



SAVEZNA DRŽAVA NEBRASKA
Ured Državnog odvjetnika

2115 STATE CAPITOL BUILDING
LINCOLN, NE 68509-8920
(402) 471-2682
TDD (402) 471-2682
FAKS (402) 471-3297 ili (402) 471-4725

DOUGLAS J. PETERSON
DRŽAVNI ODVJETNIK

BR. 21-017

SAVEZNA DRŽAVA
NEBRASKA
SLUŽBENO

14. LISTOPADA

MINISTARSTVO PRAVOSUĐA

PREDMET: Propisivanje ivermektina ili hidroksiklorokina izvan odobrenih indikacija za prevenciju ili liječenje COVID-19

PODNOŠITELJ: Dannette R. Smith
Glavna izvršna direktorica
Ministarstvo Nebraske za zdravstvo i ljudske usluge

SASTAVILI: Douglas J. Peterson, Državni odvjetnik James A. Campbell, Zamjenik
Državnog odvjetnika Mindy L. Lester, Pomoćnica Državnog odvjetnika

UVOD

Dana 16. rujna 2021. zatražili ste naše mišljenje o tome hoće li se „smatrati nezakonitim ili na drugi način kažnjivo prema zakonu [Neb. Rev. Stat. čl. 38.-186.] da licencirani pružatelj zdravstvene zaštite, nakon što na odgovarajući način pribavi informiranu suglasnost pacijenta, propiše „ivermektin, hidroksiklorokin ili druge lijekove za „upotrebu izvan odobrenih indikacija“ „za liječenje ili prevenciju COVID-19“. Zatražili ste ovo mišljenje u vašoj ulozi Glavne izvršne direktorice Ministarstva za zdravstvo i ljudske usluge („Ministarstvo“) Nebraske. Zakon Neb. Rev. Stat. čl. 84.-205. (4) daje vam, kao pročelniku izvršnog odjela, ovlaštenje da zatražite mišljenje našeg ureda o pravnim pitanjima poput ovog.

Ministarstvo, djelujući putem svog Odjela za javno zdravstvo, provodi zakon Nebraske „Nebraska Uniform Credentialing Act (UCA)“. Svrha UCA-e je zaštititi javno

zdravlje, sigurnost i blagostanje.¹ Jedan od načina na koji Ministarstvo štiti javnost je istragom prigovora u kojima se navodi da su licencirani zdravstveni djelatnici počinili povrede UCA-a.² Nakon što Ministarstvo dovrši istragu, prosljeđuje predmet odgovarajućem stručnom odboru na razmatranje i davanje preporuke Državnom odvjetniku. Zakon Neb. Rev. Stat. čl. 38.-186. tada daje državnom odvjetniku ovlaštenje da podnese zahtjev za stegovnom mjerom protiv pružatelja zdravstvene zaštite ako je takvo djelovanje potvrđeno.

U svom zahtjevu navodite da su „[potrošači i pružatelji zdravstvenih usluga bili i jesu preplavljeni informacijama i mišljenjima o liječenju i prevenciji COVID-19”. Također napominjete da su zbog „samog opsega” oprečnih informacija postavljena pitanja „o dopuštenosti određenih lijekova za liječenje ili prevenciju COVID-19”. Ovo zapažanje je u skladu s pitanjima koja je naš ured dobio od birača i s raspravama kojima je naš ured svjedočio na nekim sastancima stručnih odbora.

Nakon zaprimanja vašeg pitanja i provođenja naše istrage, utvrdili smo značajne kontroverze i sumnjive informacije o potencijalnom liječenju COVID-19. Upečatljiv primjer predstavlja jedan od najprestižnijih svjetskih medicinskih časopisa - Lancet. Usred pandemije COVID-19, Lancet je objavio rad u kojem se hidroksiklorokin proglašava opasnim.³ No, prijavljeni statistički podaci bili su toliko pogrešni da su novinari i vanjski istraživači odmah počeli iznositi zabrinutost.⁴ Nakon što je jedan od autora odbio dati analizirane podatke, rad je povučen,⁵ ali ne prije nego što su mnoge zemlje prestale koristiti hidroksiklorokin a ispitivanja bila otkazana ili prekinuta. Glavni urednik časopisa Lancet priznao je da je rad „izmišljotina”, „monumentalna prijevara”,⁶ i „šokantan primjer nedoličnog ponašanja s istraživanjima usred

¹ Zakon Neb. Rev. Stat. čl. 38.-128. (1).

² Zakon Neb. Rev. Stat. čl. 38.-1,124.

³ Mandeep R. Mehra i sur., *Hidroksiklorokin ili klorokin sa ili bez makrolida za liječenje COVID-19: multinacionalna analiza registara*, The Lancet (22. svibnja 2020.), dostupno u <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931180-6> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁴ Melissa Davey, *Pitanja pokrenuta tijekom istraživanja hidroksiklorokina zbog kojih je SZO obustavila ispitivanja za Covid-19*, The Guardian (27. svibnja 2020.), dostupno u <https://www.theguardian.com/science/2020/may/28/questions-raised-over-hydroxychloroquine-study-which-caused-who-to-halt-trials-for-covid-19> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁵ Sarah Boseley i Melissa Davey, *Covid19: Lancet povlači rad zbog kojeg su zaustavljena ispitivanja hidroksiklorokina*, The Guardian (4. lipnja 2020.), dostupno u <https://www.theguardian.com/world/2020/jun/04/covid-19-lancet-retracts-paper-that-halted-hydroxychloroquine-trials> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁶ Roni Caryn Rabin, *Pandemija odnosi nove žrtve: Prestižni medicinski časopisi*, New York Times (14. lipnja 2020.), dostupno u <https://www.nytimes.com/2020/06/14/health/virus-journals.html> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

globalne zdravstvene opasnosti".⁷ Kada se lažne informacije objave u vodećem medicinskom časopisu, to razumljivo dovodi do skepticizma kod nekih liječnika i javnosti. S obzirom na ove zabrinutosti glede nesporazuma i nepovjerenja, sastavili smo prilično dugo mišljenje koje ima za cilj otkloniti zabunu u javnosti i iznijeti relevantnu znanstvenu literaturu koja podržava naše pravne zaključke.

Na početku, zastajemo da bismo iznijeli parametre ovoga mišljenja. Postavljeno pitanje ticalo se ivermektina, hidroksiklorokina i drugih lijekova koji se koriste „izvan odobrenih indikacija” - to jest u svrhe različite od određene upotrebe koju je odobrila američka Uprava za hranu i lijekove („FDA”). Da bismo stvorili preduvjete za pravovremeni odgovor, ograničili smo našu raspravu samo na ivermektin i hidroksiklorokin. No pritom ne mislimo isključiti mogućnost da bi se drugi lijekovi izvan odobrenih indikacija mogli pokazati - sada ili u budućnosti - prikladnim za prevenciju ili liječenje COVID-19. Također, budući da je naša istraga otkrila da liječnici koji trenutačno koriste hidroksiklorokin za COVID-19 to rade za prevenciju ili rano liječenje ambulantnih bolesnika (za razliku od kasnog liječenja u hospitaliziranih pacijenata), ograničit ćemo naše razmatranje na hidroksiklorokin za te dvije namjene. Uz to, napominjemo da postoje mogućnosti liječenja koje je FDA odobrila, bilo putem Odobrenja za hitnu upotrebu („EUA”), bilo putem redovnog postupka FDA za odobrenje lijekova, za prevenciju ili liječenje COVID-19. To uključuje monoklonska antitijela, cjepiva i remdesivir. Ne zauzimamo nikakvo stajalište o tim opcijama jer su izvan opsega postavljenog pitanja.

Konačno, kako je objašnjeno u nastavku, utvrdili smo da dostupni podaci ne opravdavaju stegovne mjere protiv liječnika samo zato što propisuju ivermektin ili hidroksiklorokin za prevenciju ili liječenje COVID-19. S druge strane, ako pružatelji zdravstvenih usluga ne pribave informirani pristanak, zavaraju svoje pacijente, prepisuju prekomjerno visoke doze, ne provjere kontraindikacije ili se upuste u neko drugo nedolično ponašanje, mogli bi biti podvrgnuti stegovnim mjerama. Ali na temelju trenutačno postojećih dokaza, sama činjenica propisivanja ivermektina ili hidroksiklorokina za COVID-19 neće uzrokovati da naš ured odredi stegovne mjere. Iako se naša terminologija u ovom mišljenju usredotočuje na liječnike koji propisuju ove lijekove, ono što zaključujemo nužno se odnosi i na druge licencirane zdravstvene radnike koji propisuju, sudjeluju ili na drugi način pomažu u planu liječenja pomoću ovih lijekova.

ANALIZA

1. Zakon „Nebraska Uniform Credentialing Act“ i ostalo mjerodavno pravo

Zakonodavno tijelo je usvojilo zakon UCA radi licenciranja i propisivanja osoba i tvrtki koje pružaju zdravstvenu zaštitu i povezane usluge.⁸ Zakon UCA je usvojen

Boseley i Davey, *ibid.*

u svrhu zaštite javnog zdravlja, sigurnosti i blagostanja, te radi osiguranja učinkovite, primjerene i sigurne prakse ovlaštenih osoba i tvrtki.⁹ „Namjera je zakonodavnog tijela”, objašnjava UCA, „da se javnosti pruže kvalitetne zdravstvene i ljudske usluge” i „da država regulira stručnjake samo ako se pokaže da je takvo propisivanje u najboljem interesu javnosti”.¹⁰

Zakon UCA daje Ravnatelju za javno zdravstvo Odsjeka za javno zdravstvo ovlaštenje da odbije licencu, odbije obnovu licence ili donese stegovnu mjeru protiv nositelja licence, iako će Glavni državni liječnik (ako je imenovan) obavljati dužnosti Ravnatelja za odluke u osporenim upravnim predmetima.¹¹ Odsjek mora dostaviti „Državnom odvjetniku kopiju svih pritužbi koje zaprimi i obavijestiti Državnog odvjetnika o istragama koje poduzima” u odnosu na moguće povrede zakona UCA.¹² Nakon pregleda i preporuke odgovarajućeg stručnog zdravstvenog tijela, Državni odvjetnik tada mora utvrditi je li nositelj licence prekršio bilo koji zakon ili propis i odlučiti hoće li nastaviti s upravnim radnjama.¹³

Ako Državni odvjetnik utvrdi da je došlo do povrede, „dužan je” Odsjeku podnijeti zahtjev za stegovno postupanje.¹⁴ Državni odvjetnik ne može prevladati u stegovnom postupku protiv ovlaštenog zdravstvenog djelatnika osim ako tužbu ne dokaže jasnim i uvjerljivim dokazima.¹⁵

Razlozi za stegovne mjere navedeni su u zakonu Neb. Rev. Stat. čl. 38.-178 i uključuju, između ostalog, postupanje s „grubom nekompetentnošću ili grubom nepažnjom”, praksu „s karakterističnim nekompetentnim ili nemarnim ponašanjem” ili „nestručno ponašanje” kako je navedeno u zakonu Neb. Rev. Stat. čl. 38.-179.¹⁶ Gruba nekompetentnost je vrlo visok standard; nastupa samo ako postoji „toliko ekstreman nedostatak liječnika u osnovnim znanjima i vještinama potrebnima za dijagnosticiranje i liječenje da se može razumno preispitati njegova ili njezina sposobnost bavljenja medicinom na početnoj razini

⁹ Neb. Rev. Stat. čl. 38.-103.

¹⁰ Neb. Rev. Stat. čl. 38.-128 (1).

¹¹ Neb. Rev. Stat. čl.čl. 38.-176 (1) & 38.-1,101.

¹² Neb. Rev. Stat. čl. 38.-1,107 (1).

¹³ Neb. Rev. Stat. čl.čl. 38.-1,107 & 38.-1,108.

¹⁴ Neb. Rev. Stat. čl.38.-186.

¹⁵ *Poor v. State*, 266 Neb. 183, 190, 663 N.W.2d 109, 115 (2003); *Davis v. Wright*, 243 Neb. 931, 936-37, 503 N.W.2d 814, 818 (1993).

¹⁶ Zakon Neb. Rev. Stat. čl. 38.-178 (6), (24).

stručnih kompetencija“.¹⁷ Neb. Rev. Stat. čl. 38.-179. općenito određuje da je nestručno ponašanje „nepoštivanje ili nepridržavanje standarda prihvatljive i prevladavajuće prakse neke struke ili etike te struke, bez obzira na to je li osoba, potrošač ili subjekt ozlijeđen, ili je to ponašanje za koje je vjerojatno da bi moglo zavarati ili prevariti javnost ili je štetno za javni interes“.¹⁸ Na isti način, propis nadležan za liječnike propisuje da neprofesionalno ponašanje uključuje:

[postupanje ili praksu izvan uobičajenih standarda skrbi u Saveznoj državi Nebraska koja jest ili bi moglo biti štetno ili opasno po zdravlje pacijenta ili javnosti, ne uključujući pojedinačnu radnju običnog nemara.¹⁹

Pružatelji zdravstvene zaštite ne krše standard skrbi kada „biraju između dva razumna pristupa. . . lijeku“.²⁰ Propisi također ukazuju na to da liječnici mogu koristiti razumne „istražne ili nedokazane terapije“ koje odražavaju razuman pristup medicini pod uvjetom da liječnici pribave „pisani informirani pristanak pacijenta“.²¹ „Informirani pristanak odnosi se na dužnost liječnika da informira svog pacijenta“, a uključuje i informiranje pacijenta o „prirodi relevantne bolesti ili stanja, rizicima predloženog liječenja ili postupka, te rizicima bilo koje alternativne metode liječenja, uključujući rizike da se ne podvrgne liječenju“.²² Propisi zahtijevaju od liječnika da „vode i održavaju“ evidenciju koja otkriva „savjete i upozorenja koja se daju pacijentu“.²³

Propisivanje lijekova za upotrebu izvan odobrenih indikacija, odnosno u svrhe različite od onih koje je odobrila FDA, često potpada pod standard liječenja. Doista, „upotreba izvan odobrenih indikacija je zakonita, uobičajena i potrebna“,²⁴ a „sudovi su više puta prepoznali prikladnost upotrebe izvan odobrenih indikacija.“²⁵ To uključuje Žalbeni sud SAD-a za Eighth Circuit, koji je potvrdio da „liječnici mogu propisivati lijekove koje je FDA odobrila za

¹⁷ *Langvardt v. Horton*, 254 Neb. 878, 895, 581 N.W.2d 60, 70-71 (1998).

¹⁸ Zakon Neb. Rev. Stat. čl. 38.-179.

¹⁹ 172 zakon Neb. Admin čl. 88-009(Q).

²⁰ *Whittle v. Dep't of Health & Hum. Servs.*, 309 Neb. 695, 721-22, 962 N.W.2d 339, 356-57 (2021).

²¹ 172 zakon Neb. Admin čl. 88-009 (B).

²² *Curran v. Buser*, 271 Neb. 332, 337, 711 N.W.2d 562, 568 (2006)(citati izostavljeni).

²³ 172 zakon Neb. Admin čl. 88-009 (B).

²⁴ James M. Beck & Elizabeth D. Azari, *FDA, Upotreba izvan odobrenih indikacija i informirani pristanak: i zabluda*, 53 Food & Drug L.J. 71,76 (1998) (velika slova izostavljena).

²⁵ *ibid.* (prikupljanje predmeta).

neodobrene indikacije".²⁶ I Vrhovni sud SAD-a, u analognom kontekstu, potvrdio je da je „upotreba medicinskih proizvoda izvan odobrenih indikacija“ prihvaćena i neophodna praksa.²⁷ Čak i FDA prepoznaje da je upotreba izvan odobrenih indikacija legitimna: već desetljećima govori da nakon što odobri lijek, „liječnik ga može propisati za upotrebu ili u režimima liječenja ili populaciji pacijenata koji nisu uključeni u odobrenu indikaciju”.²⁸ Proširujući taj navod, FDA je objasnila da „pružatelji zdravstvenih usluga općenito mogu propisati [neki] lijek za neodobrenu upotrebu ako prosude da je medicinski primjeren za njihovog pacijenta”.²⁹ Ništa u saveznom Zakonu o hrani, lijekovima i kozmetici („FDCA”) „ne ograničava način na koji liječnik može koristiti neki odobreni lijek”.³⁰

Na temelju ovih načela zaključujemo da mjerodavni zakon dopušta liječnicima korištenje lijekova koje je odobrila FDA a koji nisu dokazani za određenu upotrebu izvan odobrenih indikacija, sve dok (1) razumni medicinski dokazi podržavaju tu upotrebu i (2) pribavljen je pisani informirani pristanak pacijenta. U kontekstu ove stalno promjenjive globalne pandemije, napominjemo da je prikladno razmotriti medicinske dokaze izvan Nebraske i dati liječnicima koji pribave informirani pristanak dodatnu mjeru obrane njihove procjene dostupnih medicinskih dokaza.

2. COVID-19 i SARS-CoV-2

Bolest poznata kao COVID-19 i virus koji je uzrokuje, SARS-CoV-2, naglo su zahvatili svijet krajem 2019. i početkom 2020. godine. Iako medicinska zajednica još toliko toga ne zna o SARS-CoV-2 i COVID-19, opće je poznato da je COVID-19 složena bolest“. Odrasli s infekcijom SARS-CoV-2 mogu se grupirati” u najmanje tri različite kategorije ovisno o napredovanju njihove bolesti.³¹ Prva skupina ima asimptomatsku ili predsimptomatsku infekciju, što znači da su te osobe „pozitivne na SARS-CoV-2”, ali „nemaju simptome

²⁶ *Rhone-Poulenc Rorer Pharms., Inc. v. Marion Merrell Dow, Inc.*, 93 F.3d 511, 514 n.3 (8th Cir. 1996).

²⁷ *Buckman Co. v. Plaintiffs' Legal Comm.*, 531 U.S. 341, 350 (2001).

²⁸ FDA Drug Bulletin pod 5 (travanj 1982.), *dostupno na* <https://play.google.com/books/reader?id=3f3YC3Gw6sEC&pg=GBS.PA6&hl=en> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁹ Američka administracija za hranu i lijekove, Razumijevanje neodobrene upotrebe odobrenih lijekova „izvan odobrenih indikacija” (Feb. 5, 2018), <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

³⁰ FDA Drug Bulletin, *ibid.*, pod 5. Budući da nam je postavljeno pitanje o propisivanju lijekova za upotrebu izvan odobrenih indikacija, svako stajalište o zakonitosti napora za stavljanje lijekova na tržište za upotrebu izvan odobrenih indikacija izvan je okvira ovog mišljenja.

³¹ Nacionalni instituti za zdravlje, Klinički spektar infekcije SARS-CoV-2, Smjernice za liječenje COVID-19 (21. travnja 2021.), *dostupno u* <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

koji su konzistentni s COVID-19.³² Druga skupina ima blagu bolest koja se manifestira kroz „bilo koji od različitih znakova i simptoma COVID-19 (npr. groznica, kašalj, grlobolja, malaksalost, glavobolja, bolovi u mišićima, mučnina, povraćanje, proljev, gubitak okusa i mirisa)“, ali ne uključuje „nedostatak zraka, dispneju ili abnormalnu snimku grudnog koša“.³³ A treća skupina pati od teže bolesti koja se manifestira „dokazima bolesti donjih dišnih putova“ i nedostatnom razinom „zasićenosti kisikom“.³⁴ Kada ljudi iz ove treće kategorije dosegnu kritičnu razinu, često „imaju respiratorno zatajenje, septički šok i/ili disfunkciju više organa“.³⁵

Nedavno objavljen rad o COVID-19 prepoznao je da „iz razloga koji se tek trebaju razjasniti, rano liječenje nije naglašeno“ u Zapadnim zemljama poput SAD-a.³⁶ Unatoč tome, mnogi pružatelji zdravstvene zaštite u SAD-u zalažu se za rano liječenje, posebice visokorizičnih pacijenata. Zapravo, mnogi liječnici i medicinski akademičari objavili su radove u uglednim časopisima poput American Journal of Medicine u kojima objašnjavaju da „višestruka patofiziologija životno ugrožavajuće bolesti COVID-19... nalaže ranu intervenciju“³⁷ i poticanje „ambulantnog liječenja bolesti s ciljem sprječavanja hospitalizacije ili smrti“.³⁸ Također, deklaracija Međunarodnog saveza liječnika i medicinskih znanstvenika, koju je čini se potpisalo više od 10.000 liječnika i znanstvenika, od kojih je više od 60 javno identificirano na internetu, podržava mogućnost odabira liječnika da pruži ranu skrb o COVID-19 umjesto da „savjetuje svojim pacijentima da jednostavno odu kući... i vrate se kada im se bolest pogorša“.³⁹

³² *ibid.*

³³ *ibid.*

³⁴ *ibid.*

³⁵ *ibid.*

³⁶ Matthieu Million i sur., *Rana kombinirana terapija s hidrosiklorokinom i azitromicinom smanjuje smrtnost u 10.429 ambulantnih pacijenata s COVID-19*, 22 Recenzije u kardiovaskularnoj medicini 1063, 1063 (rujan 2021), <https://rcm.imrpress.com/article/2021/2153-8174/2153-8174-22-3-1063.shtml> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

³⁷ Peter A. McCullough i sur., *Višestruko visoko ciljano sekvencijalno liječenje s više lijekova kod rane ambulantne visokorizične infekcije SARS-CoV-2 (COVID-19)*, 21 Reviews in Cardiovascular Medicine 517, 518 (prosinac 2020.), dostupno u <https://rcm.imrpress.com/article/2020/2153-8174/RCM2020264.shtml> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (uključujući 57 koautora) (u daljnjem tekstu „McCullough, Višestruko“).

³⁸ Peter A. McCullough i sur., *Patofiziološka osnova i obrazloženje za rano ambulantno liječenje infekcije SARS-CoV-2 (COVID-19)*, 134 American Journal of Medicine 16, 16 (siječanj 2021), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7410805/pdf/main.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (uključujući 23 koautora) (u daljnjem tekstu „McCullough, Patofiziološka“).

³⁹ Deklaracija liječnika, Globalni samit o COVID -u, Međunarodno savez liječnika i medicinskih znanstvenika (rujan 2021.), <https://doctorsandscientistsdeclaration.org/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

Ove skupine liječnika uspostavile su protokole za rano liječenje, a ivermektin i hidroksiklorokin glavni su sastojci tih liječenja.⁴⁰ Kao što je detaljnije objašnjeno u nastavku, dok znanstvena literatura nastavlja rasti, neki podaci ukazuju na to da rano liječenje COVID-19 na osnovu ivermektina ili hidroksiklorokina može biti učinkovito u sprječavanju hospitalizacije i smrti.⁴¹

3. Ivermektin

A. Povijest ivermektina

Istraživači su otkrili ivermektin 1970-ih godina, a iako je njegova prva upotreba bila za liječenje parazita u životinja, ivermektin se u ljudi koristi od 1980-ih.⁴² U prvim godinama je ivermektin učinkovito suzbijao pošast dvije razorne parazitske bolesti - onkocerkozu (poznatu i kao riječno sljepilo) i limfatičku filarijazu - „među siromašnim stanovništvom u tropskim krajevima“.⁴³ Ovo su dvije od „najdevastirajućih bolesti“ koje „stoljećima muče svjetsku sirotinju“.⁴⁴ Kasnije je upotreba ivermektina proširena na „liječenje šuge i ušiju“.⁴⁵

⁴⁰ Npr. McCullough, *Višestruko, ibid*, pod 519 Tablica 1 (s popisom kompleta za rano liječenje koji uključuju i ivermektin i hidroksiklorokin); McCullough, *Patofiziološko, ibid*, u 18-19 (raspravlja se o hidroksiklorokinu).

⁴¹ Npr. Flavio A. Cadebiani i sur., *Rano liječenje bolesti COVID-19 azitromicinom plus nitazoksanidom, ivermektinom ili hidroksiklorokinom u ambulantnim uvjetima značajno je poboljšala ishode COVID-19 u usporedbi s poznatim ishodima u neliječenih pacijenata*, Novi mikrobi i nove infekcije (rujan 2021.), dostupno u <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297521000792> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (s nalazom da je „upotreba nitazoksanida, ivermektina[,] i hidroksiklorokina pokazala neočekivana poboljšanja u ishodima COVID-19 u usporedbi s neliječenim pacijentima“).

⁴² Andy Crump, *Ivermektin: zagonetan višestruki „čudesni“ lijek i dalje iznenađuje i premašuje očekivanja*, 70 Journal of Antibiotics 495, 495 (2017), dostupno u <https://www.nature.com/articles/ja201711.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu, „Crump, *Ivermektin*“).

⁴³ *ibid.*

⁴⁴ Andy Crump i Satoshi Omura, *Ivermektin, „čudesni lijek“ iz Japana: perspektiva ljudske upotrebe*, 87 Zbornik radova Japanske akademije, Serija B, Fizičke i biološke znanosti 13, 13 (2011), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3043740/pdf/pjab-87-013.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁴⁵ Andrew Bryant i sur., *Ivermektin za prevenciju i liječenje infekcije COVID-19: Sustavni pregled, meta-analiza i sekvencijalna analiza u istraživanju radi davanja kliničkih smjernica*, 28 American Journal of Therapeutics 434, 435 (srpanj/kolovoz 2021), dostupno u https://journals.lww.com/americantherapeutics/fulltext/2021/08000/ivermectin_for_prevention_and_treatment_of.7.aspx (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu: „Bryant, *Ivermektin*“).

S obzirom na povijest liječenja ljudi s ivermektinom, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) i FDA odavno su ga „odobrile kao antiparazitik”.⁴⁶ SZO je također potvrdila ivermektin kao jedan od svojih „Osnovnih lijekova”.⁴⁷ Uviđajući važnost ovog lijeka, njegovi su izumitelji 2015. godine dobili Nobelovu nagradu za medicinu za svoj rad na njegovom otkrivanju i stavljanju na tržište.⁴⁸

U desetljeću prije pandemije COVID-19, studije su počele pokazivati iznenađujuću svestranost ivermektina. Do 2017. godine ivermektin je „pokazao antivirusnu aktivnost protiv nekoliko RNK virusa blokirajući kretanje virusnih proteina u nukleusu”.⁴⁹ U jednoj nedavnoj sustavnoj recenziji citirano je više kako bi se „pokazalo da ivermektin ima antivirusna svojstva protiv sve većeg broja RNK virusa, uključujući gripu, *zika virus*, HIV, [i] *denga virus*”.⁵⁰ Još je jedna recenzija sažela „antivirusne učinke ivermektina” pokazane u „studijama u posljednjih 50 godina”.⁵¹

Prije pandemije, znanstvena je literatura također prepoznavala ivermektinovo „protuupalno svojstvo”.⁵² Liječnici su stoga koristili ivermektin za liječenje „rosacee, kronične upalne bolesti”, koja se očituje kao crvenilo lica, a FDA je odobrila ivermektin za tu svrhu.⁵³ Sposobnost ivermektina da „obuzda upalu”, napisao je jedan recenzent, također „može biti korisna u liječenju. . . upalnih bolesti dišnih putova.”⁵⁴ Ukratko, taj isti recenzent prepoznao je da „ivermektin nastavlja

⁴⁶ *ibid.*

⁴⁷ *ibid.*

⁴⁸ Nobelova nagrada, medijsko priopćenje povodom Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu 2015. (5. listopada 2015.), <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/press-release/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁴⁹ Crump, *Ivermektin, ibid*, pod 500.

⁵⁰ Pierre Kory i sur., *Pregled novih dokaza koji dokazuju djelotvornost ivermektina u prevenciji i liječenju COVID-19*, 28 *American Journal of Therapeutics* 299, 301 (2021), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8088823/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁵¹ Fatemeh Heidary i Reza Gharebaghi, *Ivermektin: sustavni pregled od antivirusnih učinaka do komplementarne terapije za COVID-19*, 73 *Journal of Antibiotics* 593, 593 (2020.), dostupno u <https://www.nature.com/articles/s41429-020-0336-z.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) („Nekoliko je studija izvijestilo o antivirusnim učincima ivermektina na RNK viruse ... Nadalje, postoje neke studije koje pokazuju antivirusne učinke ivermektina na DNK viruse. . .”).

⁵² Crump, *Ivermektin, gore*, na 499.

⁵³ Leon H. Kircik i sur., *Više od 25 godina kliničkog iskustva s ivermektinom: Pregled sigurnosti za sve veći broj indikacija*, 15 *Journal of Drugs in Dermatology* 325, 325 (ožujak 2016), dostupno u <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961616P0325X> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁵⁴ Crump, *Ivermektin, ibid*, pod 499; vidi također Arianna Portmann-Baracco i sur., *Antivirusna i protuupalna svojstva ivermektina i njegova potencijalna upotreba za Covid-19*, 56 *Archivos De Bronconeumologia*

iznenađivati i uzbuđivati znanstvenike, nudeći sve više obećanja da će pomoći u poboljšanju globalnog javnog zdravlja liječenjem različitih bolesti.”⁵⁵

Više od tri desetljeća, ivermektin se dokazuje kao vrlo siguran lijek. Nacionalni institut za zdravlje („NIH“) prepoznaje da se „ivermektin naširoko koristi i općenito dobro podnosi“.⁵⁶ Jedan nedavni sustavni pregled slično navodi da se „ivermektin u uobičajenim dozama ... smatra iznimno sigurnim za upotrebu kod ljudi“.⁵⁷ Druge studije su primijetile da lijek „ima utvrđen sigurnosni profil za ljudsku upotrebu“,⁵⁸ i „pruža visoku granicu sigurnosti za sve veći broj indikacija“.⁵⁹ Značajno je da su u prosincu 2018. godine, uz prijavu koju je podržala SZO za dodavanje ivermektina kao osnovnog lijeka za šugu, pregledani podaci i zaključeno da su nuspojave povezane s ivermektinom „prvenstveno manje i prolazne“.⁶⁰

Dostupni podaci idu u prilog ovom zaključku. SZO-ova baza podataka VigiAccess, koja prikuplja nuspojave lijekova iz cijelog svijeta, razvrstava prijavljene nuspojave lijekova u različite kategorije.⁶¹ Najveće prijavljene kategorije ivermektina uključuju probleme s kožom, glavobolju, vrtoglavicu i gastrointestinalne smetnje poput proljeva i mučnine.⁶² NIH potvrđuje da primarne nuspojave ivermektina „uključuju vrtoglavicu, pruritis [svrbež kože], mučninu ili proljev“.⁶³ A

831, 831 (2020), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7578741/pdf/main.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) („Ivermektin ima dokazano protuupalno djelovanje *in vivo* i *in vitro*“).

⁵⁵ Crump, *Ivermektin*, *ibid*, pod 495.

⁵⁶ Nacionalni institut za zdravlje, Smjernice za liječenje COVID-19: Ivermektin, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ivermectin/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu „NIH, COVID-19 i ivermektin“).

⁵⁷ Bryant, *Ivermektin*, *ibid*, pod 435.

⁵⁸ Leon Caly i sur., *Lijek ivermektin koji je odobrila FDA inhibira replikaciju SARS-CoV-2 in vitro*, *Antiviral Research* 178 pod 3 (lipanj 2020.), dostupno u <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁵⁹ Kircik, *Ivermektin*, *ibid*, pod 325.

⁶⁰ Stručni odbor SZO-a za odabir i upotrebu osnovnih lijekova: Zahtjev za uključivanje ivermektina na SZO-ov Obrazac popisa osnovnih lijekova (EML) i Obrazac popisa osnovnih lijekova za djecu (EMLc) za indikaciju šuga na dan 19. prosinca 2018., dostupno u https://www.who.int/selection_medicines/Committees/expert/22/applications/s6.6_ivermectin.pdf (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁶¹ VigiAccess, Centar za praćenje Uppsala, Suradnički centar SZO-a za međunarodno praćenje lijekova, <http://www.vigiaccess.org/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁶² *ibid*.

⁶³ NIH, COVID-19 i ivermektin, *ibid*.

nedavni pregled o ivermektinu na sličan način opisuje uobičajene nuspojave kao što su „svrbež, osip, natečeni limfni čvorovi, bolovi u zglobovima, groznica i glavobolja”.⁶⁴

Podaci pokazuju ne samo da su štetne nuspojave minorne, već i da je postotak ljudi koji prijavljuju da su doživjeli bilo kakve nuspojave gotovo nepostojeći. Najnoviji statistički podaci dostupni putem VigiAccess-a izvještavaju samo o 5.674 nuspojave ivermektina između 1992. i 13. listopada 2021.⁶⁵ Taj je broj nevjerojatno nizak s obzirom na to da je „više od 3,7 milijardi doza” ivermektina davano ljudima širom svijeta od 1980-ih.⁶⁶

Radi ilustriranja sigurnosti ivermektina, usporedite izvješće VigiAccess s izvješćem o remdesiviru, lijeku za COVID-19 koji je odobrila FDA.⁶⁷ Remdesivir je pušten u široku upotrebu tek 2020. godine. U tom kratkom vremenskom razdoblju na tržištu, ljudi su prijavili najmanje 7.491 nuspojave na VigiAccess, što je više nego je registrirano za ivermektin u posljednjih 30 godina.⁶⁸ Štoviše, u velikom su broju prijavljene ozbiljne nuspojave remdesivira. Primjerice, u manje od dvije godine, korisnici remdesivira prijavili su više od 560 smrtnih slučajeva, 550 ozbiljnih srčanih poremećaja (poput bradikardije i zastoja rada srca) i 475 akutnih oštećenja bubrega.⁶⁹ Budući da je taj sigurnosni profil dovoljan za zadržavanje odobrenja FDA, povijest sigurnosti ivermektina ne može se razumno dovesti u pitanje.

B. Ivermektin i COVID-19

Nastavno na prethodnu raspravu, ivermektin je pokazao svoja antivirusna i protuupalna svojstva mnogo prije početka pandemije. Kada se COVID-19 počeo širiti svijetom, neki u medicinskoj zajednici brzo su identificirali ivermektin kao potencijalni lijek za prevenciju i liječenje COVID-19. U početku je skupina istraživača otkrila da ivermektin značajno inhibira replikaciju SARS-CoV-2 u staničnim kulturama.⁷⁰ Zbog odbacivanja

⁶⁴ Kory, *ibid*, pod 314.

⁶⁵ VigiAccess, Centar za praćenje Uppsala, Suradnički centar SZO-a za međunarodno praćenje lijekova, <http://www.vigiaccess.org/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁶⁶ Morimasa Yagisawa i sur., *Svjetski trendovi u kliničkim studijama ivermektina u bolesti COVID-19*, 74 *The Japanese Journal of Antibiotics* 44, 46 (ožujak 2021), dostupno u <http://ia-contents.wdc-ip.com/Ddf/JJA74/74-1-open/74-144-95.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁶⁷ Američka Uprava za hranu i lijekove, *FDA odobrava prvi lijek za COVID-19* (22. listopada 2020.), <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁶⁸ VigiAccess, Centar za praćenje Uppsala, Suradnički centar SZO-a za međunarodno praćenje lijekova, <http://www.vigiaccess.org/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁶⁹ *ibid*.

⁷⁰ Caly, *ibid*, pod 1.

tog nalaza, oni koji sumnjaju u ivermektin tvrdili su da će biti potrebno previše lijeka za postizanje te antivirusne aktivnosti kod ljudi.⁷¹ No, recenzirani modeli potkopali su tu zabrinutost pokazujući da bi predviđena akumulacija ivermektina u plućima, mjestu u tijelu gdje je lijek najpotrebniji, bila za više od 10 puta veća nego što je potrebno za antivirusno djelovanje.⁷² Laički rečeno, ti su modeli pokazali da se učinkovita razina lijeka može postići u plućnom tkivu bez stvaranja toksičnosti u krvi. Osim toga, drugi liječnici koji su pobornici ivermektina objasnili su da količina lijeka „potrebna za učinak u modelima stanične kulture ima malo sličnosti s ljudskom fiziologijom” jer staničnim kulturama nedostaje „aktivni imunološki sustav koji sinergijski djeluje” s lijekom.⁷³

Liječnici koji su vjerovali da bi ivermektin mogao biti učinkovit protiv COVID-19 također su identificirali njegova protuupalna svojstva kao važnu protumjeru bolesti. Mnogi vjeruju da je jedan od razloga zbog kojih COVID-19 napreduje u tešku fazu „provokacija snažnog i štetnog upalnog odgovora”.⁷⁴ Stoga protuupalni učinci ivermektina ukazuju na to da može pomoći pacijentima s COVID-19 kako se bolest pogoršava.

i. Studije ivermektina i meta-analize

Od početka pandemije COVID-19, istraživači su proveli više od 20 randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) i više opservacijskih ispitivanja kako bi procijenili učinkovitost ivermektina u prevenciji i liječenju COVID-19.⁷⁵ Mnoga od tih ispitivanja pokazala su se obećavajućima. Po pitanju prevencije COVID-19, Shoumanova studija iz Egipta (RCT) ocijenila je ivermektin kao potencijalnu prevenciju za članove uže obitelji pacijenata s COVID-19.⁷⁶ U ispitnu skupinu uključeno je 203 članova obitelji koji su uzimali

⁷¹ Virginia D. Schmith i sur., *Odobrena doza samo ivermektina nije idealna doza za liječenje COVID-19*, 108 *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 762, 762 (listopad 2020.), dostupno u <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.1889> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁷² Usman Arshad i dr., *Određivanje prioriteta mogućnosti prenamjene lijekova protiv SARS-Cov-2 na temelju koncentracije u plazmi i ciljanom mjestu izvedene iz njihove utvrđene farmakokinetike kod ljudi*, 108 *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 775, 785 (listopad 2020.), dostupno u <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.1909> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁷³ Kory, *ibid*, pod 301.

⁷⁴ *ibid*.

⁷⁵ Bryant, *Ivermektin, ibid*, pod 435.

⁷⁶ Waheed M. Shouman i sur., *Korištenje ivermektina kao potencijalne kemoprofilakse za COVID-19 u Egiptu: Randomizirano kliničko ispitivanje*, 15 *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 27, 27. (veljača 2021.), dostupno u [https://www.jcdr.net/articles/PDF/14529/46795_CE\[Ra\]_F\(Sh\)_PF1\(SY_OM\)_PFA_\(OM\)_PN\(KM\).pdf](https://www.jcdr.net/articles/PDF/14529/46795_CE[Ra]_F(Sh)_PF1(SY_OM)_PFA_(OM)_PN(KM).pdf) (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

ivermektin, a samo 15 od njih (7,4%) razvilo je COVID-19.⁷⁷ Usporedite to sa 101 članom obitelji u kontrolnoj skupini, od kojih je 59 (58,4%) bilo pozitivno tijekom ispitivanja.⁷⁸ Ovi su rezultati potaknuli istraživački tim na zaključak da je ivermektin „obećavajuć, učinkovit i siguran kemoprofilaktički lijek u liječenju COVID-19”.⁷⁹ Također, studija Behera u Indiji ispitivala je ivermektin kao prevenciju u skupini od 3.532 zdravstvena radnika.⁸⁰ Od 2.199 djelatnika koji su uzimali dvije doze ivermektina preventivno u razmaku od tri dana, samo je 45 (2%) pozitivno testirano na COVID-19.⁸¹ No od 1.147 djelatnika koji nisu uzimali ivermektin, 133 (11,6%) je oboljelo od ove bolesti.⁸² Tim Beherin stoga je objavio da su dvije doze ivermektina „kao kemoprofilaksa među zdravstvenim djelatnicima smanjile rizik od infekcije COVID-19 za 83% u sljedećih mjesec dana”.⁸³

Nadilazeći ulogu ivermektina kao profilakse, druge su studije pokazale njegov potencijal u liječenju COVID-19. Mahmudova RCT studija koja je istraživala ivermektin kao ranu terapiju kod 363 osobe zaključila je da je „manje vjerojatno da će napredovati do ozbiljnije bolesti kod ranije oporavljenih pacijenata s blagom do umjerenom infekcijom COVID-19 liječenih ivermektinom plus doksiciklinom, a vjerojatnije je da će biti negativni na COVID-19 ... 14. dana”.⁸⁴ Niaeov istraživački tim otkrio je da ivermektin može pomoći čak i hospitaliziranim pacijentima.⁸⁵ Taj je tim proveo „randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje” sa 180 hospitaliziranih pacijenata s dijagnozom COVID-19.⁸⁶ Zaključili su da ivermektin „smanjuje stopu

⁷⁷ *ibid.*

⁷⁸ *ibid.*

⁷⁹ *ibid.*

⁸⁰ Priyamadhaba Behera i dr., *Profilaktička uloga ivermektina u teškom akutnom respiratornom sindromu koronavirusom 2 među zdravstvenim djelatnicima*, Cureus, u 1. kolovoza 2021., dostupno u https://assets.cureus.com/uploads/original_article/pdf/64807/20210904-4912-omcmf.pdf (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁸¹ *ibid.* pod 5.

⁸² *ibid.*

⁸³ *ibid.* pod 1.

⁸⁴ Reaz Mahmud i dr., *Ivermektin u kombinaciji s doksiciklinom za liječenje simptoma COVID-19: randomizirano ispitivanje*, Journal of International Medical Research 49 (5) (travanj 2021), dostupno u https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8127799/pdf/10.1177_03000605211013550.pdf (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁸⁵ Morteza Shakhsi Niae i sur., *Ivermektin kao dodatni lijek za hospitalizirane odrasle pacijente s COVID-19: Randomizirano multicentrično kliničko ispitivanje*, 14 Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 266, 266 (2021), dostupno u https://www.apjtm.org/temp/AsianPacJTropMed146266-6816657_185606.pdf (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁸⁶ *ibid.*

smrtnosti. . . i trajanje hospitalizacije kod odraslih pacijenata s COVID-19“, i „poboljšanje ostalih kliničkih parametara pokazalo je da je ivermektin, sa širokom granicom sigurnosti, imao visok terapijski učinak na COVID-19“. ⁸⁷

Kako su se prikupljali podaci, znanstvenici su provodili i objavlivali metaanalize dostupnih studija. Jedna takva analiza, Bryantov pregled, usredotočila se na 24 ukupna RCT-a koja su uključivala 3.406 ispitanika i otkrila je „s umjerenom sigurnošću da liječenje ivermektinom protiv bolesti COVID-19 pruža značajnu korist za preživljavanje“. ⁸⁸ Također je zaključeno da „korištenje ivermektina na početku kliničkog tijeka može smanjiti broj ljudi koji prelazi u tešku bolest“ te da „očigledna sigurnost i niska cijena upućuju na to da će ivermektin vjerojatno imati značajan utjecaj na globalnu pandemiju SARS-CoV-2“. ⁸⁹ Nakon Bryantova objavljivanja pregleda njegovog tima, Elgazzar studija, jedan od RCT-ova uključenih u meta-analizu, preispitana je i sada je na recenziji. To je potaknulo Bryantov tim da ponovno analizira podatke bez studije Elgazzar, a taj je pregled ipak utvrdio „jasan rezultat koji pokazuje smanjenje smrtnosti za 49% u korist ivermektina“. ⁹⁰

Druga meta-analiza poznata kao pregled Popp došla je do skeptičnijih zaključaka. Ta je analiza, koja je isključila neke od RCT-ova koje je Bryant uzeo u obzir, ocijenila samo 14 studija s 1.678 sudionika i utvrdila da su „završene studije male i da tek nekoliko njih smatra visokokvalitetnim“. ⁹¹ Stoga su autori izrazili „neodređenost u pogledu učinkovitosti i sigurnosti ivermektina koji se koristi za liječenje ili prevenciju COVID-19“. ⁹² Nedavno je, međutim, Bryantov tim kritizirao pregled Popp, ističući, između ostalog, da iako „Popp tvrdi da pruža ‘potpuni profil dokaza’“ on zapravo „isključuje većinu dostupnih dokaza“. ⁹³

Za razliku od toga, treća meta-analiza izrazila je sumnju u ivermektin. Taj, pregled Roman, dodatno je ograničio skup razmatranih RCT-ova, uzevši u obzir samo 10

⁸⁷ *ibid.*

⁸⁸ Bryant, *Ivermektin, ibid*, pod 451.

⁸⁹ *ibid.* pod 435.

⁹⁰ Andrew Bryant i sur., *Pismo Uredniku: Ivermektin za prevenciju i liječenje COVID-19* *Infekcija: Sustavni pregled, meta-analiza i sekvencijalna analiza u studiji radi sastavljanja kliničkih smjernica*, 28 *American Journal of Therapeutics* 573, 573 (rujan/listopad. 2021), dostupno u <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/09/Response-to-Elgazzar.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁹¹ Maria Popp i dr., *Ivermektin za prevenciju i liječenje COVID-19*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, pod 2. (28. srpnja 2021.), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8406455/pdf/CD015017.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁹² *ibid.*

⁹³ Edmund J. Fordham i sur., *Upotrebe i zloupotrebe sustavnih pregleda: slučaj ivermektina u Covid-19*, *OSF Preprints*, pod 7 (3. rujna 2021.), dostupno u <https://osf.io/peqcj/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

njih.⁹⁴ Nakon toga, autori su zaključili da ivermektin „ne smanjuje ukupni mortalitet, [duljinu boravka u bolnici], niti klirens virusa ... u pacijenata s uglavnom blagim COVID-19“.⁹⁵ Kao rezultat toga, istraživači su objavili da ivermektin „nije izvediva opcija za liječenje pacijenata s COVID-19“.⁹⁶

Nakon objave, pregled Roman je izazvao oštre kritike. Autori Bryantova pregleda posebno su istaknuli četiri kategorije nedostataka Romanovog rada: (1) „pogrešno izvještavanje izvornih podataka“, (2) „visoko selektivno uključivanje studija“, (3) „nasumično uzimanje podataka iz uključenih studija“, i (4) „zaključci koji ne proizlaze iz dokaza“.⁹⁷ Za ilustraciju tih nedostataka, uzmite u obzir da je Romanov rad u početku preokrenuo terapijske i kontrolne dijelove za studiju Niaee i tako ukazao na manji mortalitet u kontrolnoj skupini, a zapravo je bilo suprotno.⁹⁸ Nakon što je ta pogreška ispravljena, brojevi više nisu podržavali zaključak da ivermektin „ne smanjuje smrtnost od svih uzroka“.⁹⁹ Ipak, Romanov tim nije prilagodio tu izjavu pa stoga njegovi „zaključci više nisu u temeljeni na podacima“.¹⁰⁰

Nadalje, u pismu uredniku časopisa *American Journal of Therapeutics*, dva su istraživača nedavno objasnila da Romanov zaključak o smanjenju smrtnosti „nije temeljen na rezultatima statističke analize podataka ... ; umjesto toga, temelji se na pomalo nejasnoj i vjerojatno pristranoj subjektivnoj procjeni kvalitete samih studija“.¹⁰¹

⁹⁴ Yuani M. Roman i sur., *Ivermektin za liječenje koronavirusne bolesti 2019: Sustavni pregled i meta-analiza randomiziranih kontroliranih ispitivanja*, *Clinical Infectious Diseases*, 1. (28. lipnja 2021.), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8394824/pdf/ciab591.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

⁹⁵ *ibid.*

⁹⁶ *ibid.*

⁹⁷ Pismo Andrewa Bryanta i sur. liječniku Robertu T. Schooleyu, Glavnom uredniku, *Kliničke zarazne bolesti*, pod 3, dostupno u https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/07/RomanRebuttal_v7_EF_Letterhead_ML-1.pdf (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu, „Bryantovo pismo Schooleyju“).

⁹⁸ *Usporedi* Yuani M. Roman i sur., *Ivermektin za liječenje COVID-19: Sustavni pregled i meta-analiza randomiziranih kontroliranih ispitivanja*, Preprint verzija 1, pod 27 Slika 2 (25. svibnja 2021.), dostupno u <https://www.medrxiv.Org/content/10.1101/2021.05.21.21257595v1.full.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (gdje se navodi da je studija Niaee imala četiri smrtna slučaja u kontrolnoj i 11 u skupini s ivermektinom), s Yuani M. Roman i sur., *Ivermektin za liječenje COVID-19: Sustavni pregled i meta-analiza randomiziranih kontroliranih ispitivanja*, Preprint verzija 2, pod 27 Slika 2 (26. svibnja 2021.), dostupno u <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.21.21257595v2.full.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (ispravljanje studije Niaee navodi 11 smrtnih slučajeva u kontrolnoj i četiri u skupini s ivermektinom).

⁹⁹ Bryantovo pismo Schooleyju, *ibid.*, u 2.

¹⁰⁰ *ibid.*

Ti su istraživači proveli vlastitu Bayesinsku analizu, metodu statističkog zaključivanja, i otkrili da je „vjerojatnost za hipotezu o uzročnoj vezi između ozbiljnosti COVID-19, ivermektina i mortaliteta veća od 99%“.¹⁰² Kako su zaključili, „po našem mišljenju, ova Bayesinska analiza, utemeljena na podacima statističkih studija, pruža dovoljnu pouzdanost da je ivermektin učinkovit lijek za COVID-19 a to uvjerenje podupire Bryantove zaključke u odnosu na Romanove“.¹⁰³ Ti su znanstvenici od tada objavili svoju cijelu analizu u članku dostupnom na internetu.¹⁰⁴

Dodatni dokaz za Bryantove zaključke je internetska stranica s nerecenziranim pregledima koja trenutno vodi popis od 64 studija ivermektina povezanih s COVID-19, RCT-a i drugih studija, koje uključuju sve relevantne studije ivermektina, osim njih nekoliko (poput Elgazzara) čiji su podaci dovedeni u pitanje.¹⁰⁵ Od te 64 studije, 31 je RCT, a 44 su recenzirane.¹⁰⁶ Ova stranica objavljuje višestruke metaanalize različito grupiranih podataka i zaključuje da „meta analiza koja koristi najozbiljnije prijavljene ishode pokazuje“ da ivermektin dovodi do 66% „poboljšanja kod ranog liječenja“ i 86% „poboljšanja kod. . . profilakse“.¹⁰⁷ Ovi „rezultati su vrlo čvrsti“, izvješćuje stranica, jer „analizom najgorih primjera za isključenje, mora biti isključeno 53 od 64 studije kako bi se izbjeglo pronalaženje statistički značajne učinkovitosti“.¹⁰⁸

Konačno, nedavni mini pregled ivermektina i COVID-19 razmatrao je studije koje analiziraju sigurnost ivermektina posebno u kontekstu liječenja COVID-19.¹⁰⁹ Taj mini pregled, čiji je autor profesor s Yalea Alessandro D. Santin, ustanovio je

¹⁰¹ Martin Neil i Norman Fenton, *Testiranje Bayesinske hipoteze i hijerarhijsko modeliranje učinkovitosti ivermektina*, 28 *American Journal of Therapeutics* 576, 576 (rujan/listopad. 2021), *dostupno u* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8415515/pdf/ajt-28-e576.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁰² *ibid.*

¹⁰³ *ibid.* dod 578.

¹⁰⁴ Martin Neil & Norman Fenton, Ispitivanje Bayesinske hipoteze i hijerarhijsko modeliranje učinkovitosti ivermektina u liječenju Covid-19 (1. listopada 2021.), *dostupno u* <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2109/2109.13739.pdf>. 13739.pdf (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁰⁵ Ivermektin za COVID-19: Meta analiza 64 studija u stvarnom vremenu (8. listopada 2021.), <https://ivmmeta.com/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁰⁶ *ibid.*

¹⁰⁷ *ibid.*

¹⁰⁸ *ibid.*

¹⁰⁹ Alessandro D. Santin i sur., *Ivermektin: višestruki lijek nagrađen Nobelovom nagradom s ukazala na učinkovitost protiv nove globalne pošasti, COVID-19, Novi mikrobi - Nove infekcije (kolovoz 2021.)*, *dostupno u* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383101/pdf/main.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

da je ivermektin „na siguran način korišten u 3,7 milijardi doza od 1987.“ i da je lijek „korišten bez ozbiljnih [nuspojava]“ u višestrukim „studijama liječenja COVID-19“. ¹¹⁰

Postojeće studije o ivermektinu i meta-analize podložne su snažnim raspravama, a u tijeku su velike studije od kojih barem jedna uključuje NIH kao suradnika, koje će, nadamo se, pružiti dodatna pojašnjenja. ¹¹¹ No, na temelju postojeće medicinske literature, ne nalazimo jasne i uvjerljive dokaze da se liječnik koji propisuje ivermektin za COVID-19 nakon dobivanja informiranog pristanka upušta u neprofesionalno ponašanje ili na drugi način krši zakon UCA.

Iako smatramo da su studije i meta-analize dovoljne za rješavanje ovog pitanja, napominjemo da su epidemiološki dokazi, izvedeni analizom podataka iz različitih država, zemalja ili regija koji se odnose na COVID, također poučni u kontekstu globalne pandemije. Ističemo samo nekoliko primjera.

Jedan skup znanstvenika analizirao je podatke uspoređujući stope COVID-19 u zemaljama koje redovno daju ivermektin kao profilaksu i zemalja koje to ne čine. ¹¹² Istraživanje je otkrilo da „zemlje s redovnom masovnom profilaktičkom primjenom lijeka. . . ivermektin imaju značajno nižu učestalost COVID-19.“ ¹¹³ Ta se „vrlo značajna“ korelacija ne očituje samo „u svjetskom kontekstu“, već i usporedbom afričkih zemalja koje redovito primjenjuju profilaktički „ivermektin protiv parazitskih infekcija“ i afričkih zemalja koje to ne čine. ¹¹⁴ Na temelju ovih rezultata, istraživači su pretpostavili da bi ti rezultati „mogli biti povezani sa sposobnošću ivermektina da inhibira replikaciju SARS-CoV-2, što vjerojatno dovodi do nižih stopa infekcije“. ¹¹⁵

¹¹⁰ *ibid.* pod 4.

¹¹¹ *npr.* Američka Nacionalna medicinska knjižnica, ACTIV-6: COVID-19 studija o prenamijenjenim lijekovima, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04885530?term=activ-6&draw=2&rank=1> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (svrha ovog ispitivanja u kojem je sudjelovalo oko 15.000 sudionika je „procijeniti učinkovitost prenamijenjenih lijekova“ koji uključuju ivermektin „u smanjenju simptoma nehospitaliziranih ispitanika s blagim do umjerenim COVID-19“); Nacionalna medicinska knjižnica SAD-a, COVID-OUT: Rano ambulantno liječenje infekcije SARS-CoV-2 (COVID-19), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510194?term=ivermectin+boulware&draw=2&rank=1> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (svrha ovog ispitivanja na 1.160 sudionika je shvatiti je li ivermektin bolji od drugih mogućnosti, uključujući placebo, u „odraslih koji nisu hospitalizirani s bolešću SARS-CoV-2 za sprječavanje napredovanja bolesti Covid-19“).

¹¹² Martin D. Hellwig i Anabela Maia, *Profilaksa COVID-19? Manja incidencija povezana s profilaktičkom primjenom ivermektina*, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2021), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698683/pdf/main.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹¹³ *ibid.* pod 1.

¹¹⁴ *ibid.*

¹¹⁵ *ibid.*

Točnije, statistički podaci iz Perua o COVID-19, koji su analizirani u studijama prije objave i razmatrani u objavljenim pregledima ivermektina, također su informativni.¹¹⁶ Peru je od travnja 2020. do studenog 2020. u svojih 25 država primijenio masovno liječenje COVID-19 na bazi ivermektina.¹¹⁷ * U deset od tih država, maksimalna količina „masovnog liječenja COVID-19 ivermektinom provedena je kroz opsežne napore koje je predvodila vojska, *Mega-operacion Tayta (MOT)*“.¹¹⁸ Četrnaest drugih država imalo je srednju distribuciju ivermektina primijenjenu na lokalnoj razini.¹¹⁹ A jedna država, Lima, distribuirala je minimalnu količinu ivermektina zbog restriktivne vladine politike.¹²⁰ „Prosječno smanjenje prekomjernog broja umrlih 30 dana nakon vršnih smrtnih slučajeva bilo je 74% za skupinu s najvećom distribucijom [ivermektina], 53% za srednju distribuciju, i 25% za Limu“.¹²¹ Nadalje, u cijeloj zemlji Peru „veći broj smrtnih slučajeva smanjio se 14 puta u četiri mjeseca“ do 1. prosinca 2020. godine, „nakon čega je smrtnost povećana 13 puta nakon što je novi predsjednik ograničio upotrebu [ivermektina]“.¹²²

¹¹⁶ Juan J. Chamie-Quintero i sur., *Ivermektin za COVID-19 u Peruu: 14-struko smanjenje prekomjernog broja umrlih u cijeloj zemlji, p <0,002 za učinak po državi, zatim 13-struko povećanje nakon ograničene upotrebe ivermektina* (ožujak 2021.), dostupno u <https://osf.io/9egh4/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.); vidi također Santin, *ibid*, na 3-4 (rasprava o peruanskim podacima); Kory, *ibid*, pod 311-13 (isto).

¹¹⁷ Chamie-Quintero, *ibid*, pod 2.

¹¹⁸ Santin, *ibid*, pod 3.

¹¹⁹ Chamie-Quintero, *ibid*, pod 2.

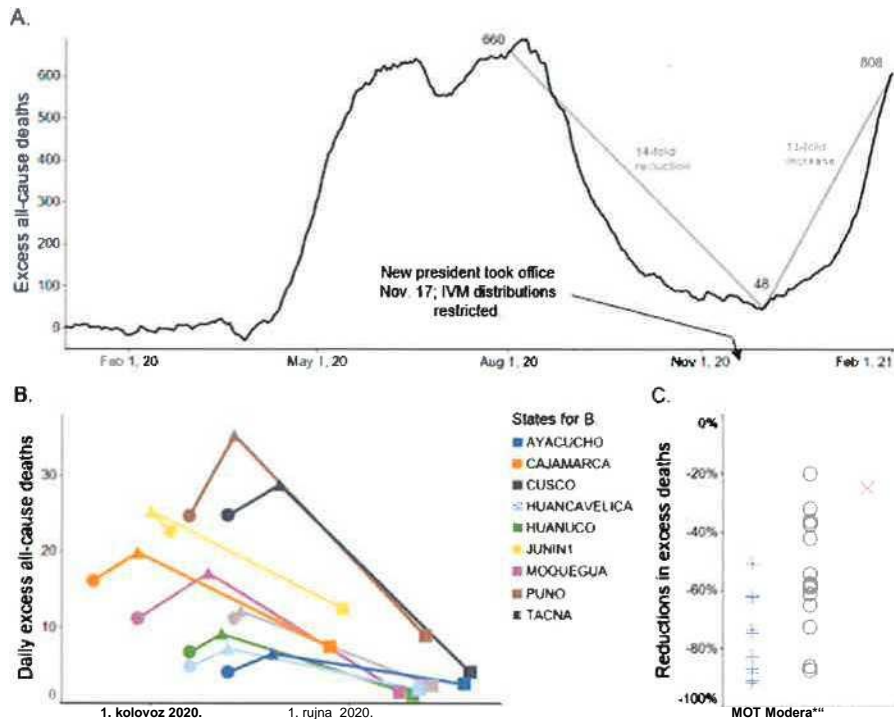
¹²⁰ *ibid*.

¹²¹ *ibid*.

¹²² *ibid*.

Ivermektin za COVID-19 u Peruu: 14-struko smanjenje prekomjernih smrtnih slučajeva u cijeloj zemlji, $p = .002$ za učinak po državi, zatim 13-struko povećanje nakon ograničene upotrebe ivermektina

Juan J. Chamie-Quintero^a, Jennifer A. Hibberd^b David E Scheim^c



Slika 1. A) Prekomjeren broj smrtnih slučajeva od svih uzroka (svih dobi), nacionalno stanovništvo Perua. Njihov broj je smanjen 14 puta od 1. kolovoza do 1. prosinca 2020.: zatim, nakon ograničene upotrebe ivermektina, povećan je 13 puta do 1. veljače. Sve vrijednosti su 7-dnevni promjenjivi prosjeci: za B, C, dob > 60. Podaci su iz peruanskog Nacionalnog informacijskog sustava o smrtnim slučajevima (SINADEF).¹² B) Smanjenje prekomjerne smrtnosti za sva stanja djelovanja operacije MOT, vojnog programa masovne distribucije ivermektina, osim Pasco, koji ih je zabilježio na tri datuma. •MOT početni datum: ▲ Vršni broj smrtnih slučajeva; ■ Dan vršnog broja smrtnih slučajeva + 30 dana. Junin je također distribuirao ivermektin 13 dana prije početka operacije MOT, C) Smanjenje prekomjernog broja smrtnih slučajeva 30 dana nakon vršnog broja smrtnih slučajeva za 25 država po opsegu raspodjele ivermektina: maksimalno-MOT (+), prosječno -74%; umjerena lokalna distribucija (o). srednja vrijednost -53%; i minimalna - Lima (x), -25%. Ta smanjenja za 25 država koreliraju s opsegom raspodjele ivermektina s Kendallovim $\mu p = 0,002$.

„Potencijalni posredni čimbenici, uključujući *lockdown* i kolektivni imunitet, isključeni su korištenjem Googleovih podataka o mobilnosti zajednice, stopa seropozitivnosti, gustoće naseljenosti i zemljopisne distribucije genetskih varijacija SARS-CoV-2”.¹²³ Iako ove brojke ne dokazuju uzročnost, pokazuju snažnu korelaciju između upotrebe ivermektina i smanjenja mortaliteta.

Prelazimo sada iz Perua u Indiju, gdje je vlada u državi Uttar Pradesh, saveznoj državi s više od 200 milijuna stanovnika, „uvela opsežnu“ preventivnu i terapijsku „upotrebu ivermektina“ koja joj je omogućila „održavanje manjeg mortaliteta i

123. Santin, *ibid*, u 4.

manjih stopa pozitivnosti u usporedbi s drugim saveznm državama" u Indiji.¹²⁴ Kao što je jedan državni dužnosnik objasnio, „Uttar Pradesh je bila prva država u [Indiji] koja je uvela profilaktičku i terapijsku upotrebu ivermektina u velikim razmjerima“.¹²⁵ Državno ministarstvo zdravstva uvelo je ivermektin „kao profilaksu za bliske kontakte pacijenata [COVID-19]“ i „zdravstvene djelatnike“, „kao i za liječenje pacijenata samih“.¹²⁶ „Unatoč tome što je to [indijska] država s najvećom populacijom i velikom gustoćom naseljenosti“, dodao je taj državni dužnosnik, Uttar Pradesh je „održao relativno nisku stopu pozitivnosti i slučajeva na milijun stanovnika“.¹²⁷ Iako ove izjave vlade Uttar Pradesha ne dokazuju učinkovitost ivermektina, one su informativne i vrijedne razmatranja.

ii. *Američke agencije za javno zdravstvo o Ivermectinu*

Mnoge agencije za javno zdravstvo u Sjedinjenim Državama su se pozabavile temom ivermektina i COVID-19. NIH je zauzeo neutralan stav, rekavši da „nema dovoljno dokaza ... za preporuku za ili protiv upotrebe ivermektina za liječenje COVID-19“.¹²⁸ Ovo je stajalište, koje je NIH usvojila u siječnju 2021., nadjačalo njegovo prethodno stajalište o „preporuci protiv upotrebe ivermektina za liječenje“ COVID-19.¹²⁹ NIH je potvrdio da je razlog te promjene „nekoliko randomiziranih ispitivanja i retrospektivnih kohortnih studija o upotrebi ivermektina u bolesnika s COVID-19 objavljenih u recenziranim časopisima“.¹³⁰ I neke od tih studija izvijestile su o pozitivnim ishodima, uključujući „kraće vrijeme do rješavanja simptoma bolesti pripisanih COVID-19, veće smanjenje razine upalnih markera, kraće vrijeme do viralnog klirensa, [i] niže stope mortaliteta u pacijenata koji su primali ivermektin nego u pacijenata koji su primali usporedne lijekove ili placebo.“¹³¹ NIH je ipak odlučio da neće preporučiti upotrebu ivermektina za COVID-19 jer druge studije sugeriraju da „nema koristi“, a NIH je smatrao da dostupne studije

¹²⁴ Maulshree Seth, *Vlada Utar Pradeša kaže da je rana upotreba ivermektina pomogla da se zadrži pozitivnost, smrtnost je niska*, Indian Express (12. svibnja 2021.), dostupno u <https://indianexpress.com/article/cities/lucknow/uttar-pradesh-government-says-ivermectin-helped-to-keep-deaths-low-7311786/> (posljednji put posjećen 14. listopada 2021.) i <https://www.msn.com/en-in/news/other/uttar-pradesh-government-says-early-use-of-ivermectin-helped-to-keep-positivity-deaths-low/ar-BB1gDp5U>

^{125.} *ibid.*

^{126.} *ibid.*

^{127.} *ibid.*

^{128.} NIH, COVID-19 i ivermektin, *ibid.*

^{129.} Yagisawa, *ibid.*, u 65.

^{130.} NIH, COVID-19 i ivermektin, *ibid.*

^{131.} *Id.*

općenito pate od „metodoloških ograničenja”.¹³² Dajući neutralnu preporuku, NIH, koji nastavlja surađivati na barem jednoj studiji koja istražuje ivermektin kao lijek za „blagi do umjereni COVID-19”¹³³, jasno signalizira da bi liječnici trebali koristiti svoje diskrecijsko pravo pri odlučivanju hoće li ivermektinom liječiti pacijente s COVID-19.

Zanemarujući službeni stav NIH -a, dužnosnici njegovih agencija slali su kontradiktorne poruke. Dr. Anthony Fauci, ravnatelj Nacionalnog instituta za alergije i zarazne bolesti (NIAID) u okviru NIH -a, 29. kolovoza 2021. otišao je na CNN i objavio da „nema kliničkih dokaza” da ivermektin djeluje na prevenciju ili liječenje COVID-19.¹³⁴ Proširujući tu temu, ponovio je kako „nema nikakvih dokaza” da to funkcionira.¹³⁵ Ipak, ova tvrdnja izravno je u suprotnosti s priznanjem NIH-a da je „nekoliko randomiziranih studija objavljenih u časopisima s recenzijom „izvijestilo o podacima koji ukazuju na to da je ivermektin učinkovit kao lijek za COVID-19.”¹³⁶

FDA je na sličan način zacrtala tijek stvaranja zabune. U ožujku 2021. godine FDA je objavila internetsku stranicu pod nazivom „Zašto ne trebate koristiti ivermektin za liječenje ili sprječavanje COVID-19”.¹³⁷ Iako su zabrinutost FDA uzrokovale priče o nekim ljudima koji su koristili veterinarski oblik ivermektina ili prekomjerne doze humanog ivermektina, naslov je općenito osudio svaku upotrebu ivermektina u vezi s COVID-19. Ipak, za tu sveopću osudu nije bilo temelja. Doista, FDA je na toj internetskoj stranici potvrdila (i nastavila to činiti sve dok se stranica nije promijenila 3. rujna 2021.) da agencija čak *nije* „pregledala podatke koji podržavaju upotrebu ivermektina u pacijenata s COVID-19 za liječenje ili prevenciju COVID-19”.¹³⁸ Ali bez pregleda dostupnih podataka, koji su već dugo

¹³² *ibid.*

¹³³ Američka nacionalna medicinska knjižnica, ACTIV-6: COVID-19 studija o prenamijenjenim lijekovima, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04885530?term=activ-6&draw=2&rank=1> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹³⁴ CNN Health, „Nemojte to raditi“: Doktor Fauci upozorava protiv uzimanja ivermektina u borbi protiv Covid-19 (29. kolovoza 2021.), <https://edition.cnn.com/videos/health/2021/08/29/dr-anthony-fauci-ivermectin-covid-19-sotu-vpx.cnn> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹³⁵ *ibid.*

¹³⁶ NIH, COVID-19 i ivermektin, *ibid.*

¹³⁷ Američka agencija za hranu i lijekove, Zašto ne trebate koristiti ivermektin za liječenje ili sprječavanje COVID-19 (arhivirano 5. ožujka 2021.), <https://web.archive.org/web/20210305163946/https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu, „FDA, Zašto ne trebate koristiti ivermektin (5. ožujka 2021.)”).

¹³⁸ *Ibid.* :, pogledajte također Američka agencija za hranu i lijekove, Zašto ne trebate koristiti ivermektin za liječenje ili sprječavanje COVID-19 (arhivirano 2. rujna 2021.), <https://web.archive.org/web/20210902231921/https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu, „FDA, zašto ne trebate koristiti ivermektin (2. rujna 2021.)”).

dostupni i sve ih je više, nije jasno na temelju čega je FDA imala osnovu za osudu ivermektina kao lijeka ili profilakse za COVID-19.

Na istoj internetskoj stranici FDA je također objavila da „ivermektin nije antivirusni lijek”.¹³⁹ To je učinila dok je još jedna od njezinih internetskih stranica^{140 141} istovremeno citirala studiju iz *Antiviral Research* koja je identificirala ivermektin kao lijek „koji se ranije pokazao da ima protuvirusno djelovanje širokog spektra“. Zanimljivo je da je FDA izbrisala redak o tome da ivermektin nije „protuvirusan” kada je izmijenila prvu internetsku stranicu 3. rujna 2021. godine.¹⁴²

FDA je dodatno napala sigurnost ivermektina navodeći, iako ne izričito, da čak i odgovarajuća doza humanog ivermektina može biti opasna ako se koristi za liječenje COVID-19. Primjerice, FDA je objavila da „uzimanje lijeka za neodobrenu upotrebu može biti vrlo opasno” i da „to se odnosi na ivermektin”.¹⁴³ Ipak, time se zanemaruje činjenica da, kao što je prethodno raspravljeno, liječnici redovno propisuju lijekove za upotrebu izvan odobrenih indikacija i da je ivermektin posebno dobro podnošljiv lijek s utvrđenim sigurnosnim profilom. Štoviše, nije dosljedno da FDA implicira da je ivermektin opasan kada se koristi za liječenje COVID-19, dok agencija nastavlja odobravati remdesivir¹⁴⁴ unatoč lošijem sigurnosnom profilu, o čemu je prethodno bilo riječi.

FDA je također dovela u pitanje potencijalnu učinkovitost ivermektina. Prilikom ažuriranja internetske stranice „Zašto ne trebate koristiti ivermektin” 3. rujna 2021., FDA je dodala ovaj navod: „Trenutno dostupni podaci ne pokazuju da je ivermektin učinkovit protiv COVID-19”.¹⁴⁵ Ali ova tvrdnja izostavlja da nekoliko RCT-a i barem jedna metaanaliza ukazuju na to da je ivermektin učinkovit protiv COVID-19.

¹³⁹ FDA, zašto ne trebate koristiti ivermektin (5. ožujka 2021.), *ibid*.

¹⁴⁰ Američka uprava za hranu i lijekove, česta pitanja i odgovori: COVID-19 i ivermektin namijenjeni životinjama (3. rujna 2021.), <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/faq-covid-19-and-ivermectin-intended-animals> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁴¹ Caly, *ibid*, na 1 (naglasak dodan).

¹⁴² Američka uprava za hranu i lijekove, zašto ne trebate koristiti ivermektin za liječenje ili sprječavanje COVID-19 (ažurirano 3. rujna 2021.), <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu „FDA, zašto ne trebate koristiti ivermektin (3. rujna 2021.)“).

¹⁴³ FDA, zašto ne trebate koristiti ivermektin (5. ožujka 2021.), *ibid*.

¹⁴⁴ Američka agencija za hranu i lijekove, FDA odobrava prvi tretman za COVID-19 (22. listopada 2020.), <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁴⁵ FDA, zašto ne trebate koristiti ivermektin (3. rujna 2021.), *ibid*.

Štoviše, pregled studija o remdesiviru otežava razumijevanje razloga da se FDA protivi podacima koji podupiru ivermektin. NIH izvještava o samo pet studija koje ispituju učinkovitost remdesivira protiv COVID-19.¹⁴⁶ Tri od tih pet studija pokazuju da *nema koristi* od remdesivira, pri čemu je najveća studija zaključila da remdesivir „nije smanjio bolničku smrtnost kod hospitaliziranih pacijenata“.¹⁴⁷ Čak su i dvije preostale studije daleko od uvjerljivih. U jednoj je otkrivno da su „hospitalizirani pacijenti. . . koji su 5 dana primali [remdesivir] imali bolje ishode“, ali razlika je „bila neodređenog kliničkog značaja“.¹⁴⁸ I dok je druga studija pokazala da je remdesivir „smanjio vrijeme do kliničkog oporavka“ kod „pacijenata s teškim COVID-19“, također je utvrdila „neuočenu korist. . . u pacijenata s blagim ili umjerenim COVID-19“ i „statistički beznačajnu razliku u mortalitetu“.¹⁴⁹ Osim toga, u rujnu 2021. Lancet je objavio rezultate velikog RCT-a (studija DisCoVeRy) koja je otkrila da „nema kliničke koristi. . . od primjene remdesivira u pacijenata koji su primljeni u bolnicu zbog COVID-19, imali simptome više od 7 dana i zahtijevali potporu kisikom.“¹⁵⁰ Podaci o ivermektinu stoga izgledaju barem jednako jaki kao i podaci o remdesiviru.

Najkontroverznija izjava FDA o ivermektinu došla je 21. kolovoza 2021. kada je na Twitteru objavila link na svoju internetsku stranicu „Zašto ne trebate koristiti ivermektin“ s ovom porukom: „Ti nisi konj. Nisi krava. Ozbiljno, svi vi. Prestanite“.¹⁵¹

¹⁴⁶ National Institutes of Health, Remdesivir: Odabrani klinički podaci, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-2a/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁴⁷ *ibid.*

¹⁴⁸ *ibid.*

¹⁴⁹ *ibid.*

¹⁵⁰ Florence Ader i dr., *Remdesivir plus standard liječenja naspram standarda liječenja pacijenata primljenih u bolnicu s COVID-19 (DisCoVeRy): faza 3, randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje*, Lancet, 1. (14. rujna 2021.), dostupno u <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900485-0> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁵¹ Američka FDA, Twitter, https://twitter.com/us_fda/status/1429050070243192839 (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).



Ti nisi konj. Nisi krava. Ozbiljno, svi vi. Prestanite.



Zašto ne trebate koristiti ivermektin za liječenje ili sprječavanje COVID-19
Korištenje lijeka ivermektin za liječenje COVID-19 može biti opasno, pa čak i smrtonosno. FDA nije odobrila lijek u tu svrhu [fda.gov](https://www.fda.gov)

6.57 sati 21. kolovoza 2021. * Twitter Web App

51.9K Retweets 20.6K Quote Tweets 117.7K Likes

Ova poruka zabrinjava ne samo zato što baca svjetlo na ozbiljnu stvar, već i zato što netočno implicira da je ivermektin samo za konje ili krave.

Unatoč pokušajima pobijanja ivermektina, čini se da FDA prepoznaje da ga liječnici mogu propisati za COVID-19. To postaje jasno 3. rujna 2021. promjenom na njezinoj internetskoj stranici. Na internetskoj stranici "Zašto ne trebate koristiti ivermectin" izvorno je pisalo da „ako imate recept za ivermektin za indikaciju koju je odobrila FDA, nabavite ga iz legitimnog izvora i uzmite ga točno kako je propisano”.¹⁵² Ta ista rečenica sada izostavlja ograničenje recepta za indikacije koje je odobrila FDA. Sada navodi da „ako vam liječnik propiše recept za ivermektin, preuzmite ga putem legitimnog izvora, poput ljekarne, i uzimajte ga *točno* kako je propisano”.¹⁵³ Ova promjena implicitno potvrđuje da se ivermektin može propisati izvan odobrenih indikacija za COVID-19.

CDC je slijedio korake FDA-e implicirajući da je ivermektin nesiguran. CDC je 26. kolovoza 2021. izdao službeno upozorenje pod naslovom „Brzo povećanje količine recepta za ivermektin i prijava teških bolesti povezanih s upotrebom proizvoda koji sadrže ivermektin za sprječavanje ili liječenje COVID-19”.¹⁵⁴ Kao i kod FDA, CDC-ov

¹⁵² FDA, zašto ne trebate koristiti ivermektin (5. ožujka 2021.), *ibid.*

¹⁵³ FDA, Zašto ne trebate koristiti ivermektin (3. rujna 2021.), *ibid.*

¹⁵⁴ Centar za kontrolu i prevenciju bolesti, *Brzi porast broja recepata za ivermektin i prijava teških bolesti povezanih s upotrebom proizvoda koji sadrže ivermektin za sprječavanje ili liječenje*

bombastičan naslov implicira da teške bolesti proizlaze iz upotrebe propisanog humanog ivermektina u borbi protiv COVID-19, ali ne daje nikakve podatke koji bi ukazivali na to da ljudski ivermektin u odgovarajućim dozama nekome šteti. Naprotiv, upozorenje CDC-a potvrđuje da stvarna zabrinutost proizlazi iz „upotrebe veterinarskih proizvoda koji nisu namijenjeni ljudskoj potrošnji“ i da su prijavljene „nuspojave povezane sa zloupotrebom ivermektina i predoziranje”.¹⁵⁵ Upute CDC-a javnosti potvrđuju da njihova zabrinutost proizlazi iz nepravilne upotrebe ivermektinskih krema ili veterinarskih pripravaka: „Nemojte gutati proizvode ivermektina koji se trebaju koristiti na koži (npr. losioni i kreme) ili nisu namijenjeni za ljudsku upotrebu, poput veterinarskih proizvoda ivermektina”.¹⁵⁶

Ništa od navedenog ne potkopava primjenu humanog ivermektina u odgovarajućim dozama za liječenje ili prevenciju COVID-19. U svakom slučaju, zabilježeno povećanje broja ljudi koji pribjegavaju veterinarskom ivermektinu jednostavno pojačava da bi pacijente s COVID-19 trebalo potaknuti da razgovaraju o humanom ivermektinu sa svojim pružateljima zdravstvenih usluga te da bi se tim pružateljima trebalo omogućiti da razmotre dostupne podatke sa svojim pacijentima. To bi bilo korisnije za javno zdravlje od pokušaja zamagljivanja dokazanog sigurnosnog profila ivermektina.

Mediji su dodatno povećali zabunu i dezinformacije. Dana 30. kolovoza 2021. New York Times objavio je članak o ivermektinu u kojem se navodi da je „Ministarstvo zdravlja savezne države Mississippi ranije ovog mjeseca izjavilo da 70 posto nedavnih poziva u državni Centar za kontrolu otrova potječe od ljudi koji su unosili ivermektin iz trgovina za veterinarske proizvode”.¹⁵⁷ Ipak, dva tjedna kasnije, 13. rujna 2021., New York Times je izmijenio svoju priču brisanjem te rečenice i dodavanjem ove bilješke iza članka: „Ranija verzija ovog članka pogrešno je navela postotak nedavnih poziva Centru za kontrolu otrova u Missisippiju u vezi s ivermektinom. Bilo je 2 posto, a ne 70 posto”.¹⁵⁸

Slično tome, 3. rujna 2021. Rolling Stone je objavio članak pod naslovom „Žrtve pucnjave ostavljene da čekaju dok su pacijenti od predoziranja antiparazitikom za konje preplavili bolnice u Oklahomi,

COVID-19, Health Advisory, pod 1 (26. kolovoza 2021.), dostupno u https://emergency.cdc.gov/han/2021/pdf/CDC_HAN_449.pdf (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁵⁵ *ibid.*

¹⁵⁶ *ibid.* bod 3.

¹⁵⁷ Emma Goldberg, *Povećana potražnja za lijekovima protiv parazita za Covid, unatoč nedostatku dokaza*, New York Times (30. kolovoza 2021.), dostupno u <https://web.archive.org/web/20210830091038/https://www.nytimes.com/2021/08/30/health/covid-ivermectin-prescriptions.html> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (naglasak dodan).

¹⁵⁸ Emma Goldberg, *Povećana potražnja za lijekovima protiv parazita za Covid, unatoč nedostatku dokaza*, New York Times (izmijenjeno 28. rujna 2021.), dostupno u <https://www.nytimes.com/2021/08/30/health/covid-ivermectin-prescription.html> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

kaže liječnik".¹⁵⁹ Ubrzo nakon toga, jedna bolnica u kojoj se pretpostavlja da ovaj liječnik radi odbacila je tu tvrdnju, a „liječnik nije odgovorio na upite za dodatne komentare”.¹⁶⁰ Umjesto da obriše članak ili ga bitno prepravi, Rolling Stone je članak u velikoj mjeri ostavio nepromijenjenim i izmijenio naslov tako da glasi: „Jedna bolnica poriče priču liječnika iz Oklahome o tome da je predoziranje ivermektinom prouzročilo odgodu hitne pomoći žrtvama pucanja”.¹⁶¹ Osim toga, časopis je dodao poruku „ažuriranja” u kojoj se, između ostalog, navodi da je „[bolnica] negirala tvrdnju [liječnika] da prekomjerne doze ivermektina uzrokuju zaostatke u hitnim službama i kašnjenje u medicinskoj skrbi u ruralnoj Oklahomi, te Rolling Stone nije mogao nezavisno provjeriti takve slučajeve do trenutka ovog ažuriranja”.¹⁶² Drugim riječima, objava je dopustila da priča utemeljena na diskreditiranom izvoru koji ne reagira ostane dostupna javnosti. Nije ni čudo što neki ljudi nisu sigurni što da vjeruju o ivermektinu.

iii. Strane agencije za javno zdravstvo o ivermektinu

U inozemstvu je u ožujku 2021. godine SZO „preporučila da se ivermektin ne koristi u pacijenata s COVID-19 osim u kontekstu kliničkog ispitivanja”.¹⁶³ Temelj za ovu preporuku nije počivao na dokazu da je ivermektin neučinkovit, već na uvjerenju SZO-a da su postojeće studije preniske kvalitete da bi poduprle bilo kakva zaključna utvrđenja.¹⁶⁴ Međutim, iako je SZO doveo u pitanje kvalitetu dokaza, njezina je analiza utvrdila, na temelju podataka od 1.419 pacijenata u sedam studija, da su pacijenti liječeni ivermektinom imali 14 prema 1000 smrtnost, dok su pacijenti u kontrolnim skupinama imali 70 prema 1000 smrtnost.¹⁶⁵ Također, SZO je uzeo u obzir samo

¹⁵⁹ Peter Wade, *Žrtve pucnjave ostavljene da čekaju dok su pacijenti od predoziranja antiparazitikom za konje preplavili bolnice u Oklahomi, kaže liječnik*, Rolling Stone (3. rujna 2021.), dostupno u <https://web.archive.org/web/20210903231939/https://www.rollingstone.com/politics/politics-news/gunshot-victims-horse-dewormer-ivermectin-oklahoma-hospitals-covid-1220608/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁶⁰ Peter Wade, *Jedna bolnica poriče priču liječnika iz Oklahome o predoziranjima ivermektinom koji uzrokuju odgode hitne pomoći žrtvama pucnjave*, Rolling Stone (izmijenjeno 5. rujna 2021.), dostupno u <https://www.rollingstone.com/politics/politics-news/gunshot-victims-horse-dewormer-ivermectin-oklahoma-hospitals-covid-1220608/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁶¹ *ibid.*

¹⁶² *ibid.*

¹⁶³ Svjetska zdravstvena organizacija, *terapeutika i COVID-19: Living Guideline*, pod 20 (6. srpnja 2021.), dostupno u https://files.magicapp.org/guideline/a6e3f83e-bff5-481c-90ab-130aa86bbe83/published_guideline_5486-6-1.pdf (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu „Smjernice SZO-a za COVID-19“).

¹⁶⁴ *ibid.*

¹⁶⁵ *ibid.* pod 23.

djelotvornost ivermektina kao lijeka za COVID-19 i nije procijenio njegov potencijal za prevenciju.¹⁶⁶

Tijela javnog zdravstva u drugim zemljama odbila su slijediti smjernice SZO-a. Ono što je najvažnije, NIH nastavlja prihvaćati svoju neutralnu preporuku o ivermektinu. Također, u svibnju 2021. godine, država Goa u Indiji najavila je, preko svog Ministra zdravstva Vishwajita Rane, „da će dati [ivermektin] svim svojim odraslim stanovnicima" u svojim naporima u borbi protiv COVID-19.¹⁶⁷ Slično tome, kao što je prethodno navedeno, indijska država Uttar Pradesh nastavlja distribuirati ivermektin osobama kojima je dijagnosticiran COVID-19. A salvadorsko Ministarstvo zdravlja uključilo je ivermektin kao dio svojih preporuka za rano liječenje COVID-19 putem kompleta za kućne pacijente.¹⁶⁸ Nismo detaljno istraživali prakse ostalih zemalja, stoga je ovaj popis samo ilustrativan.

iv. Stručna udruženja i liječnici o Ivermektinu

Stručna udruženja, kako u SAD-u tako i u inozemstvu, zauzela su oprečna stajališta o ivermektinu i COVID-19. Američko liječničko udruženje (AMA), Američko udruženje ljekarnika (APhA) i Američko društvo ljekarnika zdravstvenog sustava (ASHP) objavili su priopćenje u kojem se „oštro protive naručivanju, propisivanju ili izdavanju ivermektina radi sprječavanja ili liječenja COVID-19 izvan kliničkog ispitivanja.“¹⁶⁹ Ali ova se izjava oslanja isključivo na izjave FDA i CDC-a. Uzmite u obzir tvrdnje AMA-e, APhA-e i ASHP-a da se „korištenje ivermektina za prevenciju i liječenje COVID-19 pokazalo štetnim za pacijente“.¹⁷⁰ Njihova jedina potpora toj alarmantnoj izjavi je prethodno spomenuto Zdravstveno upozorenje CDC-a.¹⁷¹ Ali, kako smo objasnili, to upozorenje CDC-a nije navelo nikakve naznake da se javljaju ozbiljne nuspojave od korištenja humanog ivermektina u odgovarajućim dozama.

¹⁶⁶ *ibid.* pod 18.

¹⁶⁷ Siladitya Ray, *Indijska država ponudit će ivermektin cjelokupnom odraslom stanovništvu - čak i ako SZO upozorava protiv njegove upotrebe za liječenje Covid-19*, Forbes (11. svibnja 2021.), dostupno u <https://www.forbes.com/sites/siladityaray/2021/05/11/indian-state-will-offer-ivermectin-to-entire-adult-population---even-as-who-warns-against-its-use-as-covid-19-treatment/?sh=1764e0556d9f> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁶⁸ *Ministar javnog zdravstva El Salvadora uključuje ivermektin u nastavku pandemije COVID-19*, TrialSite News (26. kolovoza 2021.), dostupno u <https://trialsitenews.com/el-salvador-minister-of-public-health-includes-ivermectin-as-covid-19-pandemic-continues/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁶⁹ Izjava Američkog liječničkog udruženja, AMA, APhA, ASHP o prekidu upotrebe ivermektina za liječenje COVID-19 (1. rujna 2021.), dostupno u <https://www.ama-assn.org/press-center/press-releases/ama-apha-ashp-statement-ending-use-ivermectin-treat-covid-19> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu, „Izjava AMA, APhA i ASHP o ivermektinu“).

¹⁷⁰ *ibid.*

^{171.} *ibid.*

Protivljenje tih skupina ivermektinu također je u sukobu s njihovom inače postojanom podrškom pravima pružatelja zdravstvenih usluga da propisuju lijekove za upotrebu izvan odobrenih indikacija. Pozivaju na zabranu ivermektina jer ga FDA nije odobrila „za sprječavanje ili liječenje COVID-19”, a neke su agencije za javno zdravstvo pronašle „nedostatne dokaze” koji podupiru njegovu upotrebu.¹⁷² No, prošle su godine te iste strukovne udruge, raspravljajući o receptima za hidroklorokin za liječenje COVID-19, potvrdile da je „nova upotreba izvan indikacija koje je odobrila FDA stvar stručne procjene liječnika ili izdavatelja recepta”.¹⁷³ Štoviše, AMA drugdje priznaje „svoju snažnu podršku autonomnom kliničkom autoritetu odlučivanja. . . liječnika” da „zakonito koriste lijek koji je odobrila FDA ... Izvan odobrenih indikacija ako se takva upotreba temelji na čvrstim znanstvenim dokazima”.¹⁷⁴ U svojoj nedavnoj izjavi o ivermektinu, međutim, AMA, APhA i ASHP zanemaruju da neki čvrsti znanstveni dokazi, uključujući meta-analize RCT-a, podržavaju upotrebu ivermektina za COVID-19.

AMA, APhA i ASHP spomenuli su izjavu Mercka, izvornog nositelja patenta za ivermektin, kao dodatnu osnovu za svoj stav.¹⁷⁵ Ipak, to ne pruža uvjerljivu podršku njihovom protivljenju ivermektinu. Merckova izjava iz veljače 2021. izrazila je njihovo mišljenje da „ne postoje smisleni dokazi . . . kliničke učinkovitosti u pacijenata s COVID-19”,¹⁷⁶ ali time se jednostavno zanemaruju RCT-ovi koji dokazuju učinkovitost ivermektina. Merck je tada tvrdio da postoji „zabrinjavajući nedostatak sigurnosnih podataka u većini studija”.¹⁷⁷ Iako je nejasno napisana, ova izjava, kada se pažljivo pročita, ne govori gotovo ništa. Jednostavno potvrđuje da mnoge studije na koje se poziva nisu pratile sigurnosne podatke. Ne govori, iako možda implicira, da su studije pokazale da je lijek opasan. Ali Merck, kao poseban izvor, zna da je ivermektin više nego siguran, pa nedostatak sigurnosnih podataka u nedavnim studijama ne bi trebao zabrinjavati tu kompaniju.

¹⁷² *ibid.*

¹⁷³ Američko liječničko udruženje, Zajednička izjava o naručivanju, propisivanju ili izdavanju lijekova protiv COVID-19 (17. travnja 2020.), *dostupno u* <https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/joint-statement-ordering-prescribing-or-dispensing-covid-19> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁷⁴ Američko liječničko udruženje, Pristup pacijenata lijekovima koje propisuju njihovi liječnici, <https://policysearch.ama-assn.org/policyfinder/detail/Patient%20Access%20to%20Treatments%20Prescribed%20by%20Their%20Physicians%20H-120.988%20%20?url=%2FAMADoc%2FHOD.xml-0-201.xml> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁷⁵ Izjava AMA, APhA i ASHP o ivermektinu, *ibid.*

¹⁷⁶ Merck, Merckova izjava o upotrebi ivermektina tijekom pandemije COVID-19 (4. veljače 2021.), <https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

^{177.} *ibid.*

Zašto bi izvorni nositelj patenta ivermektina napravio dodatne korake da propituje ovaj lijek stvaranjem dojma da možda nije siguran? Postoje najmanje dva prihvatljiva razloga. Prvo, ivermektin više nije pod patentom, pa Merck od njega više nema profit. To vjerojatno objašnjava zašto je Merck odbio „provesti [] klinička ispitivanja” ivermektina i COVID-19 kada mu se pružila prilika.¹⁷⁸ Drugo, Merck ima značajan financijski interes u medicinskoj struci koja odbacuje ivermektin kao rani lijek za COVID-19“. Vlada SAD-a je pristala platiti [Mercku] oko 1,2 milijarde dolara za 1,7 milijuna njegovih eksperimentalnih terapija za COVID-19, ako se velikom studijom koja je u tijeku dokaže da funkcionira i ako ga odobre američki regulatori”.¹⁷⁹ Ta terapija, poznata kao „molnupiravir, ima za cilj zaustaviti napredovanje COVID-19 i može se dati u ranoj fazi bolesti”.¹⁸⁰ Merck je 1. listopada 2021. objavio da preliminarne studije pokazuju da je molnupiravir „smanjio hospitalizacije i smrtnost za pola”,¹⁸¹ i istog dana je cijena njegovih dionica „skočila za čak 12,3%”.¹⁸² Dakle, ako jeftini ivermektin djeluje bolje ili podjednako kao molnupiravir, to može koštati Merck milijarde dolara.

Dok jedna strana knjige „stručnih udruga” uključuje AMA, APhA i ASHP (uz Merckovu podršku), ostale se udruge ne slažu s njihovim stavom. Konkretno, Udruženje američkih liječnika i kirurga (AAPS), skupina koja zastupa liječnike svih specijalnosti od 1943. Godine, postavilo je pitanja o „zapanjujućim i dosad neviđenim stavom” tih udruga „da američki liječnici trebaju odmah prestati propisivati, a ljekarnici prestati poštivati njihove recepte za ivermektin za pacijente s COVID-19”.¹⁸³ AAPS je istaknuo „da se mnogi liječnici ne slažu s AMA-om, jer ispisuju oko 88.000 recepata za ivermektin

¹⁷⁸ Yagisawa, *ibid*, u 61.

¹⁷⁹ *SAD potpisuje ugovor od 1,2 milijarde dolara za 1,7 milijuna Merckovih eksperimentalnih terapija za COVID-19*, Reuters (9. lipnja 2021.), *dostupno u* <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/merck-says-us-govt-buy-about-17-mln-courses-cos-covid-19-drug-2021-06-09/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁸⁰ *ibid*.

¹⁸¹ Matthew Perrone, *Merck kaže da pilula protiv COVID-19 smanjuje rizik od smrti, hospitalizacije*, Associated Press (1. listopada 2021.), *dostupno u* <https://apnews.com/article/merck-says-experimental-covid-pill-cuts-worst-effects-a9a2245fdcee324f6bbd776a0ffcc60> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁸² Lewis Krauskopf i Manojna Maddipatla, *Uspjeh pilule Merck u borbi protiv pandemije COVID-19 oborio dionice Moderne, uzdrmao zdravstveni sektor*, Reuters (1. listopada 2021.), *dostupno u* <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/merck-covid-19-pill-success-slams-moderna-shares-shakes-up-healthcare-sector-2021-10-01/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁸³ Udruženje američkih liječnika i kirurga, AAPS osporava AMA-u u naporima da se suzbije upotreba ivermektina u COVID-u (4. rujna 2021.), *dostupno u* <https://aapsonline.org/aaps-challenges-the-ama-on-efforts-to-suppress-ivermectin-use-in-covid/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

tjedno".¹⁸⁴ AAPS se stoga javno odupro pozivu ovih skupina da se „zaustavi upotreba već dugo odobrenih lijekova izvan odobrenih indikacija".¹⁸⁵

Osim toga, liječničko udruženje Tokyo Metropolitan Medical Association, kako je objasnio njihov Predsjednik Haruo Ozaki, preporučilo je upotrebu ivermektina za pacijente s COVID-19 u veljači 2021. godine.¹⁸⁶ Ta je organizacija naglasila da se ivermektin treba primjenjivati kod osoba kojima je dijagnosticiran COVID-19 jer je, između ostalih razloga, bio učinkovit kada se koristi u drugim zemljama.¹⁸⁷ Druge udruge liječnika na sličan način zagovaraju ivermektin kao sastavni dio ranog liječenja COVID-19. Savez za hitnu skrb COVID-19 Front Line to glasno podržava. Njihova organizacija „smatra ivermektin ključnim lijekom u prevenciji i liječenju COVID-19,"¹⁸⁸ i uključuje petodnevno davanje ivermektina u protokol za rano liječenje COVID-19.¹⁸⁹ Također, britanska Grupa za preporuku ivermektina (BIRD) je udruženje „kliničara, zdravstvenih istraživača, i predstavnika pacijenata iz cijelog svijeta“ sa sjedištem u Velikoj Britaniji koji zajednički „zagovaraju upotrebu ivermektina“ protiv COVID-19.¹⁹⁰

Kao sažetak, prethodno navedeni dokazi pokazuju (1) da je ivermektin pokazao određenu učinkovitost u sprječavanju i liječenju COVID-19 i (2) da su njegove nuspojave prvenstveno minorne i prolazne. Stoga zakon UCA ne prekludira liječnike od razmatranja ivermektina za prevenciju ili liječenje COVID-19.

¹⁸⁴ *ibid.*

¹⁸⁵ *ibid.*

¹⁸⁶ Liječničko udruženje Tokyo Metropolitan preporučuje da se ivermektin primijeni za prevenciju pogoršanja, Nikkei (9. veljače 2021.), <https://www.nikkei.com/article/DGXZQOFB25AAL0V20C21A1000000/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁸⁷ *ibid.*

¹⁸⁸ Savez za hitnu skrb COVID-19 Front Line, Ivermektin i COVID-19, <https://covid19criticalcare.com/ivermectin-in-covid-19/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁸⁹ Savez za hitnu skrb COVID-19 Front Line, Prevencija i protokoli liječenja COVID-19, <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Alliance-I-MASKplus-Protocol-ENGLISH.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁹⁰ Britanska grupa za preporuku ivermektina, Tko su grupa BIRD, <https://bird-group.org/who-are-bird/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

4. Hidroksiklorokin

A. Povijest hidroksiklorokina

Hidroksiklorokin, manje toksični derivat lijeka nazvanog klorokin, prvi je put razvijen 1946.¹⁹¹ a odobrila ga je FDA 1955. godine.¹⁹² Od tada je hidroksiklorokin u širokoj upotrebi kao profilaksa i lijek protiv malarije.¹⁹³ Također je „dokazano da je djelotvoran u brojnim autoimunim bolestima“, uključujući sistemski eritematozni lupus,¹⁹⁴ primarni Sjogrenov sindrom i reumatoidni artritis, pa se za te namjene često uzima po nekoliko godina.¹⁹⁵ Uspjeh hidroksiklorokina protiv ovih autoimunih bolesti „povezan je s njegovim protuupalnim i imunomodulacijskim učincima”.¹⁹⁶ Zbog njegove svestranosti i učinkovitosti, „godišnje se propisuju milijuni doza hidroksiklorokina”.¹⁹⁷ Godine 2019. hidroksiklorokin je samo u Sjedinjenim Državama propisan više od 5,4 milijuna puta.¹⁹⁸

Godine 2004., mnogo prije početka pandemije COVID-19, laboratorijsko je istraživanje otkrilo da je klorokin „učinkovit inhibitor replikacije teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirusa (SARS-CoV) in vitro“, pa ga je potrebno „razmotriti za neposrednu upotrebu u prevenciji i liječenju SARS-CoV infekcije”.¹⁹⁹ Sljedeće

¹⁹¹ Nacionalni institut za zdravlje, Smjernice za liječenje COVID-19: Klorokin ili hidroksiklorokin i/ili azitromicin, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-and-or-azithromycin/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu: „NIH, COVID-19 i hidroksiklorokin”).

¹⁹² Georgi Fram i dr., *Komplikacije na srcu povezane s hidroksiklorokinom: Sustavni pregled literature prije COVID-19*, 17 kardioloških pregleda u tijeku 389, 389 (2021), dostupno u <https://www.eurekaselect.com/186876/article> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁹³ *ibid.*

¹⁹⁴ Claudio Ponticelli i Gabriella Moroni, *Hidroksiklorokin u sistemskom eritematoznom lupusu (SLE)*, 16 Mišljenje stručnjaka o sigurnosti lijekova 411, 411 (2017), dostupno u <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2017.1269168?scroll=top&needAccess=true> (zadnji put posjećeno

¹⁹⁵ Elise Laura Nirk i sur., *Hidroksiklorokin u reumatskih autoimunih poremećaja i šire*, EMBO Molecular Medicine, 1. kolovoza 2020., dostupno u <https://www.embopress.org/doi/epdf/10.15252/emmm.202012476.202012476> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁹⁶ *ibid.*

¹⁹⁷ Fram *ibid.* Pod 389.

¹⁹⁸ ClinCalc, Statistički podaci o upotrebi lijeka hidroksiklorokin, Sjedinjene Države, 2013.-2019., <https://clincalc.com/DrugStats/drugs/Hydroxychloroquine> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

¹⁹⁹ Els Keyaerts i sur., *In vitro inhibicija teškog koronavirusa akutnog respiratornog sindroma klorokinom*, 323 Biokemijska i biofizikalna istraživanja 264, 264 (2004), dostupno u <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S00Q6291X0401839X> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

godine, drugi je rad objasnio da „klorokin ima snažne antivirusne učinke na infekciju SARS-CoV" i „učinkovit je u sprječavanju širenja SARS-CoV u staničnoj kulturi".²⁰⁰

U medicinskoj zajednici opće je poznato da je hidroksiklorokin općenito siguran, toliko siguran da se može propisati trudnicama²⁰¹ i „djeca svih dobi".²⁰² Tijekom početka pandemije, povjerenik FDA-e izjavio je da hidroksiklorokin ima „dobro utvrđen sigurnosni profil" za malariju, lupus i reumatoidni artritis.²⁰³ Prema CDC -u, „najčešće prijavljene nuspojave" hidroksiklorokina su manji problemi poput „boli u trbuhu, mučnine, povraćanja, . . . glavobolja" i „svrbež".²⁰⁴ Iako CDC priznaje da su visoke doze, „poput onih koje se koriste za liječenje reumatoidnog artritisa, povezane s retinopatijom", ozbiljnim stanjem oka, ta je nuspojava „iznimno malo vjerojatna" ako se hidroksiklorokin koristi u kratkom trajanju u umjerenim dozama.²⁰⁵ Značajno je da smjernice CDC-a o hidroksiklorokinu ne spominju zabrinutost zbog kardioloških poremećaja koji proizlaze iz lijeka.

B. Hidroksiklorokin i COVID-19

Na početku pandemije, istraživači su otkrili, u skladu s prethodnim studijama koje pokazuju učinkovitost klorokina protiv SARS-CoV, da hidroksiklorokin „može učinkovito inhibirati infekciju SARS-CoV-2 in vitro".²⁰⁶ Ove studije o COVID-19 posebno

²⁰⁰ Martin J. Vincent i sur., *Klorokin je snažan inhibitor infekcije i širenja koronavirusa SARS*, *Virology Journal*, pod 1 (kolovoz 2005), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/pdf/1743-422X-2-69.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁰¹ Ponticelli i Moroni, *ibid*, pod 411; *vidi također* Ewa Haladyj i sur., *Antimalarici - jesu li učinkoviti i sigurni kod reumatskih bolesti?* *56 Reumatologia* 164, 171-72 (2018), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052376/pdf/RU-56-33240.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (napominjući da se hidroksiklorokin „može nastaviti u liječenju reumatskih bolesti tijekom trudnoće i dojenja").

²⁰² Centri za kontrolu i prevenciju bolesti, *lijekovi za prevenciju malarije tijekom putovanja Hidroksiklorokin (Plaquenil™)*, <https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/ftp/drugs/hydroxychloroquine.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu, „CDC, Malaria Travel").

²⁰³ Američka agencija za hranu i lijekove, koja donosi perspektivu liječnika protiv raka u odgovor FDA-e na pandemiju COVID-19 (29. ožujka 2020.), <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/bringing-cancer-doctors-perspective-fdas-response-covid-19-pandemic> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu, „FDA, Bringing Perspective").

²⁰⁴ CDC, Malaria Travel, *ibid*.

²⁰⁵ Centri za kontrolu i prevenciju bolesti, *Yellow Book*, Poglavlje 4: Zarazne bolesti povezane s putovanjima - malarija (2020.), dostupno u <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/malaria#1939> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁰⁶ Jia Liu i sur., *Hidroksiklorokin, manje toksični derivat klorokina, učinkovit je u in vitro inhibiranju infekcije SARS-CoV-2*, *Cell Discovery*, na 4 (2020), dostupno u <https://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

su pokazale da hidroksiklorokin „može inhibirati unos, prijenos i replikaciju virusa [SARS-CoV-2]”.²⁰⁷ Osim ove „antivirusne aktivnosti”, hidroksiklorokin ima i „protuupalna svojstva” koja pomažu u regulaciji „proupalnih citokina”.²⁰⁸ Ove karakteristike - i antivirusna svojstva i protuupalno djelovanje - važne su protumjere protiv COVID-19.

i. Studije i meta-analize hidroksiklorokina

Mnoge velike opservacijske studije ukazuju na to da hidroksiklorokin značajno smanjuje rizik od hospitalizacije i smrti kada se daje ambulantnim bolesnicima, osobito visokorizičnim ambulantnim bolesnicima, kao dio ranog liječenja COVID-19. Primjerice, studija Mokhtari „bila je multicentrično nacionalno retrospektivno-kohortno istraživanje zasnovano na populaciji s 28.759 odraslih osoba s blagim COVID-19. . . između ožujka i rujna 2020. u cijelom Iranu”.²⁰⁹ Podaci su pokazali da je „vjerojatnost hospitalizacije. . . smanjena za 38% ”, a vjerojatnost smrtnog ishoda smanjena za 73% kod onih koji su uzimali hidroksiklorokin.²¹⁰ Ključno je da su se ti „učinci zadržali nakon prilagođavanja zbog dobi, popratnih bolesti i dijagnostičkog modaliteta”, a „nisu zabilježene ozbiljne nuspojave koje se odnose na hidroksiklorokin”.²¹¹

Na isti način, nedavno objavljena studija Million ocjenjivala je 10.429 „odraslih ambulantnih pacijenata” u Francuskoj zaraženih SARS-CoV-2 koji su „rano liječeni” hidroksiklorokinom i azitromicinom.²¹² Samo 8 smrtnih ishoda nastupilo je među 8.315 pacijenata koji su primali hidroksiklorokin i azitromicin - samo 0,6 na 1.000 pacijenata - dok je 11 umrlo među 2.114 koji nisu primali terapiju ili samo azitromicin - što je mnogo veća stopa od 5.2 na 1.000 pacijenata.²¹³ Na temelju ovih brojki autori studije otkrili su da je hidroksiklorokin „bio povezan s manjim rizikom od smrti, neovisno o dobi, spolu, i razdoblju epidemije”.²¹⁴ Tim Million je stoga zaključio da

²⁰⁷ Jyoti Bajpai i sur., *Hidroksiklorokin i COVID -19 - narativni pregled*, 67 Indian Journal of Tuberculosis 147, 148 (prosinac 2020.), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836863/pdf/main.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁰⁸ *ibid.*

²⁰⁹ Majid Mokhtari i dr., *Klinički ishodi u pacijenata s blagim oblikom COVID-19 nakon liječenja hidroksiklorokinom u ambulantnim uvjetima*, Međunarodna imunofarmakologija, 1. srpnja 2021., dostupno u <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576921002721> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²¹⁰ *ibid.*

²¹¹ *ibid.*

²¹² Milijun, *ibid.*, na 1063.

²¹³ *ibid.* pod 1066.

²¹⁴ *ibid.* pod 1063.

„rano ambulantno liječenje COVID-19” s hidroksiklorokinom i azitromicinom „povezano je s vrlo niskim mortalitetom” i „poboljšava preživljavanje COVID-19 u usporedbi s drugim terapijama”.²¹⁵

Druga skupina istraživača procijenila je stariju populaciju koja živi u domu za starije u maloj europskoj državi Andori.²¹⁶ Njihovo je istraživanje uključivalo „100 potvrđenih slučajeva COVID-19” u domu za starije „od 15. ožujka do 5. lipnja 2020”.²¹⁷ Nakon što su procijenili brojke, ovi su istraživači zaključili da je „liječenje hidroksiklorokinom i azitromicinom bilo povezano s nižom smrtnošću kod ovih pacijenata”.²¹⁸ I „multivarijantna logistička regresijska analiza utvrdila je da je liječenje hidroksiklorokinom i azitromicinom neovisni čimbenik koji pogoduje preživljavanju u usporedbi s neliječenjem ili drugim terapijama”.²¹⁹ Studija je također dodatno potvrdila dugogodišnji sigurnosni profil hidroksiklorokina jer je „kardiološko praćenje provedeno elektrokardiogramom i nisu primijećene promjene ritma ... ni kod jednog pacijenta”.²²⁰

Uz sve to, preprint druge velike opservacijske studije Sulaiman podržava upotrebu hidroksiklorokina u sklopu ranog liječenja COVID-19.²²¹ Ovo „istraživanje provedeno je u 238 ambulanih klinika za groznicu u Saudijskoj Arabiji” tijekom lipnja 2020.²²² Od 5.541 pacijenata koji su sudjelovali, 1.817 je dobilo hidroksiklorokin, a 3.724 je dobilo samo potpurnu skrb.²²³ Istraživači su otkrili da je rana „terapija na bazi hidroksiklorokina bila povezana s nižim prijemom u bolnicu” za 9,4% u usporedbi sa 16,6% samo za potpurnu skrb, što je jednako relativnom smanjenju rizika od 43%. „Prilagođen dobi, spolu i glavnim popratnim stanjima, multivarijantni model logističke regresije” dodatno je potvrdio značajno smanjenje rizika od hospitalizacije

²¹⁵ *ibid.*

²¹⁶ Eva Heras i sur., *Čimbenici rizika smrtnosti od COVID-19 kod starijih osoba u centru za dugotrajnu skrb*, 12 *Europska gerijatrijska medicina* 601, 601 (2021), dostupno u <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s41999-020-00432-w.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

^{217.} *ibid.*

^{218.} *ibid.*

^{219.} *ibid.* pod 606.

^{220.} *ibid.* pod 603.

^{221.} Tarek Sulaiman i dr., *Učinak ranog liječenja na temelju hidroksiklorokina kod COVID-19 pacijenata u okruženju ambulantne skrbi: Nacionalna prospektivna kohortna studija*, Preprint, pod 1 (2020), dostupno u <https://www.medrxiv.Org/content/10.1101/2020.09.09.20184143v1.full.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²²² *ibid.*

^{223.} *ibid.*

kod bolesnika koji su primali hidroksiklorokin.²²⁴ Regresijska analiza također je pokazala da je hidroksiklorokin smanjio rizik smrtnosti za omjer vjerojatnosti .36, što je jednako trostrukom padu smrtnosti.²²⁵ Druge opservacijske studije nadalje ukazuju da hidroksiklorokin ima vrijednost kao lijek za rano liječenje COVID-19.²²⁶

Potvrđujemo da su druge studije i meta-analize zaključile da hidroksiklorokin ima mali ili nikakav učinak na COVID-19.²²⁷ Ipak, ti materijali općenito zamućuju važnu razliku između učinkovitosti hidroksiklorokina kao ranog liječenja za blagi COVID-19 u nehospitaliziranih pacijenata i njegove učinkovitosti kao kasnog liječenja za teški oblik COVID-19 kod hospitaliziranih pacijenata.²²⁸ Kao što je prethodno objašnjeno, COVID-19 u svojim ranim fazama, kada se prvenstveno manifestira simptomima sličnima prehladi i gripi, vrlo se razlikuje od teškog COVID-19, koji je bolest donjih dišnih puteva često popraćena zatajenjem disanja i disfunkcijom više organa. Dakle, dokazi o upotrebi hidroksiklorokina „u bolnicama[] nisu bitni s obzirom na djelotvornost [lijeka] u ranoj visokorizičnoj ambulantnoj bolesti”.²²⁹ Dakle, čak i ako hidroksiklorokin nije učinkovit protiv teškog COVID-19, to ne opovrgava njegovu vrijednost u ranom liječenju te bolesti.

Ključno je, dakle, usredotočiti se na podatke koji procjenjuju učinkovitost hidroksiklorokina u ranom liječenju. Najbolji primjer za to je nedavno objavljena meta-analiza koja je kombinirala studije Million, Mokhtari i Sulaiman o kojima je gore bilo riječi s dvije druge

²²⁴ *Ibid.*

²²⁵ *ibid.* pod 14.

²²⁶ Npr. Andrew Ip i sur., *Hidroksiklorokin u liječenju ambulantnih pacijenata s blago simptomatskim COVID-19: opservacijska studija s više centara*, BMC zarazne bolesti (2021.), dostupno u <https://bmcinfecdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-021-Q5773-w.pdf> (zaključujući u studiji na 1.274 ambulantnih pacijenata s infekcijom SARS-CoV-2 da je „postojala povezanost između izloženosti hidroksiklorokinu i smanjene stope hospitalizacije zbog COVID-19”); Yi Su, *Učinkovitost ranog liječenja hidroksiklorokinom u sprječavanju pogoršanja upale pluća COVID-19, iskustvo iz Šangaja, Kina*, 14 BioScience Trends 408, 408 (2020.), dostupno u https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/6/14_2020.03340/pdf/-char/en (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (otkrice u studiji na 616 osoba pokazalo je da je „rana upotreba hidroksiklorokina smanjila vrijeme poboljšanja i trajanje otkrivanja COVID-19 u brisu grla i stolice”).

²²⁷ Tawanda Chivese i sur., *Učinkovitost klorokina i hidroksiklorokina u liječenju infekcije COVID-19: Meta-pregled sustavnih pregleda i ažurirana meta-analiza*, Travel Medicine and Infectious Disease, pod 1 (rujan/listopad. 2021.), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8273040/pdf/main.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (zaključuje se da hidroksiklorokin „nije učinkovit u liječenju COVID-19”).

²²⁸ *ibid.* pod 3 (napominjući da je ova meta-analiza uzela u obzir studije ljudi s „potvrđenim COVID-19, bez obzira na .. ozbiljnost bolesti”).

²²⁹ Harvey A. Risch, *Rano ambulantno liječenje simptomatskih pacijenata visokog rizika COVID-19 koje treba odmah pojačati kao ključ za pandemijsku krizu*, 189 American Journal of Epidemiology 1218, 1218 (studen 2020.), dostupno u <https://academic.oup.com/aje/article/189/11/1218/5847586> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

ambulantne studije.²³⁰ Tih pet studija zajedno uključivalo je 32.124 ukupno ambulantnih pacijenata, a analiza je otkrila da je hidroksiklorokin povezan sa smanjenjem smrtnosti za 69% kada se koristi za rano liječenje COVID-19.²³¹ Osim toga, prije nekoliko mjeseci, drugi tim istraživača pregledao je „devet izvještaja o ranim ishodima liječenja kod pacijenata s COVID-19 u domovima za starije“.²³² Podaci iz tih studija otkrili su da su „režimi više lijekova na bazi hidroksiklorokina bili povezani sa statistički značajnim smanjenjem mortaliteta > 60%“.²³³ I drugi znanstvenik, dr. Harvey A. Risch, profesor epidemiologije na Yale School of Public Health, objavio je na internetu nerecenziranu meta-analizu deset studija koje istražuju hidroksiklorokin kao rano liječenje COVID-19.²³⁴ Zaključio je da je za ljude koji su tako liječeni omjer vjerojatnosti za hospitalizaciju bio 0,56, a omjer smrtnosti 0,25. Drugim riječima, njegova meta-analiza pokazala je da kada se hidroksiklorokin primjenjuje kao rano liječenje COVID-19, može smanjiti rizik od smrti za 75%.

Zacijelo, ti podaci proizlaze iz opsežnih opservacijskih studija, a ne iz RCT-a, a mi razumijemo da se RCT-i smatraju zlatnim standardom u medicini. No iz najmanje dva razloga smatramo da su ove opservacijske studije dovoljne za naše potrebe. Kao prvo, naša uloga nije postaviti standard medicinske prakse. Umjesto toga, moramo jednostavno potvrditi podržavaju li razumni medicinski dokazi upotrebu hidroksiklorokina u ranom liječenju COVID-19, te utvrđujemo da je za to dovoljna zbirka opsežnih opservacijskih studija. Kao drugo, temeljni pregled znanstvene literature otkrio je da „u prosjeku postoji malo dokaza za značajne razlike u procjeni učinka između opservacijskih studija i RCT-a, bez obzira na specifičan dizajn opservacijskih studija, heterogenost ili uključivanje studija farmakoloških intervencija“.²³⁵ Stoga nema osnova za odbacivanje opservacijskih studija koje pokazuju učinkovitost hidroksiklorokina u ranom liječenju COVID-19.

²³⁰ Million, *ibid*, na 1070.

²³¹ *Ibid*.

²³² Paul E. Alexander i sur., *Rano liječenje infekcije SARS-CoV-2 (COVID-19) s više lijekova i smanjeni mortalitet među štićenicima staračkog doma (ili ambulantno)*, Medical Hypotheses, pod 1 (2021), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8178530/pdf/main.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²³³ *Ibid*.

²³⁴ Harvey A. Risch, *Hidroksiklorokin u ranom liječenju ambulantnih visokorizičnih pacijenata s COVID-19: Dokazi o učinkovitosti i sigurnosti*, u 11 (17. lipnja 2021.), dostupno u <https://earlycovidcare.org/wp-content/uploads/2021/09/Evidence-Brief-Risch-v6.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²³⁵ Andrew Anglemyer i dr., *Ishodi zdravstvene zaštite procijenjeni kroz dizajn opservacijske studije u usporedbi s onima procijenjenima u randomiziranim ispitivanjima*, Cochrane Database of Systematic Reviews, pod 1 (2014), dostupno u <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.MR000034.pub2/epdf/full> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

Okrećemo se sada raspravi o upotrebi hidroksiklorokina kao profilaksi, pa iako se čini da o tome ima manje podataka, postoje neki dokazi koji ukazuju na to da bi mogao biti učinkovit i u tu svrhu. Jedno je istraživanje bilo RCT radnika migranata u karanteni u velikom smještajnom objektu u Singapuru, a usporedilo je skupinu koja je koristila hidroksiklorokin kao profilaksu sa skupinom koja je primala samo vitamin C.²³⁶ Skupina hidroksiklorokin uključivala je 432 osobe, a samo 31 od njih (7,2%) je oboljela od COVID-19 s akutnim respiratornim simptomima.²³⁷ Nasuprot tome, 619 osoba bilo je u skupini vitamina C, a 69 od njih (11,1%) razvilo je COVID-19 s akutnim respiratornim simptomima.²³⁸ Stoga su istraživači zaključili da je profilaksa hidroksiklorokinom „superiornija od oralnog vitamina C u smanjenju infekcije SARS-CoV-2“.²³⁹ Nadalje, opservacijska studija zdravstvenih djelatnika u Bugarskoj pokazala je da od 156 djelatnika koji su koristili hidroksiklorokin kao profilaksu nitko nije imao simptome COVID-19.²⁴⁰ Nasuprot tome, u skupini od 48 djelatnika koji nisu uzimali hidroksiklorokin, troje je razvilo simptomatski slučaj COVID-19.²⁴¹ Ovi su rezultati potaknuli administratore u bugarskom Kardiološkom institutu da započnu profilaktičku strategiju za svoje djelatnike koja „uključuje alternativne mjesece unosa [hidroksiklorokina] (200 mg dnevno) i mjesece bez terapije“.²⁴² Osim ovih studija, postoji nekoliko drugih, od kojih neke ukazuju na granične koristi, a neke ukazuju da ih možda nema. Nije nam poznata niti jedna od ovih studija koja pokazuju ozbiljne nuspojave korištenja niskih doza hidroksiklorokina kao profilakse protiv COVID-19.

Ovdje zastajemo da bismo ponovili da nije naša uloga rješavati raspravu o učinkovitosti hidroksiklorokina, bilo u ranom liječenju COVID-19 ili kao preventivne mjere. To su pitanja koja pojedini pružatelji zdravstvenih usluga procjenjuju na temelju dostupnih podataka u dogovoru sa svojim pacijentima. Jedino što želimo reći je da razumni podaci podržavaju upotrebu hidroksiklorokina kao ranog liječenja COVID-19 i kao profilakse, pa u svjetlu toga ne možemo pronaći jasne i uvjerljive dokaze

²³⁶ Raymond Chee Seong Seet i sur., *Pozitivan učinak oralnog hidroksiklorokina i povidon-jodida u spreju za grlo za profilaksu COVID-19: Otvoreno randomizirano ispitivanje*, 106 *Međunarodni časopis za zarazne bolesti* 314, 314 (2021), dostupno u <https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2821%2900345-3> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²³⁷ *ibid.* pod 319.

²³⁸ *ibid.*

²³⁹ *ibid.* pod 314.

²⁴⁰ Iana Simova i sur., *Hidroksiklorokin za profilaksu i liječenje COVID-19 kod zdravstvenih djelatnika*, *Novi mikrobi i nove infekcije*, 1. studenog 2020., dostupno u <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297520301657#!> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁴¹ *ibid.*

²⁴² *ibid.*

za podnošenje stegovnih mjera protiv liječnika koji propisuju hidroksiklorokin u bilo koju od tih svrha.

//. *Hidroksiklorokin, COVID-19 i sigurnost*

Tijekom pandemije, FDA je postavila pitanja o hidroksiklorokinu i štetnim kardiološkim događajima.²⁴³ Ovakva zabrinutost potaknula je jednu skupinu znanstvenika na sustavni pregled literature o sigurnosti hidroksiklorokina prije COVID-19. Njihov pregled podataka pokazao je da ljudi koji uzimaju taj lijek u odgovarajućim dozama „imaju vrlo nizak rizik od kardioloških [nuspojava], osobito pri kratkotrajnoj primjeni" lijeka.²⁴⁴ Podaci prije COVID-19 pokazali su da su se kardiološki problemi javljali, iako rijetko, samo kada su pacijenti uzimali hidroksiklorokin u opasno visokim dozama ili dugi niz godina.²⁴⁵

Što se tiče povećanja štetnih kardioloških događaja povezanih s COVID-19, istraživači su doveli u pitanje učestalost tog problema napominjući da je nekoliko studija COVID-19 zabilježilo „upotrebu [hidroksiklorokina] u različitim dozama bez značajne kardiološke toksičnosti".²⁴⁶ Također su primijetili da sam COVID-19 često uzrokuje kardiološke probleme. Kako su objasnili, „temeljna patofiziologija SARS-CoV-2 doprinosi srčanim komplikacijama u populaciji koju inficira, a procjene se kreću od 20-40% učestalosti".²⁴⁷ Konkretno, „srčane komplikacije uslijed citokinske oluje dobro su dokumentirane da uključuju fatalne srčane aritmije i akutno sistoličko zatajenje srca".²⁴⁸ Ovi su istraživači tako zaključili da se „prijavljeni povećani aritmijski događaji u eri COVID-19 čine više povezani s izravnim upalnim učinkom virusa (miokarditis) ili istodobnom primjenom više lijekova koji mogu produljiti QT intervale, a ne s hidroksiklorokinom." ²⁴⁹ Čini se da nisu smatrali da se lijek sam „promijenio nakon 70 godina" široke upotrebe.²⁵⁰

²⁴³ Američka agencija za hranu i lijekove, FDA upozorava na upotrebu hidroksiklorokina ili klorokina za COVID-19 izvan bolničkog okruženja ili kliničkog ispitivanja zbog rizika od srčanog ritma, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁴⁴ Fram *iznad* pod 391

²⁴⁵ *ibid.* pod 390-92.

^{246.} *Ibid.* pod 393.

^{247.} *Ibid.* pod 392.

^{248.} *Ibid.* pod 393.

^{249.} *Ibid.* pod 394.

^{250.} *ibid.*

Drugi su ponovili ta gledišta. Druga je skupina pregledala relevantne studije i primijetila da „[većina] dostupnih i vjerodostojnih podataka upućuje na to da je [hidroksiklorokin] siguran lijek”.²⁵¹ To uključuje podatke prije COVID-19, tijekom „desetljeća. . . korištenja od strane reumatologa, . . . rijetko se viđala srčana toksičnost”, kao i studije povezane s COVID-19, primjerice, studija RECOVERY ustanovila je da „nema kardiotoksičnosti” uslijed hidroksiklorokina.²⁵² Doista, ispitivanje RECOVERY „dokazuje da [hidroksiklorokin] nije povećao srčane komplikacije u slučajevima COVID-19 unatoč tome što je korištena 4 puta veća doza od one koju su koristili reumatolozi”.²⁵³ Ovi su autori također naglasili da „višestruki mehanizmi uzrokuju srčane komplikacije u pacijenata s infekcijom COVID-19”;²⁵⁴ dakle, sklonost infekcije da izazove „intrinzične srčane abnormalnosti. . . vjerojatno djeluje kao posredni poveznik”.²⁵⁵

Još je jedan niz istraživača ponovno procjenjivao sigurnost hidroksiklorokina tijekom pandemije. Proveli su „meta-analizu radi usporedbe sigurnosti [hidroksiklorokina] u odnosu na placebo” za bilo koju indikaciju.²⁵⁶ Iako je njihova „meta-analiza RCT-ova ustanovila značajno veći rizik od [problema] pigmentacije kože kod korisnika [hidroksiklorokina] u odnosu na placebo”, nisu pronašli statistički značajno povećanje drugih nuspojava, uključujući „kardiotoksičnosti”.²⁵⁷

Osim što ti podaci nastoje potvrditi sigurnost hidroksiklorokina kada se koristi u odgovarajućim dozama, nekoliko drugih čimbenika dodatno umanjuje zabrinutost za srce. Za početak, jedan ključni dokaz koji doprinosi sigurnosnim pitanjima u vezi s hidroksiklorokinom počivao je na, doduše, lažnim podacima. Kao što je prethodno spomenuto, radilo se o studiji objavljenoj u časopisu Lancet 22. svibnja 2020.²⁵⁸ Ta je studija tvrdila da je hidroksiklorokin „povezan s ... povećanom učestalošću ventrikularne

²⁵¹ Shivraj Padiyar & Debashish Danda, *Ponovno razmatranje kardiološke sigurnosti hidroksiklorokina u reumatoloških bolestima tijekom ere COVID-19: Činjenice i mitovi*, 8 *European Journal of Rheumatology* 100, 100 (2021), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PIVIC8133889/pdf/ejr-8-2-100.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁵² *Ibid.*

²⁵³ *Ibid.* pod 102.

²⁵⁴ *Ibid.* pod 102.

²⁵⁵ *Ibid.* pod 100.

²⁵⁶ Khalid Eljaaly i dr., *Sigurnost hidroksiklorokina: Meta-analiza randomiziranih kontroliranih ispitivanja*, *Travel Medicine and Infectious Disease* pod 1 (srpanj/kolovoz 2020.), dostupno u <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7342171/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁵⁷ *Ibid.*

²⁵⁸ Mehra, *ibid.*

aritmijske kada se koristi za liječenje COVID-19.²⁵⁹ Taj je navodni nalaz bio toliko zapanjujući da su „najveće studije lijekova” koje su uključivale hidroksiklorokin „odmah obustavljene”;²⁶⁰ SZO je počeo vršiti pritisak na zemlje poput Indonezije koje su naširoko koristile hidroksiklorokin da ga zabrane;²⁶¹ a neke zemlje, uključujući Francusku, Italiju i Belgiju, odlučile su ga prestati koristiti za COVID-19.²⁶²

Problem je, međutim, u tome što se ta studija temeljila na lažnim podacima tvrtke Surgisphere, čiji je osnivač i izvršni direktor Sapan Desai bio koautor objavljenog rada.²⁶³ Podaci su bili toliko očito pogrešni da su novinari i vanjski istraživači počeli glasno govoriti već nekoliko dana nakon objavljivanja lista.²⁶⁴ Čak je i glavni urednik Lanceta, dr. Richard Horton, priznao da je rad „izmišljotina”, „monumentalna prijevarama”,²⁶⁵ i „šokantan primjer iskorištavanja istraživanja usred globalne zdravstvene opasnosti”.²⁶⁶ Približno dva tjedna nakon objavljivanja, rad je povučen.²⁶⁷ Članak objavljen u *The Guardian* najavio je da je „s obzirom na ozbiljnost teme i posljedice tog rada, ovo [bilo] jedno od povlačenja s najviše posljedica u modernoj povijesti”.²⁶⁸ Unatoč pozivima da se „objave potpuna objašnjenja

²⁵⁹ *ibid.* pod 1.

²⁶⁰ James Heathers, *Lancet je objavio jedno od najvećih povlačenja u modernoj povijesti. Kako se to moglo dogoditi?*, *The Guardian* (5. lipnja 2020.), dostupno u <https://www.theguardian.com/commentisfree/2020/jun/05/lancet-had-to-do-one-of-biggest-retractions-in-modern-history-how-could-this-happen> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁶¹ Kate Lamb i Tom Allard, *Indonezija, glavni zagovornik hidroksiklorokina, kojem je SZO rekao da ga prestane koristiti*, Reuters (26. svibnja 2020.), dostupno u <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-indonesia-chloroqu/exclusive-indonesia-major-advocate-of-hydroxychloroquine-told-by-who-to-stop-using-it-idUSKBN23227L> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁶² *Francuska, Italija i Belgija zbog straha za sigurnost prestaju koristiti hidroksiklorokin za COVID-19*, Reuters (27. svibnja 2020.), dostupno u <https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-hydroxychloroquine-fr/update-1-france-italy-belgium-act-to-stop-use-of-hydroxychloroquine-for-covid-19-on-safety-fears-idUKL1N2D911J> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

^{263.} Boseley i Davey, *ibid.*

^{264.} Davey, *ibid.*

^{265.} Rabin, *ibid.*

^{266.} Boseley i Davey, *ibid.*

^{267.} *ibid.*

^{268.} Heathers, *ibid.*

onoga što se dogodilo", Lancet je „odbio dati detalje o povučenoj studiji”.²⁶⁹

Važne informacije na internetskim stranicama FDA-e dodatno smanjuju zabrinutosti za kardiološke probleme. FDA „upozorava na upotrebu hidroksiklorokina ... za COVID-19 izvan bolničkog okruženja ili kliničkih studija zbog rizika od problema s aritmijom.”²⁷⁰ No, referentna potpora agenciji za ovu upozoravajuću izjavu koja se tiče *nehospitaliziranih pacijenata* je njezin „pregled sigurnosnih pitanja upotrebe hidroksiklorokina ... za liječenje *hospitaliziranih pacijenata* s COVID-19.”²⁷¹ Upitno je, međutim, teoretizirati o rizicima za hospitalizirane pacijente s blagim COVID-19 na temelju podataka o kardiološkim problemima u hospitaliziranih pacijenata s teškim COVID-19, jer, kako je prethodno objašnjeno, srčane komplikacije često prate kasne faze COVID-19. Zabrinutost FDA-e stoga proizlazi iz konteksta na koji se u ovom mišljenju ne osvrćemo (korištenje hidroksiklorokina za liječenje hospitaliziranih pacijenata).

Važno je napomenuti da, iako medicinska literatura nastoji potvrditi da je hidroksiklorokin siguran lijek kada se koristi u odgovarajućim dozama, sve zabrinutosti u vezi srčanih problema, čak i ako počivaju na ograničenim dokazima, ozbiljne su. Prevladavajuća načela informiranog pristanka vjerojatno zahtijevaju od liječnika koji pacijentima daju mogućnost korištenja hidroksiklorokina za rano liječenje COVID-19 da ih obavijeste o srčanim problemima koje je utvrdila FDA. Također, za pacijente koji imaju postojeće srčane probleme, liječnici bi trebali pažljivo razmotriti je li hidroksiklorokin pravi izbor za njih. Konačno, liječnici bi trebali obratiti pozornost na lijekove koje kombiniraju s hidroksiklorokinom i procijeniti potencijalne kardiološke rizike tih kombinacija. Nepoštivanje takvih mjera opreza moglo bi rezultirati stegovnim mjerama.

iii. Američke agencije za javno zdravstvo o hidroksiklorokinu

Agencije za javno zdravstvo u Sjedinjenim Državama bavile su se temom hidroksiklorokina i COVID-19. NIH „daje preporuku protiv” njegove upotrebe „za liječenje COVID-19 kod hospitaliziranih pacijenata. . . i u nehospitaliziranih pacijenata”.²⁷² Kako bi opravdao svoj stav protiv hidroksiklorokina za nehospitalizirane pacijente, NIH se uvelike oslanjao na RCT koji je proveo Mitja.²⁷³ Iako ta studija nije pokazala velike prednosti u skupini s hidroksiklorokinom, ta je skupina zabilježila, kako i izvještava NIH-ova

²⁶⁹ Rabin, *ibid.*

²⁷⁰ Američka agencija za hranu i lijekove FDA upozorava na upotrebu hidroksiklorokina ili klorokina za COVID-19 izvan bolničkog okruženja ili kliničkog ispitivanja zbog rizika od aritmije, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (naglasak dodan).

²⁷¹ *Ibid.* (naglasak dodan).

²⁷² NIH, COVID-19 i hidroksiklorokin, *ibid.*

²⁷³ *Id.*

internetska stranica, blago smanjenje rizika od hospitalizacije (7,1% rizika u kontrolnoj skupini naspram 5,9% rizika u skupini koja je primala terapiju) i vremena do povlačenja simptoma (12 dana u kontrolnoj skupini naspram 10 dana u liječenoj skupini).²⁷⁴ Što se tiče ozbiljnih nuspojava, više ih je prijavljeno u kontrolnoj skupini (12) nego u skupini s hidroksiklorokinom (8), a istraživači su utvrdili da ozbiljne nuspojave u skupini s hidroksiklorokinom nisu povezane s lijekom.²⁷⁵ Stoga se čini da ova studija, osobito ako se razmatra u svjetlu opsežnih opservacijskih studija o kojima je prethodno bilo riječi, nije dovoljna osnova za konačnu preporuku protiv upotrebe hidroksiklorokina kao ranog lijeka za COVID-19.

FDA je sa svoje strane dovela u pitanje ne samo sigurnost hidroksiklorokina, kao što smo prethodno raspravljali, već i njegovu učinkovitost. Stav agencije proizašao je iz odobrenja i naknadnog odbijanja odobrenja za hitnu upotrebu (EUA) koje uključuje hidroksiklorokin. Odobrenje za hitnu upotrebu izdano je 28. ožujka 2020. i ovlastilo je licencirane pružatelje zdravstvenih usluga da koriste hidroksiklorokin doniran Strateškim nacionalnim rezervama za liječenje pacijenata hospitaliziranih s COVID-19.²⁷⁶ Iako je odobrenje za hitnu upotrebu bilo nužno radi upotrebe određenog izvora hidroksiklorokina u određene svrhe, nije bilo potrebno dopustiti pružateljima zdravstvenih usluga da propisuju hidroksiklorokin izvan odobrenih indikacija za COVID-19. Ta je opcija već bila dostupna, što jasno pokazuje naša prethodna rasprava o upotrebi izvan odobrenih indikacija. Kada je FDA opozvala EUA nekoliko mjeseci kasnije, 15. lipnja 2020., tada je iznijela svoj trenutni stav o hidroksiklorokinu i COVID-19.²⁷⁷

U tom opozivu, FDA je rekla da više „ne vjeruje da oralni pripravci [hidroksiklorokina] ... mogu biti učinkoviti u liječenju COVID-19” ili „da poznate i potencijalne koristi od ovih proizvoda nadmašuju njihove poznate i potencijalne rizike”.²⁷⁸

²⁷⁴ National Institutes of Health, tablica 2b. Klorokin ili hidroksiklorokin i/ili azitromicin: Odabrani klinički podaci, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-2b/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (rasprava Orioi Mitji, *Hidroksiklorokin za rano liječenje odraslih s blagom koronavirusnom bolešću 2019.: Randomizirano, kontrolirano ispitivanje*, *Clinical Infectious Diseases* (2020), dostupno u <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.)).

²⁷⁵ *Ibid.* (raspravlja o Mitji, *ibid.*).

²⁷⁶ Pismo Denise M. Hinton, Glavne znanstvenice, američka Uprava za hranu i lijekove, dr. Ricku Brightu, Ravnatelju Uprave za napredna biomedicinska istraživanja i razvoj (BARDA), Uredu pomoćnika tajnika za pripravnost i odgovor (ASPR), američkom Ministarstvu zdravstva i ljudskih usluga (HHS) (28. ožujka 2020.), dostupno u <https://www.fda.gov/media/136534/download> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.)).

²⁷⁷ Pismo Denise M. Hinton, Glavne znanstvenice, američka Uprava za hranu i lijekove, Garyju L. Disbrowu, Zamjeniku pomoćnika tajnika, Direktoru Programa medicinskih protumjera, Upravi za napredna biomedicinska istraživanja i razvoj (BARDA), Uredu pomoćnika tajnika za pripravnost i odgovor (ASPR), Ministarstvu zdravstva i ljudskih usluga SAD-a (HHS) (15. lipnja 2020.), dostupno u <https://www.fda.gov/media/138945/download> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.)).

²⁷⁸ *Ibid.* pod 2.

Budući da se i hitno odobrenje i njegov opoziv bave samo upotrebom hidroksiklorokina u hospitaliziranih pacijenata, ne bave se temom liječenja koju razmatramo u ovom mišljenju - primjenom hidroksiklorokina kao ranog liječenja COVID-19.

U opozivu hitnog odobrenja, FDA je naveo četiri razloga, od kojih niti jedno ne utvrđuje, a kamoli jasnim i uvjerljivim dokazima, da je hidroksiklorokin neučinkovit za rano liječenje COVID-19. Kao prvo, FDA je navela da „predloženi režimi doziranja ... vjerojatno neće proizvesti protuvirusni učinak" jer neće stvoriti dovoljnu „koncentraciju lijeka" u tijelu.²⁷⁹ No, kako je i sam opoziv FDA-e priznao, „imunomodulacijski učinci" hidroksiklorokina, za razliku od njegovih antivirusnih učinaka, „nisu zasnovani na postizanju određene razine hidroksiklorokina".²⁸⁰ Štoviše, FDA je svoje stajalište temeljila na pretpostavci da su „koncentracije slobodnog lijeka u plazmi" „vjerojatno jednake koncentraciji u slobodnom izvanstaničnom tkivu".²⁸¹ No, simulacije drugih istraživača pokazale su da je „koncentracija hidroksiklorokina u plućnom tkivu bila mnogo veća nego u plazmi",²⁸² što ih je dovelo do zaključka da se umjerene doze „preporučuju za liječenje infekcije SARS-CoV-2".²⁸³ Stoga je pesimizam FDA o potencijalnim antivirusnim kapacitetima hidroksiklorokina otvoren za razumnu raspravu u znanstvenoj zajednici.

Kao drugo, FDA je napisala da se „raniji izvještaji o smanjenom 'ljuštenju' (viral shedding) virusa" kod liječenja hidroksiklorokinom „nisu dosljedno ponavljali".²⁸⁴ Primijetite da FDA nije rekla da su studije *opovrgnule* smanjenje ljuštenja virusa; agencija je prepoznala da se dokazi još uvijek razvijaju i da su neke studije doista primijetile pozitivan „utjecaj na ljuštenje virusa".²⁸⁵ Ova kritika je kao takva nedovoljna da se odbaci upotreba hidroksiklorokina za rano liječenje COVID-19. Nadalje, sumnje u učinak hidroksiklorokina na ljuštenje virusa dovode u pitanje samo jedan od mnogobrojnih mogućih mehanizama djelovanja lijeka protiv COVID-19. Istaknutija je

²⁷⁹ Američka uprava za hranu i lijekove, Dopis objašnjava osnove za opoziv odobrenja za hitnu upotrebu klorokin-fosfata i hidroksiklorokin-sulfata, pod 1,4, *dostupno u* <https://www.fda.gov/media/138945/download> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.) (u daljnjem tekstu, „Dopis FDA za opoziv EUA").

^{280.} *Ibid.* bod 4.

^{281.} *Ibid.*

^{282.} Xueting Yao i sur., *In vitro* antivirusna aktivnost i projekcija optimiziranog dizajna doziranja Hidroksiklorokina za liječenje teškog akutnog respiratornog sindroma uslijed koronavirusa 2 (SARS-CoV-2), *Clinical Infectious Diseases*, pod 13 (2020), *dostupno u* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/pdf/ciaa237.pdf> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁰³ *Ibid.* bod 2.

²⁸⁴ Opoziv hitnog odobrenja FDA Memo, *supra*, pod 1.

²⁰⁵ *Ibid.* pod 6.

informacija da li lijek zapravo smanjuje stopu hospitalizacije i mortaliteta kada se koristi u ambulantnom liječenju. Kao što smo prethodno raspravljali, mnoge velike opservacijske studije snažno ukazuju na to da hidroksiklorokin uistinu čuva ljude s dijagnozom COVID-19 od hospitalizacije i smrti. Ti su dokazi daleko važniji za potencijalnu učinkovitost lijeka u ranom liječenju COVID-19 nego rasprave o ljuštenju virusa.

Kao treće, FDA je zaključila da je uvjerljivo da „smjernice NIH-a sada ne preporučuju” upotrebu hidroksiklorokina „izvan kliničkih ispitivanja”.²⁸⁶ No, kako je prethodno objašnjeno, preporuka NIH-a u vezi s ambulantnim bolesnicima od COVID-19 ne počiva na neospornoj potpori. Stoga se smjernice NIH-a ne bi trebale smatrati osnovom na kojoj se pružateljima zdravstvenih usluga zabranjuje upotreba hidroksiklorokina za COVID-19.

Kao četvrto, FDA je naglasila da „recentni podaci iz velikog randomiziranog kontroliranog ispitivanja”, prethodno spomenute studije RECOVERY, „nisu pokazali nikakve dokaze o korisnosti ... liječenja [hidroksiklorokinom] u hospitaliziranih pacijenata s COVID-19”.²⁸⁷ Ipak, kao što smo već raspravljali, studija o hospitaliziranim pacijentima ne bavi se učinkovitošću hidroksiklorokina u ambulantnom liječenju COVID-19. Doista, sam tim studije RECOVERY izvijestio je da, iako njihovi „nalazi ukazuju na to da hidroksiklorokin nije učinkovita terapija za hospitalizirane pacijente s Covid-19”, to se „ne odnosi na upotrebu [lijeka] kao profilakse ili u pacijenata s lakšom infekcijom SARS-CoV-2 koja se liječi u zajednici”.²⁸⁸ Ukratko, niti jedan od četiri razloga FDA, odvojeno ili zajednički, jasno ne utvrđuju da je hidroksiklorokin neučinkovit u ranom liječenju COVID-19.

Unatoč iskazivanju dvojbi prema upotrebi hidroksiklorokina protiv COVID-19, FDA je dosljedno potvrđivala da pružatelji zdravstvenih usluga zadržavaju pravo na upotrebu hidroksiklorokina u ranom liječenju COVID-19. To pokazuju najmanje četiri izjave.

Prva, na sadašnjoj internetskoj stranici FDA-e piše (od srpnja 2020.) da „ako zdravstveni djelatnici razmatraju upotrebu hidroksiklorokina ili klorokina za liječenje ili prevenciju COVID-19, FDA upućuje na www.clinicaltrials.gov radi provjere prikladnog kliničkog ispitivanja i razmatranja uvođenja pacijenta.” To očigledno pretpostavlja da pružatelji zdravstvenih usluga imaju pravo koristiti hidroksiklorokin za liječenje COVID-19.

Druga, 29. svibnja 2020. tadašnji Povjerenik FDA-e Stephen Hahn potvrdio je da je „mnogo liječnika . . . propisalo [hidroksiklorokin] pacijentima s COVID-19 na temelju pojedinačne procjene potencijalnih koristi naspram rizika

²⁸⁶ *ibid.* u 1

²⁸⁷ *Ibid.*

²⁸⁸ RECOVERY Collaborative Group, *Učinak hidroksiklorokina na hospitalizirane pacijente s Covid-19*, 383 *The New England Journal of Medicine* 2030, 2038 (studeni 2020.), *dostupno u* <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2022926?articleTools=true> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

za pojedinog pacijenta".²⁸⁹ Dodao je da je „propisivanje nekog proizvoda za namjene koje nisu posebno navedene u službenoj indikaciji uobičajeno u medicinskoj praksi” i da FDA ne „zabranjuje liječnicima da propisuju lijekove“ jer agencija „ne regulira medicinsku praksu.”²⁹⁰ Ove izjave su i dalje objavljene na internetskoj stranici FDA, a mi nismo upoznati s bilo kakvim naknadnim izjavama FDA kojima ih opoziva.

Treća, u lipnju 2020., nakon što je FDA opozvala hitno odobrenje za hidroksiklorokin, Ministar za zdravstvo i ljudske usluge Alex Azar rekao je: „U ovom trenutku, hidroksiklorokin i klorokin su isto što i svi drugi odobreni lijekovi u SAD-u. Mogu se koristiti u bolnici, mogu se koristiti ambulantno, mogu se koristiti kod kuće - i samo na liječnički recept”.²⁹¹ Ne ostavljajući nikakvog mjesta za dvojbu, Ministar Azar je dodao da „ako liječnik želi propisati [hidroksiklorokin], u radu s pacijentom, može ga propisati u bilo koju svrhu koju želi”.²⁹² Nismo upoznati s bilo kojom naknadnom izjavom kojom se opozivaju ove smjernice.

Četvrta, krajem srpnja 2020. tadašnji Povjerenik FDA-e Hahn ponovio je da „potreba da ljudi uzimaju hidroksiklorokin kao lijek” za COVID-19 je odluka koju „treba donijeti između liječnika i pacijenta”.²⁹³ Posebno je rekao: „Liječnik i pacijent trebaju procijeniti postojeće podatke, FDA ne regulira medicinsku praksu, a odluka treba biti donesena u sferi privatnosti odnosa liječnik-pacijent”.²⁹⁴

iv. Strane agencije za javno zdravstvo, strukovna udruženja i liječnici o hidroksiklorokinu

SZO „preporučuje [ne]primjenu hidroksiklorokina ... za liječenje COVID-19” „pacijentima s bilo kojom težinom bolesti i bilo kojim trajanjem simptoma”.²⁹⁵ Do ove je preporuke došla nakon što je zaključila da hidroksiklorokin

²⁸⁹ FDA, Bringing Perspective, *ibid.*

²⁹⁰ *Ibid.*

²⁹¹ Arhiva Trumpove Bijele kuće, Opaske Predsjednika Trumpa tijekom rasprave o borbi za starije osobe Amerike (15. lipnja 2020.), dostupno u <https://trumpwhitehouse.archives.gov/briefings-statements/remarks-president-trump-roundtable-discussion-fighting-americas-seniors/> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁹² *Ibid.*

²⁹³ Tai Axelrod, Direktor FDA: Korištenje hidroksiklorokina je odluka liječnika i pacijenta, The Hill (30. srpnja 2020.), <https://thehill.com/policy/healthcare/509733-fda-chief-hydroxychloroquine-use-a-decision-between-doctor-and-patient?rl=1> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

²⁹⁴ *Ibid.*

²⁹⁵ SZO smjernice za COVID-19, *ibid.*, pod 26.

„vjerojatno ne smanjuju smrtnost“ i da njegov „učinak na . . . prijam u bolnicu. . . ostaje neizvjestan“.²⁹⁶ U mjeri u kojoj se ova preporuka odnosi na bavljenje s učinkovitosti hidroksiklorokina kao ranog lijeka za COVID-19, oslanja se na slabe dokaze. Iako je teško utvrditi koliko je ispitanih osoba bilo ambulantno liječeno, čini se da je većina bila hospitalizirana. Primjerice, SZO navodi da je razmotrila 29 studija te zaključila da „hidroksiklorokin vjerojatno ne smanjuje smrtnost“, ali jedina posebno citirana studija je studija RECOVERY,²⁹⁷ koja je, kako smo već naveli, uključivala samo pacijente hospitalizirane s COVID-19.²⁹⁸ Osim toga, statistika SZO-a o stopama hospitalizacije, koja se sastojala od jednog RCT-a s 465 ambulantnih pacijenata, ukazuje na učinkovitost hidroksiklorokina.²⁹⁹ To je ispitivanje otkrilo stopu hospitalizacije od 47 na 1.000 osoba u kontrolnoj skupini, ali samo 19 od 1.000 osoba u skupini s hidroksiklorokinom.³⁰⁰ Stoga se čini kao da je SZO možda pretjerala u konačnom proglašenju da hidroksiklorokin ne obećava u ranom liječenju COVID-19.

SZO također „daje preporuku protiv davanja preventivnog hidroksiklorokina pojedincima koji nemaju COVID-19“ jer vjeruje da profilaktički „hidroksiklorokin ima mali ili nikakav učinak na smrt i hospitalizaciju“ te da „vjerojatno ima mali ili nikakav utjecaj na laboratorijski potvrđen COVID-19“.³⁰¹ Ne slažući se s tim, tim istraživača koji je proveo ispitivanje COPCOV o profilaksi hidroksiklorokinom objavio je da su zaključci SZO-a „znanstveno neutemeljeni“.³⁰² U svojoj izjavi na ovu temu, tim COPCOV objasnio je da dostupni RCT-i „ukazuju na značajnu neodređenost u pogledu koristi hidroksiklorokina u sprječavanju COVID-19“, ali „opći trend je pozitivan“.³⁰³

296. *Ibid.* pod 27.

297. *Ibid.* pod 28.

298. RECOVERY Collaborative Group, *ibid.* pod 2030.

299. SZO smjernice za COVID-19, *ibid.* pod 29.

300. *Ibid.*

301. Svjetska zdravstvena organizacija, WHO Living smjernica: Lijekovi za sprječavanje COVID-19, pod 12 (2. ožujka 2021.), , *dostupno u* <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339877/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1-eng.pdf?sequence=13&isAllowed=y> (zadnji put posjećeno 14. listopada 2021.).

302. Stajalište o Studiji COPCOV o „Važećim smjernicama SZO-a o lijekovima za sprječavanje COVID-19“, MORU Tropical Health Network (5. ožujka 2021.), <https://www.tropmedres.ac/news/copcov-response-to-latest-who-guidelines-on-hydroxychloroquine-for-covid-19-trials-1> (14. listopada 2021.).

303. *Ibid.*

Što se tiče stavova strukovnih udruga i liječničkih skupina o hidroksiklorokin, čini se da oni općenito zauzimaju isti stav koji su zauzeli o ivermektinu. Udruge poput AAPS-a koje podržavaju ivermektin kao opciju za rano liječenje protiv bolesti COVID-19 općenito podržavaju i hidroksiklorokin, dok oni poput AMA, APhA i ASHP koji se suprotstavljaju jednom lijeku obično se suprotstavljaju i onom drugom. Osim toga, mnoge skupine liječnika koriste rane protokole liječenja COVID-19 koji uključuju hidroksiklorokin. Primjerice, članak u koautorstvu više od 50 liječnika u časopisu *Review in Cardiovascular Medicine* opisuje protokol ranog liječenja koji uključuje hidroksiklorokin kao ključnu komponentu.³⁰⁴

Uzimajući u obzir gore navedene dokaze, ne nalazimo da bi jasni i uvjerljivi dokazi opravdali stegovno kažnjavanje liječnika koji propisuju hidroksiklorokin za prevenciju ili rano liječenje COVID-19 nakon što su pribavili informirani pristanak pacijenata.

ZAKLJUČAK

Na temelju dostupnih podataka ne nalazimo jasne i uvjerljive dokaze da liječnik koji prvo pribavi informirani pristanak, a zatim koristi ivermektin ili hidroksiklorokin za COVID-19 krši zakon UCA. Ovaj zaključak podliježe ograničenjima navedenima u ovom mišljenju. Najvažnija među njima su da ako liječnici koji propisuju ivermektin ili hidroksiklorokin zanemare pribavljanje informiranog pristanka, zavaraju svoje pacijente, prepisuju previsoke doze, ne provjere postoje li kontraindikacije ili se upuste u neki drugi prekršaj, mogli bi biti podvrgnuti stegovnim mjerama, podjednako kao i u bilo kojem drugom kontekstu.

Kao što smo cijelo vrijeme naglašavali, ovo mišljenje temelji se samo na podacima i informacijama dostupnima u ovom trenutku. Ako se relevantni medicinski dokazi materijalno promijene, to može imati utjecaja na naše zaključke. Također, iako bi se mišljenje našeg ureda o mogućim kršenjima zakona UCA obično usredotočilo na zdravstvenu praksu u Nebraski, kontekst globalne pandemije zahtijeva traženje dokaza daleko izvan granica naše države, kao što smo to ovdje učinili. Stoga analitički pregled u ovom mišljenju vjerojatno ima ograničenu primjenu izvan okolnosti globalne pandemije.

Na kraju naglašavamo da naš ured ne preporučuje neko konkretno liječenje za COVID-19. To nije naša uloga. Postoji više mogućnosti liječenja izvan opsega ovog mišljenja, uključujući liječenje koje je službeno odobrila FDA, koje bi liječnici i njihovi pacijenti trebali pažljivo razmotriti. Ovo mišljenje ne zauzima stav o njima. Umjesto toga, bavimo se samo mogućnostima ranog liječenja izvan odobrenih indikacija navedenima u ovom mišljenju i zaključujemo da dostupni dokazi ukazuju na to da bi mogla imati pozitivnih rezultata kod nekih ljudi. Omogućavanje liječnicima da razmotre ove rane načine liječenja, dat će im slobodu da procijene dodatne alate koji bi mogli spasiti živote, držati pacijente izvan bolnica i pružiti olakšanje našem preopterećenom zdravstvenom sustavu.

³⁰⁴. McCullough, *Višestruko*, *ibid*, na 522-23.


Dannette R. Smith
Stranica 48.

S poštovanjem,

DOUGLAS J. PETERSON
Državni odvjetnik

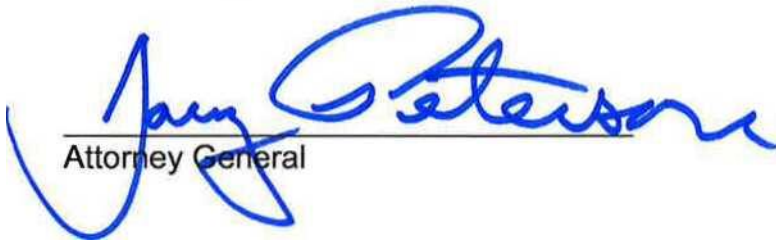


James A. Campbell
Zamjenik Državnog odvjetnika



Mindy L. Lester
Pomoćnik Državnog odvjetnika

Approved by:



Attorney General