**ART. Z MEDYCYNY PRAKTYCZNEJ**

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

06.04.2020

dr n. med. Agnieszka Wroczyńska, Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, Gdański Uniwersytet Medyczny
dr n. med. Jacek Mrukowicz, Polski Instytut Evidence Based Medicine, Kraków
prof. dr hab. n. med. Rafał Olszanecki, Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

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

**Skróty:** COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2, EUA (*emergency use authorization*) – zezwolenie na użycie (leku) w sytuacji wyjątkowej, MERS (*Middle East respiratory syndrome*) – bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej, MERS-CoV – wirus MERS, PTEiLChZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, SARS (*severe acute respiratory syndrome*) – zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej, SARS-CoV-2 – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2, WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

U chorych na COVID-19 podejmuje się próby leczenia swoistego różnymi lekami przeciwwirusowymi lub immunomodulującymi. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania są jednak skąpe. Jak dotąd w recenzowanych czasopismach naukowych oficjalnie opublikowano wyniki tylko 1 badania klinicznego z randomizacją przeprowadzonego u dorosłych chorych na COVID-19 w Chinach – dotyczyło ono lopinawiru z rytonawirem i nie wykazało korzyści z takiej terapii.8 Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ ) opublikowało zalecenia postępowania w zakażeniu SARS-CoV-2 (ostatnia aktualizacja: 31.03.2020).1 Zgodnie z tym dokumentem można rozważyć zastosowanie chlorochiny lub hydroksychlorochiny oraz lopinawiru z rytonawirem, a u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby dodatkowo remdesiwiru i tocilizumabu (tab. 2).

|  |
| --- |
| **Tabela 2. Leczenie podstawowe (przeciwwirusowe i modulujące) zalecane przez PTEiLChZ w poszczególnych grupach pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2**  |
| **Obraz kliniczny zakażenia SARS-CoV-2** | **Leczenie przeciwwirusowe lub immunomodulujące** |
| postać bezobjawowa lub łagodna: – bez objawów lub łagodne dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel lub duszność), którym mogą czasem towarzyszyć ból głowy, mięśni, nudności, wymioty, biegunka – stabilny stan kliniczny | nie jest zalecane |
| postać stabilna z objawami ze strony układu oddechowego i/lub ogólnoustrojowymi (klasyfikacja MEWS: <3 pkt): – wyczerpanie, astenia, gorączka >38°C i kaszel – kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc – brak klinicznych lub laboratoryjnych cech niewydolności oddechowej – konieczność hospitalizacji ze względu na ryzyko progresji choroby | uwzględniając ograniczoną wiedzę na temat skuteczności i bezpieczeństwa tych leków oraz ich dostępność, można rozważyć: – lopinawir z rytonawirem 400/100 mg *p.o.* co 12 h przez 14 dni plus – chlorochina, zwykle 250 mg *p.o.* (w uzasadnionych przypadkach 500 mg *p.o.*) co 12 h przez 7–10 dni (≤10 dni) albo hydroksychlorochina, dawka nasycająca 400 mg *p.o.* co 12 h, dawka podtrzymująca 200 mg *p.o.* co 12 h przez 10 dni |
| pacjent z niewydolnością oddechową, klinicznie niestabilny (klasyfikacja MEWS: 3–4 pkt) – ostre objawy zajęcia układu oddechowego wymagające ścisłego monitorowania, zwłaszcza między 5. a 7. dniem od wystąpienia pierwszych objawów w celu ewentualnego zapewnienia intensywnej opieki medycznej – kliniczne i/lub laboratoryjne objawy pogorszenia wydolności oddechowej i wymiany gazowej (zaburzenia oddychania, duża częstość oddechów, duszność, SpO2 <90%)  | uwzględniając ograniczoną wiedzę o skuteczności i bezpieczeństwie tych leków oraz ich dostępność, można rozważyć: – remdesiwir 1 × dz. *i.v.*, dawka nasycająca 200 mg, dawka podtrzymująca 100 mg, przez 10 dni albo (gdy remdesiwir nie jest dostępny) lopinawir z rytonawirem 400/100 mg *p.o.* co 12 h przez 28 dni plus – chlorochina, zwykle 250 mg *p.o.* (w uzasadnionych przypadkach 500 mg *p.o.*) co 12 h przez 7–10 dni (≤10 dni) albo hydroksychlorochina, dawka nasycająca 400 mg *p.o.* co 12 h, dawka podtrzymująca 200 mg *p.o.* co 12 h przez 10 dni plus – tocilizumab (u osób ze zwiększonym stężeniem IL-6 w surowicy) 8 mg/kg *i.v.* (maks. 800 mg) w pojedynczej dawce (1-godz. wlew); gdy nie ma poprawy, powtórzyć dawkę po 8–12 h  |
| pacjent w stanie krytycznym (klasyfikacja MEWS: >4 pkt): – zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) – hipotensja i wstrząs – niewydolność wielonarządowa – zaburzenia świadomości  | uwzględniając ograniczoną wiedzę na temat skuteczności i bezpieczeństwa tych leków oraz ich dostępność, można rozważyć: – remdesiwir 1 × dz. *i.v.*, dawka nasycająca 200 mg, dawka podtrzymująca 100 mg, przez 10 dni albo (gdy remdesiwir nie jest dostępny) lopinawir z rytonawirem 400/100 mg *p.o.* co 12 h przez 28 dni plus – chlorochina 500 mg *p.o.* co 12 h przez 7–10 dni albo hydroksychlorochina, dawka nasycająca 400 mg *p.o.* co 12 h, dawka podtrzymująca 200 mg *p.o.* co 12 h przez 10 dni plus – tocilizumab (u osób ze zwiększonym stężeniem IL-6 w surowicy) 8 mg/kg *i.v.* (maks. 800 mg) w pojedynczej dawce (1-godz. wlew); gdy nie ma poprawy, powtórzyć dawkę po 8–12 h  |

Autorzy zaleceń podkreślają, że ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia tymi lekami decyzje o ich zastosowaniu u danego chorego na COVID-19 powinien podejmować indywidualnie lekarz prowadzący

W badaniach in vitro przeprowadzonych w Chinach wykazano, że chlorochina oraz remdesiwir wykazują działanie hamujące replikację SARS-CoV-2 w hodowli komórkowej w stężeniach znacznie mniejszych niż stężenia cytotoksyczne.2 Było to przesłanką dla rozpoczęcia badania klinicznego z chlorochiną u chorych na COVID-19 w ponad 10 szpitalach w Wuhanie i kilku innych miastach Chin. Niestety do tej pory nie opublikowano jego wyników w recenzowanym czasopiśmie medycznym. Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydał pozytywną decyzję w sprawie zmiany treści pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku zawierającego chlorochinę, polegającą na dodaniu nowego wskazania terapeutycznego: „Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2”.4 Według deklaracji producenta chlorochina będzie przekazywana chorym na COVID-19 zgodnie z dyspozycjami Ministra Zdrowia. W dniu 28 marca br. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) opublikowała zezwolenie na użycie w sytuacji wyjątkowej (Emergency Use Authorization – EUA) dotyczące leczenia chlorochiną lub hydroksychlorochiną dorosłych i nastolatków o masie ciała ≥50 kg hospitalizowanych z powodu COVID-19, którzy nie mogą być włączeni do badań klinicznych.5

Aktywność **hydroksychlorochiny** w hamowaniu namnażania wirusa SARS-CoV-2 w hodowli komórkowej oceniono na większą niż w przypadku chlorochiny.6 Dane dotyczące zastosowania hydroksychlorochiny w COVID-19 są jednak skąpe. W badaniu z randomizacją przeprowadzonym w Chinach nie stwierdzono korzystnych efektów klinicznych w grupie 15 dorosłych chorych z zakażeniem SARS-CoV-2 o łagodnym przebiegu. Niedawno opublikowane badanie z Francji, które sugerowało skuteczność hydroksychlorochiny w eliminacji zakażenia SARS-CoV-2, nie spełnia kryteriów wiarygodnej oceny metody leczniczej, a liczne błędy metodologiczne są powodem szerokiej krytyki tej publikacji.7 Do badania zakwalifikowano 42 chorych z potwierdzonym laboratoryjnie (testem RT-PCR) zakażeniem SARS-CoV-2 o różnym obrazie klinicznym (zakażenie bezobjawowe, objawy zapalenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc), głównie dorosłych, wymagających leczenia lub izolacji w szpitalu. Decyzję o rozpoczęciu leczenia hydroksychlorochiną lub **azytromycyną** podejmowali poszczególni lekarze indywidualnie, na podstawie klinicznej oceny pacjentów (można przypuszczać, że kierowano się ciężkością objawów, ale nie określono jednolitych kryteriów). Po 6 dniach leczenia w grupie otrzymujących hydroksychlorochinę w monoterapii (14 pacjentów) odsetek zakażonych zmniejszył się do około 43% i nie stwierdzono wirusa u żadnego chorego w grupie terapii skojarzonej (6 pacjentów), natomiast w grupie kontrolnej (16 pacjentów) zakażenie utrzymywało się u 87,5% badanych. Liczebność grup w tym badaniu była bardzo mała (azytromycynę otrzymało tylko 6 chorych), nie przeprowadzono randomizacji, a o przydziale do poszczególnych grup decydowali arbitralnie lekarze na podstawie niejednolitych, subiektywnych ocen.

Autorzy wykluczyli z ostatecznej analizy 6 pacjentów poddanych leczeniu w grupach eksperymentalnych (23%), którzy nie ukończyli badania – 3 wymagało leczenia na oddziale intensywnej terapii, 1 zmarł, a 2 pacjentów przerwało leczenie przed zakończeniem obserwacji. Autorzy nie ocenili lub nie opisali wystarczająco dokładnie objawów niepożądanych leczenia. W kontekście ewentualnego stosowania hydroksychlorochiny z azytromycyną w rutynowej praktyce należy brać pod uwagę ryzyko wydłużenia odstępu QT, a w efekcie zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. Wszystkie te zastrzeżenia sprawiają, że trudno traktować tę publikację jako wiarygodną podstawę stosowania takiej terapii skojarzonej w codziennej praktyce u chorych na COVID-19, a hipoteza o skuteczności takiego postępowania wymaga dalszej weryfikacji. Do doniesień na temat azytromycyny ustosunkowali się także autorzy zaleceń PTEiLChZ, stwierdzając, że u chorych na COVID-19 „azytromycyna może być rozważana (...) w sytuacjach uzasadnionych towarzyszącymi zakażeniami bakteryjnymi, na ogólnych zasadach dotyczących antybiotykoterapii”. Obecnie w Europie i Stanach Zjednoczonych rozpoczęto kilka badań z randomizacją mających na celu ocenę hydroksychlorochiny w leczeniu oraz profilaktyce przed- i poekspozycyjnej COVID-19, w tym u pracowników medycznych narażonych na zakażenie SARS-CoV-2.

W badaniach in vitro obserwowano aktywność lopinawiru z rytonawirem (leki w postaci preparatu złożonego od lat stosowane w leczeniu zakażenia HIV i zespołu nabytego niedoboru odporności [AIDS]) przeciwko wirusom SARS-CoV i MERS-CoV, ale nie przeprowadzono takich badań w odniesieniu do SARS-CoV-2. W badaniu z randomizacją dotyczącym lopinawiru z rytonawirem w grupie 199 dorosłych hospitalizowanych w Chinach z powodu COVID-19 o ciężkim przebiegu nie wykazano korzyści z leczenia lopinawirem z rytonawirem w porównaniu z opieką standardową (szczegółowe omówienie tego [badania i interpretacja jego wyników](https://www.mp.pl/covid19/covid19-kompendium/231852%2Clopinawir-z-rytonawirem-w-polaczeniu-z-opieka-standardowa-w-porownaniu-z-sama-opieka-standardowa-u-chorych-na-covid-19-o-ciezkim-przebiegu) – przyp. red.).8 Prowadzone są dalsze badania w celu określenia ewentualnej roli tego preparatu w leczeniu chorych na COVID-19.

**Remdesiwir** jest eksperymentalnym lekiem przeciwwirusowym zaliczanym do grupy analogów nukleotydów, stosowanym wcześniej w pojedynczych przypadkach u dorosłych z zakażeniem wirusem ebola. Aktywność remdesiwiru wobec wirusów SARS-CoV oraz MERS-CoV wykazano w badaniach in vitro oraz w modelach zwierzęcych SARS i MERS. W badaniu przeprowadzonym w Chinach wykazano efekt hamujący remdesiwiru względem SARS-CoV-2 w hodowli komórkowej.2 Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa remdesiwiru u dorosłych z COVID-19 są bardzo skąpe. Jak dotąd opublikowano jedynie opis przypadku leczenia remdesiwirem 1 pacjenta z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 w Stanach Zjednoczonych. Lek ten zastosowano w ramach „użycia humanitarnego” (compassionate use)9 u 37-letniego mężczyzny w 7. dniu hospitalizacji ze względu na narastanie objawów zapalenia płuc w przebiegu COVID-19.10 W kolejnych dobach obserwowano szybką poprawę stanu chorego i nie odnotowano objawów niepożądanych. Obecnie w wielu ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i w Europie prowadzi się badania kliniczne remdesiwiru u dorosłych chorych na COVID-19. Lek ten jest także stosowany w ramach „użycia humanitarnego” oraz wczesnego dostępu zapewnionego przez producenta.

**Tocilizumab** jest lekiem biologicznym – rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 przeciwko receptorowi interleukiny 6 (IL-6), bardzo silnie i plejotropowo działającej cytokiny prozapalnej. Przesłanką dla podjęcia prób leczenia tym lekiem chorych na COVID-19 jest hipoteza, że za uszkodzenie płuc w ciężkiej postaci choroby w dużej mierze odpowiada nadmiernie nasilona reakcja zapalna i związana z nią „burza cytokinowa” zapoczątkowana przez zakażenie SARS-CoV-2. Dane na temat efektów stosowania tocilizumabu w COVID-19 pochodzą z nielicznych badań opisowych. Korzystny przebieg choroby u 21 chorych leczonych tocilizumabem zaobserwowali badacze z Chin (praca jeszcze nieopublikowana w ostatecznej formie). Dostępne są opisy pojedynczych przypadków leczenia tocilizumabem chorych na COVID-19 o ciężkim przebiegu z innych krajów. W Chinach zaleca się włączenie tocilizumabu u chorych na COVID-19 o ciężkim przebiegu lub w stanie krytycznym, z rozległymi zmianami w płucach w badaniach radiologicznych oraz zwiększonym stężeniem IL-6 w surowicy. W kraju tym prowadzone jest obecnie wieloośrodkowe badanie z randomizacją z użyciem tego leku, a wyniki mają zostać ogłoszone w maju br.

Spośród leków wymienionych w zaleceniach PTEiLChZ jedynie chlorochina jest zarejestrowana w Polsce do leczenia zakażeń SARS-CoV-2. Od 2 kwietnia br. obowiązuje obwieszczenie Ministra Zdrowia, zgodnie z którym zakazane jest przepisywanie i wydawanie preparatów zawierających chlorochinę lub hydroksychlorochinę w aptece ogólnodostępnej lub punkcie aptecznym we wskazaniach „COVID-19 albo leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta takich jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2”. Chorych na COVID-19 będzie można leczyć tymi lekami wyłącznie w szpitalach do tego przeznaczonych lub pod nadzorem tych szpitali (w przypadku chorych pozostających w miejscach izolacji, w tym izolacji domowej).12 Stosowanie lopinawiru z rytonawirem, hydroksychlorochiny, remdesiwiru i tocilizumabu jest możliwe jedynie w warunkach eksperymentu medycznego po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej, ponieważ w charakterystyce produktu leczniczego tych leków wśród wskazań nie ma COVID-19 ani zakaz˙enia SARS-CoV-2. PTEiLChZ zwraca także uwagę na konieczność uwzględnienia potencjalnych interakcji stosowanych leków zgodnie z informacjami na stronie <http://www.covid19-druginteractions.org>.

Zgodnie z zaleceniami PTEiLChZ dopuszczalne jest stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym i sprawdzonym profilu bezpieczeństwa (badanie kliniczne przynajmniej II fazy lub eksperyment medyczny z lekiem stosowanym w innym wskazaniu). Nie zaleca się natomiast stosowania leków, o których rzekomej skuteczności wnioskuje się na podstawie opisów przypadków. U chorych z łagodnym przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2 zaleca się wyłącznie leczenie objawowe.
WHO zaleca, aby dokumentować w standaryzowany sposób wszystkie dane kliniczne dotyczące pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, a leki przeciwwirusowe lub immunomodulujące stosować wyłącznie w ramach badań klinicznych z randomizacją po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej lub, jeśli nie jest to możliwe, stosować protokół Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions Framework (MEURI).13

[Piśmiennictwo:](https://clinicaltrials.gov%20oraz%20%3Ca%20class=bez%20target=blank%20href=" \t "blank)

[<="" p=""> 1. Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J. i wsp.: Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (wersja z 27.03.2020); http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2020/03/ Rekomendacje-PTEiLChZ-24-03-2020.pdf (dostęp: 1.04.2020)
2. Wang M., Cao R., Zhang L. i wsp.: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res., 2020; 30: 269–271
3. Chen J., Liu D., Li L. i wsp.: A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J. Zhejiang Univ. 2020; Mar; doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
4. Charakterystyka produktu leczniczego Arechin tabl. 250 mg https://pub.rejestrymedyczne. csioz.gov.pl/(X(1)S(cxxurnaz1iij0tiff2pbdgwr))/ProduktSzczegoly.aspx?id=735&AspxAutoDetectCookieSupport= 1%5c (dostęp: 2.04.2020)
5. US Food and Drug Administration: Letter of authorization: emergency use authorization for use of chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of 2019 Coronavirus disease. 28.03.2020. https:// www.fda.gov/media/136534/download (dostęp: 2.04.2020)
6. Yao X., Ye F., Zhang M. i wsp.: In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin. Infect. Dis., 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa237
7. Gautret Ph., Lagier J.Ch., Parola Ph. i wsp.: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label, non-randomized clinical trial. Internat. J. Antimicrob. Agents, 2020; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105 949
8. Cao B., Wang Y., Wen D. i wsp.: A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N. Engl. J. Med., 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2 001 282
9. Kalil A.C.: Treating COVID-19 – off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. JAMA, 2020; doi: 10.1001/jama.2020.4742
10. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S.: First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N. Engl. J. Med., 2020; 382: 929–936
11. National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7, 03.03.2020). http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol\_V7.pdf (dostęp: 2.04.2020)
12. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie dostępności do produktów leczniczych Arechin i Plaquenil z dnia 01.04.2020. https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-dostepnosci-do-produktow-leczniczych-arechin-i-plaquenil? fbclid=IwAR0o56RWE4MJcgnSezg4VCjw6f0fk1DtSuORnhXIk26mTX2LEWzEB2WPCD8
13. WHO Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected Interim guidance (13.03.2020). https://www.who.int/publications-detail/ clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)- infection-is-suspected (dostęp: 2.04.2020)](%3C%3D%22%22%20p%3D%22%22%3E%201.%20Flisiak%20R.%2C%20Horban%20A.%2C%20Jaroszewicz%20J.%20i%C2%A0wsp.%3A%20Zalecenia%20post%C4%99powania%20w%C2%A0zaka%C5%BCeniach%20SARS-CoV-2%20Polskiego%20Towarzystwa%20Epidemiolog%C3%B3w%20i%C2%A0Lekarzy%20Chor%C3%B3b%20Zaka%C5%BAnych%20%28wersja%20z%C2%A027.03.2020%29%3B%20http%3A//www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2020/03/%20Rekomendacje-PTEiLChZ-24-03-2020.pdf%20%28dost%C4%99p%3A%201.04.2020%29%202.%20Wang%20M.%2C%20Cao%20R.%2C%20Zhang%20L.%20i%C2%A0wsp.%3A%20Remdesivir%20and%20chloroquine%20effectively%20inhibit%20the%20recently%20emerged%20novel%20coronavirus%20%282019-nCoV%29%20in%20vitro.%20Cell%20Res.%2C%202020%3B%2030%3A%20269%E2%80%93271%203.%20Chen%20J.%2C%20Liu%20D.%2C%20Li%20L.%20i%C2%A0wsp.%3A%20A%C2%A0pilot%20study%20of%20hydroxychloroquine%20in%20treatment%20of%20patients%20with%20common%20coronavirus%20disease-19%20%28COVID-19%29.%20J.%20Zhejiang%20Univ.%202020%3B%20Mar%3B%20doi%3A%2010.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03%204.%20Charakterystyka%20produktu%20leczniczego%20Arechin%20tabl.%20250%20mg%20https%3A//pub.rejestrymedyczne.%20csioz.gov.pl/%28X%281%29S%28cxxurnaz1iij0tiff2pbdgwr%29%29/ProduktSzczegoly.aspx?id=735&AspxAutoDetectCookieSupport=%201%5c%20(dostęp:%202.04.2020)%205.%20US%20Food%20and%20Drug%20Administration:%20Letter%20of%20authorization:%20emergency%20use%20authorization%20for%20use%20of%20chloroquine%20phosphate%20or%20hydroxychloroquine%20sulfate%20supplied%20from%20the%20strategic%20national%20stockpile%20for%20treatment%20of%202019%20Coronavirus%20disease.%2028.03.2020.%20https://%20www.fda.gov/media/136534/download%20(dostęp:%202.04.2020)%206.%20Yao%20X.,%20Ye%20F.,%20Zhang%20M.%20i wsp.:%20In%20vitro%20antiviral%20activity%20and%20projection%20of%20optimized%20dosing%20design%20of%20hydroxychloroquine%20for%20the%20treatment%20of%20severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20coronavirus%202 (SARS-CoV-2).%20Clin.%20Infect.%20Dis.,%202020;%20doi:%2010.1093/cid/ciaa237%207.%20Gautret%20Ph.,%20Lagier%20J.Ch.,%20Parola%20Ph.%20i wsp.:%20Hydroxychloroquine%20and%20azithromycin%20as%20a treatment%20of%20COVID-19:%20results%20of%20an%20open-label,%20non-randomized%20clinical%20trial.%20Internat.%20J.%20Antimicrob.%20Agents,%202020;%20doi:%2010.1016/j.ijantimicag.2020.105%20949%208.%20Cao%20B.,%20Wang%20Y.,%20Wen%20D.%20i wsp.:%20A trial%20of%20lopinavir–ritonavir%20in%20adults%20hospitalized%20with%20severe%20Covid-19.%20N.%20Engl.%20J.%20Med.,%202020;%20doi:%2010.1056/NEJMoa2%20001%20282%209.%20Kalil%20A.C.:%20Treating%20COVID-19%20–%20off-label%20drug%20use,%20compassionate%20use,%20and%20randomized%20clinical%20trials%20during%20pandemics.%20JAMA,%202020;%20doi:%2010.1001/jama.2020.4742%2010.%20Hols)