



ARTICOL DE SINTEZĂ

Directiile strategice in tratamentul infectiei COVID-19

Nicolae Bacinschi^{1*}, Lucia Turcan^{1†}, Ecaterina Stratu^{1†}, Ina Pogonea^{1†}, Lilia Podgurschi^{1†}, Ianoș Corețchi^{1†}

¹Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 17.05.2020
Data acceptării spre publicare: 25.05.2020

Autor corespondent:

Nicolae Bacinschi, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Strategic directions in the treatment of COVID-19 infection

Nicolae Bacinschi^{1*}, Lucia Turcan^{1†}, Ecaterina Stratu^{1†}, Ina Pogonea^{1†}, Lilia Podgurschi^{1†}, Ianos Coretchi^{1†}

¹Chair of pharmacology and clinical pharmacology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript submitted on: 17.05.2020
Accepted for publication on: 25.05.2020

Corresponding author:

Nicolae Bacinschi, PhD, univ. prof.
Chair of pharmacology and clinical pharmacology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Evoluția furtunoasă a pandemiei COVID-19 a determinat necesitatea actualizării permanente a informației în tratamentul infecției. La ora actuală, a devenit oportună sistematizarea datelor disponibile pentru elborarea unor strategii pentru medicina practică.

Ipoteza de cercetare

Analiza literaturii în domeniul preparatelor utilizate în tratamentul infecției COVID-19, cu sistematizarea și argumentarea prin prisma farmacologiei clinice, a dovezilor și particularităților administrării la pacienți.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost sistematizată informația disponibilă, referitoare la fundamentarea principiilor de tratament medicamentos al maladiei COVID-19, până la momentul scrierii articolului.

What is not known yet, about the topic

Due to the stormy evolution of the pandemic, permanent update of information in the treatment of COVID-19 infection is required. At present, it has become opportune to systematize the available data for the development of strategies for practical medicine.

Research hypothesis

Analysis of the literature concerning medications used in the treatment of COVID-19 infection, with systematization and argumentation in terms of clinical pharmacology, evidence and particularities of administration to patients.

Article's added novelty on this scientific topic

The available information regarding the substantiation of the principles of drug treatment of COVID-19 disease was systematized, until the time of writing the article.

Rezumat

Introducere. Pandemia cu coronavirus a determinat abordări multidisciplinare în medicină (sănătate publică, epidemiologie, virologie, imunologie, farmacologie, boli infecțioase, medicină internă, reanimatologie etc.) pentru elaborarea unor măsuri eficiente de combatere a infecției, îndeosebi, a principiilor de tratament și profilaxie.

Material și metode. S-a efectuat o cercetare a literaturii în PubMed, baza de date „Global research on coronavirus disease (COVID-19)”, ghiduri și protocoale clinice naționale și interna-

Abstract

Introduction. The coronavirus pandemic has led to multidisciplinary approaches in medicine (public health, epidemiology, virology, immunology, pharmacology, infectious diseases, internal medicine, reanimatology etc.) for the development of effective measures to combat infection, especially the principles of treatment and prophylaxis.

Material and methods. A PubMed literature review in the “Global research on coronavirus disease COVID-19” database was conducted. In order to identify publications studying the

ționale pentru a identifica publicațiile care examinează medicamentele utilizate în tratamentul infecției COVID-19.

Rezultate. Direcțiile strategice de tratament ale infecției cu coronavirus au fost concepute pentru tratamentul etiologic antiviral nespecific (inhibitorii intrării, inhibitorii fuziunii membranare, replicării și asamblării), tratamentul patogenetic (corecția dereglărilor imune, proceselor inflamatorii și tromboembolice, neutralizarea virusului etc.) și tratamentul simptomatic (tratament suportiv în caz de sindrom de detresă respiratorie acută, sepsis, șoc etc.). Inhibitorii penetrării au fost direcționați spre inhibarea serin-proteazei (camostat, nafamostat), blocarea enzimei de conversie a angiotensinei 2 (clorochina, hidroxiclroochina, antagoniști recombițați). În vederea blocării fuziunii membranare, replicării și asamblării, au fost recomandați alcalinizatorii pH-ului endosomilor (clorochina, hidroxiclroochina), analogii nucleozidici (remdesivir), inhibitorii proteazelor (lopinavir/ritonavir), blocații ARN-polimerazei (favipiravir), interferonii (interferon alfa și beta). Corecția furtunii citochinice a fost explorată prin antagoniștii interleucinei-6 (tocilizumab, siltuximab), interleucinei-1 (anakinra, canakinumab), interleucinei-18 (tadekinig alfa), factorului de necroză tumorală (infiximab, etanercept), inhibitorii semnalizării JACK/STAT (tobaticinib), glucocorticoizi (dexametazona, metilprednisolon). Pentru neutralizarea virusului s-a optat pentru utilizarea imunoglobulinelor și plasmei convalescente.

Concluzii. Preparatele antivirale recomandate nu au manifestat acțiune specifică marcată și nu au fost aprobate pentru tratamentul infecției COVID-19. Utilizarea medicamentelor, incluse în ghidurile și protocoale clinice, s-a bazat pe cercetările experimentale, studiile clinice și problemele de siguranță, îndeosebi folosite în farmacoterapia maladiilor pentru care au fost aprobate. S-a estimat că eficacitatea preparatelor a fost determinată de administrarea lor la momentul potrivit, în baza evoluției și mecanismelor patogenetice ale infecției. Administrarea preparatelor antivirale și imunomodulatoare a fost recomandată de a fi inițiată imediat după debutul simptomelor, iar a medicamentelor antiinflamatoare și imunodepresive – la începutul furtunii citochinice.

Cuvinte cheie: coronavirus, covid-19, preparate antivirale, imunomodulatoare, anticoagulante, imunoglobuline, plasmă convalescentă.

Introducere

Răspândirea rapidă a infecției cu coronavirusul SARS-CoV-2 la nivel global a condus la declanșarea pandemiei, care a afectat circa 5 mln de persoane și decesul a peste 300,000 pacienți (către data scrierii articolului). Datorită vitezei cu care virusul s-a răspândit la nivel mondial, există puține studii privind intervențiile terapeutice potențiale sau elaborarea în timpul apropiat a vreunui vaccin. În aceste condiții, sunt necesare eforturi ale specialiștilor cu cunoștințe și abilități avansate în sănătate publică, epidemiologie, virusologie și imunologie, patofiziologie, farmacologie, boli infecțioase, terapie intensivă și reanimatologie, medicină internă etc., pentru înțelegerea structurii virusului și componentelor responsabile de virulență, mecanismelor patogenetice și evolutive, simpto-

drugs used against the COVID-19 infection, national and international guidelines and protocols were analysed.

Results. Strategic directions for the treatment of coronavirus infection were designed for nonspecific antiviral etiological treatment (entry inhibitors, membrane fusion inhibitors, replication and assembly), pathogenetic treatment (correction of immune disorders, inflammatory and thromboembolic processes, neutralization of the virus etc.) and symptomatic (supportive treatment in case of acute respiratory distress syndrome, sepsis, shock etc.). Entry inhibitors were directed to inhibit serine protease (camostat, nafamostat), block angiotensin 2 conversion enzyme (chloroquine, hydroxychloroquine, recombinant antagonists). In order to block membrane fusion, replication and assembly endosome pH alkalinizers (chloroquine, hydroxychloroquine), nucleoside analogues (remdesivir), protease inhibitors (lopinavir/ritonavir), RNA polymerase blockers (favipiravir) and interferons (alpha and beta interferons) were recommended. Cytokine storm correction was explored by interleukin-6 antagonists (tocilizumab, siltuximab), interleukin-1 (anakinra, canakinumab), interleukin-18 (tadekinig alfa), tumor necrosis factor (infiximab, etanercept), JACK/STAT inhibitors (tobaticinib), glucocorticoids (dexamethasone, methylprednisolone). For the neutralization of the virus, the use of immunoglobulins and convalescent plasma was chosen.

Conclusions. The recommended antiviral drugs did not show a specific marked action and were not approved for the treatment of COVID-19 infection. The use of drugs included in clinical guidelines and protocols was based on experimental research, clinical trials and safety issues, especially used in the pharmacotherapy of diseases for which they have been approved. It was estimated that the efficacy of the drugs was determined by the administration at the right time based on the evolution and pathogenetic mechanisms of the infection. It was recommended that the administration of antiviral and immunomodulatory drugs should be initiated immediately after the onset of the symptoms, while anti-inflammatory and immunosuppressive drugs at the beginning of the cytokine storm.

Key words: coronavirus, covid-19, antiviral drugs, immunomodulators, anticoagulants, immunoglobulins, convalescent plasma.

Introduction

The rapid spread of SARS-CoV-2 coronavirus infection globally led to the onset of the pandemic, which affected about 5 million people and the death of more than 300,000 patients. Due to the speed with which the virus has spread worldwide, there are few studies on potential therapeutic interventions or the near future development of a vaccine. Under these conditions, efforts are needed by specialists with advanced knowledge and skills in public health, epidemiology, virology and immunology, pathophysiology, pharmacology, infectious diseases, intensive care and resuscitation, internal medicine etc., to understand the structure of the virus and components responsible for virulence, pathogenetic and evolutionary mechanisms, symptomatology, laboratory and instrumental

matologiei, parametrilor de laborator și instrumentali, modificărilor patomorfologice. O abordare cât mai rapidă și mai eficientă a acestora va permite de a întreprinde intervenții terapeutice pentru prevenirea și/sau tratamentul infecției cu coronavirusul SARS-CoV-2 (COVID-19). Dezvoltarea și răspândirea rapidă a infecției a determinat, în mare parte, o eficiență limitată a strategiilor terapeutice întreprinse, reflectate prin elaborarea la nivel internațional și național a ghidurilor, recomandărilor și protocoalelor clinice provizorii, care au suferit mai multe actualizări. Acestea au fost bazate, preponderant, pe studii regionale mici, de cohortă, fără respectarea criteriilor de includere și excludere, cu utilizarea medicamentelor cu dovezi obținute în cercetările experimentale și/sau clinice în tratamentul altor infecții virale (SARS-CoV-1, MERS-CoV, Ebola, gripă etc.). Din aceste considerente, rezultatele studiilor au fost contradictorii și reflectă (în mare parte) experiența la moment, extrapolarea datelor din condiții conexe și opinia experților. Actualmente, nu dispunem de un medicament antiviral cu acțiune specifică, aprobat pentru tratamentul infecției cu coronavirusul SARS-CoV-2. Pentru elaborarea unui astfel de preparat, vor fi necesare luni sau ani de zile pentru realizarea cercetărilor experimentale și clinice. În aceste condiții, accentul principal s-a axat pe studiul medicamentelor care au fost aprobate pentru alte maladii, cu un domeniu de siguranță cunoscut și cu strategii de producție elaborate. Medicamentele neaprobate, care au arătat activitate antivirală pe modele de animale pentru sindromul respirator acut sever (SARS-CoV-1) și/sau sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), alte două coronavirusuri care provoacă boală severă sunt, de asemenea, considerate drept opțiuni de tratament. Elucidarea particularităților virusului, capacităților de infectare, mecanismelor patogenetice și patomorfologice dictează evaluarea și actualizarea strategiilor terapeutice pentru tratamentul și prevenirea infecției cu SARS-CoV-2 și efectuarea unor trialuri randomizate mari, inclusiv, procesul global „Solidaritate”, lansat de OMS [1, 7, 10, 11, 13, 14, 18, 22, 27, 29].

Material și metode

S-a efectuat o cercetare a literaturii în *PubMed*, baza de date „*Global research on coronavirus disease (COVID-19)*”, ghiduri și protocoale clinice naționale și internaționale pentru a identifica publicațiile care examinează principiile de farmacoterapie și medicamentele utilizate în tratamentul infecției COVID-19. În strategia de căutare au fost utilizate cuvintele cheie „*COVID-19*”, „*SARS-CoV-2*” și „*Coronavirus nou 2019*”. Căutările sistematice pentru preparate au fost efectuate folosind cuvintele cheie „*medicament*”, „*preparate antivirale*”, „*imunomodulatoare*”, „*tratament*”, „*trial*” și „*ghiduri*”.

Rezultate

Tratamentul etiologic al infecției cu SARS-CoV-2 poate fi realizat prin influențarea la diferite etape de realizare a infectării celulelor gazdă: preîntâmpinarea adeziunii și intrării virusului; împiedicarea fuziunii virusului cu celula și formarea endosomilor; inhibarea translării, replicării și asamblării virusului.

parameters, pathomorphological changes. A urgent and more efficient approach will allow them to undertake therapeutic interventions for the prevention and/or treatment of SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19). The rapid development and spread of the infection has largely led to limited efficacy of the therapeutic strategies undertaken, reflected in the international and national development of interim clinical guidelines, recommendations and protocols, which have undergone several updates. These were mainly based on small, regional cohort studies, without meeting the criteria for inclusion and exclusion with the use of evidence-based medicines obtained in experimental and/or clinical research in the treatment of other viral infections (SARS-CoV-1, MERS-CoV, Ebola, flu etc.). For these reasons the results of the studies were contradictory and reflect (largely) the current experience, the extrapolation of data from related conditions and the opinion of experts. We currently do not have a specific antiviral drug approved for the treatment of SARS-CoV-2 coronavirus infection. For these reasons the results of the studies were contradictory and reflect (largely) the current experience, the extrapolation of data from related conditions and the opinion of experts. We currently do not have a specific antiviral drug approved for the treatment of SARS-CoV-2 coronavirus infection. For the development of such a preparation will take months or years to conduct experimental and clinical research. Under these conditions, the main focus was on the study of drugs that have been approved for other diseases with a known safety profile and with elaborated manufacturing strategies. Unapproved drugs that have shown antiviral activity in animal models for severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-1) and/or Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV), two other coronaviruses that cause severe disease, are also considered currently as treatment options. Elucidating the particularities of the virus, infectious capacities, pathogenetic and pathomorphological mechanisms dictates the evaluation and updating of therapeutic strategies for the treatment and prevention of SARS-CoV-2 infection and large randomized trials, including the global process SOLIDARITY, launched by WHO [1, 7, 10, 11, 13, 14, 18, 22, 27, 29].

Material and methods

A literature search was performed in *PubMed*, the *Global Research on Coronavirus Disease (COVID-19)* database, national and international clinical guidelines and protocols to identify publications examining the principles of pharmacotherapy and drugs used in the treatment of COVID-19 infection. The keywords “*COVID-19*”, “*SARS-CoV-2*” and “*New Coronavirus 2019*” were used in the search strategy. Systematic searches for preparations were performed using the keywords “*medicine*”, “*antiviral preparations*”, “*immunomodulators*”, “*treatment*”, “*trial*” and “*guidelines*”.

Results

The etiological treatment of SARS-CoV-2 infection can be achieved by influencing at different stages of infection of the host cells: prevention of adhesion and entry of the virus; preventing the fusion of the virus with the cell and the formation

Preparatele antivirale

Una din strategiile importante ale tratamentului antiviral constă în preîntâmpinarea atașării proteinei S la receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ECA-2), facilitată de serin-proteaza TMPRSS2 a celulei gazdă. În acest context, s-au studiat inhibitorii serin proteazei TMPRSS2 (camostat, nafamostat) și ECA-2 (clorochina, hidroxiclорochina, asocierea cefarantina / selamectina / meflochina, nicotinamida) [16, 22].

Camostatul, utilizat în Japonia în tratamentul pancreatitei, a demonstrat capacitatea de a inhiba infecția cu SARS-CoV-2 în celulele pulmonare umane. Eficacitatea preparatului referitor la suprimarea răspândirii virale este evaluată într-un studiu clinic. Nafamostatul, aprobat de FDA pentru alte indicații, a inhibat intrarea MERS-CoV dependentă de TMPRSS2, precum și a SARS-CoV-2 în celulele pulmonare umane cu eficacitate semnificativ mai mare decât camostat. Nafamostatul a demonstrat o siguranță dovedită și este recomandat pentru studii clinice [13, 22].

S-a constatat că nafamostatul inhibă enzimele proteolitice (trombina, plasmina, tripsina) și manifestă acțiune antifibrinolică fără efecte secundare hemoragice, chiar și la doze mari. Aceste priorități s-au considerat avantaje față de heparină și prioritară la pacienții cu COVID, care prezintă coagulopatie intravasculară diseminată și hiperfibrinoliză. Recent s-a depistat și supresia SARS-CoV-2, ce denotă că preparatul poate fi eficient atât din perspective antivirale, cât și anticoagulante și fibrinolitice [2].

Acțiunea antivirală a clorochinei și hidroxiclорochinei s-a determinat a fi realizată prin: inhibarea sintezei acizilor sialici, componenți membranari esențiali pentru recunoașterea ligandului, glicozilării și fosforilării ECA-2; alcalinizarea pH-ului în endosomi și abrogarea fuziunii; inhibarea sintezei ARN-viral; modificarea post-translațională a proteinelor virale; afectarea maturării adecvate a proteinei virale și recunoașterea antigenului viral de către celulele dendritice; împiedicarea asamblării virionului; afectarea eliberării virusului. Concomitent, s-au estimat și proprietățile imunomodulatoare ale preparatelor, relevate prin modularea imunității celulare, reducerea proteolizei, chimiotaxiei, fagocitozei, reciclării receptorilor și interferarea cu procesarea epitopilor pe celulele prezentatoare de antigen, reglarea producerii și eliberării citokinelor pro-inflamatorii (IL-1 β , IL-6, TNF α) [3, 5, 6, 8, 10, 12, 22].

Clorochina și, îndeosebi, hidroxiclорochina au fost incluse, inițial, în protocoalele clinice și investigate în studii clinice. Preparatele au fost utilizate în studii mici randomizate, unele cazuri de serie și studii clinice cu date contradictorii. Datele clinice disponibile au fost preluate, în mare parte, de la pacienți cu boală ușoară și, în unele cazuri, cu formă moderată, iar cele de la pacienții cu COVID-19 severă și critică sunt foarte limitate. Recomandările recente ale OMS au stipulat că medicamentele sunt disponibile pentru adulți și adolescenți spitalizați, cu greutatea ≥ 50 kg, care nu sunt incluși într-un studiu clinic. Rapoartele au documentat aritmii grave la pacienții cu COVID-19 tratați cu clorochină sau hidroxiclорochină, îndeosebi la asocierea cu azitromicină și alte medicamente care prelungesc interval QTc. Din aceste considerente, FDA pledează pentru utilizarea clorochinei sau hidroxiclорochinei pentru

of endosomes; inhibiting virus translation, replication and assembly.

Antiviral drugs

One of the important strategies of antiviral treatment is to prevent the attachment of protein S to the angiotensin 2 conversion enzyme receptor (ECA-2), facilitated by the serine protease TMPRSS2 of the host cell. In this context, the serine protease inhibitors TMPRSS2 (camostat, nafamostat) and ECA-2 (chloroquine, hydroxychloroquine, cefarantine / selamectin / mefloquine, nicotinamide) were studied [16, 22].

Camostat, used in Japan to treat pancreatitis, has been shown to inhibit SARS-CoV-2 infection in human lung cells. The efficacy of the drug in suppressing viral spread is evaluated in a clinical study. Nafamostat, approved by the FDA for other indications, inhibited the entry of TMPRSS2-dependent MERS-CoV as well as SARS-CoV-2 into human lung cells with significantly greater efficacy than camostat. Nafamostat has demonstrated proven safety and is recommended for clinical trials [13, 22].

Nafamostat has been found to inhibit proteolytic enzymes (thrombin, plasmin, and trypsin) and show antifibrinolytic action without hemorrhagic side effects, even at high doses. These priorities were considered advantages over heparin and a priority in patients with COVID, who have disseminated intravascular coagulopathy and hyperfibrinolysis. Recently, the suppression of SARS-CoV-2 has been detected, which indicates that the preparation can be effective from both antiviral and anticoagulant and fibrinolytic perspectives [2].

The antiviral action of chloroquine and hydroxychloroquine was determined to be achieved by: inhibiting the synthesis of sialic acids, essential membrane components for the recognition of ligand, glycosylation and phosphorylation of ECA-2; alkalization of pH in endosomes and abrogation of fusion; inhibition of viral RNA synthesis; post-translational modification of viral proteins; impairing the proper maturation of viral protein and recognition of viral antigen by dendritic cells; preventing the assembly of the virion; affecting the release of the virus. At the same time, the immunomodulatory properties of the preparations were detected, revealed by modulating cellular immunity, reducing proteolysis, chemotaxis, phagocytosis, receptor recycling and interfering with epitope processing on antigen presenting cells, regulating the production and release of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α) [3, 5, 6, 8, 10, 12, 22].

Chloroquine and, in particular, hydroxychloroquine were initially included in clinical protocols and investigated in clinical trials. These drugs were used in small randomized trials, some serial cases and clinical trials with contradictory data. The available clinical data were largely collected from patients with mild and, in some cases, moderate illness, but data from patients with severe and critical COVID-19 are very limited. Recent WHO recommendations have stipulated that medicines are available for hospitalized adults and adolescents weighing ≥ 50 kg who are not included in a clinical study. The reports documented severe arrhythmias in patients with COVID-19 treated with chloroquine or hydroxychloroquine, especially in combination with azithromycin and other drugs

tratamentul pacienților cu COVID-19 în spital sau în cadrul unui studiu clinic. Utilizarea clorochinei în doze mari (600 mg de două ori pe zi timp de 10 zile) a fost asociată cu toxicități mai severe decât cu doze mai mici (450 mg de două ori pe zi prima zi, urmată de 450 mg pe zi pentru 4 zile) [6].

Analogii nucleozidici (remdesivir, favipiravir, geldesivir, ribavirina) au fost propuși ca opțiuni de tratament pentru COVID-19. Remdesivirul reprezintă un promedicament, analog de adenzină, care se supune fosforilării, și care substituie adenzina în timpul sintezei ARN prin inhibarea ARN-polimerazei. În studiile *in vitro* și *in vivo*, s-a dovedit a fi activ față de virusurile febrei hemoragice, Ebola, SARS și MERS, precum și SARS-CoV-2 în culturile celulare la concentrații ușor realizabile *in vivo*. Cercetările pe primat au demonstrat că administrarea intravenoasă a unei doze de remdesivir de 10 mg/kg a creat o concentrație intracelulară înaltă, cu o perioadă de înjumătățire de 14 ore, suficientă pentru inhibarea virusului. În cadrul unor studii, s-a demonstrat capacitatea preparatului de a ameliora tabloul clinic, de a reduce timpul de eliminare al virusului și mortalitatea [7, 10, 17, 29]. În alte studii, nu s-au constatat modificări esențiale ale indicilor monitorizați ori s-au dezvoltat reacții adverse precum majorarea enzimelor hepatice, diareea, erupțiile cutanate, hipotensiunea, insuficiența renală, disfuncții multiple de organe [15, 25, 28].

Inhibitorii de proteaze lopinavir/ritonavir influențează replicarea SARS-CoV-2 prin blocarea proteazei asemănătoare 3-chimotripsinei (3CLpro) și proteazei asemănătoare papainei (PLpro) ce asigură clivajul poliproteinelor dependente de ARN, polimeraza și elicaza. Cercetările *in vitro* au demonstrat că, combinația manifesta activitate împotriva SARS, dar indicele mic de selectivitate indică faptul că pot fi necesare nivele mai mari decât cele tolerabile ale medicamentului pentru a obține o inhibiție semnificativă *in vivo*. Studiile clinice de cohortă în infecțiile cu SARS și MERS au relevat, că lopinavir/ritonavir a ameliorat rezultatul clinic la utilizarea precoce. Utilizarea lopinavir/ritonavir la pacienții cu SARS-CoV-2 a demonstrat rezultate benefice în rapoarte de caz (Xu X., 2020), iar în studiile deschise, randomizate, nu s-a observat ameliorarea evoluției maladiei [4, 5, 7, 10, 19]. Aceste rezultate pot fi explicate prin diferența dintre proteazele virusului imunodeficienței și ale coronavirusurilor, precum și prin faptul că lopinavirul nu atinge concentrațiile necesare pentru inhibarea replicării. Concomitent, s-au constatat unele reacții adverse (anorexie, greață, disconfort abdominal, diaree, leziuni hepatice, pancreatită, leucopenie, anemie, prelungirea segmentului QT) și posibilitatea unor interacțiuni medicamentoase, care au necesitat suspendarea tratamentului [15, 28].

Favipiravirul reprezintă un promedicament, care în celule se transformă în metabolitul activ trifosfat, cu încorporarea lui ulterioară în lanțul de ARN în creștere sau cuplarea cu ARN-polimeraza și prevenirea replicării virale. Inițial, a fost acceptat drept un preparat activ împotriva virusului gripei, iar actualmente s-a raportat o activitate modestă față de SARS-CoV-2 în culturile de celule. În studiul deschis, randomizat, controlat, favipiravirul, asociat cu interferonul alfa, a determinat o reducere mai rapidă a clearance-ului viral în comparație cu lopinavir/ritonavir, iar în alt studiu, a contribuit la o recuperare mai

that prolong the QT interval. For these reasons, the FDA advocates the use of chloroquine or hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 patients in hospital or in a clinical trial. The use of chloroquine in high doses (600 mg twice daily for 10 days) was associated with more severe toxicity than with lower doses (450 mg twice daily on the first day, followed by 450 mg per day for 4 days) [6].

Nucleoside analogues (remdesivir, favipiravir, geldesivir, ribavirin) have been proposed as treatment options for COVID-19. Remdesivir is a prodrug, adenosine analog that undergoes phosphorylation that replaces adenosine during RNA synthesis by inhibiting RNA polymerase. *In vitro* and *in vivo* studies, it has been shown to be active against hemorrhagic fever viruses, Ebola, SARS and MERS, as well as SARS-CoV-2 in cell cultures at easily achievable concentrations *in vivo*. Research in primates has shown that intravenous administration of a remdesivir dose of 10 mg/kg created a high intracellular concentration with a half-life of 14 hours, sufficient to inhibit the virus. Some studies have shown the ability of the preparation to improve the clinical symptoms, reduce the time of elimination of the virus and mortality rate [7, 10, 17, 29], and in others no significant changes were found in the indices studied or adverse reactions were recorded, such as increased liver enzymes, diarrhea, rash, hypotension, renal failure, multiple organ dysfunction [15, 25, 28].

Lopinavir / ritonavir, protease inhibitors, influence SARS-CoV-2 replication by blocking 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) and papain-like protease (PLpro) that cleave RNA polymerase and helicase-dependent polyproteins. *In vitro* research has shown that the combination shows activity against SARS, but the low selectivity index indicates that higher than tolerable levels of the drug may be required to achieve significant *in vivo* inhibition. Clinical cohort studies in SARS and MERS infections revealed that lopinavir / ritonavir improved the clinical outcome in early use. The use of lopinavir / ritonavir in patients with SARS-CoV-2 has shown beneficial results in case reports (Xu X., 2020), and in open, randomized trials no improvement in disease progression was observed [4, 5, 7, 10, 19]. These results can be explained by the difference between immunodeficiency virus and coronavirus proteases, and by the fact that lopinavir does not reach the concentrations required to inhibit replication. At the same time, there were some side effects (anorexia, nausea, abdominal discomfort, diarrhea, liver damage, pancreatitis, leukopenia, anemia, QT prolongation) and the possibility of drug interactions, which required suspension of treatment [15, 28].

Favipiravir is a prodrug, which in cells is transformed into the active metabolite triphosphate by its subsequent incorporation into the growing RNA chain or coupling with RNA polymerase and preventing viral replication. It was initially accepted as an active preparation against influenza virus, and is currently reported to be modestly active against SARS-CoV-2 in cell cultures. In the open-label, randomized, controlled study, favipiravir, combined with interferon alfa, resulted in a faster reduction in viral clearance compared to lopinavir / ritonavir, and in another study it contributed to a faster recovery compared to umifenovir. There are several ongoing studies on the

rapidă, comparativ cu umifenovirul. Actualmente, în derulare sunt mai multe studii referitor la eficacitatea și siguranța favipiravirului, inclusiv, în asociere cu alte preparate antivirale [7, 9, 25].

În absența medicamentelor antivirale extrem de eficiente și a vaccinurilor, răspunsul urgent la răspândirea virusului poate include stimularea sau corecția sistemului imun, utilizarea anticorpilor de neutralizare a virusului. Preparatele imunomodulatoare și imunodepresive sunt privite ca strategii potențiale pentru limitarea efectelor distructive ale furtunii de citokine în COVID-19. O serie de evenimente cheie s-au evidențiat în tabloul imunopatologic al infecției cu SARS-CoV-2: virusul induce secvențial atât afectarea, cât și hiperactivizarea sistemului imun; o eliminare virală timpurie prin IFN de tip I este o cheie pentru a preveni replicarea virală ulterioară, epuizarea celulelor T și furtuna de citokine. În acest caz, preparatele trebuie administrate la momentul potrivit [11, 14].

Terapia anticitokinică

Pentru combaterea excesului de citokine, s-au propus antagoniștii IL-6, IL-1 β , IL-7, IL-18, TNF- α și ai factorului stimulator granulocito-macrofagal (GM-CSF), precum și interferonii alfa și beta.

Antagoniștii IL-6

S-a constatat că IL-6 este mediatorul major în furtuna citokinilor, iar nivelul ei corelează cu severitatea și rezultatul SDRA, precum și cu sarcina virală SARS-CoV-2 și riscul de dezvoltare a pneumoniei fatale. Actualmente, sunt propuși inhibitorii receptorilor IL-6 (tocilizumab, sarilumab) și inhibitorii IL-6 (siltuximab, clazakizumab, sirukumab).

Tocilizumabul este o imunoglobulină umanizată care blochează receptorul IL-6. A fost autorizat în SUA și Europa pentru sindromul sever de eliberare de citokine. S-a estimat că este eficient în suprimarea sindromului furtunii de citokine, asociat cu forma severă sau critică de COVID-19. În studiile clinice s-a raportat că la pacienți cu COVID-19 forma severă sau critică, tocilizumabul a determinat micșorarea febrei, ameliorarea simptomelor clinice și a saturației de oxigen, evoluția markerilor inflamației la o săptămână la majoritatea pacienților. Ghidurile au sugerat utilizarea tocilizumabului la pacienții critici cu SDRA. Antagoniștii IL-6 cresc riscul de infecții, de aceea trebuie folosiți cu precauție la pacienții cu evoluție severă și încărcare virală marcată, împreună cu tratamentele antivirale. S-au constatat și alte reacții adverse, inclusiv, perforația intestinală și infecțiile oportuniste. Cu toate acestea, dovezile actuale sunt insuficiente pentru a susține utilizarea tocilizumab în afara studiilor clinice. În continuare, sunt în desfășurare mai multe studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo de faza II/III, pentru a evalua eficacitatea tocilizumabului, sarilumabului la adulții internați cu complicații grave de la COVID-19 [7, 14, 20, 26, 28].

Antagoniștii IL-1 β

Anakinra, canakinumab s-au inițiat pentru a antagoniza acțiunea acestei citokine proinflamatorii cu valori crescute la pacienții cu SDRA. Anakinra s-a dovedit eficientă în câteva ore, are un timp de înjumătățire scurt și este considerată sigură. O analiză a datelor studiului randomizat de faza III a relevat că anakinra a ameliorat semnificativ supraviețuirea pacienților

efficacy and safety of favipiravir, including in combination with other antiviral preparations [7, 9, 25].

In the absence of highly effective antiviral drugs and vaccines, the urgent response to the spread of the virus may include stimulation or correction of the immune system, the use of virus-neutralizing antibodies. Immunomodulatory and immunosuppressive preparations are seen as potential strategies for limiting the destructive effects of the cytokine storm in COVID-19. A series of key events were highlighted in the immunopathological picture of SARS-CoV-2 infection: the virus sequentially induces both damage and hyperactivation of the immune system; early viral clearance by type I IFN is key to preventing further viral replication, T cell depletion, and subsequent cytokine storm. In this case the preparations must be administered at the right time [11, 14].

Anti-cytokine therapy

IL-6, IL-1 β , IL-7, IL-18, TNF- α , and granulocyte-macrophage stimulatory factor (GM-CSF), and alpha and beta interferons have been proposed to combat excess cytokines.

IL-6 antagonists

IL-6 has been found to be the major mediator in the cytokine storm, and its level correlates with the severity and outcome of ARDS, as well as with SARS-CoV-2 viral load and the risk of developing fatal pneumonia. Currently, IL-6 receptor inhibitors (tocilizumab, sarilumab) and IL-6 inhibitors (siltuximab, clazakizumab, sirukumab) are proposed.

Tocilizumab is a humanized immunoglobulin that blocks IL-6 receptors. It has been authorized for use in the USA and Europe in severe cytokine release syndrome. It has been estimated that it is efficient in the suppression of cytokine storm syndrome associated with severe or critical forms of COVID-19. In the clinical studies was reported that in severe or critical COVID-19 patients tocilizumab has determined the decrease of fever, improving of clinical symptoms and oxygen saturation, the evolution of inflammatory markers after a week in the majority of patients. The guides have suggested using tocilizumab in critical patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). IL-6 antagonists increase the risk of infections, therefore must be used cautiously in patients with severe evolution and marked viral load combined with antiviral treatment. Other adverse reactions have been observed such as intestinal perforation and opportunistic infections. However current evidence is insufficient to support the use of tocilizumab outside of clinical studies. Several randomized studies are still ongoing, double-blind, placebo controlled in IInd/IIIrd stages to evaluate the efficiency of tocilizumab, sarilumab in adults hospitalized with severe complications from COVID-19 [7, 14, 20, 26, 28].

IL-1 β antagonists

Anakinra, canakinumab, have been initiated for antagonizing the action of this proinflammatory cytokine that has high values in patients with Respiratory Distress Syndrome. Anakinra has shown to be efficient in a few hours, it has a short half-life and it is considered safe. A data analysis of a phase 3 randomized study revealed that anakinra has significantly improved the survival of patients with sepsis without having adverse reactions. The drug can be considered to be of choice for COVID-19 patients that show symptoms of striking

cu sepsis sever fără reacții adverse grave. Preparatul se poate considera un medicament de alegere pentru anumiți pacienți COVID-19, care prezintă semne de furtună de citokine marcată. Actualmente, sunt efectuate studii clinice pentru testarea anakinrei în COVID-19. Canakinumabul, un anticorp monoclonal anti-IL-1 β , este investigat într-un studiu observațional, dar timpul de înjumătățire lung (26 de zile) poate fi problematic pentru pacienții infectați. În studiile clinice randomizate sunt incluși sarilumab și siltuximab [14, 20].

Interferonii

Infecția SARS-CoV-2 inhibă expresia interferonilor de tip 1 (IFN- α și IFN- β), responsabili de răspunsul antiviral. Lezarea țesutului și expresia citokinelor și chemokinelor pro-inflamatorii din monocitele și macrofagele infectate promovează infiltrarea excesivă a celulelor imune cu replicarea virusului și expresia citokinelor inflamatorii cu dezvoltarea SDRA în COVID-19. Depășirea evaziunii imune și îmbunătățirea activității antivirale poate fi o strategie logică de tratament. La pacienții SARS și MERS, interferonii recombinanți au fost utilizați cu succes diferit. În cercetările *in vitro*, s-a demonstrat activitatea antivirală a IFN- α 2a recombinant, IFN- α 2b, IFN- β 1a și IFN- β 1b pentru MERS, SARS și SARS CoV-2 [10]. În baza studiilor, s-a concluzionat că IFN- β 1b și IFN- β 1a sunt mai puternici pentru inhibarea SARS (probabil, mai mult pentru SARS-CoV-2); IFN de tip I trebuie administrat cât mai curând posibil după infecție (ideal, înainte de debutul simptomelor; inhalarea IFN- α poate scădea rata infecției cu SARS-CoV-2 și poate servi la profilaxie sau tratament, dar căile intravenoase și subcutanate rămân mai bine evaluate și mai sigure [14].

Antagoniștii TNF- α

TNF- α este una dintre cele mai puternice citokine proinflamatorii, cu un spectru larg de acțiuni. Nivele serice de TNF- α s-au găsit crescute la pacienții cu COVID-19, îndeosebi în formele severe. S-a presupus că utilizarea inhibitorilor TNF ar putea fi eficientă prin blocarea intrării virale și a efectelor nocive ale TNF- α , demonstrate în studiile preclinice asupra virusului sincițial respirator sever și infecțiilor gripale. E necesar de reținut că antagoniștii TNF cresc riscul de infecții bacteriene, virale și fungice. Prin urmare, utilizarea lor în COVID-19 trebuie să fie susținută de studii preclinice [20].

Deoarece inhibitorii TNF sunt disponibili ca și medicamente bine evaluate, s-a postulat că există dovezi suficiente pentru efectuarea studiilor clinice în infecția COVID-19. Câteva rapoarte de caz au descris beneficiile etanerceptului, iar alte studii au arătat că se poate declanșa sau agrava progresia bolii. Argumentele pentru utilizarea antagoniștilor TNF în COVID-19 se reduc la: neutralizarea TNF oferă protecție împotriva infecției SARS-CoV-2 în condiții experimentale; inducerea scăderii rapide a concentrațiilor IL-6 și IL-1 la pacienții cu artrită reumatoidă activă; declanșarea reducerii moleculelor de adeziune și factorului de creștere endotelială vasculară; diminuarea migrării leucocitelor către țesuturile inflamate datorită reducerii moleculelor de adeziune și chemokinelor, cu micșorarea exudatului. Se sugerează că evaluările inițiale ale inhibitorilor TNF trebuie făcute la pacienții cu boală moderată, cât mai curând posibil după internarea lor în spital [14].

cytokine storm. Currently studies are being conducted to test the use of anakinra in COVID-19. Canakinumab is a monoclonal antibody anti-IL-1 β that is examined in an observational study, but the long half-life (26 days) may be problematic for the infected patients. Sarilumab and siltuximab are included in randomized clinical studies [14, 20].

Interferons

The SARS-CoV2 infection inhibits the expression of type 1 interferons IFN- α și IFN- β) that are responsible for the antiviral response. Tissue damage and expression of cytokines and pro-inflammatory chemokines from infected monocytes and macrophages stimulate excessive infiltration of the immune cells with the replication of the virus and expression of inflammatory cytokines with the development or Acute Respiratory Distress in COVID-19. Overcoming immune evasion and improving antiviral activity may be a logical strategy of treatment. In ARDS and MERS patients, recombinant interferons have been used with varied success. In *in vitro* studies of the antiviral activity of recombinant IFN- α 2a IFN- α 2b, IFN- β 1a and IFN- β 1b has been shown in MERS, SARS, and SARS CoV2 [10]. Based on the studies it has been concluded that IFN- β 1b and IFN- β 1a are more powerful for the inhibition of SARS (therefore probably more effective in SARS-CoV2); IFN type 1 must be administered as soon as possible after the infection (ideally before the symptoms appear; inhalation of IFN- α may reduce the infection rate with SARS-CoV-2 and may serve as a prophylaxis and treatment, but intravenous ways and subcutaneous remain better evaluated and safer) [14].

TNF- α antagonists

TNF- α is one of the strongest proinflammatory cytokines with a broad spectrum of action. Increased levels of TNF- α have been shown in COVID-19 patients, especially in severe forms. It was assumed that the use of TNF inhibitors may be efficient through blocking the viral entrance and the harmful effects of TNF- α , which has been shown in preclinical studies on severe respiratory syncycial virus and flu infections. It is important to remember that TNF antagonists increase the risk of bacterial, viral and fungal infections therefore their use in COVID-19 must be reinforced by preclinical studies [20].

Because TNF inhibitors are available and are well-evaluated drugs it was assumed that there is sufficient evidence for conducting studies in COVID-19. A few case reports have described the benefits of using etanercept, other studies have shown that the disease might be triggered or it aggravates the progression of the disease. The reasoning for the use of TNF antagonists in COVID-19 come to: the neutralization of TNF offers protection against the SARS-CoV infection in experimental circumstances; the induction of a rapid decrease of the concentration of IL-6 and IL-1 in patients with active arthritis; the precipitation of the reduction of adhesion molecules and vascular endothelium growth factor; the decrease of leucocytes migration to the inflamed tissues because of the decrease of adhesion molecules and chemokines with the movement of the exudate. It is suggested that initial evaluations of the TNF inhibitors must be done in patients with a moderate state of the disease, as soon as possible after their hospitalization [14].

Plasma convalescentă

Plasma conține un amestec de săruri anorganice, compuși organici, apă și mai mult de 1000 de proteine, inclusiv albumină, imunoglobuline, complement, factori de coagulare și anti-trombotici. Se presupune că plasma de la donatori sănătoși oferă efecte imunomodulatoare prin infuzia de citokine anti-inflamatorii și anticorpi care blochează complementul, citokinele inflamatorii și autoanticorpii. Acești factori pot influența efectul imunomodulator al plasmei convalescente la pacienții cu COVID-19 [24].

Terapia cu anticorpi pasivi poate modula fagocitoza, citotoxicitatea și exercita un efect aditiv de neutralizare a virusului în combinație cu medicamente antivirale. Cantitatea necesară de anticorpi în serul convalescent și durata terapiei depind de încărcătura virală și de severitatea COVID-19. Se crede că anticorpii de neutralizare a virusului, chiar și în cantități mici, pot fi eficienți atunci când sunt folosiți pentru prevenirea sau tratarea simptomelor precoce ale COVID-19. Administrarea de urgență a serului este indicată, în principal, persoanelor cu boli cronice, personalului medical și subiecților sănătoși care au contactat pacienții infectați. Imunitatea pasivă rezultată ar putea dura săptămâni și luni. În mod ideal, anticorpii trebuie folosiți în câteva zile de la colectare, iar timpul pentru utilizarea lor optimă depinde de probabilitatea de mutații care pot modifica caracteristicile virusului. O problemă importantă este deficitul de ser convalescent cu titre ridicate de anticorpi neutralizanți de virus. Un studiu nepublicat a relevat că cei care s-au recuperat după COVID-19 forma ușoară, aproximativ 6% dintre ei nu produc un nivel detectabil de anticorpi, iar la 30% dintre pacienți se detectează doar titre foarte scăzute. În mod surprinzător, pacienții vârstnici (60-85 de ani) și de vârstă mijlocie (40-59 de ani), care au prezentat un număr mai mic de limfocite și un nivel mai mare de markeri inflamatori, au produs cantități semnificativ mai mari de anticorpi, decât pacienții mai tineri (15-39 de ani). Deși rezultatele inițiale par a fi promițătoare, dovezile sunt limitate de natura observațională a studiilor și de dimensiunile mici ale eșantionului [11, 28].

În Figura 1, sunt redate țintele preparatelor utilizate în infecția cu SARS-CoV-2.

Recent, OMS, pe baza datelor preliminare ale studiilor clinice, a elaborat un ghid de recomandări de utilizare a preparatelor antivirale, imunomodulatoare și imunodepresive, glucocorticoizilor, anticoagulantelor, antiagregantelor, imunoglobulinelor și plasmei convalescente pentru tratamentul pacienților cu COVID-19 (Tabelul 1) [6].

Investigațiile recente au constatat că evoluția infecției cu SARS-CoV-2 depinde de gradul de infectare, stadiul maladiei și modificările patofiziologice, iar acestea din urmă vor determina timpul rațional de administrare, eficacitatea medicamentelor și prognosticul. În forma ușoară de COVID-19 până la moderată, răspunsul antiviral precoce, în mare parte prin interferonul de tip I (IFN), permite reducerea rapidă a încărcăturii virale și previne epuizarea celulelor T și hipercitokinemia. În forma severă de COVID-19, răspunsul antiviral întârziat (linia verde solidă) sau scăzut (linia verde punctată) determină valori ridicate de citokine / chemokine pulmonare, răspunsuri afectate de celulele T specifice virusului și deteriorare clinică

Convalescent plasma

Plasma contains a blend of inorganic salts, organic compounds, water and more than 1000 proteins including albumins, immunoglobulins, complement, coagulation and anti-thrombotic factors. It is assumed that the plasma from the healed donors offers immunomodulatory effects through the infusion of anti-inflammatory cytokines and antibodies that inhibit the complement, inflammatory cytokines and the autoantibodies. These factors might influence the immunomodulatory effect of the convalescent plasma in COVID-19 patients [24].

Therapy with passive antibodies may modulate the phagocytosis, cytotoxicity and exerts an additive effect of neutralizing the virus in combination with antiviral drugs. The necessary quantity of antibodies in the convalescent plasma and the duration of the therapy depend of the viral load and the severity of COVID-19. It is believed that the antibodies for neutralizing the virus, even in small quantities, may be efficient when are used for preventing or treating premature symptoms of COVID-19. The emergency use of the serum is indicated mainly for patients with chronic diseases, medical workers and subjects that had contact with the infected patients. The resulting passive immunization can last from weeks to months. Ideally the antibodies should be used in the next few days after their accumulation and the time for their optimal use depends on the probability of mutations that might modify the viruses' characteristics. An important problem is the deficiency of convalescent plasma with high titers of antibodies neutralized by the virus. An unpublished study has revealed that in patients that have recovered from an easy form of COVID-19, approximately 6% of them don't produce a detectable level of antibodies, and in 30% there are present in low titers. Surprisingly, older patients (60-85 years) and middle aged patients (40-59 years) that have shown a smaller number of lymphocytes and a higher value of inflammatory markers have produced are more significant quantity of antibodies than young patients (15-39 years). Even though initial results seem to be promising, the evidence is limited by the observation nature of the studies and the small dimensions of the sample population [11, 28].

In Figure 1 are shown the main targets of the drugs used in SARS-CoV-2 infection.

Recently WHO, based on the data from the preliminary clinical trials, has elaborate a guide with recommendations for the use of antiviral drugs, immunomodulatory and immunosuppressive glucocorticoids, anticoagulants, antiaggregants, immunoglobulins and convalescent plasma in the treatment of COVID-19 (Table 1) [6].

Recent researches support that the evolution of SARS-CoV-2 infection depends on the degree of infection, the stage of the disease and the pathophysiological changes, and the latter will determine the rational time of administration, the effectiveness of drugs and the prognosis. In mild to moderate forms of COVID-19, early antiviral response, largely mediated by type I interferon (IFN), allows for rapid reduction of viral load and prevents T cell depletion and hypercytokinemia. In the severe form of COVID-19, delayed (solid green line) or low (dotted green line) antiviral response results in elevated pulmonary cytokine/chemokine values, virus-specific T cell re-

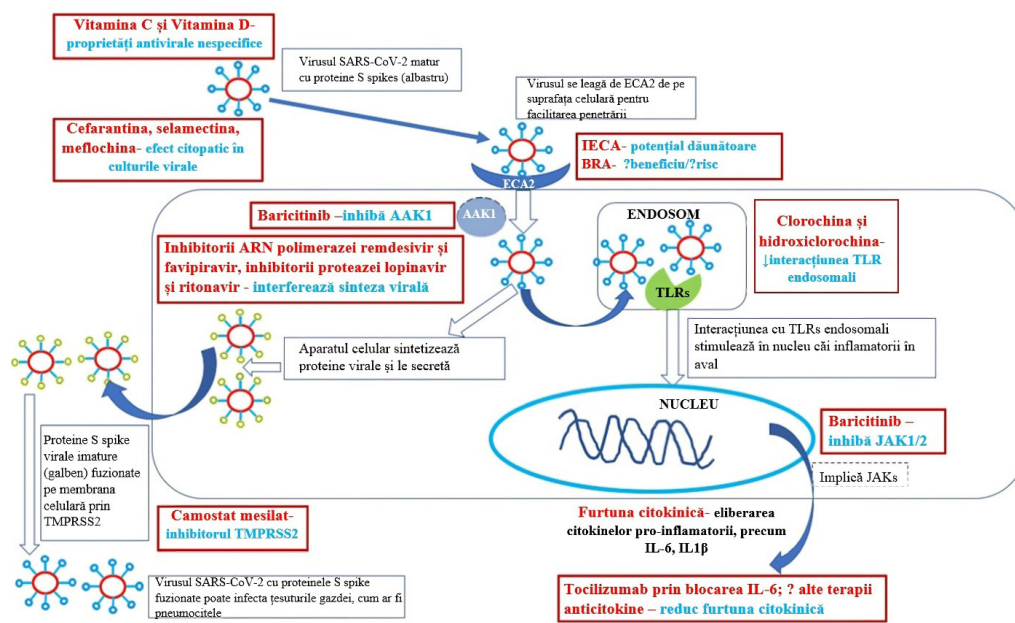


Fig. 1 Ținte terapeutice potențiale în SARS-CoV-2 și COVID-19 [23].

Notă: AAK1 – protein kinaza 1 asociată AP2; IECA – inhibitorii enzimei de conversie; BRA – blocanții receptorilor angiotensinici; IL– interleukină; JAK – kinaza Janus; TLR – toll-like receptor; TMPRSS2 – serin protează transmembranară.

Fig. 1 Potential therapeutic targets for SARS-CoV-2 and COVID-19 [23].

Note: AAK1 – AP2-associated protein kinase 1; ACE – angiotensin-converting enzyme; ARB – angiotensin receptor blocker; CQ – chloroquine; HCQ – hydroxychloroquine; IL – interleukin; JAK – Janus kinase; TLR – toll-like receptor; TMPRSS2 – transmembranar serine protease enzyme.

acută. Astfel, s-au estimat perioade optime pentru intervențiile terapeutice (dacă este cazul), cu administrarea preparatelor antivirale, imunomodulatoare și imunodepresive la momentul potrivit. Medicamentele antivirale și imunostimulatoare trebuie inițiate imediat după debutul simptomelor, în timp ce imunodepresivele ar trebui administrate chiar de la începutul furtunii de citokine (Figura 2) [14].

sponses, and acute clinical impairment. Thus, optimal periods were estimated for therapeutic interventions (if necessary) with the administration of antiviral, immunomodulatory and immunosuppressive drugs at the right time. Antiviral and immunostimulatory drugs should be initiated immediately after the onset of symptoms, while immunosuppressants should be administered immediately after the onset of the cytokine storm (Figure 2) [14].

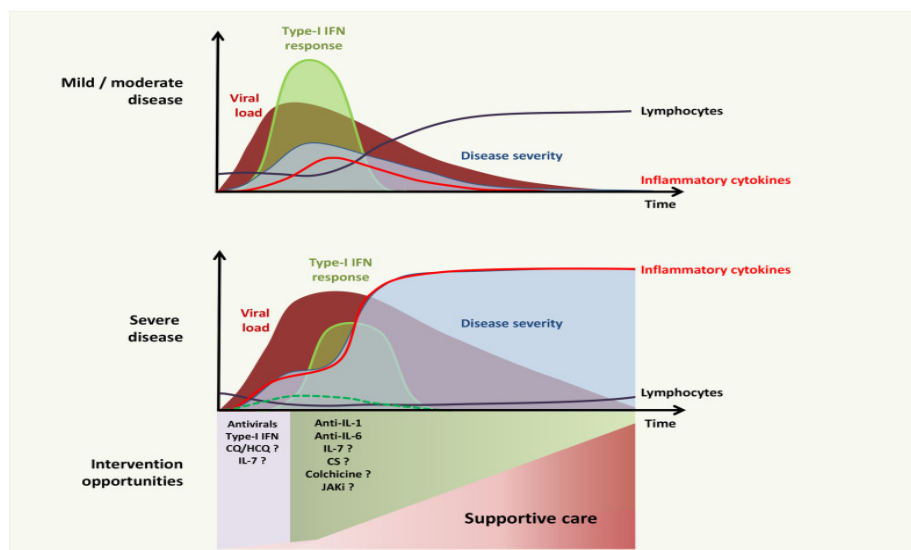


Fig. 2 Cinetica și intensitatea răspunsului antiviral sunt decisive pentru rezultatul COVID-19 [14].

Fig. 2 Kinetics and intensity of the antiviral response are decisive in COVID-19 outcome [14].

Tablelul 1. Recomandările ghidului OMS pentru tratamentul pacienților cu COVID-19 [6].*Recomandări generale*

- Nu există date suficiente pro sau contra oricărei terapii antivirale sau imunomodulatoare la pacienții cu boală severă COVID-19 (A III).
- Nu există date suficiente pro sau contra utilizării antagoniștilor IL-6 (sarilumab, siltuximab, tocilizumab) pentru tratamentul COVID-19 (A III).
- Nu există date suficiente pro sau contra utilizării plasmei convalescente COVID-19 sau a globulinelor imune SARSCoV-2 pentru tratamentul COVID-19 (A III).
- Nu se recomandă utilizarea intravenoasă a imunoglobulinei G non-SARS-CoV-2 pentru tratamentul COVID-19, cu excepția unui context clinic. Administrarea imunoglobulinei este permisă pentru tratamentul complicațiilor care apar în timpul COVID-19 (A III).
- Nu se recomandă utilizarea de rutină a corticosteroizilor sistemici pentru tratamentul pacienților la ventilație mecanică cu COVID-19 fără sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) (B III).
- La adulții ventilați mecanic cu COVID-19 și SDRA, nu există date suficiente pro sau contra pentru a recomanda terapia cu corticosteroizi, în absența unei alte indicații (C I).
- La pacienții cu COVID-19 forma severă sau critică, nu există date suficiente pentru a recomanda terapie empirică antimicrobiană cu spectru larg, în absența unei alte indicații (B III).
- Dacă preparatele antimicrobiene sunt inițiate, se recomandă reevaluarea utilizării lor în fiecare zi pentru a minimiza consecințele adverse ale terapiei antimicrobiene (A III).

Preparate antivirale

- Utilizarea remdesivirului la pacienții spitalizați cu boală severă cu saturația oxigenului sub 94%, care necesită oxigen suplimentar, ventilație mecanică sau oxigenare membranară extracorporală (studiu multi-național, randomizat, controlat cu placebo) (B I).
- Administrarea remdesivirului la adulții spitalizați, la copii și gravide (neaprobate de FDA, dar permis printr-o autorizare și un program de acces de urgență) (B I).
- Nu se recomandă remdesivir pentru tratamentul COVID-19 forma ușoară sau moderată înafara unui studiu clinic (A III).
- Nu există date clinice suficiente pro sau contra utilizării clorochinei sau hidroxiclorochinei pentru tratamentul COVID-19 (A III).
- Se recomandă utilizarea clorochinei în doze mari (600 mg × 2 ori pe zi, timp de 10 zile) în tratamentul COVID-19 (A I).
- La folosirea clorochinei sau hidroxiclorochinei e necesar să se monitorizeze pacientul pentru efecte adverse, în special, intervalul QTc (A III).
- Nu se recomandă utilizarea lopinavir / ritonavir sau alți inhibitori de proteaze HIV pentru tratamentul COVID-19, cu excepția derulării unui studiu clinic (A III).
- Nu se recomandă asocierea hidroxiclorochinei cu azitromicină din cauza potențialului de toxicitate (A III).
- Nu se recomandă asocierea lopinavir / ritonavir sau alți inhibitori ai proteazei HIV din cauza farmacodinamicii nefavorabile și date negative ale studiilor clinice (A I / A III).

Preparate imunomodulatoare

- Nu există date suficiente pro sau contra utilizării imunomodulatorilor pentru tratamentul COVID-19 (A III):
 - Inhibitori ai interleukinei-1 (anakinra);
 - Inhibitori ai interleukinei-6 (sarilumab, siltuximab, tocilizumab);
 - Utilizarea altor imunomodulatoare se poate recomanda în cadrul unui studiu clinic.
- Nu se recomandă interferonii din cauza lipsei de eficacitate și toxicității în tratamentul SARS și MERS (A III).
- Nu se recomandă inhibitorii Janus kinazei (baricitinib) din cauza efectului imunodepresiv (A III).

Plasma convalescentă și imuno globuline

- Nu există date suficiente pro sau contra utilizării plasmei convalescente sau imunoglobulinelor SARS-CoV-2 pentru tratamentul COVID-19 (A III).
- Nu se recomandă utilizarea imunoglobulinei intravenoase non-SARS-CoV-2 pentru tratamentul COVID-19, cu excepția unui studiu clinic. Imunoglobulina G poate fi folosită pentru tratamentul complicațiilor care survin pe parcursul COVID-19 (A III).

Preparatele anticoagulante și antiagregante

- Pacienții care administrează anticoagulante sau antiagregante pentru afecțiuni adiacente trebuie să le continue și pe durata COVID-19 (A III).
- La pacienții care nu sunt spitalizați cu COVID-19, nu trebuie inițiată terapia anticoagulantă și antiplachetară pentru prevenirea tromboembolismului venos sau arterial, cu excepția altor indicații (A III).
- Pacienții adulți, spitalizați cu COVID-19, ar trebui să beneficieze de profilaxie a trombozei venoase conform standardului de îngrijire (A III).
- Nu există date suficiente pro sau contra utilizării antitromboticelor sau creșterea dozelor de anticoagulante pentru profilaxia venoasă la pacienții spitalizați cu COVID-19, înafara studiului clinic (B III).
- Pacienții spitalizați cu COVID-19 nu trebuie externați cu continuarea la domiciliu a profilaxiei trombozei venoase. Profilaxia trombozei venoase post-externare nu este recomandată de rutină pacienților cu COVID-19 (A III).
- Regimurile aprobate de administrare a medicamentelor pentru profilaxia trombozei venoase extinse pot fi luate în considerație la pacienții cu risc scăzut pentru sângerare și risc ridicat de tromboembolie, în conformitate cu protocoalele pentru pacienții fără COVID-19 (B I).
- Nu există date suficiente pro sau contra screening-ului de rutină a trombozei venoase profunde la pacienți cu COVID-19 fără semne sau simptome de tromboembolie, indiferent de starea markerilor de coagulare (B III).
- La pacienții cu COVID-19 spitalizați, în funcție de caz, trebuie evaluată posibilitatea bolii tromboembolice cu deteriorare rapidă a funcției pulmonare, cardiace sau neurologice sau de pierdere bruscă, localizată, a perfuziei periferice (A III).
- Diagnosticul de COVID-19 nu ar trebui să influențeze recomandările unui medic pediatru cu privire la profilaxia trombozei venoase la copiii spitalizați (B III).
- Terapia anticoagulantă sau antiplachetară nu trebuie utilizată pentru a preveni tromboza arterială înafara standardului obișnuit de îngrijire pentru pacienții fără COVID-19 (A III).

Table 1. Recommendations of the WHO guide for the treatment of patients with COVID-19 [6].

<p><i>General recommendations</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ There are insufficient data for or against any antiviral or immunomodulatory therapy in patients with severe COVID-19 disease (A III). ▪ There are insufficient data for or against the use of IL-6 antagonists (sarilumab, siltuximab, tocilizumab) for the treatment of COVID-19 (A III). ▪ There are insufficient data for or against the use of COVID-19 convalescent plasma or SARS-CoV-2 immune globulins for the treatment of COVID-19 (A III). ▪ The intravenous use of non-SARS-CoV-2 immunoglobulin G is not recommended for the treatment of COVID-19, except in a clinical context. The administration of immunoglobulin is permitted for the treatment of complications that occur during COVID-19 (A III). ▪ Routine use of systemic corticosteroids for the treatment of patients on mechanical ventilation with COVID-19 without acute respiratory distress syndrome (ARDS) is not recommended (B III). ▪ In mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS, there are insufficient data for or against recommending corticosteroid therapy, unless otherwise indicated (C I). ▪ In patients with severe or critical form of COVID-19, there are insufficient data to recommend empirical broad-spectrum antimicrobial therapy, unless otherwise indicated (B III). ▪ If antimicrobial preparations are initiated, it is recommended to re-evaluate their use daily to minimize the adverse consequences of antimicrobial therapy (A III). <p><i>Antiviral medications</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Use of remdesivir in hospitalized patients with severe disease with oxygen saturation below 94% requiring additional oxygen, mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (multi-national, randomized, placebo-controlled study) (B I). ▪ Remdesivir administration to hospitalized adults, children and pregnant women (not approved by the FDA, but permitted by an authorization and emergency access program) (A III). ▪ Remdesivir is not recommended for the treatment of COVID-19 mild or moderate form outside of a clinical trial (A III). ▪ There are insufficient clinical data for or against the use of chloroquine or hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 (A III). ▪ Recommends the use of chloroquine in high doses (600 mg twice daily for 10 days) in the treatment of COVID-19 (A I). ▪ When using chloroquine or hydroxychloroquine it is necessary to monitor the patient for side effects, especially the QTc interval (A III). ▪ It is not recommend the use of lopinavir / ritonavir or other HIV protease inhibitors for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (A I / A III). ▪ The combination of hydroxychloroquine with azithromycin is not recommended due to its potential for toxicity (A III). ▪ The combination of lopinavir / ritonavir or other HIV protease inhibitors is not recommended due to unfavorable pharmacodynamics and negative clinical trial data (A I / A III). <p><i>Immunomodulatory medications</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ There are insufficient data for or against the use of immunomodulators for the treatment of COVID-19 (A III): <ul style="list-style-type: none"> o interleukin-1 inhibitors (anakinra); o interleukin-6 inhibitors (sarilumab, siltuximab, tocilizumab); o the use of other immunomodulators may be recommended in a clinical trial; ▪ Interferons due to lack of efficacy and toxicity in the treatment of SARS and MERS; ▪ Janus kinase inhibitors (baricitinib) due to the immunosuppressive effect. <p><i>Convalescent plasma and immune globulins</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ There are insufficient data for or against the use of convalescent plasma or SARS-CoV-2 immunoglobulins for the treatment of COVID-19 (A III). ▪ The use of non-SARS-CoV2 intravenous immunoglobulin is not recommended for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial. Immunoglobulin G can be used to treat complications that occur during COVID-19 (A III). <p><i>Anticoagulant and antiplatelet medications</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients taking anticoagulants or antiplatelet agents for comorbidities should continue to use them if they are diagnosed with COVID-19 (A III). ▪ In patients who are not hospitalized with COVID-19, anticoagulant and antiplatelet therapy should not be initiated to prevent venous or arterial thromboembolism, unless otherwise indicated (A III). ▪ Adult patients hospitalized with COVID-19 should benefit from venous thrombosis prophylaxis according to the standard of care (A III). ▪ There are insufficient data for or against antithrombotic use or increased doses of anticoagulants for venous prophylaxis in patients hospitalized with COVID-19 outside of the clinical trial (B III). ▪ Patients hospitalized with COVID-19 should not be routinely discharged with venous thrombosis prophylaxis. Routine post-discharge VTE prophylaxis is not recommended for patients with COVID-19 (A III). ▪ Drug-approved regimens for the prophylaxis of extensive venous thrombosis may be considered in patients at low risk for bleeding and at high risk of thromboembolism according to the protocols for patients without COVID-19 (B I). ▪ There are insufficient data for or against routine screening for deep vein thrombosis in patients with COVID-19 without signs or symptoms of thromboembolism, regardless of the condition of the coagulation markers (B III). ▪ In hospitalized patients with COVID-19, the possibility of rapid thromboembolic disease with deterioration in lung, cardiac or neurological function or sudden localized loss of peripheral perfusion should be evaluated as appropriate (A III). ▪ The diagnosis of COVID-19 should not influence the recommendations of a pediatrician regarding the prophylaxis of venous thrombosis in hospitalized children (B III). ▪ Anticoagulant or antiplatelet therapy should not be used to prevent arterial thrombosis outside the usual standard of care for patients without COVID-19 (A III).
--

Tabelul 1. Recomandările ghidului OMS pentru tratamentul pacienților cu COVID-19 [6]. Continuare.*Glucocorticoizii*

- La pacienții adulți cu COVID-19 și șoc refractar se recomandă utilizarea glucocorticoizilor în doze mici (B II).
- Nu se recomandă utilizarea de rutină a glucocorticoizilor sistemici pentru tratamentul COVID-19 la pacienți spitalizați, cu excepția cazului în care ei se află în unitatea de terapie intensivă (A III).
- Terapia cu glucocorticoizi orali, utilizată pentru o altă afecțiune înainte de diagnosticul COVID-19, nu trebuie întreruptă. De la caz la caz, pot fi indicați glucocorticoizii suplimentarii sau în doză de stres (A III).
- Glucocorticoizii inhalatori la pacienții cu astm bronșic și bronhopneumonie obstructivă cronică nu trebuie întrerupți la pacienții cu COVID-19 (A III).

Inhibitori HMG-CoA reductazei (statine)

- Persoanele cu COVID-19 cărora li se prescrie statină, terapie pentru tratamentul sau prevenirea bolilor cardiovasculare, trebuie să continue aceste medicamente (A III).
- Nu se recomandă utilizarea statinelor pentru tratamentul COVID-19 înafara unui studiu clinic (A III).

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

- Persoanele cu COVID-19 trebuie să continue terapia cu AINS, indicate pentru o afecțiune comorbidă, în regimul recomandat de medic (A III).
- Se recomandă să nu existe diferență în utilizarea strategiilor antipiretice (acetaminofen, AINS) între pacienții cu sau fără COVID-19 (A III).

IECA sau BRA

- Persoanele cu COVID-19 cărora li se prescriu IECA sau BRA pentru boli cardiovasculare (sau alte indicații) trebuie să continue utilizarea acestor medicamente (A III).
- Nu se recomandă utilizarea IECA sau BRA pentru tratamentul COVID-19 înafara unui studiu clinic (A III).

Notă: Evaluarea recomandărilor: A – fermă; B – moderată; C – opțională. Evaluarea dovezilor: I – unul sau mai multe studii randomizate, cu rezultate clinice și/sau obiective de laborator validate; II – unul sau mai multe studii bine proiectate, neautorizate, sau studii observaționale, de cohortă; III – opinia experților.

Concluzii

În lupta cu pandemia, sistemele de sănătate la nivel global au cercetat și utilizat preparatele antivirale cu acțiune nespecifică, aprobate pentru alte maladii, care nu s-au dovedit a fi cu adevărat eficiente împotriva COVID-19. Noile strategii terapeutice ar trebui să se axeze pe medicamente antivirale cu ținte moleculare noi, proprietăți farmacocinetice mai bune, potență mai mare și/sau un profil de toxicitate mai mic, precum și pe asocieri de preparate pentru creșterea activității antivirale, cu reducerea dozei și toxicității și împiedicarea dezvoltării rezistenței. Elucidarea particularităților infectării, patogenezei și evoluției infecției cu SARS-CoV-2 deschide noi perspective în elaborarea de noi terapii strategice, ce implică utilizarea de medicamente care modulează răspunsul imun al gazdei, preparate care stimulează răspunsul imun sau imunoterapii specifice pentru a majora capacitatea de apărare a gazdei.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au acceptat versiunea finală a articolului.

Referințe / references

1. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C. *et al.* Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: a comprehensive review. *Autoimmun. Rev.*, 2020; May 3: 102569.
2. Asakura H, Ogawa H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020 Apr 17.
3. Browning D. Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. In: *Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy*. Springer, New York, 2014.
4. Cao B, Wang Y, Wen D. *et al.* A trial of lopinavir – ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 2020; March 1-13.

Conclusions

In the fighting against the current pandemic, global health systems have researched and used non-specific antiviral drugs approved for other diseases that have not been shown to be truly effective against COVID-19 infection. New therapeutic strategies should focus on antiviral drugs with new molecular targets, better pharmacokinetic properties, higher potency and/or a lower toxicity profile, as well as combinations of preparations to increase antiviral activity, with reduced dose and toxicity and preventing the development of resistance. Understanding the peculiarities of infection, pathogenesis and the evolution of SARS-CoV-2 infection creates new perspectives in the development of new strategic therapies involving the use of drugs that modulate the host's immune response, preparations that stimulate the immune response or specific immunotherapies to increase the defense capacity.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. All authors read and accepted the final version of the article.

Table 1. Recommendations of the WHO guide for the treatment of patients with COVID-19 [6]. Continuation.

Glucocorticoids

- In adult patients with COVID-19 and refractory shock, the use of glucocorticoids in low doses is recommended (B II).
- Routine use of systemic glucocorticoids for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients is not recommended unless they are in the intensive care unit (A III).
- Oral glucocorticoid therapy, used for another condition before the diagnosis of COVID-19, should not be discontinued. Additional or stress-induced glucocorticoids may be indicated on a case-by-case basis (A III).
- Inhaled glucocorticoids in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease should not be discontinued in patients with COVID-19 (A III).

HMG-CoA reductase inhibitors (statins)

- People with COVID-19 who are prescribed statin, therapy for the treatment or prevention of cardiovascular disease, should continue these medicines (A III).
- The use of statins for the treatment of COVID-19 is not recommended outside of a clinical trial (A III).

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

- People with COVID-19 should continue NSAID therapy, indicated for a comorbid condition, as recommended by their doctor (A III).
- It is recommended to not make the difference in the use of antipyretic strategies (acetaminophen, NSAIDs) among patients with or without COVID-19 (A III).

ACEIs or ARBs

- People with COVID-19 who are prescribed ACE inhibitors or ARBs for cardiovascular disease (or other indications) should continue to use these medicines (A III).
- The use of ACE inhibitors or ARBs for the treatment of COVID-19 is not recommended outside of a clinical trial (A III).

Note: the strength of the recommendation: A – strong; B – moderate; C – optional. The quality of the evidence that supports the recommendation: I – one or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints; II – one or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies; III – expert opinion.

5. Cheng C., Lee Y., Chen C. *et al.* Lopinavir / ritonavir did not shorten the duration of SARS CoV-2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2020; 3 April.
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institute of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
7. Delang L., Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2020; April 1-6.
8. Devaux C., Rolain J., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020; Mar 11: 105938.
9. Du Y., Chen X. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2020, Apr 04.
10. Felsenstein S., Herbert J., McNamara P. *et al.* COVID-19: immunology and treatment options. *Clinical Immunology*, 2020; 215: 108448.
11. Gasparyan A., Misra D., Yessirkepov M., Zimba O. Perspectives of immune therapy in Coronavirus Disease 2019. *Korean Med. Sci.*, 2020, May 11; 35 (18): e176.
12. Guo Y., Cao Q., Hong, Z. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med. Res.*: 2020711.
13. Hoffmann M., Schroeder S., Kleine-Weber H. *et al.* Nafamostat mesylate blocks activation of SARS-CoV-2: new treatment option for COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020 Apr 20; pii: AAC.00754-20.
14. Jamilloux Y., Henry T., Belot A. *et al.* Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun. Rev.*, 2020, May 4; 102567.
15. Jean S., Lee P., Hsueh P. Treatment options for COVID-19: the reality and challenges. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2020; pii: S1684-1182(20)30094-3.
16. Kruse R. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res.*, 2020 Jan 31; 9: 72.
17. Ko W., Rolain J., Lee N. *et al.* Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020 Apr; 55 (4): 105933.
18. Lai C., Liu Y., Wang C. *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2020, Mar 4. pii: S1684-1182(20)30040-2.
19. Lindsey R. Baden L., Rubin E. Covid-19 – the search for effective therapy. *The New England Journal of Medicine*, 2020; March 23.
20. Liu B., Li M., Zhou Z. *et al.* Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmun.*, 2020; 102452.
21. Mayla G., Fonseca F. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2020; 3 (4): e208857.
22. McKee D., Sternberg A., Stange U. *et al.* Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol. Res.*, 2020 Apr 29; 157: 104859.
23. Misra D., Agarwal V., Gasparyan A. *et al.* Rheumatologists' perspective on Coronavirus Disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin. Rheumatol.*, 2020; Apr 10.
24. Rojas M., Rodríguez Y., Monsalve D. *et al.* Convalescent plasma in Covid-19: possible mechanisms of action. *Autoimmun. Rev.*, 2020, May 5: 102554.
25. Şimşek S., Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk. J. Med. Sci.*, 2020, 04.21; (SI-1): 611-619.
26. Toniati P., Piva S., Cattalini M. *et al.* Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity Reviews*, 2020; 3 May: 102568.
27. Yousefi B., Valizadeh S., Ghaffari H. *et al.* A global treatments for coronaviruses including COVID-19. *J. Cell Physiol.*, 2020; May 11.
28. Xu X., Ong Y., Wang Y. Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines. *Mil. Med. Res.*, 2020, May 5; 7 (1): 22.
29. Wang Y., Zhang D., Du G. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 2020; April.