаво Агирре Чангом. Случай расценен как: а) заболевание средней тяжести (из-за наличия одышки при ходьбе), при наличии факторов риска и б) с эффектом от лечения 70% в первые 2 дня и 100% – через 7 дней. Вирусная нагрузка средняя.

Случай 3: описан д-рами Рут Аранибар Риверо и Мартином Сантосом Рейесом. 60-летний мужчина с компенсированным сахарным диабетом. Заболевание началось с потери голоса, небольшого дискомфорта в горле, умеренной заложенности носа. Самостоятельно применял полоскания горла с лимоном и солью; по совету фармацевта начал принимать антибиотик, на фоне чего почувствовал улучшение: осиплость голоса прошла. На шестой день от начала симптомов появились боли в спине, которые быстро усиливались, а также общее недомогание. С девятого дня болезни стали беспокоить потливость по ночам (что не обычно для пациента), температуру не измерял. Из-за сохраняющегося плохого самочувствия на 13-й день заболевания обратился в клинику (в районе Сан Хуан Де Луриганчо). Со слов пациента, при входе в клинику чувствовал сильную одышку. Проведен экспресс-анализ на COVID-19, результат положительный. Также проведена КТ органов грудной клетки. На томограмме – картина атипичной пневмонии (соответствующая COVID-19 или гриппу). Назначен азитромицин в дозе 500 мг на 5 дней, парацетамол. Со слов пациента, сатурация кислорода была в норме. Вечером того же дня, дома, температура тела поднялась до 38,5 градусов (в подмышечной впадине), сахар крови – 130 мг (7,2 ммоль/л) (утром из-за спешки не принял сахароснижающий препарат). После консультации с д-ром Мартином Сантосом и д-ром Аранибар назначен Ивермектин. Масса тела пациента – 78 кг; на 14-й день болезни пациент принял первую дозу препарата (78 капель) в 14 ч, натошак (за 2 часа до еды). Кроме того, был назначен дексаметазон (2 дозы по 4 мг) внутрь; прием азитромицина рекомендовано продолжить. В 20:00 того же дня – нормализация температуры тела, значительное улучшение самочувствия; в разговоре по телефону около 22:00 пациент сообщил, что кашель и одышка больше не беспокоят..

На следующий день (15-й день болезни) пациент сообщил, что впервые за несколько дней он мог спокойно спать и проспал с 24 ч до 5 часов утра, не просыпаясь; температура тела не повышалась; кроме того, он смог немного прибраться свою комнату, причем усталости при этом не чувствовал. Пациент сказал, что чувствует себя

хорошо и спросил, можно ли принять душ. В 11:00 приняла вторую, заключительную дозу Ивермектина.

Таким образом, случай расценен как: а) инфекция средней тяжести (из-за наличия одышки), при наличии факторов риска и б) с быстрым ответом на лечение (6 часов). Вирусная нагрузка от низкой до средней. Полоскание горла способствовало снижению вирусной нагрузки, что, в свою очередь, привело к более быстрому ответу на лечение (уменьшение лихорадки и других симптомов).

Случай 4. Описан д-ром Фернандо Сарсосо Сальседо. 70-летняя пациентка с бронхоэктазами легкой формы в анамнезе. Начало заболевания с лихорадки и общего недомогания, через шесть дней к симптомам добавились одышка, боль в грудной клетке и повышение температуры тела в ночное время.

Первую дозу Ивермектина (80 капель) приняла на восьмой день болезни, вторую – на девятый день (65 капель, оставшихся во флаконе). После второй дозы Ивермектина отмечается уменьшение лихорадки; одышка также уменьшилась, но сохранялась. Со слов пациентки, самочувствие улучшилось.

На десятый день температура тела 38 °С; беспокоит небольшое общее недомогание.

Случай оценивался совместно с д-ром Густаво Агирре: а) тяжесть инфекции: от средней до тяжелой степени, с наличием факторов риска, 2) ответ на лечение 70% через два дня/персистирование высокой вирусной нагрузки. Назначены две дополнительные дозы Ивермектина.

Случай 5. Описан д-ром Мигелем Сапата Рохасом. Мужчина 60 лет, страдающий ожирением. Масса тела – 86 кг. В течение шести дней – лихорадка от 38 до 39 °С, сопровождающаяся болью в горле и кашлем. На пятый день болезни появилась нарастающая одышка. Пациент госпитализирован в отделение неотложной помощи Национального госпиталя. Диагноз при поступлении – пневмония, вызванная SARS-CoV-2, ОДН. Назначена оксигенотерапия. Первая доза Ивермектина (80 капель) – при поступлении. В 7 часов выполнена компьютерная томография: на томограмме двусторонние инфильтративные изменения в легких. Тест ПЦР на коронавирус SARS-CoV-2 положительный. В анализе крови от 24 апреля 2020 года: D-димер 1,12; ЛДГ 521; СРБ – 362; гемоглобин – 11,8; тромбоциты 349; лейкоциты 17,020 (эозинофилы 0%, лимфоциты 10%, базофилы 0%).

В анализе крови от 28 апреля 2020 года: D-димер 0,62; ЛДГ – 482, СРБ – 186, гемоглобин 11,8, тромбоциты 413, лейкоциты 9,850 (базофилы 0%). Ферритин 1,650; ЩФ - 114, ГГТП 373, КФК 95. Через день после поступления (шестой день от начала симптомов) приняла вторую дозу Ивермектина (70 капель, оставшихся во флаконе). На фоне лечения наблюдается положительная клиническая динамика: значительное уменьшение одышки. Через два дня от приема первой дозы в оксигенотерапии более не нуждался. Но на 9-й и 10-й день от начала симптомов появились эпизоды одышки со снижением сатурации до 92–94 %, и однократно, после нагрузки – до 84 %.

Случай оценен совместно с д-ром Густаво Агирре: а) тяжелое течение инфекции, с наличием факторов риска, б)) ответ на лечение 70 % через два дня/персистирование

высокой вирусной нагрузки, с улучшением в первые два дня после двух доз ивермектина, но без купирования симптомов. Учитывая персистирование высокой вирусной нагрузки, назначены две дополнительные дозы препарата (3-я и 4-я дозы) – по 129 капель или 300 мкг/кг, рекомендовано разбить каждую дозу на два приема. После четвертой дозы отмечена положительная динамика: улучшение самочувствия, повышение уровня сатурации кислорода до 92-94%..

Случай 6: описан д-ром Мануэлем Юй Серна. Пациент 83 лет с сопутствующим диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы (показано плановое оперативное лечение, отложенное в связи с пандемией и режимом ЧС). Жалобы на лихорадку, кашель и общее недомогание в течение семи дней. На третий день от начала симптомов обратился в частную клинику, назначен пенициллин. Принимал три дня без улучшения: симптомы усилились, на шестой день появилась одышка. На седьмой день обратился в больницу скорой помощи по месту жительства, где, учитывая тяжесть состояния, рекомендована госпитализация в Национальный госпиталь. Однако родственники отказались от госпитализации в этот стационар и связались с д-ром Юй, который порекомендовал прием Ивермектина. Поскольку пациент весит 70 кг, объем однократной дозы составил 70 капель. По решению самого пациента и его родственников препарат принимал в домашних условиях. Первую дозу Ивермектина принял на седьмой день болезни, в 21 ч. Вторую дозу принял на следующий день (т. е. восьмой день от начала симптомов), в 10 часов утра. В тот же день, после обеда отметил нормализацию температуры тела и уменьшение одышки.

На следующий день (9-й день болезни) выполнена рентгенография органов грудной клетки. Выявлены признаки двусторонних инфильтративных изменений в легких, с поражением до 35% площади легочных полей.

Случай оценивался совместно с д-ром Густаво Агирре: а) степень тяжести от тяжелой до критической, с наличием факторов риска, б) ответ на лечение 70 % через два дня и 80 % через четыре дня/ персистирование высокой вирусной нагрузки; эффект от лечения ивермектином в виде купирования лихорадки. Однако у пациента сохраняется одышка и поражение легких на повторной рентгенограмме. Родственники просят продолжить лечение дома. Им разъяснена необходимость режима стационарной помощи на дому («домашняя госпитализация»), с проведением оксигенотерапии и частыми осмотрами. С целью уменьшения воспалительного процесса в легких и снижения вирусной нагрузки решено назначить как минимум две дополнительные дозы Ивермектина, а также добавить к лечению кортикостероиды и азитромицин. На 11-й день, после четвертой дозы препарата одышка сохранялась; кроме того, родственники сообщили о небольшой диарее. Сатурация 90–92%, с увеличением до 98% при оксигенотерапии. К терапии добавлен Энкосапарин,

Преднизон (50 мг) внутрь, полоскания горла. Назначена пятая доза ивермектина – 100 капель вместо 70 (300 мкг/кг), в два приема, с учетом диареи, а также для уменьшения побочных эффектов. Со слов родственников, в доме с пациентом проживают 8 человек; для профилактики заражения членов семьи рекомендованы проветривания и дезинфекция помещения. Результаты контрольной рентгенограммы в работе. После пятой дозы Ивермектина сатурация кислорода 93–94 %.

До настоящего момента это был единственный случай, когда потребовалось пять доз препарата в связи с усугублением тяжести состояния без специфического лечения в стационаре (отказ от госпитализации в Национальный госпиталь). После приема второй дозы препарата отмечено купирование лихорадки, однако одышка сохранялась. Мы предполагаем, что для снижения высокой вирусной нагрузки, сохраняющейся, по нашим наблюдениям, на несколько дней дольше в тяжелых и критических случаях, необходимо увеличить длительность курса лечения ивермектином.

Случай 7. Описан д-ром Эдуардо А. Кастильо Сааведра.

Мужчина 58 лет. Заболел 13 апреля, когда появилось чувство недомогания, боли в теле, преимущественно, в крупных суставах.

День 2: появилась лихорадка с повышением температуры до 38,4–39,6 °С.

День 3: появилась диарея, пациент изолирован, назначено лечение парацетамолом в дозе 4 гр., ежедневно, гидратация по требованию.

День 4: появилась тошнота.

День 5: появились тенезмы при диарее, двукратная рвота, участились эпизоды лихорадки. Появился сухой кашель.

День 6: под утро - внезапная боль в груди. ЧДД – 30–32 в минуту, сатурация 92 %, экстренно доставлен в Национальный госпиталь. Экспресс-тест на антитела к SARS-CoV-2 отрицательный. Назначен азитромицин 500 мг/сутки, лечение в амбулаторных условиях.

День 7: пациент принял вторую дозу азитромицина и продолжил прием парацетамола. Отмечал усиление одышки: одышка при незначительной нагрузке (чистка зубов). При аускультации в нижних отделах левого легкого выслушиваются хрипы.

День 8: третий день приема азитромицина. Отмечает дальнейшее усиление одышки с появлением одышки в покое. Также беспокоит выраженная диарея. Сатурация кислорода 89 %, появились хрипы в нижних отделах правого легкого. Лихорадка усилилась, диарея и рвота рецидивировали дважды. Пациент госпитализирован в Национальный госпиталь, взят анализ на РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР, получен положительный результат. Пациент с диагнозом пневмонии помещен в палату интенсивного наблюдения. Начата низкпоточная оксигенотерапия (концентрация кислорода в смеси 40 %).

День 9: родственники по собственной инициативе дали пациенту ивермектин в дозе 90 капель (положили второй флакон с препаратом пациенту в карман, сказали принять вторую дозу через 24 часа, однако пациент ее не принял). Врачи палаты интенсивного наблюдения начали терапию Гидроксихлорохином, Эноксапаринном. Лечение азитромицином продолжили. Подключили оксигенотерапию через маску Вентури с FiO₂ 100%.

День 10: Альвеолярно-артериальная разница в напряжении кислорода: PaO₂/FiO₂ (PaFiO₂) – 308,

сатурация кислорода – 95 % с маской Вентури при FiO₂ 100%. Получены данные лабораторных исследований: ЛДГ – 680, ферритин – 1993, лимфопения 645. На КТ признаки поражения легких, соответствующие CO-RADS 6 (максимальная степень вероятности пневмонии COVID-19 по классификации голландских рентгенологов (классификация поражений легких для оценки вероятности COVID-19 пневмонии – прим. ред.).

День 13 (26 апреля): ночью родственники дали вторую дозу ивермектина – все содержимое флакона, что эквивалентно 30 мг (150 капель).

День 14: PaO₂/FiO₂ снижается до 211, решено провести седацию галоперидолом, начато применение прон-позиции.

День 15: сатурация кислорода 100% с маской Вентури, поток кислорода – 5 л/мин, пациент начинает самостоятельно есть. Альвеолярно-артериальная разница в напряжении кислорода: повышение PaFiO₂.

День 16: использование прон-позиции продолжается. Сатурация 97%, поток кислорода снижен до 4 литров в минуту, исчезла одышка при разговоре.

День 17: снижение потока кислорода до 1 литра в минуту, сатурация в покое 98%, пациент может ходить до туалета без снижения сатурации, нормально ест, съедает всю предложенную порцию.

День 18: Значительное улучшение лабораторных показателей. Экспресс-тест на антитела к COVID-19 – выявлены IgM и IgG.

День 19: пациент выписан из стационара по выздоровлению.

Помимо описанных нами случаев, заслуживают внимания данные кардиолога Вальтера Могровехо, приведенные им во время интервью для радио (23): со слов д-ра Могровехо, он успешно применял Ивермектин у 12 пациентов, без случаев летального исхода. Д-р Могровехо сообщил, что «все пролеченные пациенты отметили улучшение самочувствия», а также, что препарат весьма безопасен в применении. Д-р Могровехо начал применять Ивермектин после того, как узнал об его эффективности от трех пациентов, принимавших препарат по назначению д-ра Хиля Марко. Д-р Могровехо также сообщил об успешном опыте применения ивермектина д-ром Антонио Камарго и д-ром Олива. Таким образом, у нас имеется успешный опыт применения Ивермектина у 46 пациентов (36 наших пациентов и пациенты, пролеченные вышеупомянутыми врачами).

Хочется отметить, что среди пролеченных нами пациентов ни одному не потребовался перевод в ПИТ и/или ИВЛ. У нас маленькая выборка пациентов, однако очевидно, что применение ивермектина значительно снижает летальность. Также следует отметить, что дефицит ивермектина в аптеках увеличивается и будет нарастать по мере появления публикации об успехе лечения этим препаратом.

Таблица 3

ФОРМА ВЫПУСКА ТЯЖЕСТЬ	ФЛАКОН 6 мг/мл (1 капля = 200 мкг)	ТАБЛЕТКИ по 6 мг (Доза для взрослых массой более 48 кг)
ЛЕГКАЯ	1 капля/кг массы тела Однократно	2 табл. однократно (для пациентов до 80 кг) При массе более 80 кг – 3 табл.
СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ	1 капля/кг массы тела 1 раз в сутки, 2 дня.	2 табл. в сутки, 2 дня (для пациентов до 80 кг) При массе более 80 кг – 3 табл.
ТЯЖЕЛАЯ И КРИТИЧЕСКАЯ	1-й день: 2 капли/кг (начальная доза). 2-й день: 1 капля/кг (2-я доза). 3-й день: Ивермектин не принимается. 4-й день: При сохранении симптомов или признаков поражения легких – еще 1-2 дозы. 7-й день: При сохранении симптомов или признаков поражения легких – еще 1-2 дозы. Лечение можно продолжать до исчезновения симптомов или до улучшения на фоне принятых доз препарата.	1-й день: 4 табл. (Начальная доза). 2-й день: 2 табл. (2-я доза; для пациентов до 80 кг). 3-й день: Ивермектин не принимается. 4-й день: При сохранении симптомов или признаков поражения легких – еще 1-2 дозы. 7-й день: При сохранении симптомов или признаков поражения легких – еще 1-2 дозы. При массе более 80 кг – со 2-го дня 3 табл. вместо 2 табл.

Не принимать с соками (уменьшают эффект); рекомендуется запивать стаканом воды.
Не принимать с пищей; принимать по меньшей мере за 2 часа после еды или через 2 часа после.
При гастрите, расстройстве желудка, тошноте или каких-либо указаниях на значимую пищевую непереносимость разделить дозу на 2 части и принять с интервалом в 3 часа, с целью снизить возможные побочные эффекты (чаще всего желудочно-кишечные расстройства).

вер.02.05.20. Д-р Густаво Агирре Чанг. UNMSM. Сан-Фернандо 83. Перу.

ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗА – РИСК ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИВЕРМЕКТИНА

На сегодняшний день, с учетом описанных нами случаев, по всему миру насчитывается 1000 пациентов, получивших лечение Ивермектином, из них 704 человека получали препарат в рамках многоцентрового исследования, 247 – в Доминиканской Республике и по меньшей мере 82 – в Перу).

На фоне широкого применения препарата в последние 40 лет сообщений о серьезных случаях токсичности не поступало, сообщалось лишь о незначительных побочных эффектах. Таким образом, Ивермектин можно считать безопасным для применения у больных новым коронавирусом COVID-19, особенно с учетом тяжести состояния, до которой прогрессирует эта инфекция (необходимость перевода на ИВЛ и высокая смертность среди пациентов, подключенных к аппарату ИВЛ). В связи с этим включение Ивермектина в схему лечения коронавирусной инфекции COVID-19 можно считать оправданным.

РАЗРАБОТКА НОВОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

На основании имеющегося опыта лечения подготовлена новая схема терапии Ивермектином для пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

При легкой и средней степени тяжести эффект от лечения наблюдали при обычной средней дозе препарата 200 мкг/кг массы тела.

В легких случаях через 8 часов после приема первой дозы должно наблюдаться улучшение состояния (снижение температуры тела, уменьшение одышки, общего недомогания и других симптомов COVID-19, наблюдавшихся до начала лечения). В таких случаях считается, что исходная вирусная нагрузка низкая, и препарат помог ее уменьшить. Также рекомендуется регулярное полоскание горла солевыми растворами в первую неделю болезни.

При средней и тяжелой степени тяжести улучшение состояния (снижение температуры тела, уменьшение общего недомогания и одышки) наблюдается через 12–48 часов после начала приема препарата.

При неполном ответе на лечение после двух доз ивермектина считается, что исходная вирусная нагрузка высокая. В тяжелых и критических случаях через 48 часов мы наблюдаем 65–85 % эффект от приема препарата; в некоторых случаях необходимо увеличить длительность приема препарата еще на несколько дней.

В Таблице 3 представлена новая схема лечения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в соответствии со степенью тяжести и эффектом от приема препарата.

Новая схема лечения включена в последнюю версию расширенной таблицы «ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19», прикрепленной к данному документу в виде приложения (см. «Приложение»).

ВЛИЯНИЕ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ И ПОТРЕБНОСТЬ В ИВЛ

Наши пациенты получали первую дозу Ивермектина не позднее, чем на вторые сутки госпитализации; при этом случаев перевода на ИВЛ или летальных исходов не наблюдалось. Это позволяет предположить, что включение ивермектина в схему лечения у пациентов с легкой и средней степенью тяжести позволяет предотвратить прогрессирование инфекции до тяжелой и критической степени. Препарат также следует назначать в случаях, когда состояние пациента исходно расценивается как тяжелое или критическое. Отмечено, что тяжесть заболевания зависит от уровня вирусной нагрузки. В тяжелых случаях назначение ивермектина с высокой долей вероятности может значительно

уменьшать летальность, способствуя снижению вирусной нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку риски при применении Ивермектина практически отсутствуют, рекомендуется включить его в официальную схему лечения в качестве препарата первой линии для лечения новой коронавирусной инфекции, с целью снижения вирусной нагрузки и подавления репликации вируса.

РЕКОМЕНДАЦИИ

- Настроить логистические процессы так, чтобы не допустить дефицита ивермектина в медицинских учреждениях страны, включая учреждения, оказывающие первичную медицинскую помощь, с целью обеспечения доступа к препарату у пациентов с легкими случаями и наличием факторов риска, случаями средней тяжести и тех, у кого появляются тяжелые симптомы, чтобы предотвратить прогрессирование инфекции до тяжелой и критической степени, требующей госпитализации.
- Для оптимизации снабжения и распределения ивермектина на национальном уровне рекомендуется закупать и таблетированную форму препарата, поскольку таблетки менее хрупкие и весят меньше, чем стеклянные флаконы, что облегчает их транспортировку.
- Для предотвращения перебоев с поступлением препарата и с целью покрытия национальной потребности в ивермектине рекомендуется скоординировать работу фармацевтических компаний и лечебных учреждений.

ИСТОЧНИКИ

- (one) M Navarro, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 75, Issue 4, April 2020, Pages 827–834.
- (2) Muñoz J, Ballester MR, Antonijuan RM, et al. Safety and pharmacokinetic profile of fixed-dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2018 Jan; 12 (1).
- (3) Moura EB, Maia Mde O, Ghazi M et al. . Salvage treatment of disseminated strongyloidiasis in an immunocompromised patient: therapy success with subcutaneous ivermectin. *Braz J Infect Dis* 2012; 16: 479–81.
- (4) Zeitler K, Jariwala r, restrepo-Jaramillo r, et al. *BMJ Case Rep* published. 2018.
- (5) Barrett J., et al. Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe *Strongyloides stercoralis* infection: two case reports and a discussion of the literature, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 71, Issue 1, January 2016, Pages 220– 225.
- (6) Smit MR, Ochomo EO, Waterhouse D, et to the. Pharmacokinetics- Pharmacodynamics of High-dose Ivermectin with Dihydroartemisinin-Piperaquine on Mosquitocidal Activity and QT-Prolongation (IVERMAL). *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019 Feb; 105 (2): 388-401. DOI: 10.1002 / cpt.1219.
- (7) Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, Vasudevan SG, Jans DA, 2013. 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 Sep; 99 (3): 301-6.
- (8) Wagsta ff, KM; Sivakumaran, H .; Heaton, SM; Harrich, D. Jans, DA 2013. 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 Sep; 99 (3): 301-6. (8) Wagsta serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res.* 2013 Sep; 99 (3): 301-6.
- (9) Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, Vasudevan SG, Jans DA, 2013. 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 Sep; 99 (3): 301-6.
- (10) Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA, 2020. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α / β 1 heterodimer. *Antiviral Res.* Mar 2020.
- (11) Caly, L .; Wagsta ff, K .; Jans, DA Nuclear trafficking of proteins from RNA viruses: Potential target for antivirals? *Antivir. Res.* 2012, 95, 202–206.
- (12) Caly, L .; Druce, JD; Catton, MG; Jans, DA; Wagsta ff, KM The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir. Res.* 2020.
- (13) Bray, M., Rayner, C., Noël, F., Jans, D., Wagstaff, K., Ivermectin and COVID-19: a report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses, *Antiviral Research*.
- (14) Patel, Amit, Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness (April 19, 2020). Available in SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3580524>
- (15) Interview with Pulmonologist Johnny Tavárez Capellán (April 2020). available in: <https://www.youtube.com/watch?v=tw1hDAiwZQQ>
- (16) El Caribe newspaper r. Medication helps 150 with COVID-19 in the center of Puerto Plata (April 20, 2020). Available at: <https://www.elcaribe.com.do/2020/04/20/medicamentoayuda-a-150-con-covid-19-en-centro-de-p>
- (17) Interview with Doctor Johnny Tavárez Capellán (April 28 2020). Available at: <https://youtu.be/FtMZnp-3Vsl>
- (18) *Clinicaltrials.gov* website. Your Consultation 01.05.20on Ivermectin. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=ivermectin & cntry = & state = & city = & dist =>
- (19) Research Protocol: Randomized, open study, phase II B controlled to evaluate the efficacy and safety of Ivermectin versus standard hydroxychloroquine treatment as first-line treatment in patients with mild and moderate COVID-19 infection at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital. *EsSalud*. 2020.
- (20) Chain nine: "Researchers drive certain drugs for the treatment of COVID 19 ". Available at: <https://www.cadenanueve.com/2020/04/25/investigadoresimpulsan-detertermina-farmacos-para-el-tratamiento-delcovid-19/>
- (21) MedinCell Continues its Investigational Pursuit of Ivermectin Targeting COVID-19 Patients, Available in: <https://www.trialsitenews.com/medincell-continues-itsinvestigational-pursuit-of-ivermectin-targeting-covid-19patients/>
- (22) SR Vanapalli, Y. Chen, VL Ellingrod, et al. Orange juice decreases the oral bioavailability of ivermectin in healthy volunteers. 2003 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Washington (USA), 2–5 April, 2003.
- (23) Radio RPP: Coronavirus in Peru: Medical experience it worked in Peruvian patients (April 30, 2020). Available in: <https://rpp.pe/peru/actualidad/coronavirus-en-perutratamiento-experimental-funciona-en-pacientes-peruanosaudiogaleria-noticia-126>