**Jakie leczenie przeciwwirusowe i immunomodulujące zaleca się obecnie u chorych na COVID-19?**

09.04.2021

dr n. med. Agnieszka Wroczyńska, dr n. med. Anna Kuna
Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, Gdański Uniwersytet Medyczny

**Jak cytować**: Wroczyńska A., Kuna A., Ściubisz M., Rymer W., Goncerz G., Mrukowicz J.: COVID-19 – co nowego w leczeniu i profilaktyce. Med. Prakt., 2021; 4: 122–140

**Skróty**: ACE2 – konwertaza angiotensyny typu 2, ACR – American College of Rheumatology, ADE (*antibody-dependent enhancement*) – wzmocnienie zakażenia zależne od przeciwciał, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, CDC – Centers for Disease Control and Prevention, COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2, CVST (*cerebral venous sinus thrombosis*) – zakrzepica zatok żylnych mózgu, DIC (*disseminated intravascular coagulation*) – zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control, EMA – European Medicines Agency, EUS (*emergency use authorization*) – zezwolenie na użycie (leku) w sytuacji wyjątkowej, GKS – glikokortykosteroid(y), HFNOT (*high flow nasal oxygen therapy*) – wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa, IL-6 – interleukina 6, IVIG (*intravenous immune globulin*) – immunoglobuliny dożylne, JAK (*Janus-activated kinases*) – kinazy janusowe, LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*) – izotermalna amplifikacja DNA za pośrednictwem pętli, mAbs (*monoclonal antibodies*) – przeciwciała monoklonalne, nAbs (*neutralizing antibody*) – przeciwciała neutralizujące, NIH – National Institutes of Health, OIT – oddział intensywnej terapii, PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Komitet ds. Bezpieczeństwa Farmakoterapii i Oceny Ryzyka), PTEiLChZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, RADT (*rapid antigen detection tests*) – szybkie diagnostyczne testy antygenowe, RBD (*receptor-binding domain*) – domena wiążąca receptor, RCT (*randomized controlled trial*) – badanie z randomizacją, RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) – reakcja odwrotnej transkrypcji i reakcja łańcuchowa polimerazy, SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ciężkiej niewydolności oddechowej typu 2, SpO2 – wysycenie krwi tętniczej tlenem, TACO (*transfusion associated circulatory overload*) – poprzetoczeniowe przeciążenie układu krążenia, TNF (*tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworów, TRALI (*transfusion related acute lung injury*) – ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc

Jeśli nie zaznaczono inaczej, informacje i zalecenia przedstawione w niniejszym artykule oparto na danych zebranych do 25 marca br. Informacje dotyczące pandemii COVID-19 są aktualizowane online w serwisie [www.mp.pl/covid19](https://www.mp.pl/covid19/).

**Jakie leczenie przeciwwirusowe i immunomodulujące zaleca się obecnie u chorych na COVID-19?**

Po ponad roku utrzymywania się pandemii leczenie COVID-19 wciąż ma charakter głównie objawowy. Nadal trwają duże, wieloośrodkowe badania nad różnymi terapiami przeciwwirusowymi i immunomodulującymi, w tym badanie RECOVERY koordynowane w Wielkiej Brytanii, badanie SOLIDARITY koordynowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz badanie ACTT koordynowane przez amerykańskie National Institutes of Health (NIH) i badanie REMAP-CAP. Nie ma ustalonych uniwersalnych schematów leczenia przyczynowego, niemniej jednak zgromadzone dane pozwoliły w roku 2021 na aktualizację zaleceń terapeutycznych w niektórych grupach chorych, wyróżnionych ze względu na przebieg zakażenia SARS-CoV-2 lub obecność czynników ryzyka progresji choroby u chorych na COVID-19.

Zgodnie z aktualnym stanowiskiem NIH (stan na 24.03.2021) **w określonych sytuacjach u chorych na COVID-19 zaleca się stosowanie takich leków, jak: glikokortykosteroidy (GKS), remdesiwir, tocilizumab, baricytynib i przeciwciała monoklonalne** ([bamlaniwimab z etesewimabem](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/263702%2Cjakie-znaczenie-maja-przeciwciala-monoklonalne-w-leczeniu-covid-19)).1

Szczegółowe [zalecenia dotyczące zastosowania remdesiwiru, deksametazonu i innych GKS u chorych na COVID-19 przedstawiono w nr. 1/2021 „Medycyny Praktycznej”](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/256862%2Caktualnie-zalecane-leczenie-przeciwwirusowe-i-immunomodulujace-u-chorych-na-covid-19). Podsumowanie aktualnych zaleceń, oparte na wytycznych NIH, zawiera tabela 1.

|  |
| --- |
| **Tabela 1. Leki przeciwwirusowe i immunomodulujące zalecane do stosowania w wybranych grupach chorych na COVID-19a** |
| **Lek** | **Działanie** | **Dawkowanie u dorosłychb** | **Wskazaniab** | **Uwagi** |
| remdesiwir | przeciwwirusowe (hamuje replikację wirusa przez wpływ na wirusową polimerazę RNA zależną od RNA) | 1. dnia 200 mg we wlewie *i.v.* przez 30–120 min, następnie 100 mg *i.v.* co 24 h przez kolejne 4 dni; jeśli nie zaobserwowano zadowalającej poprawy oraz u pacjentów, u których stosuje się wentylację mechaniczną lub ECMO leczenie należy kontynuować do 10 dni od podania pierwszej dawki | chorzy hospitalizowani, wymagający tlenoterapiizastosowanie remdesiwiru może być korzystne także u chorych hospitalizowanych niewymagających tlenoterapii, w razie dużego ryzyka progresji choroby | zarejestrowany przez EMA; WHO opublikowała warunkowe zalecenie, aby nie stosować remdesiwiru u chorych na COVID-19 |
| deksametazon | przeciwzapalne i immunomodulujące (liczne punkty uchwytu) | 6 mg co 24 h *p.o.* lub *i.v.* przez ≤10 dni | chorzy hospitalizowani, wymagający tlenoterapii; największe korzyści z leczenia odnoszą pacjenci wymagający wentylacji mechanicznej | dopuszczony do stosowania u chorych na COVID-19 w UE przez EMA |
| tocilizumab | przeciwzapalne i immunomodulujące (antagonista receptora IL-6) | 8 mg/kg (maks. 800 mg) w pojedynczym wlewie *i.v.*; wg PTEiLChZ przy braku poprawy po 8–12 godz. można podać drugą dawkę; wg NIH nie ma danych, które potwierdzają zasadność podawania drugiej dawki tocilizumabu | chorzy hospitalizowani z COVID-19 o cieżkim przebiegu i progresją choroby lub w stanie krytycznym (do badania RECOVERY włączono chorych, u których stwierdzano uogólniony stan zapalny z CRP >75 mg/l jako kryterium włączenia do badania) | zarejestrowany w UE w innych wskazaniach leczniczych (m.in. reumatoidalne zapalenie stawów) |
| baricytynib | przeciwzapalne i immunomodulujące (inhibitor kinazy janusowej) | 4 mg *p.o.* przez 14 dni lub do wypisu ze szpitala (łącznie z remdesiwirem) | chorzy hospitalizowani z COVID-19 o ciężkim lub krytycznym przebiegu, u których nie można zastosować GKS | zarejestrowany w UE w innych wskazaniach leczniczych (reumatoidalne zapalenie stawów, atopowe zapalenie skóry) |
| a preparaty zawierające przeciwciała podano w tabeli 2 b na podstawie zaleceń NIH1COVID-19 – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2, CRP – stężenie białka C-reaktywnego, ECMO – pozaustrojowa oksygenacja membranowa, EMA – European Medicines Agency, GKS – glikokortykosteroid(y), *i.v.* – dożylnie, NIH – National Institutes of Health, *p.o.* – doustnie, PTEiLChZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, UE – Unia Europejska |

Tocilizumab

Tocilizumab to lek immunomodulujący, antagonista receptora interleukiny 6 (IL-6). Wyniki badań, opublikowane w 2021 roku, wskazują na jego korzystny wpływ na rokowanie u chorych na COVID-19 o ciężkim przebiegu. W lutym 2021 roku na platformie medRxiv przedstawiono (w formie artykułu nierecenzowanego) wnioski z badania RECOVERY, które stanowi największą jak dotąd próbę kliniczną oceniającą skuteczność tocilizumabu w COVID-19.2 Efekty leczenia tocilizumabem analizowano w grupie 4116 chorych (82% z nich otrzymywało jednocześnie GKS, najczęściej deksametazon), a opublikowane dane wskazują na **zmniejszenie śmiertelności u hospitalizowanych chorych z zakażeniem SARS-CoV-2, wysyceniem krwi tętniczej tlenem (SpO2) <92% oraz stężeniem białka C-reaktywnego w surowicy (CRP) ≥75 mg/l, którzy otrzymywali tocilizumab**. Wyniki analizy w podgrupach wyłonionych ze względu na stosowanie GKS wskazują na największe korzyści w podgrupie chorych otrzymujących jednocześnie GKS.

Wkrótce potem opublikowane zostały wyniki badania REMAP-CAP, w którym w grupie 895 chorych na COVID-19 wykazano istotne zmniejszenie śmiertelności u leczonych tocilizumabem chorych w stanie krytycznym z powodu zakażenia SARS-CoV-2.3 Do tego badania kwalifikowano chorych w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia wspomagania oddychania lub krążenia na oddziale intensywnej terapii (OIT).

W marcu 2021 roku opublikowano zaktualizowane zalecenia NIH dotyczące stosowania tocilizumabu u chorych na COVID-19, w których uwzględniono dane z obu tych badań. Zgodnie ze stanowiskiem panelu ekspertów NIH **tocilizumab jest zalecany u chorych hospitalizowanych, z szybko rozwijającą się niewydolnością oddechową w przebiegu COVID-19**, w tym u chorych:

1. przyjętych na OIT w ciągu ostatnich 24 godzin, którzy wymagają wentylacji mechanicznej lub wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej (HFNOT, z FiO2 >0,4 lub przepływem tlenu >30 l/min)
2. niedawno przyjętych do szpitala, ale nie na OIT, z gwałtownie narastającą potrzebą wspomagania oddychania, wymagających nieinwazyjnej wentylacji lub HFNOT oraz ze zwiększonymi wartościami wskaźników stanu zapalnego obserwowanych w badaniach laboratoryjnych.1

Zgodnie ze stanowiskiem **NIH nie ma wystarczających dowodów na korzyści z leczenia tocilizumabem u chorych z hipoksemią, którzy wymagają konwencjonalnej tlenoterapii**. U takich pacjentów eksperci NIH rekomendują zastosowanie remdesiwiru, remdesiwiru z deksametazonem lub samego deksametazonu. Niektórzy eksperci NIH zalecają tocilizumab także u chorych niewymagających nieinwazyjnej wentylacji ani HFNOT, u których stężenie CRP wynosi ≥75 mg/l oraz stwierdza się szybko narastającą potrzebę wspomagania oddechowego podczas stosowania deksametazonu.

Według NIH tocilizumabu nie powinno się stosować u chorych w stanie immunosupresji, ponieważ nie ma danych z badań RECOVERY i REMAP-CAP na temat bezpieczeństwa takiej terapii w tej grupie chorych.

Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ) w swoich zaleceniach z października 2020 roku zaleca stosowanie tocilizumabu u chorych w 3. stadium COVID-19 z niewydolnością oddechową (SpO2 <90%) oraz ze zwiększonym stężeniem IL-6 w surowicy (stan na 24.03.2021).4

16 marca 2021 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) poinformowała o przeprowadzeniu procesu aktualizacji zaleceń w zakresie farmakoterapii COVID-19 w związku z nowymi danymi naukowymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych terapii lekowych. W ramach tej aktualizacji AOTMiT opublikowała nową wersję opracowania analitycznego dotyczącego skuteczności i profilu bezpieczeństwa tocilizumabu w leczeniu COVID-19. Przegląd doniesień naukowych uzupełniono o analizę wyników 8 badań klinicznych z randomizacją (RCT) oraz 1 badania obserwacyjnego retrospektywnego z grupą kontrolną przeprowadzonego z udziałem populacji polskiej (SARSTer). **Wyniki metaanalizy AOTMiT w zakresie redukcji ryzyka zgonu wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść tocilizumabu nie tylko w podgrupie chorych wymagających wentylacji (inwazyjnej lub nieinwazyjnej), ale również w podgrupie chorych bez wspomagania oddechowego.**

W badaniu SARSTer na największą korzyść ze stosowania tocilizumabu w zakresie zmniejszenia śmiertelności, częstości wentylacji mechanicznej i poprawy klinicznej w 21. dniu oraz w 28. dniu wskazywała kombinacja czynników rokowniczych: wyjściowe stężenie IL-6 w surowicy >100 pg/ml i SpO2 ≤90%. Znaczące korzyści z leczenia obserwowano także w grupie pacjentów z wyjściowym stężeniem IL-6 >100 pg/ml i wymagających standardowej lub wysokoprzepływowej tlenoterapii.

Na tej podstawie AOTMiT w najnowszej aktualizacji zaleceń „Farmakoterapia COVID-19” (z 23 marca br.) sformułowała [zalecenie, aby rozważyć stosowanie tocilizumabu poza zarejestrowanymi wskazaniami u hospitalizowanych chorych na COVID-19, z hipoksją i znacznym nasileniem stanu zapalnego, o ile nie jest on związany z nadkażeniem bakteryjnym](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/263055%2Cagencja-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-aktualizuje-zalecenia-dotyczace-farmakoterapii-w-covid-19-tocilizumab). AOTMiT zwraca uwagę na zasadność stosowania tocilizumabu w połączeniu z deksametazonem u chorych spełniających kryteria kwalifikacji do badania RECOVERY, tj. z SpO2 <92% oraz stężeniem CRP ≥75 mg/l. U chorych wentylowanych mechanicznie AOTMiT rekomenduje rozpoczęcie leczenia tocilizumabem możliwie wcześnie, nie później niż w 1. dobie od wdrożenia wspomagania oddechowego.5

### Baricytynib

Baricytynib jest inhibitorem kinazy janusowej (JAK), którego działanie immunomodulujące i przeciwzapalne wykorzystuje się w leczeniu m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów i atopowego zapalenia skóry. Według aktualnych wytycznych NIH **nadal nie ma wystarczających danych, na których podstawie można by zalecić stosowanie albo niestosowanie baricytynibu w połączeniu z remdesiwirem u chorych na COVID-19, u których można zastosować GKS** ([*omówienie wyników badań klinicznych, mechanizmu działania oraz rejestracji baricytynibu w UE*](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/256862%2Caktualnie-zalecane-leczenie-przeciwwirusowe-i-immunomodulujace-u-chorych-na-covid-19)*– przyp. red.*).1 W rzadkich sytuacjach klinicznych, w których nie można zastosować GKS, eksperci NIH zalecają zastosowanie baricytynibu z remdesiwirem u hospitalizowanych chorych na COVID-19, którzy nie zostali zaintubowani, ale wymagają tlenoterapii. NIH podkreśla, że stosowanie baricytynibu – podobnie jak innych inhibitorów JAK – bez remdesiwiru w zakażeniach SARS-CoV-2 powinno być ograniczone do badań klinicznych. Według NIH dostępne dane nie pozwalają na zalecenie stosowania lub niestosowania baricytynibu w połączeniu z GKS u chorych na COVID-19. NIH zwraca uwagę, że zarówno baricytynib, jak i GKS mają właściwości immunosupresyjne, w związku z czym podczas łącznego stosowania tych leków należy uwzględnić potencjalne zwiększenie ryzyka zakażenia. Nadal trwa analiza skuteczności baricytynibu u chorych na COVID-19 w badaniu RECOVERY.

### Inne leki poddawane ocenie w badaniach klinicznych u chorych na COVID-19

Liczne leki przeciwwirusowe oraz immunomodulujące z innych grup farmakologicznych są obecnie poddawane ocenie w badaniach klinicznych u chorych na COVID-19. Wśród metod leczniczych, które analizowano w ostatnich miesiącach, intensywne dyskusje wzbudziły m.in. kolchicyna i iwermektyna – dobrze znane leki, od wielu lat stosowane u ludzi z innych wskazań.

**Kolchicyna** jest alkaloidem o właściwościach przeciwzapalnych i immunomodulujących, który wykorzystuje się w leczeniu dny moczanowej oraz niektórych chorób autozapalnych. Lek ten jest inhibitorem inflamasomu NLRP3 – wewnątrzkomórkowego kompleksu białkowego, który wpływa na aktywację szeregu cytokin i przyczynia się do uruchomienia kaskady zapalnej. Wyniki dużego, wieloośrodkowego RCT o akronimie COLCORONA, koordynowanego przez Montreal Heart Institute (Kanada), które zostały udostępnione w styczniu 2021 roku na platformie MedRxiv (jako artykuł nierecenzowany), [wykazały zmniejszenie częstości występowania zgonów oraz konieczności hospitalizacji chorych na COVID-19 leczonych kolchicyną w warunkach ambulatoryjnych](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/260169%2Ckolchicyna-w-leczeniu-covid-19-co-wynika-z-badania-colcorona).6 Zarówno jednak autorzy omawianej publikacji, jak i komentujący te wstępne wyniki naukowcy z innych środków zwracali uwagę na ograniczenia badania, w tym na jego przedwczesne przerwanie po osiągnięciu 75% z planowanej liczebności grupy chorych. Skuteczność kolchicyny oceniano także u dorosłych hospitalizowanych z powodu COVID-19 w badaniu RECOVERY. W marcu 2020 roku na podstawie oświadczenia niezależnego komitetu monitorującego dane, działającego w ramach projektu RECOVERY, [**zaprzestano dalszego naboru pacjentów do badania kolchicyny ze względu na brak korzystnych efektów leczenia w dotychczasowej analizie w grupie chorych leczonych w szpitalu**](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/261976%2Czakonczenie-rekrutacji-pacjentow-hospitalizowanych-z-powodu-covid-19-do-badania-recovery-w-celu-badania-skutecznosci-kolchicyny).7

**Iwermektyna** to znany od ponad 40 lat lek o właściwościach przeciwpasożytniczych, niedostępny w Polsce w postaci doustnej. W badaniach in vitro wykazano, że iwermektyna hamuje replikację wielu wirusów, w tym SARS-CoV-2. W ostatnich miesiącach opublikowano wyniki kilkunastu małych RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa iwermektyny u chorych na COVID-19, przeprowadzonych, m.in. w Egipcie, Bangladeszu, Iraku i Nigerii. W lutym 2021 roku NIH wycofały ze swoich wytycznych stanowisko, zgodnie z którym nie zalecano do tej pory stosowania iwermektyny w zakażeniach SARS-CoV-2 u ludzi.1 Obecnie [**NIH stwierdza, że nie ma wystarczających danych, na których podstawie można by zalecić stosowanie albo niestosowanie iwermektyny u chorych na COVID-19**](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/260739%2Ciwermektyna-co-wiadomo-na-temat-jej-skutecznosci-w-covid-19). NIH podkreśla konieczność uzyskania danych z odpowiednio zaprojektowanych i właściwie przeprowadzonych badań klinicznych, które pozwoliłyby sformułować jednoznaczne zalecenie. W lutym 2021 roku AOTMiT opublikowała metaanalizę wyników dotychczas przeprowadzonych RCT (5 badań, do których zakwalifikowano łącznie 699 pacjentów), świadczącą o tym, że stosowanie iwermektyny wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu; według opinii autorów do tego wniosku należy jednak podchodzić z ostrożnością ze względu na zróżnicowanie kliniczne i metodyczne badań włączonych do analizy.8 Ostatecznie po przeprowadzonej analizie dostępnych danych **[AOTMiT nie zaleciła rutynowego stosowania iwermektyny w leczeniu COVID-19](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/259431%2Cagencja-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-aktualizuje-zalecenia-dotyczace-farmakoterapii-w-covid-19-iwermektyna)**. W aktualnej wersji wytycznych farmakoterapii COVID-19 AOTMiT zaleca, aby ten lek stosować u chorych z COVID-19 wyłącznie w ramach badań klinicznych.5 Podobne stanowisko zajęła w marcu European Medicines Agency (EMA), nie znajdując podstaw do zalecania iwermektyny w profilaktyce lub leczeniu COVID-19 poza badaniami klinicznymi.9

Obecnie w badaniu RECOVERY u dorosłych analizuje się przydatność kliniczną przeciwciał monoklonalnych ([casiriwimab z imdewimabem](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/263702%2Cjakie-znaczenie-maja-przeciwciala-monoklonalne-w-leczeniu-covid-19) ) oraz fumaranu dimetylu (lek aktywujący ścieżkę transkrypcyjną czynnika jądrowego Nrf2 zarejestrowany w Unii Europejskiej do stosowania w stwardnieniu rozsianym, wykorzystywany także w leczeniu łuszczycy).

#### Piśmiennictwo:

1. National Health Institutes: COVID-19 treatment guidelines. https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/ (dostęp: 25.03.2021)
2. Horby P.W., Pessoa-Amorim G., Peto L. i wsp.: RECOVERY Collaborative Group: Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv, 2021; doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21 249 258
3. Rubin E.J., Longo D.L., Baden L.R.: Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. N. Engl. J. Med., 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2 100 433
4. Flisiak R., Parczewski M., Horban A. i wsp.: Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020 roku. Aneks # 2 do rekomendacji z 31 marca 2020 roku. Med. Prakt., 2020; 11: 51–58
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Farmakoterapia COVID-19 – Aktualizacja. Wersja 2.2. 23.03.2021. https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/ Farmakoterapia-COVID-19-Aktualizacja-wersja-2.2-23-marca-2021-r.pdf (dostęp: 25.03.2021)
6. Tardif J.C., Bouabdallaoui N., L’Allier P.L.: Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. medRxiv, 2021; doi: https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21 250 494
7. RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19. 05.03.2021. https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19 (dostęp: 25.03.2021)
8. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Przegląd doniesień naukowych dla iwermektyny w leczeniu oraz profilaktyce COVID-19 Opracowanie analityczne AOTMiT. Wersja 1.0. 04.02.2021. https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/AOTMiT\_COVID\_19\_ Przeglad\_Iwermektyna\_2021.02.04\_v1.0.pdf (dostęp: 25.03.2021)
9. EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials. 22.03.2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials (dostęp: 25.03.2021)