

ARTICOL DE SINTEZĂ

## Tratamentele medicamentoase, utilizate în cadrul terapiei intensive a pacienților cu SARS-CoV-2: revistă critică de literatură

Adrian Belii<sup>1,2†</sup>, Veaceslav Crivorucica<sup>2†</sup>,  
Ghenadie Severin<sup>1,3†</sup>, Stanislav Manastarschi<sup>1,3†</sup>,  
Victor Iapăscurtă<sup>1†</sup>, Elvira Fortuna<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Departamentul de anestezie și terapie intensivă, Institutul de Medicină Urgență, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Secția de anestezie și terapie intensivă, Spitalul Clinic Municipal nr. 1, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 11.05.2020

Data acceptării spre publicare: 15.05.2020

### Autor corespondent:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: adrian.belii@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Drug therapy used in intensive care, for patients with SARS-CoV-2: critical review of the literature

Adrian Belii<sup>1,2†</sup>, Veaceslav Crivorucica<sup>2†</sup>,  
Ghenadie Severin<sup>1,3†</sup>, Stanislav Manastarschi<sup>1,3†</sup>,  
Victor Iapăscurtă<sup>1†</sup>, Elvira Fortuna<sup>4†</sup>

<sup>1</sup>Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Department of anesthesia and intensive care, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Anesthesia and intensive care unit, Municipal Clinical Hospital no. 1, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>4</sup>Department of plastic, aesthetic surgery and reconstructive microsurgery, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 11.05.2020

Accepted for publication on: 15.05.2020

### Corresponding author:

Adrian Belii, PhD, univ. prof.

Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: adrian.belii@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Tratamentele medicamentoase, prescrise pacientului critic cu COVID-19, ținesc numeroase obiective terapeutice. Majoritatea absolută sunt utilizate în cadrul tratamentelor experimentale. Datele publicate actualizează frecvent cunoștințele deținute, prezentând, deseori, rezultate contradictorii.

### Ipoteza de cercetare

Sistematizarea și analiza critică a datelor publicate referitoare la tratamentele medicamentoase utilizate la pacientul critic, infectat cu virusul SARS-CoV-2.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Majoritatea absolută a tratamentelor medicamentoase, administrate pacienților critici COVID-19, nu au modificat rata mortalității, durata de ventilare pulmonară artificială sau durata contagiozității. Tratamentele suportive, aplicate în diverse modalități (oxigenoterapia, suportul ventilator noninvasiv, ventilarea pulmonară artificială) rămân a fi indispensabile.

### What it is not known yet, about the topic

Drug therapy, prescribed to the critical patient with COVID-19, target numerous therapeutic goals. The vast majority are used in experimental treatments. Published data frequently updates the knowledge held, often presenting contradictory results.

### Research hypothesis

Systematization and critical analysis of published data on drug therapy for the critical patients infected with the SARS-CoV-2 virus.

### Article's added novelty on this scientific topic

The absolute majority of drug therapy, administered to critical patients with COVID-19 did not modified the mortality rate, duration of artificial pulmonary ventilation or duration of contagion. Supportive treatments, applied in various ways (oxygen therapy, non-invasive ventilatory support, artificial lung ventilation) remains to be indispensable.

## Rezumat

**Introducere.** Răspândirea rapidă și necontrolabilă globală a infecției cu virusul SARS-CoV-2, precum și numărul imens de decese provocate de maladia COVID-19, a impus căutarea grabnică a unor remedii medicamentoase eficiente din diverse clase și cu mecanisme variate de acțiune. Numărul de publicații, în majoritate elaborate în grabă și bazate pe un număr restrâns de cazuri înrolate, cu o metodologie de cercetare precară, a cunoscut o creștere exponențială. De fapt, tratamentele actuale (remediile antivirale, antiinflamatorii, anticitokine etc.) au fost recomandate fie empiric, fie în baza rezultatelor obținute *in vivo*, fie după publicarea primelor articole, care au raportat rezultate pozitive. Odată cu acumularea materialului factologic, publicațiile mai recente, care abordează tratamentele existente, prescrise pacienților cu COVID-19, demonstrează că acestea nu au influențat în sens pozitiv, practic, niciun parametru clinic relevant. O revistă critică a literaturii devine, astfel, indispensabilă, pentru reevaluarea recomandărilor clinice și, eventual, schimbarea practicii clinice, referitoare la conduita pacientului infectat cu virusul SARS-CoV-2 sau care face maladia COVID-19 în sensul întregului ei spectru de simptome și gravitate.

**Material și metode.** Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed*, aplicând cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „antiviral therapy”, „cytokinic storm”, „antiinflammatory drugs”, „hydroxychloroquine”, „corticoids”, „critical care”, „outcomes”, „Marik protocol”, care au fost combinate între ele. Au fost selectate publicațiile de limbă engleză, *in extenso*, publicate în reviste recunoscute în perioada martie-mai 2020. Prioritate în analiză s-a dat articolelor de sinteză critică de literatură, studiilor randomizate, celor cu eșantioane mari de pacienți. Bibliografia finală a inclus 47 de referințe.

**Rezultate.** În lupta cu COVID-19, au fost testate zeci de remedii medicamentoase, în majoritate covârșitoare – cu titlu experimental, care s-au focalizat pe următoarele mecanisme: multiplicarea virală, furtuna citokinică, cascada tromboinflamatorie, stresul oxidativ, semnalizarea celulară, leziunea secundară de organ. Comparativ cu primele publicații, cele mai recente demonstrează o lipsă de eficiență clinică a medicamentelor testate. Numeroase alte substanțe se află în fază de testare experimentală.

**Concluzii.** Deocamdată, niciunul dintre medicamentele existente pe piață, indiferent din clasa din care fac parte sau de mecanismul lor de acțiune, nu are o eficiență reală contra virusului SARS-CoV-2 sau a maladii COVID-19. Tratamentele suportive (oxigenoterapia, modalitățile de suport respirator și de ventilare pulmonară artificială, poziționarea pe burtă), rămân a fi remedii indispensabile de tratament. Investiția în cercetare și în elaborarea noilor medicamente devine provocarea cea mai mare a viitorului imediat.

**Cuvinte cheie:** tratamente medicamentoase, SARS-CoV-2, COVID-19, pacient critic.

## Abstract

**Introduction.** The rapid and uncontrollable global spread of SARS-CoV-2 virus infection, as well as the huge number of deaths caused by COVID-19 disease, has necessitated the rapid search for effective drug remedies in various classes and with various mechanisms of action. The number of publications, mostly hastily written and based on a small number of enrolled cases, with a poor research methodology, has grown exponentially. In fact, current treatments (antiviral, anti-inflammatory, anti-cytokine etc.) have been recommended either empirically, or based on *in vivo* results, or after the publication of the first articles, which reported positive results. With the accumulation of factual material, more recent publications, addressing existing treatments, prescribed to patients with COVID-19, demonstrates that they have not positively influenced any clinically relevant parameter. A critical review of the literature thus becomes indispensable for re-evaluating clinical recommendations and possibly changing clinical practice regarding the behaviour of a patient infected with the SARS-CoV-2 virus or who has COVID-19 disease in the sense of its full range of symptoms and gravity.

**Material and methods.** Narrative literature review type of study. Bibliographic search of the *PubMed* database, applying the keywords: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „antiviral therapy”, „cytokinic storm”, „antiinflammatory drugs”, „hydroxychloroquine”, „corticoids”, „critical care”, „outcomes”, „Marik protocol”, which were combined with each other. It was selected english-language publications, *in extenso*, published in recognized journals between March and May 2020. Priority in the analysis was given to articles of critical synthesis of literature, randomized studies, those with large samples of patients. The final bibliography included 47 references.

**Results.** In the fight against COVID-19, were tested dozens of drug remedies, mostly overwhelming – with an experimental basis, which focused on the following mechanisms: viral multiplication, cytokine storm, thromboinflammatory cascade, oxidative stress, cell signaling, secondary lesion body. Compared to the first publications, the most recent ones demonstrates a lack of clinical efficacy of the tested drugs. Many other substances are in the experimental testing phase.

**Conclusions.** For the moment, none of the existing drugs on the world market, regardless of the class it belong to, or their mechanism of action, there is no real efficacy against the SARS-CoV-2 virus or a COVID-19 disease. Supportive treatments (oxygen therapy, different modalities of respiratory support and artificial pulmonary ventilation, prone position), remains to be an indispensable treatment remedy. Investigation into research and the development of new drugs becomes the biggest challenge of the immediate future.

**Key words:** drug therapy, SARS-CoV-2, COVID-19, critical patient.

## Introducere

Odată cu răspândirea rapidă a infecției cu noul beta-coronavirus (SARS-CoV-2), specialiștii în terapie intensivă s-au confruntat cu creșterea marcată a numărului de cazuri de insuficiență respiratorie acută, secundară maladiei COVID-19. Rata de mortalitate raportată atinge cote de 40-85% în rândul pacienților critici, ventilați pulmonar artificial, în funcție de comorbidități (în special, diabet zaharat, obezitate, hipertensiune arterială, insuficiență renală cronică) [1]. Această rată de mortalitate este mult superioară altor cauze de detresă respiratorie cunoscute. Pe lângă monitorizarea funcțiilor vitale, tratamentul suportiv, oxigenoterapie, suport ventilator (non-invaziv și invaziv) și circulator, sunt utilizați numeroși agenți farmacologici, în care s-a investit speranța unei diminuări a ratei mortalității.

Din decembrie 2019 și până în luna mai 2020, au fost documentate mai mult de 200 de mutații ale coronavirusului de tip nou și au fost descrise numeroase mecanisme patofizologice noi, fapt care necesită o reevaluare sistematică, dar și o actualizare frecventă a informației referitoare la eficiența reală a tratamentelor medicamentoase.

În general, agenții farmacologici în cazul COVID-19 sunt utilizați pentru următoarele scopuri: (1) reducerea ratei de mortalitate; (2) diminuarea duratei de ventilare pulmonară artificială; (3) evitarea progresării insuficienței respiratorii spre necesitatea de intubare și ventilare pulmonară artificială; (4) evitarea complicațiilor trombotice, induse de disfuncția endotelială și tromboinflamarea microvasculară; (5) diminuarea leziunilor secundare, induse de furtuna citokinică și stresul oxidativ; (6) alte ținte terapeutice, de importanță secundară. În COVID-19, majoritatea medicamentelor sunt utilizate off-label, de cele mai multe ori în cadrul protocoalelor experimentale (încercări clinice).

## Material și metode

Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed*, aplicând cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „antiviral therapy”, „cytokinetic storm”, „antiinflammatory drugs”, „hydroxychloroquine”, „corticoids”, „critical care”, „outcomes”, „Marik protocol”, care au fost combinate între ele. Suplimentar, a fost utilizat și motorul de căutare, special elaborat de Dr. Victor Iapăscurtă pentru facilitarea identificării surselor bibliografice referitoare la SARS-CoV-2 // COVID-19 (<https://ciapascurta.shinyapps.io/LitSerchAnesthCovid/>). Au fost selectate publicațiile de limbă engleză, *in extenso*, care au abordat, de preferință, subiecți umani și publicate în reviste recunoscute în perioada martie-mai 2020. Prioritate în analiză s-a dat articolelor de sinteză critică de literatură, studiilor randomizate, celor cu eșantioane mari de pacienți. Bibliografia finală a inclus 47 de referințe.

## Rezultate

### ▪ Lopinavir/Ritonavir (Kaletra, Aluvia)

Lopinavirul, un inhibitor de protează de generația a doua, eficient în tratamentul infecției HIV și SARS-CoV, combinat cu ritonavir pentru a-i crește timpul de înjumătățire plasmatică

## Introduction

With the rapid spread of the new beta-coronavirus infection (SARS-CoV-2), intensive care specialists have experienced a marked increase in the number of cases of acute respiratory failure, secondary to COVID-19 disease. The reported mortality rate reaches 40-85% among critical patients with artificial lung ventilation, depending on comorbidities (especially diabetes, obesity, hypertension, chronic renal failure) [1]. This mortality rate is much higher than other known causes of respiratory distress. In addition to monitoring vital functions, supportive treatment, oxygen therapy, ventilatory support (noninvasive and invasive) and circulatory support, are used many pharmacological agents, in which has been invested the hope of decreasing mortality rate.

From December 2019 to May 2020, were documented more than 200 mutations of the new type of coronavirus and numerous new pathophysiological mechanisms have been described, which requires a systematic reassessment, but also a frequently update information on real efficacy of drug therapy.

Generally, pharmacological agents in the case of COVID-19 are used for the following purposes: (1) reduction of the mortality rate; (2) reduction of the duration of artificial pulmonary ventilation; (3) avoiding the progression of respiratory failure towards the need for intubation and artificial pulmonary ventilation; (4) avoidance of thrombotic complications, induced by endothelial dysfunction and microvascular thromboinflammation; (5) reduction of secondary lesions, induced by cytokine storm and oxidative stress; (6) other therapeutic targets of secondary importance. In COVID-19, most drugs are used off-label, most often in experimental protocols (clinical trials).

## Material and methods

Narrative literature review type of study. Bibliographic search of the *PubMed* database, applying the keywords: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „antiviral therapy”, „cytokinetic storm”, „anti-inflammatory drugs”, „hydroxychloroquine”, „corticoids”, „critical care”, „outcomes”, „Marik protocol”, which were combined with each other. In addition, was used the search engine, specially developed by Dr. Victor Iapăscurtă to facilitate the identification of bibliographic sources related to SARS-CoV-2 // COVID-19 (<https://ciapascurta.shinyapps.io/LitSerchAnesthCovid/>). Were selected the english-language publications, *in extenso*, which preferably addressed human subjects and published in recognized journals between March and May 2020. Priority in the analysis was given to articles of critical synthesis of literature, randomized studies, those with large samples of patients. The final bibliography included 47 references.

## Results

### ▪ Lopinavir/Ritonavir (Kaletra, Aluvia)

Lopinavir, a second-generation protease inhibitor, that is effective in treating HIV and SARS-CoV infection, in combination with ritonavir to increase its plasma half-life (LPV/r), has been recommended for the treatment of COVID-19 [2].

(LPV/r), a fost recomandat pentru tratamentul COVID-19 [2]. Cu toate că primele publicații au prezentat rezultate pozitive, datele mai recente nu le confirmă [3]. Astfel, un studiu randomizat, care a inclus 199 de pacienți cu forma severă COVID-19, care au primit LPV/r (400/100 mg × 2 ori pe zi – 14 zile) nu a prezentat vreo diferență în ameliorarea stării pacientului. O oarecare ameliorare a fost observată la un subgrup de pacienți, care au avut o vechime a infectării sub 12 zile [4]. În schimb, efectele adverse produse de combinația lopinavir/ritonavir (anorexie, greață, pirozis, diaree, dureri abdominale, erupții cutanate, hepatocitoliză, pancreatită acută), precum și interacțiunile medicamentoase, mediate de inhibiția CYP3A4, pun la îndoială utilitatea acestui medicament [3].

#### ▪ **Remdesivir**

Remdesivirul este un analog nucleozidic, cu structură similară tenofovirului, eficient *in vitro* contra la numeroase specii de ARN-virusuri, inclusiv Ebola, HIV, HVB, virusul Marburg, Nipah, Hendra, *Paramixoviridae*, *Pneumoviridae*, precum și SARS-CoV și MERS-CoV. Interferează cu ATP-ul în procesul de transcripție, blocând ARN polimeraza ARN dependentă. Culturile celulare, infectate cu coronavirus în prezența remdesivirului au indus mutații care permitea replicarea virală în continuare [8]. Tratamentul cu remdesivir al maladiilor virale nu a înregistrat efecte adverse [6, 7]. Primul studiu observațional despre utilizarea remdesivirului în COVID-19 fost comunicat pe 10 aprilie 2020, unde s-a raportat o reducere a dependenței de oxigen după 10 zile de tratament la 68% din pacienți. Totuși, reducerea dependenței de oxigen după 10 zile se observă și fără niciun tratament antiviral, la pacienții necritici. Alte câteva trialuri sunt în derulare, fără rezultate publicate, deocamdată [8].

#### ▪ **Faviripavir**

Faviripavirul este, de asemenea, un analog nucleozidic, utilizat în tratamentul infecțiilor cu Ebola, arena-, bunya-, lavi- și filovirusuri, care cauzează febre hemoragice, unde a demonstrat o oarecare reducere a ratei de mortalitate. Din acest motiv, este privit drept candidat împotriva SARS-CoV-2. Deocamdată, însă, nu există niciun rezultat publicat. Șase trialuri în fază de execuție, toate – în China [9].

#### ▪ **Umifenovir (Arbidol)**

Eficient împotriva virusului gripal, umifenovirul a demonstrat și o eficiență *in vitro* contra virusului SARS-CoV-2 [10]. Un singur studiu clinic publicat, a fost efectuat pe 120 de pacienți și a comparat eficiența arbidolului față de faviripavir. În rezultat, o ameliorare a stării după 7 zile de tratament au prezentat 55,86% dintre pacienții tratați cu arbidol, față de 71,43%, tratați cu faviripavir, primul prezentând, deci, rezultate inferioare. Actualmente, 3 trialuri de fază IV cu arbidol sunt în derulare, toate – în China [11].

#### ▪ **Darunavir**

Darunavirul este un antiviral eficient contra virusul HIV-1, cu activitate anti-SARS-CoV-2 *in vitro*. Compania care l-a inventat (Janssen) îi rezervă rolul de booster, similar ritonavirului [12]. Singurul studiu clinic, efectuat în Centrul Clinic de Sănătate Publică (SPHCC) din Shanghai pe 30 de pacienți, nu a identificat nicio eficiență a darunavirului contra coronavirusului de tip nou [13].

Although the first publications showed positive results, more recent data do not confirm that [3]. Thus, a randomized study, which included 199 patients with severe COVID-19, who received LPV/r (400/100 mg × 2 times daily – 14 days) did not show any difference in improving the patient's condition. Some improvement was observed in a subgroup of patients, who had an infection of less than 12 days [4]. In contrast, the adverse effects of the lopinavir/ritonavir combination (anorexia, nausea, pyrosis, diarrhea, abdominal pain, rash, hepatocytolysis, acute pancreatitis) and drug interactions mediated by CYP3A4 inhibition, call into question the usefulness of this drug [3].

#### ▪ **Remdesivir**

Remdesivir is a nucleoside analogue with a tenofovir-like structure, that is effective *in vitro* against many species of RNA viruses, including Ebola, HIV, HBV, Marburg virus, Nipah, Hendra, *Paramixoviridae*, *Pneumoviridae*, as well as SARS-CoV and MERS-CoV. It interferes with ATP in the transcription process, blocking RNA-dependent RNA polymerase. Cell cultures infected with coronavirus in the presence of remdesivir induced mutations that allowed further viral replication [8]. Remdesivir treatment of viral diseases did not show adverse effects [6, 7]. The first observational study on the use of remdesivir in COVID-19, was reported on April 10, 2020, where a reduction in oxygen dependence after 10 days of treatment was reported in 68% of patients. However, the reduction of oxygen dependence after 10 days is observed without any antiviral treatment in non-critical patients. Several other trials are ongoing, with no published results yet [8].

#### ▪ **Faviripavir**

Faviripavir is also a nucleoside analogue used in the treatment of infections with Ebola, arena-, bunya-, lavi- and filoviruses, which cause haemorrhagic fevers, where it has been shown to reduce the mortality rate. For this reason, it is seen as a candidate against SARS-CoV-2. So far, however, there are no published results. Six trials in execution, all – in China [9].

#### ▪ **Umifenovir (Arbidol)**

Effective against influenza virus, umifenovir has also been shown to be effective *in vitro* against SARS-CoV-2 virus [10]. A single published clinical study, was performed on 120 patients and was compared efficacy of arbidol to faviripavir. Regarding the result, the improvement of a condition after 7 days of treatment, presented 55,86% of the arbidol treated patients, a rate of 71.43%, treated with faviripavir, thus, the first presenting inferior results. Currently, 3 trials of IV phase with arbidol are underway, all – in China [11].

#### ▪ **Darunavir**

Darunavir is an effective antiviral against HIV-1 virus, with anti-SARS-CoV-2 activity *in vitro*. The company that invented it (Janssen) reserves the role of booster, similar to ritonavir [12]. The only clinical study, conducted in the Clinical Center of Public Health (SPHCC) in Shanghai on 30 patients, did not identify any efficacy of darunavir against new-type coronavirus [13].

### ▪ Hidroxicloroquina (Plaquenil)

Se presupune că hidroxicloroquina (un preparat antimalaric) poate reduce transmiterea virală prin alcalinizarea fagolizozomului intracelular, fapt ce previne fuziunea virionului și răspândirea lui [14]. Rezultatele preliminare ale testării clinice au asociat utilizarea de hidroxicloroquină cu reducerea febrei, ameliorarea tabloului imagistic pulmonar, încetinirea progresării maladiei [15, 16]. Studiile franceze arată la o acțiune antivirală sinergică a combinației dintre hidroxicloroquină și azitromicină [17, 18]. În baza acestor studii și a altor comunicări similare, prescrierea de hidroxicloroquină la pacienții cu COVID-19 a cunoscut o largă răspândire. Totuși, ghidurile prestigioasei platforme internaționale *Surviving Sepsis Campaign* referitoare la tratamentul pacienților critici COVID-19 nu o menționează în lista tratamentelor de rutină [19]. O explicație ar fi că testele clinice efectuate nu au inclus și contingentul de pacienți critici, la care se administrează multe alte medicamente (interacțiuni!) și care prezintă disfuncții / leziuni de organ (risc sporit de toxicitate, efecte adverse severe). Apoi, datele publicate despre eficiența hidroxicloroquinei nu par convingătoare: studiul lui Gautret Ph. *et al.* (2020) s-a bazat pe o cohortă de doar 20 de pacienți (dintre care 6 au primit în asociere azitromicină), cu o durată de observare de 6 zile și alți numeroși factori de bias [17]. Celălalt studiu francez nu a avut lot de control [18]. Studiul lui Guan W. (2020) a avut o descriere foarte sumară a criteriilor de includere și exclude, iar rezultatele tratamentului cu hidroxicloroquină au fost similare cu cele obținute la pacienții netratați [20]. Studiul lui Chen J. (2020) nu a găsit diferențe în încărcătura virală (PCR, frotiu nazofaringeal) la ziua a 7-ea în rândul pacienților tratați cu hidroxicloroquină [4]. După finalizarea tratamentului cu hidroxicloroquină, persistența virusului SARS-CoV-2 în frotiu nazofaringian a fost raportat la 8 din 10 pacienți [21].

Alt aspect ce trebuie de luat în considerație în balanța risc/beneficiu (NNT/NNH) sunt efectele adverse ale hidroxicloroquinei. Utilizarea la scară largă a hidroxicloroquinei a fost intens promovată, uneori politizată, ca fiind un medicament eficient datorită efectului potențial antiinflamator și antiviral. Totuși, hidroxicloroquina are un efect proaritmie puternic prin creșterea intervalului QT [22]. Efectul aritmogen este puternic amplificat la interacțiunea cu alte medicamente cu efect similar [23]. Există numeroase opinii referitoare la doza optimă de hidroxicloroquină, precum și la mărimea intervalului QT, care impune stoparea tratamentului. În cazul maladiei COVID-19, creșterea intervalului QT este, oarecum, „tolerată” la pacienții gravi, însă riscul este amplificat de hipoxemie, comorbiditatea cardiovasculară, diabet, tulburări electrolitice [24, 25]. Creșterea intervalului QT peste 500 de ms sau cu mai mult de 60 ms a fost observată la 93% dintre pacienții tratați cu hidroxicloroquină (singură sau în combinație cu azitromicina) [25, 26]. Actualmente (accesat: 12.04.2020), pe site-ul [www.trials.gov](http://www.trials.gov) sunt înregistrate 63 de trialuri care abordează hidroxicloroquina sub diferite aspecte; niciunul dintre ele, deocamdată, nu este finalizat. Alte 26 de studii similare sunt înregistrate pe portalurile de cercetare din China, toate – în fază de realizare. Preliminar, hidroxicloroquina nu a demonstrat un efect preventiv sau curativ cuantificabil.

### ▪ Hidroxicloroquina (Plaquenil)

It is assumed that hydroxychloroquine (an antimalarial drug) can reduce viral transmission by alkalinizing the intracellular phagolysosome, which prevents virion fusion and spread [14]. Preliminary results of clinical testing have associated the use of hydroxychloroquine with fever reduction, improved pulmonary imaging, slowing disease progression [15, 16]. French studies show a synergistic antiviral action of the combination of hydroxychloroquine and azithromycin [17, 18]. Based on these studies and other similar communications, the prescription of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 has become widespread. However, the guidelines of the prestigious international platform *Surviving Sepsis Campaign* on the treatment of critical patients COVID-19 do not mention it in the list of routine treatments [19]. One explanation would be, that performed clinical tests did not include the contingent of critical patients, who are given many other drugs (interactions!) and who have organ dysfunctions / injuries (increased risk of toxicity, severe adverse effects. Also, the published data on the efficacy of hydroxychloroquine do not seem convincing: the study of Gautret Ph. *et al.* (2020) was based on a cohort of only 20 patients (6 of whom received azithromycin in combination), with a duration of observation of 6 days and many other bias factors [17]. The other french study did not have a control group [18]. Guan W.'s (2020) study had a very brief description of the inclusion and exclusion criteria, and the results of hydroxychloroquine treatment were similar to those obtained in untreated patients [20]. Chen J.'s (2020) study found no differences in viral load (PCR, nasopharyngeal swab) at day 7 among patients treated with hydroxychloroquine [4]. After completion of hydroxychloroquine treatment, the persistence of SARS-CoV-2 virus in the nasopharyngeal swab was reported in 8 out of 10 patients [21]. Another aspect to consider in the risk/benefit balance (NNT/NNH) is the adverse effects of hydroxychloroquine. The widespread use of hydroxychloroquine has been intensely promoted, sometimes politicized, as an effective drug due to its potential anti-inflammatory and antiviral effect. However, hydroxychloroquine has a strong proarrhythmic effect by increasing the QT interval [22]. The arrhythmogenic effect is strongly amplified when interacting with other drugs with a similar effect [23]. There are many opinions about the optimal dose of hydroxychloroquine, as well as the size of the QT interval, which requires stopping treatment. In the case of COVID-19 disease, the increase of the QT interval is somewhat “tolerated” in severe patients, but the risk is amplified by hypoxemia, cardiovascular comorbidity, diabetes, electrolyte disorders [24, 25]. Increased QT interval above 500 ms or more than 60 ms was observed in 93% of patients treated with hydroxychloroquine (alone or in combination with azithromycin) [25, 26]. Currently (accessed: 12.04.2020), on the website [www.trials.gov](http://www.trials.gov) there are 63 trials that address hydroxychloroquine in various aspects; none of them, have been completed yet. Another 26 similar studies are registered on research portals from China, all – in progress. Preliminarily, hydroxychloroquine did not demonstrate a quantifiable preventive or curative effect.

#### ▪ **Tocilizumab (Actemra)**

Furtuna citokinică în COVID-19 prezintă nivele plasmatiche înalte de IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 și TNF, toate fiind proinflamatorii. Tocilizumabul este un anticorp monoclonal umanizat contra receptorului IL-6. Utilizat epizodic în China, Italia, Republica Moldova (Institutul de Medicină Urgentă, IMU). Câteva cazuri clinice descrise în literatură au relatat despre o formă ușoară a COVID-19 la pacienții cu comorbidități severe, tratați cronic cu tocilizumab. Primul rezultat al unui studiu observațional a fost publicat pe 6 aprilie 2020 (15 pacienți înrolați), însă rezultatele au fost negative [27]. Două studii clinice randomizate, începute în SUA, 2 – în China și unul în Italia vor prezenta primele concluzii, estimativ în septembrie 2020 [28, 29].

#### ▪ **Sarilumab (Kevzara)**

Sarilumabul, ca și Tocilizumabul, este un antagonist al receptorului IL-6. Un studiu de fază II/III, început la 16 martie 2020 de către companiile *Regeneron Pharmaceuticals* și *Sanofi*, care are obiectivul înrolării a 400 de pacienți, va estima efectele antiinflamatorii și clinice ale sarilumabului [30].

#### ▪ **Azitromicina**

În contextul tratamentului COVID-19, azitromicina este privită ca un preparat complementar cu acțiune antivirală și nu ca antibiotic, fiind pe locul doi după frecvența recomandării în protocoalele de tratament a 30 de țări chestionate, fiind prescris și în Republica Moldova [31]. Acțiunea antivirală poate fi observată *in vitro* doar în prezența antiviralelor sau a hidroxichloroquinei (efect sinergic). Prolungirea intervalului QT, toxicitatea hepatică și renală, în special la administrarea concomitentă cu antivirale și hidroxichloroquină impune o precauție sporită [33, 33]. O analiză sistematizată de literatură, efectuată de Gbinigie K. și Frie K. (12 mai, 2020) nu a identificat decât 3 comunicări științifice din 230, care au prezentat o metodologie de cercetare și raportare adecvată despre utilitatea azitromicinei în tratamentul COVID-19. Concluzia: nu există argumente pentru tratarea COVID-19 cu azitromicină, decât în cadrul unui trial clinic [34].

#### ▪ **Antiinflamatoarele nonsteroidice**

Agenția Federală Belgiană pentru Medicamente și Produse ale Sănătății pe data de 16 martie 2020 a emis un comunicat, unde menționează că utilizarea de AINS și corticosteroizi poate conduce spre complicații serioase. În mod similar, Autoritățile Franceze atenționează despre pericolul utilizării ibuprofenului la pacienții COVID-19. Totuși, aceste atenționări au fost foarte curând (19 aprilie 2020) combătute de Organizația Mondială a Sănătății, în urma analizei a 73 de studii care s-au axat pe utilizarea de AINS în infecțiile respiratorii acute [35]. Cei drept, niciunul dintre studii nu a fost efectuat pe pacienții COVID-19. O analiză a 13 studii, efectuată de Russell B. *et al.* (2020), de asemenea, nu a identificat argumente împotriva utilizării de AINS la pacienții cu COVID-19 [36]. Cu toate acestea, Franța, din precauție, nu recomandă utilizarea AINS la pacienții COVID. Iar Fang L. *et al.* (2020) sugerează că diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și tratamentul cu ibuprofen cresc densitatea de receptori pentru ACE2, fapt ce ar putea facilita infectarea cu SARS-CoV-2 [37]. În cele din urmă, nu trebuie de uitat aspectele clasice, ce țin de utilizarea AINS la pacienții critici, inclusiv de origine COVID-19: hipotensiu-

#### ▪ **Tocilizumab (Actemra)**

The cytokine storm in COVID-19 has high plasma levels of IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 and TNF, all of which are proinflammatory. Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody against the IL-6 receptor. Used episodically in China, Italy, Republic of Moldova (Institute of Emergency Medicine). Several clinical cases described in the literature have reported a mild form of COVID-19 in patients with severe comorbidities, treated chronically with tocilizumab. The first result of an observational study was published on April 6, 2020 (15 patients enrolled), but the results were negative [27]. Two randomized clinical trials, started in the USA, 2 – in China and one in Italy will present the first conclusions, estimated in September 2020 [28, 29].

#### ▪ **Sarilumab (Kevzara)**

Sarilumab, like Tocilizumab, is an IL-6 receptor antagonist. A phase II/III study, started on March 16, 2020 by *Regeneron Pharmaceuticals* and *Sanofi* companies, which aims to enroll 400 patients, will estimate the anti-inflammatory and clinical effects of sarilumab [30].

#### ▪ **Azitromycin**

In the context of COVID-19 treatment, azithromycin is considered as a complementary drug with antiviral action and not as an antibiotic, being on the second place after the frequency of recommendation in the treatment protocols of 30 surveyed countries, being prescribed in the Republic of Moldova [31]. The antiviral action can be observed *in vitro* only in the presence of antivirals or hydroxychloroquine (synergistic effect). Prolonged QT interval, hepatic and renal toxicity, especially when co-administered with antivirals and hydroxychloroquine require an increased caution [32, 33]. A systematic review of the literature by Gbinigie K. and Frie K. (May 12, 2020) identified only 3 scientific papers out of 230, which presented an adequate research and reporting methodology on the usefulness of azithromycin in the treatment of COVID-19. Conclusion: there are no arguments for the treatment of COVID-19 with azithromycin, except in a clinical trial [34].

#### ▪ **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs**

The Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products issued a statement on March 16, 2020, stating that the use of NSAIDs and corticosteroids could lead to serious complications. Similarly, the French authorities warn of the danger of using ibuprofen in COVID-19 patients. However, these warnings were very soon (April 19, 2020) opposed by the World Health Organization, following the analysis of 73 studies that focused on the use of NSAIDs in acute respiratory infections [35]. In fact, none of the studies were performed on COVID-19 patients. An analysis of 13 studies by Russell B. *et al.* (2020), also did not identify arguments against the use of NSAIDs in patients with COVID-19 [36]. However, France, as a precaution, does not recommend the use of NSAIDs in COVID patients. Fang L. *et al.* (2020) suggest that diabetes, hypertension, and ibuprofen treatment increase the density of ACE2 receptors, which could facilitate SARS-CoV-2 infection [37]. Finally, we must not forget the classic aspects related to the use of NSAIDs in critical patients, including COVID-19 origin: hy-

nea arterială, hipoxemia, utilizarea concomitentă de medicamente nefrotoxice, vasopresori, pacientul de peste 65 de ani, diabetul zaharat etc., fac periculoasă utilizarea de AINS. Aceste circumstanțe sunt întrunite la majoritatea absolută a pacienților critici COVID-19, fapt ce limitează la cazuri excepționale prescrierea de AINS în unitățile de terapie intensivă.

#### ▪ **Corticosteroidii**

Administrarea sau nu a corticosteroidilor la pacienții cu COVID-19 rămâne a fi clarificată. Există numeroase publicații atât pro, cât și contra, un consens deocamdată nu a fost obținut. Studiile efectuate pe durata epidemiilor trecute, cauzate de SARS-CoV și MERS-CoV, au demonstrat că administrarea de corticosteroidi a fost asociată cu creșterea încărcăturii virale, a probabilității de reinfectare sau a instalării ARDS [38]. Concluzii similare au fost lansate după studierea pacienților cu COVID-19 [39]. Actualmente, OMS-ul nu recomandă administrarea corticosteroidilor în mod sistematic la pacienții COVID-19 din cauza efectelor adverse potențiale [40]. Abordarea practică a multor centre de terapie intensivă europene constă în prescrierea de scurtă durată de corticosteroidi după faza de viremie, la debutul furtunii citokinice.

#### ▪ **Acidul ascorbic**

Dozele mari de vitamina C (începând cu 6.000 mg și până la 12.000 mg în 24 de ore intravenos timp de 7 zile) au demonstrat un efect protector în cazul ARDS indus de sepsis. Cu toate că nu există studii similare pe pacienții COVID-19, această practică este destul de răspândită, deoarece acidul ascorbic nu produce efecte adverse importante. Mecanismul exact de acțiune nu este cunoscut, se presupune că acidul ascorbic induce sinteza de ionofori (CFTR, aquaporină-5, EnaC, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPază) implicați în drenarea fluidelor din interstițiul pulmonar [41, 42]. La 14 februarie 2020, în Spitalul Zhongnan a început un trial randomizat (NCT04264533), care va fi finalizat către luna septembrie 2020.

#### ▪ **Vitamina D**

Vitamina D este implicată în modularea cascadelor inflamatorii, oxidative și ale apoptozei celulare. Studiile efectuate pe 502.624 de participanți nu au găsit nicio asociere dintre nivelele plasmatiche de vitamină D și riscul de infectare cu SARS-CoV-2, inclusiv la pacienții de culoare sau minorități etnice. Tratamentul complementar cu vitamină C în asociere cu alte vitamine sau suplimente alimentare nu a modificat parametrii de infectare, evoluție, mortalitate sau de recuperare al pacienților COVID-19 [43, 44].

#### ▪ **Anticoagulantele directe (heparinele fracționate și nefracționată)**

Infecția cu SARS-CoV-2 crește riscul de complicații trombotice, acest risc crescând exponențial odată cu gravitatea maladiei. Mecanismul patogenetic tromboinflamator devine deosebit de periculos în formele grave ale maladiei, odată cu derularea furtunii citokinice. Nivelul sporit de D-dimeri și de fibrinogen indică la o activitate procoagulantă microvasculară generalizată, fapt demonstrat de cercetările morfopatologice ale cadavrelor [45]. Creșterea D-dimerilor de 4-5 ori față de valorile normale, chiar și la pacienții asimptomatici, impune spitalizare cu tratament anticoagulant, deoarece are loc o producție exagerată de trombină [46]. În acest sens, sunt re-

potension, hypoxemia, concomitant use of nephrotoxic drugs, vasopressors, the patient over 65 years, diabetes etc., make the use of NSAIDs dangerous. These circumstances are common in the vast majority of critical patients with COVID-19, which limits the prescribing of NSAIDs in intensive care units to exceptional cases.

#### ▪ **Corticosteroids**

The administration or not of corticosteroids in patients with COVID-19 remains to be clarified. There are many publications both for and against, a consensus has not yet been reached. Studies conducted during past epidemics, caused by SARS-CoV and MERS-CoV, have shown that corticosteroid administration has been associated with increased viral load, likelihood of reinfection or ARDS [38]. Similar conclusions were drawn after studying patients with COVID-19 [39]. Currently, the WHO does not recommend the administration of corticosteroids systematically to COVID-19 patients, due to potential adverse effects [40]. The practical approach of many european intensive care centers, is in favour to prescribe short-term corticosteroids after the viremia phase, at the onset of the cytokine storm.

#### ▪ **Ascorbic acid**

High doses of vitamin C (starting with 6.000 mg and up to 12.000 mg in 24 hours intravenously for 7 days) have shown a protective effect in ARDS induced by sepsis. Although there are no similar studies in COVID-19 patients, this practice is quite widespread, because ascorbic acid does not produce significant adverse effects. The exact mechanism of action is not known, it is assumed that ascorbic acid induces the synthesis of ionophores (CFTR, aquaporin-5, EnaC, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase) involved in the drainage of fluids from the pulmonary interstitium [41, 42]. On February 14, 2020, began a randomized trial (NCT04264533) at Zhongnan Hospital, which will be completed by September 2020.

#### ▪ **Vitamin D**

Vitamin D is involved in modulating inflammatory, oxidative and cellular apoptosis cascades. Studies in 502.624 participants found no association between plasma vitamin D levels and the risk of SARS-CoV-2 infection, including in patients of color or ethnic minorities. Complementary treatment with vitamin C in combination with other vitamins or dietary supplements did not alter the parameters of infection, evolution, mortality or recovery of COVID-19 patients [43, 44].

#### ▪ **Direct anticoagulants (low-molecular-weight and unfractionated heparins)**

SARS-CoV-2 infection increases the risk of thrombotic complications, this risk increasing exponentially with the severity of the disease. The pathogenetic thromboinflammatory mechanism becomes particularly dangerous in severe forms of the disease, with the development of the cytokine storm. Increased levels of D-dimers and fibrinogen indicate a generalized microvascular procoagulant activity, as demonstrated by morphopathological research of cadavers [45]. The increase of D-dimers 4-5 times compared to normal values, even in asymptomatic patients, requires hospitalization with anticoagulant treatment, because there is an excessive production of thrombin [46]. In this regard, fractionated heparins (LMWH)

comandate heparinele fracționate (LMWH) în formele ușoare, medii și grave, sau heparina nonfracționată (în cazurile grave și cele critice) în doze curative sau, chiar mai mari decât în recomandările de tratament cunoscute, deoarece nivelul înalt de fibrinogen, de D-dimeri sau nivelul redus de anti-trombină reflectă o rezistență față de anticoagulare și un fenotip procoagulant, ce evoluează spre leziune secundară a organelor [46, 47].

▪ **Alte medicamente, testate experimental sau clinic contra SARS-CoV-2 sau COVID-19 (Tabelul 1)**

in mild, moderate and severe forms, or non-fractionated heparin (in severe and critical cases) in curative doses or even higher than in known treatment recommendations are recommended, because the high level of fibrinogen, of D-dimers or the low level of anti-thrombin reflects a resistance to anticoagulation and a procoagulant phenotype, which progresses to secondary organ damage [46, 47].

▪ **Other drugs, experimentally or clinically tested against SARS-CoV-2 or COVID-19 (Table 1)**

**Tabelul 1.** Remedii medicamentoase, evaluate experimental și clinic contra SARS-CoV-2 (COVID-19).

Medicamentul	Comentarii
Thymosin alfa-1	Este un peptid hormonal timic, cu acțiune imunomodulatorie, imunostimulatorie. Rezultatele testării la pacienții COVID-19 nu au fost, deocamdată, comunicate.
Ciclosporina A	Acțiune imunosupresoare prin blocarea ciclofilinei A (imunofilinei) – receptorul celular al ciclosporinei A, ar putea inhiba replicarea coronavirusurilor, inclusiv SARS-CoV. Derivații de ciclosporină ar putea fi o pistă de cercetare.
Interferonii (tip I și tip II)	IFN I pot inhiba replicarea SARS-CoV și MERS-CoV. Combinația dintre IFN-beta cu remdesivir manifestă activitate antivirală semnificativă. Rămâne de confirmat clinic eficiența.
Gamaglobulina	Considerată cel mai sigur imunomodulator utilizat în tratamentul sepsisului, cu toate că mai multe studii randomizate vs. placebo multicentrice nu au demonstrat reducerea mortalității. Respectiv, nu sunt argumente pentru recomandarea în SARS-Cov-2.
Melatonina	Acțiune antiinflamatorie, anticitokinică, antioxidantă și imunostimulantă, descrise prin mecanisme biochimice și de semnalizare celulară foarte complexe, care pot forma o acțiune virucidă indirectă. Recomandată empiric ca și tratament adjuvant, ținând cont de profilul înalt de siguranță al melatoninei. Este recomandată testarea eficienței clinice a medicamentului.
Famotidina	Comunicări anecdotice privind efectul pozitiv al dozelor foarte înalte (1000 mg/24 de ore) de famotidină în COVID-19. De fapt, fără un material factologic rezonabil.
Ribavirina	Analog guanozinic, utilizat în trecut în tratamentul virusului sincițial respirator la copii, iar în combinație cu interferonul – în tratamentul HVC. Testat la pacienții cu MERS-CoV, fără efect pozitiv, în schimb, a redus concentrația de hemoglobină în sânge, fapt ce îi limitează testarea pentru SARS-CoV-2.
Nitazoxanidul	Imunomodulator, care interferează replicarea ARN viral și producerea de interferon de tip I <i>in vitro</i> , fapt ce presupune un efect antiviral cu spectru larg. Însă, testarea eficienței nitazoxanidului contra virusului gripal nu au demonstrat vreun efect pozitiv. Dozele terapeutice și modalitatea de administrare nestabilite.
Ivermectina	Imunomodulator antiparazitic, cu efect antiviral <i>in vitro</i> . Inhibă internalizarea proteinelor virale prin blocarea heterodimerului de importanță 1. Anumite efecte antivirale (gripal, dengue, West Nile, Zika) au fost observate la șoareci. La oameni, testat contra virusului dengue (Tailanda, 2014-2017), fără efect. Activitate anti-SARS-CoV-2 identificată doar <i>in vitro</i> .

▪ **Interacțiunile medicamentoase**

Majoritatea pacienților critici cu COVID-19 au comorbidități, fapt ce rezultă în polifarmacie care produc, inevitabil, interacțiuni medicamentoase severe, unele fiind cu potențial letal. Aceste interacțiuni au fost sistematizate, iar tratamen-

▪ **Drug interactions**

The majority of critical patients with COVID-19 have comorbidities, which results in polypharmacy that inevitably causes severe drug interactions, some of which are potentially fatal. These interactions have been systematized, and



**Table 1.** Medicinal remedies, experimentally and clinically evaluated against SARS-CoV-2 (COVID-19).

Medicine	Comments
Thymosin alfa-1	A thymic hormonal peptide, with immunomodulatory, immunostimulatory action. The results of testing on COVID-19 patients have not yet been reported
Cyclosporin A	Immunosuppressive action by blocking cyclophilin A (immunophilin) – the cellular receptor of cyclosporine A, could inhibit the replication of coronaviruses, including SARS-CoV. Cyclosporine derivatives could be a research trail.
Interferons (type I and type II)	IFN I can inhibit SARS-CoV and MERS-CoV replication. The combination of IFN-beta with remdesivir shows significant antiviral activity. The efficacy remains clinically confirmed.
Gammaglobuline	Considered the safest immunomodulator used in the treatment of sepsis, although several randomized trials vs. multicenter placebos have not been shown to reduce mortality. Respectively, there are no arguments for the recommendation in SARS-Cov-2.
Melatoninum	Anti-inflammatory, anti-cytokine, antioxidant and immunostimulatory action, described by very complex biochemical and cellular signaling mechanisms, which can form an indirect virucidal action. Empirically recommended as an adjuvant treatment, given the high safety profile of melatonin. It is recommended to test the clinical efficacy of the drug.
Famotidine	Anecdotal reports on the positive effect of very high doses (1000 mg/24 hours) of famotidine in COVID-19. In fact, without reasonable factual material.
Ribavirine	Guanosine analogue, used in the past in the treatment of respiratory syncytial virus in children, and in combination with interferon – in the treatment of HCV. Tested in patients with MERS-CoV, without a positive effect, instead, it reduced the concentration of hemoglobin in the blood, which limits the testing for SARS-CoV-2.
Nitazoxanide	Immunomodulator, which interferes with viral RNA replication and the production of type I interferon <i>in vitro</i> , which implies a broad-spectrum antiviral effect. However, testing the effectiveness of nitazoxanide against influenza virus has not shown any positive effect. Therapeutic doses and method of administration are not established.
Ivermectine	Antiparasitic immunomodulator, with <i>in vitro</i> antiviral effect. Inhibits the internalising of viral proteins by blocking the importin 1 heterodimer. Certain antiviral effects (influenza, dengue, West Nile, Zika) have been observed in mice. In humans, tested against dengue virus (Thailand, 2014-2017), without effect. Anti-SARS-CoV-2 activity identified only <i>in vitro</i> .

tele prescrise pacienților pot fi, în acest sens, verificate online (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>). Portalul respectiv oferă și o notă explicativă referitor la interacțiunile constatate.

### Concluzii

Răspândirea rapidă și necontrolabilă globală a infecției cu beta-coronavirusul de tip nou SARS-CoV-2, precum și numărul imens de decese provocate de maladia COVID-19, a impus căutarea grabnică a unor remedii medicamentoase eficiente din diverse clase farmacologice și cu mecanisme variate de acțiune. Abundența de publicații, în majoritate elaborate în grabă și bazate pe un număr restrâns de cazuri înrolate, cu o metodo-

the treatments prescribed to patients can, in this sense, be verified online (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>). That portal also provides an explanatory note on the interactions found.

### Conclusions

The rapid and uncontrollable global spread of SARS-CoV-2 beta-coronavirus infection, as well as the huge number of deaths caused by COVID-19 disease, has necessitated the rapid search for effective drug remedies in various pharmacological classes and with various mechanisms of action. The abundance of publications, mostly hastily written and based on a small number of enrolled cases, with a poor research meth-

logie de cercetare precară, a cunoscut o creștere exponențială. Numeroasele tratamente, prescrise pacienților cu COVID-19, nu au probat vreo diferență în rata de mortalitate, necesitatea de ventilare pulmonară artificială, durata de internare pe terapie intensivă sau eliberare de virus. Beneficiul clinic nu este cuantificabil întotdeauna, însă dauna cauzată de efectele adverse ale medicamentelor utilizate este întotdeauna reală (*primum non nocere*). Validarea noilor tratamente trebuie făcută doar după efectuarea studiilor prospective, randomizate, cu o metodologie riguroasă, rezultatele cărora să fie examinate sub forma unei metanalize. Investiția în cercetare și în elaborarea noilor medicamente devine provocarea cea mai mare a viitorului imediat.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiia finală a articolului.

### Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

### Referințe / references

1. Yang X., Yu Y., Xu J. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
2. Martinez M. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2020; 64: e00399.
3. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. *et al.* Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
4. Chen J., Liu D., Liu L. *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J. Zhejiang Univ. (Med. Sci.)* 2020; published online March 6. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
5. Agostini M., Andres E., Sims A., Graham R. *et al.* Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*, 2018; 9:e00221-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
6. Sheahan T., Sims A., Leist S. *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.*, 2020; 11 (1): 222.
7. Holshue M., DeBolt C., Lindquist S. *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (10): 929-36.
8. Grein J., Ohmagari N., Shin D. *et al.* Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; Apr 10 [Online ahead of print].
9. Chinese Clinical Trial Registry available at: <http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx> [accesat la 15 aprilie 2020].
10. News: arbidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus. <http://www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html> (accessed March 20, 2020).

odology, has grown exponentially. The numerous treatments, prescribed to patients with COVID-19, did not prove any difference in the mortality rate, the need for artificial pulmonary ventilation, the duration of intensive care hospitalization or virus release. The clinical benefit is not always quantifiable, but the harm caused by the adverse effects of the used drugs is always real (*primum non nocere*). The validation of new treatments should be done only after conducting prospective, randomized studies with a rigorous methodology, the results of which should be examined in the form of a meta-analysis. Investing in research and developing new drugs becomes the biggest challenge of the immediate future.

### Authors' contribution

All authors had equal contribution in searching the scientific literature, selecting the bibliography, reading and analyzing biographical references, writing the manuscript and reviewing it collegially. All authors read and approved the final version of the article.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

11. Ahsan W., Javed Sh., Al Bratty M., Alhazmy H. Treatment of SARS-CoV-2: how far have we reached? *Drug Discoveries and Therapeutics*, 2020; 14 (2):67-72. DOI: 10.5582/ddt.2020.03008.
12. Johnson and Johnson. <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-forcoronavirus> (accessed March 20, 2020).
13. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US). 2020 Mar 12. Identifier NCT04252274. Efficacy and safety of darunavir and cobicistat for treatment of pneumonia caused by 2019-nCoV (DACoCoV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274> (accesat: 18 aprilie 2020).
14. Yao X., Ye F., Zhang M. *et al.* *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; published online March 9. DOI:10.1093/cid/ciaa237.
15. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*, 2020; 14: 72-73.
16. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care*, 2020; published online March 10. DOI:10.1016/j.jccr.2020.03.005.
17. Gautret P., Lagier J., Parola P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020; published online March 20. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
18. Gautret P., Lagier J., Parola P. *et al.* Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. 2020. <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf> (accessed April 2, 2020).

19. Alhazzani W, Moller M., Arabi Y. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.*, 2020; published online March 28. DOI:10.1007/s00134-020-06022-5.
20. Guan W, Ni Z., Hu Y. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl J. Med.*, 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
21. Molina J., Delaugerre C., Le Goff J. *et al.* No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med. Mal. Infect.*, 2020; published online March 30. DOI:10.1016/j.medmal.2020.03.006.
22. World Health Organization. The cardiotoxicity of antimalarials: World Health Organization Malaria Policy Advisory Committee Meeting. Published March 22, 2017. Accessed April 22, 2020. <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>.
23. Roden D., Harrington R., Poppas A., Russo A. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (coronavirus disease 2019) treatment. *Circulation*. Published online April 8, 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521.
24. Drew B., Ackerman M., Funk M. *et al.* American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, and the American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2010; 121 (8): 1047-1060. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
25. Bessière F, Rocca H., Delinière A. *et al.* Assessment of QT Intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol.*, published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1787
26. Mercurio N., Yen C., Shim D. *et al.* Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol.* Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834.
27. Luo P, Liu Y., Qiu L. *et al.* Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol.*, 2020; Apr 6 [Online ahead of print].
28. ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>) [accesat: 15.04.2020].
29. <https://www.univadis.it/viewarticle/covid-19-italy-launches-an-independent-trial-on-tocilizumab-715741> [accesat 15.04.2020].
30. Regeneron Pharmaceuticals. Regeneron and Sanofi begin global Kevzara (sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19. <http://www.prnewswire.com/news-releases/regeneron-and-sanofi-begin-globalkevzara-sarilumab-clinical-trial-program-in-patients-withsevere-covid-19-301024752.html> (accessed March 20, 2020).
31. Sermo Breaking Results: Sermo's COVID-19 Real Time Barometer Study. Wave I: March 25th-27th. 6 May 2020. <https://public-cdn.sermo.com/covid19/c8/be4e/4edbd4/dbd4ba4ac5a3b-3d9a479f99-cc5/wave-i-sermo-covid-19-global-analysis-final.pdf>.
32. Touret F, Gilles M., Barral K. *et al.* *In vitro* screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *bioRxiv.*, 2020.
33. Andreania J., Le Bideau M., Duflota I. *et al.* *In vitro* testing of hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Lung*, 2020; 21.22.
34. Gbinigie K., Frie K. Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*, 12 May 2020. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101094>.
35. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19) (accesat 25.04.2020)
36. Russell B., Moss Ch., Rigg A., Van Hemelrijck M. Covid-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedicallscience*, 2020; 14: 1023. doi: 10.3332/ecancer.2020.1023.
37. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.*, 2020; 2600 (20): 30116
38. Wong S., Yuen K.-Y. The management of coronavirus infections with particular reference to SARS. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008; 62 (3) 437-441. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn243>.
39. Russell C., Millar J., Baillie J. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 473-5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
40. World Health Organization. WHO Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected), 2020 (accessed 28 March 2020).
41. da Silva M., Schapochnik A., Leal M. *et al.* Beneficial effects of ascorbic acid to treat lung fibrosis induced by paraquat. *PLoS ONE*, 2018; 13: 0205535. doi: 10.1371/journal.pone.0205535.
42. Kashiouris M., L'Heureux M., Cable C. *et al.* The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*, 2020; 12: 292. doi: 10.3390/nu12020292.
43. Martineau A., Jolliffe D., Hooper R. *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 2017; 356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
44. Hastie C., Mackay D., Ho F. *et al.* Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2020; May 7; 14 (4): 561-565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050.
45. Magro C., Lulvey J., Berlin D. *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.*, 2020; Apr. 15; S1931-5244(20)30070-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
46. Thachil J., Tang N., Gando S. *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. published: 25 March 25, 2020. <https://clotconnect.wpcms-staging.com/2020/03/26/covid-19-and-coagulopathy-two-management-guidance-documents-for-health-care-professionals/>. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
47. Levi M., Toh C., Thachil J., Watson H. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.*, 200; 145: 24-33.