

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Antithrombotic therapy in patients with Covid-19

Laura Norkutė¹, Greta Gujytė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Since thrombosis is common in patients with severe or critical Covid-19 (Coronavirus disease 2019) and its manifestations like venous thromboembolism (VTE), both venous and arterial thrombosis are prevalent in this condition. It is usually accompanied by endothelial injuries and diffuse microvascular thrombosis which is caused by pro-inflammatory cytokines storm. Unfortunately, there is no verified and proven effective pharmacotherapy for novel SARS-CoV-2 infection. Beside observations and clinical trials, patophysiological investigations and initial epidemiological data did lead to enthusiasm for anticoagulant therapy, which seems to be associated with better outcomes in moderate and severe SARS-CoV-19 patients with signs of coagulopathy and in those requiring mechanical ventilation. It is assumed that patophysiology of the prothrombotic state, elicited by SARS-CoV-2 presents possibly protective antithrombotic therapy mechanisms for this viral infection. The antiplatelet/anticoagulant therapy indications are guided by the clinical context and the Covid disease severity. This article suggests a practical approach on antithrombotic therapy management for SARS-CoV-2 patients from a multidisciplinary perspective.

Aim: to analyze scientific literature and provide a review of literature related to the antithrombotic treatment in patients with Covid-19.

Methods: literature review and data collection sources were selected from PubMed, UpToDate and Cochrane Library scientific databases, following dates from 2019 to 2021, using original language key words: “antithrombotic therapy and thrombosis in Covid-19”, “Covid-19 antithrombotic evaluation”, “antithrombotic therapy to complications of Covid-19”, “antiplatelets in severe Covid-19 pneumonia”, “coagulopathy”.

Keywords: SARS-CoV-2, anticoagulant therapy, thrombosis, coagulopathy, antiplatelets.

Antitrombozinė terapija Covid-19 pacientams

Laura Norkutė¹, Greta Gujytė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Covid-19 virusui būdinga daugelis komplikacijų, tačiau vienos dažniausių- trombozės sukeltos komplikacijos, pasireiškiančios arterinėje ir veninėje sistemose, ypač sergant sunkiomis Covid-19 būklėmis. Būklės pasireiškia dėl endotelio pažeidimo ir difuzinės mikrovaskulinės trombozės, kurią sukelia citokinų audros. Deja, vis dar nėra verifikuotos ir patvirtintos efektyvios farmakoterapijos naujajai SARS-CoV-2 infekcijai. Tačiau stebėjimai, klinikiniai bandymai, patofiziologiniai tyrimai bei pirminiai epidemiologiniai duomenys kreipia antitrombozinės terapijos linkme, kuri yra susijusi su geresniais vidutinio sunkumo ir sunkios Covid-19 infekcijos rezultatais, ypač esant koagulopatijai ar pacientams, kuriems taikoma dirbtinė plaučių ventilacija. Taigi, manoma, kad SARS-CoV-2 sukelta protrombozinė būklė, turi teigiamą atsaką į antitrombozinės terapijos mechanizmą. Šios terapijos indikacijos yra sprendžiamos remiantis klinikiniais aspektais bei Covid-19 infekcijos būklės sunkumu. Straipsnyje ažvelgiamos praktinės antitrombozinio gydymo strategijos Covid-19 pacientams, kurių tinkamumą vertina multidisciplininė gydytojų komanda.

Tikslas: Antitrombozinio gydymo taikymo Covid-19 pacientams lietratūros šaltinių analizė.

Metodika: Literatūros apžvalga atlikta remiantis “PubMed”, “UpToDate” ir “Cochrane Library” mokslinėmis duomenų bazėmis. Publikacijos rinktos nuo 2019-2021 metų, naudojant originalo kalbos raktažodžius: “Covid- 19 antitrombozinis gydymas”, “antitrombozinių vaistų skyrimas Covid-19 pacientams”, “antitrombozinis gydymas esant Covid-19 komplikacijoms”, “koagulopatija”, “trombozė”.

Raktažodžiai: SARS-CoV-2, Covid-19 antitrombozinė terapija, antitrombozinis gydymas esant Covid-19, koagulopatija, trombozė.

Įvadas

Covid-19 pasaulinė pandemija, sukelta naujojo sunkų ūminį respiracinį sindromą inicijuojančio koronaviruso (SARS-Cov-2). Infekcijos klinika varijuoja nuo lengvos iki kritinės būklės pasireiškimo: 80% visų atvejų vystosi lengva-vidutinė būklė, 15% atvejų - sunki būklė, 5% atvejų - kritinė. [1,2]. Progresuojant ligai, susiduriama su ūmiu respiraciniu sindromu, kuris aktyvina hiperimuninį atsaką [2,3]. Pradinis plaučių pažeidimo mechanizmas prasideda dėl tiesioginės viruso sukeltos I ir II tipo pneumocitų bei alveolių endotelio ląstelių pažeidimo, ko pasekoje nekontroliuojamai vystosi sunkios uždegiminės reakcijos bei kraujagyslinė plaučių trombozė [5,6,7,8]. Milano San Rafaelio ligoninėje valdant pandemiją - daugiau nei 800 SARS-CoV-2 sunkios pneumonijos atvejų ir daugiau nei 120 invazyviai ventiliuojamų pacientų - buvo nustatytas uždegimo inicijuoto trombozinio atsako sindromas (*angl. Thromboinflammatory syndrome*), kuris pastaruoju metu pristatomas akronimu – MicroClots (COVID-19 obstrukcinis plaučių kraujagyslių sindromas sukeltas trombozinio

atsako į uždegimines reakcijas) [11]. Be to, SARS-COV-2 virusui būdingas tropizmas su membraniniu baltymu ACE2 - ekspresuojančiu kvėpavimo takų epitelines ląsteles bei kitais koreceptoriais, kurie dalyvauja virusiniame procese, todėl pacientams su sunkia COVID-19 būkle pasireiškia staigus sisteminis uždegimas, endotelio pažeidimas su mikro-kraujagysline tromboze taip pat paveikiančia smulkiasias vainikines kraujagysles (kraujagyslinė liga) [12], inkstus, smegenis ir kitus organus [13,14]. Esant naujai infekcijai, dar nėra galutinai iširtų ir įrodytų efektyvių COVID-19 gydymo technikų, tačiau yra dedamos globalinės pastangos identifikuoti specifinę eskalacinę terapiją, remiantis klinikiniais požymiais. SARS-CoV-2 yra beta-koronavirusas, pasižymintis ūmia eiga. Medikamentai kaip remdesiviras, lopinaviras, ritonaviras, interferonas, hidroksikvinolonas ir kortikosteroidai buvo taikomi COVID-19 užsikrėtusių pacientų gydyme bei pasižymėjo kontraversišku veiksmingumu. Tuo tarpu tolimesnei gydymo eigai buvo siūloma prevencinė koagulopatijos farmakoterapija [15]. Preliminariais tyrimų duomenimis, antikoaguliacinė terapija susijusi su geresnėmis išeitimis pacientams, sergantiems

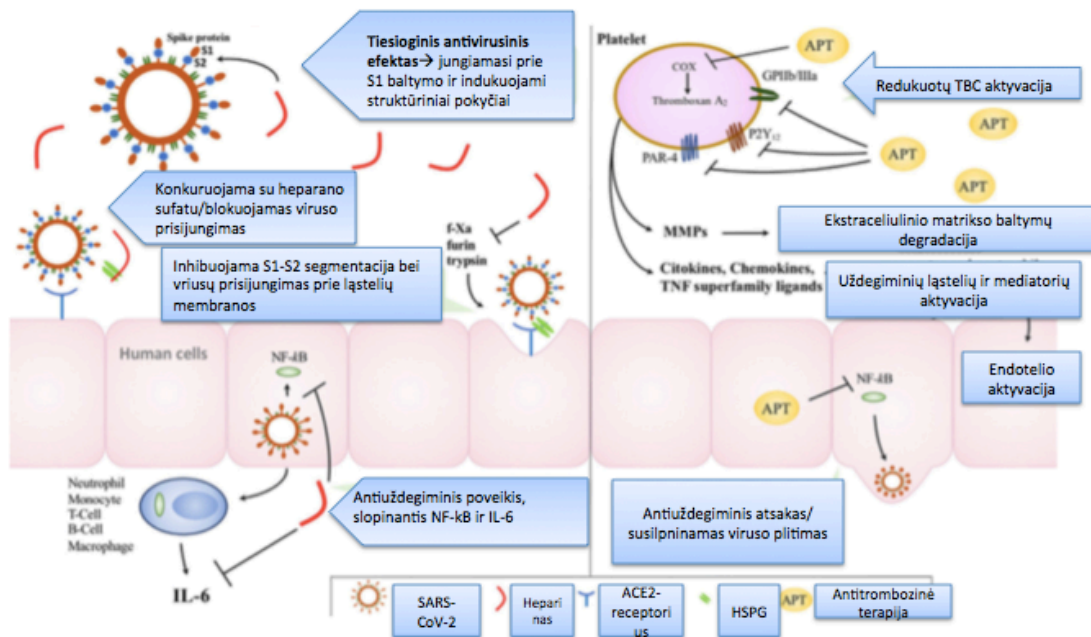
vidutine ir sunkia COVID-19 infekcija esant koaguliopatijos požymiams (padidėjęs D-dimerų žymuo, fibrinogenas ir žemos antitrombino reikšmės) bei pacientams, kuriems reikalinga mechaninė ventiliacija [16,17,18].

Taigi, antikoaguliacinė terapija gali sumažinti koaguliacinę disfunkciją ir paskatinti antiuždegiminius procesus sumažinant IL-6 ir padidinant reliatyvų limfocitų skaičių.

Antikoaguliantų terapijos nauda bei įrodymai

Įrodymais pagrįsta, kad dėl COVID-19 infekcijos hospitalizuoti pacientai dažnai patiria su infekcija susijusią koaguliopatiją bei padidėjusią kraujagyslinę trombozės riziką [1,14,17,20]. Šių būklių fone, antikoaguliantai turi teigiamą poveikį mažinant trombozinių įvykių pasireiškimą bei slopinant hiperkoaguliacinį procesą. Be to, antokoaguliantai pasižymi antiuždegiminiu efektu sepsio bei ūminio respiracinio distreso sindromo vystymosi fone. Žinoma, kad

heparinas, nefrakcionuotas heparinas bei mažos molekulinės masės heprinas (MMMHH) turi keletą neantikoaguliacinių savybių ir gali incijuoti bei paskatinti antiuždegiminį efektą. Heparinai blokuoja P-selektiną bei neutrofilų ir trombocitų tarpusavio sąveiką [21], inhibuoja neutrofilų atsaką bei mažina IL-1 β , IL-6, E-selektino ir intraląstelinės adhezijos molekulės (ICAM-1) išsiskyrimą. Citokinai, o ypač interleukinai, pasižymi kaip svarbus uždegiminio proceso mediatorius ir turi tiesioginį poveikį plazmos molekulėms, eritrocitams bei trombocitams. Hiperkoaguliacija ir sutrikusi fibrinolizė yra svarbus požymis esant uždegiminei būklei. Buvo aptikta, kad IL-1 β , IL-6 ir IL-8 gali sukelti hiperkoaguliaciją, kurios pasekmė – trombų formavimasis [25]. Tyrimuose pacientai, sergantys sunkia Covid-19 infekcija, turėjo aukštas IL-6 vertes, tai įrodo su Covid-19 susijusi hiperkoaguliacinė būklė kuriai būdingos aukštos citokininų reikšmės [26-28]. Grįžtant prie antikoaguliantų ir jų antiuždegiminių savybių, kiti mechanizmai taip pat gali paaiškinti palankų heparinų poveikį Covid-19 pacientams. (1 pav.)



1pav. Adaptuota iš Cosmo Godino, Andrea Scotti, Norma Maugeri, Nicaso Mancini, Evgeny Fominskiy, Alberto Margonato, Giovanni Liandoni *Antithrombotic therapy in patients with Covid-19*, *International Journal of Cardiology*, 2020 Antikoaguliantų antiuždegiminio poveikio mechanizmas kairėje, antiagregantų - dešinėje, segant Covid-19 infekcija. COX- ciklooksigenazė; HSPG - heparano sulfato proteoglikanas; MMPs - matrikso metaloproteinazės; NF-κB - branduolio faktoriaus kappa B; TNF- tumor nekrozės faktorius.

Šiuo metu vis dar vyksta tyrimai galimam antikoagulantų, kaip tiesioginių antivirusinių preparatų skyrimui, dėl jų inhibicinio poveikio ir patogenų adhezijos ląstelių paviršiuje. Tiesioginis antivirusinis heparinų poveikis siejasi su polisacharidu – heparano sulfatu - ląstelių paviršiaus ir ekstraceliulinio matrikso komponentu [29]. Heparano sulfatas žinomas kaip pradinio kontakto iniciatorius su ląstelėmis taikiniiais ir žmonių virusais (Herpes virusai, influenza A virusas, HCV, ŽIV, Dengė karštligės virusas bei SARS-CoV-2) [35]. Efektyvi heparinų konkurencija su heparano sulfatu sumažino virusų prisitvirtinimą ir ląstelinę infekciją.

Be to, SARS-CoV-2 charakterizuojamas kaip virusas turintis S baltymą - viruso struktūrą formuojantį glikoproteiną, kuris lemia viruso gebėjimą infekuoti ląsteles. Kiekvienas S baltymas turi du subvientus (S1 ir S2). S1 subvienetas pasižymi kaip receptorių prijungianti sritis, kuri sąveikauja su pagrindiniu šeimininko ląstelės receptoriumi - angiotenziną konvertuojančiu fermentu (ACE2). Pastaruosiuose tyrimuose paaiškėjo, kad būtent SARS-CoV-2 S1 sritis yra ribojama heparino, inhibuojamas viruso jungimosi prie ląstelėje esančio receptoriaus ACE2 procesas bei jo patekimas į ląstelę. Taigi, šis reikšmingas struktūrinis pokytis demonstruoja tiesioginį antivirusinį MMMH efektą pacientams, sergantiems Covid-19 infekcija [35].

Tačiau minėti mechanizmai nėra vieninteliai. S1 prisijungimas prie ACE2 yra tik pirmasis infekcijos etapas. SARS-CoV-2 viruso patekimui į žmogaus ląstelę reikalinga S1 ir S2 subvienetų segmentacija tam, kad S2 srityje vyktų ląstelių membranos adhezija [36-37]. Tyrimuose aptikta, kad ląstelinės proteazės, ląstelių paviršiaus transmembraninė proteazė/serino proteazė (TMPRSS), katapsinai, faktorius Xa, furinas, tripsinas (dauguma inhibuojami heparino [38]) proteolitiškai apdoroja S baltymą. Xa faktorius palengvina SARS-CoV patekimą į ląsteles [39]. Taigi, MMMH ir nefrakcionuoto heparino tiesioginio veikimo mechanizmas, kurio metu inhibuojamos proteazės, pavyzdžiui faktorius Xa, trombinas, furinas, katapsinas-L, vertinamas kaip naudingai ir efektyviai ribojantis SARS-CoV patekimą į ląstelę.

Antitrombocitinės terapijos veiksmingumas

Iki šiol, skirtingai nei antikoagulantų terapija, nėra klinikinių stebėjimų, kurie patvirtintų protekcinį ar terapinį antitrombocitinių

preparatų efektą Covid-19 pacientams. Nepaisant to, remiantis patofiziologine teorija-veiksmingumas galimas. SARS-CoV-2 infekuoja endotelio ląsteles per ACE-2 receptorių, kurie yra plačiai paplitę skirtingų organų kraujotakos sistemose (inkstuose, širdyje, smegenyse, žarnose ir kepenyse) [12,13]. Autopsijos histologiniai tyrimai parodė tipišką limfocitinį endoteliitą, kaip SARS-CoV-2 infekcijos rezultata, kuris lėmė išplitusį endotelio uždegimą bei jo disfunkciją [5]. Endotelio disfunkcija inicijuoja perėjimą iš hemostatinės pusiausvyros į prokoagulantinę būseną, kuri skatina trombocitų adheziją ir agregaciją [41], dėl ko prasideda trombocitinis uždegimo procesas. (1pav.) Esant audinių pažeidimui dėl virusinės infekcijos (Influenza A, ŽIV, SARS) trombocitų aktyvacija skatina uždegimą [42]. Aktyvuoti trombocitai atpalaiduoja uždegimo mediatorius (citokinus, chemokinus ir kt.), kurie skatina neutrofilų perteklių bei adheziją [43]. Be to, aktyvuotų trombocitų ir neutrofilų sąveika lemia neutrofilų retenciją, ekstraceliulinio matrikso baltymai - degradaciją ir tolimesnę endotelio aktyvaciją bei trombiną gamybą [43-49]. Esant išplitusiam uždegimui Covid-19 fone, pasireiškia žymus trombocitinis fenotipas, kuris skatina biologiškai aktyvaus faktorio ekspresiją trombocitų paviršiuje [50].

Atliekant tyrimus su gyvūnais, pastebėta, kad trombocitų aktyvacija paskatino Influenza A viruso patogeniškumą, sustiprinant sunkų uždegiminį atsaką kvėpavimo sistemoje. Proteazės aktyvuojančios receptorių 4 (atsakingos už trombocitų aktyvinimą), sužadinimas pasunkino Influenza A viruso sukeltą ūmią plaučių pažaidą ir buvo mirties priežastis poinfekciniame periode. Priešingai, gydymas taikant Eptifibatide (specifinis glikoproteino IIb/IIIa antagonistas), proteaziniai-aktyvuoto receptoriaus 4 antagonistais ir klopidoogreliu parodė protekcinį poveikį esant sunkiam plaučių pažeidimui, kurio metu buvo inhibuojamas neutrofilų plitimas į pažeistas plaučių sritis [51]. Šie rezultatai antrina atliktas studijas, pateikiančias, kad aspirinas blokuoja Influenza A viruso plitimą per branduolio kB-faktoriaus inhibiciją [52] ir sumažina jo aktyvaciją ŽIV pacientams [53,54].

Pasikartojantys virusiniai protrūkiai, sukelti sunkias žmonių infekcijas (Influenza A viruso potipiai, SARS, MERS ir kt.) paskatino terapinių strategijų galimybes bei prieinamumą kovai su minėtais patogenais. Dabartinis gydymas, atakuojantis virusų baltymus, deja pasižymi ir trūkumais, dėl kurių

didėja rezistentiškų viruso atmainų plitimas (ypač RNR virusų) [55,56]. Nukreipus gydymą ne į viruso struktūrą, bet į ląsteles, tikima, kad trombozių sukkelto uždegimo valdymas gali būti potenciali strategija naujų preparatų įvedimui pasikartojant infekcijų protrūkiams. Be to, specifinė farmakoterapija remiasi endotelio ir trombocitų stabilizavimu esant virusinei replikacijai, ypač taikant antitrombocitinę terapiją kaip ir antiuždegiminę (kortikosteroidai) bei biologinę terapiją-anti-citokininiais preparatais (pavyzdžiui, tocilizumabas, anakinra, reparixinas, canakinumabas, interleukino-1β inhibitorius, interferonas-β1).

Covid-19 pandemijos metu, nesant ratifikuotos terapijos neįveikiamos infekcijos fone, keletą ligoninių gydytojai bandė naujų galimų terapijų strategijas, kad būtų lengvinama ligos eiga. Suprantama, kad naujų terapinių strategijų bandymas ir jų efektyvumo įrodymo arba atmetimo procesas užtruks dėl ilgai trunkančių mokslinių bandymų, kurie verifikuotų ir patvirtintų specifinės terapijos taikymą esant ūmiai būklei ir išsaugant pacientų gyvybes. Chlorokvinas (*angl. Chloroquine*) ir hidroksichlorokvinas (*angl. Hydroxychloroquine* - antimaliarinis preparatas) buvo empiriškai naudojami pacientams su lengvais ar vidutinio sunkumo simptomais [60] ir tai in-vitro demonstravo teigiamą minėtų vaistų poveikį kovoje su Covid-19 infekcija, tačiau jų veikimo mechanizmas išlieka pilnai neiširtas [61,62]. Klinikinės studijos pateikia užuominą, kad *hidroxychloroquine* turi antitrombocitinių savybių, galimai pasireiškiančių esant kontaktui su arachidonine rūgštimi (AA) – tromboksano A2 produkcijoje bei fibrinogeno redukcijos procese [63,64].

Tolimesni tyrimai yra būtini nustatant trombocitų aktyvacijos laipsnį, pasireiškiantį Covid-19 pacientams. Be to, šių tyrimų atlikimas bus naudingas atsakant į klausimus dėl prevencinio antitrombocitinės terapijos vaidmens (monoterapija ar dviguba terapija) esant tam tikram viremijos laipsniui ir ligos manifestacijai.

Antitrombozinė terapija SARS-CoV-2 pacientams

Šiuo metu nėra tvirtai patikimų mokslinių įrodymų dėl taikytinos antitrombozinės terapijos esant Covid-19 infekcijai ir tolimesni perspektyviniai tyrimai yra būtini. 2pav. iliustruoja kiekvieno antikoagulianto ir antiagreganto ypatybes bei jų protekcinį

vaidmenį Covid-19 infekcijos fone bei galimas vaistų sąveikas. Antiagregantai pasižymi NF-κB inhibicija ir trombocitų inaktyvacija. Tuo tarpu būtinas atsargumas naudojant P2Y12 inhibitorius ir cilostazolį su kitais preparatais, kurie sąveikauja su CYP3A4. Antikoagulantų vaistų grupėje, heparinai turi mažiau vaistinių sąveikos reakcijų ir pasižymi patofiziologiškai labiau protekcinio mechanizmu lyginant su vitamino K antagonistais ir tiesioginiais peroraliniais antikoagulantais (*angl. DOAC* – dabigatranas, rivaroxabanas, apixabanas ir kt.).

2pav. Pateikiamas praktinis antitrombozinės terapijos algoritmas Covid-19 pacientams.

Nors nėra patikimų įrodymų antitrombozinių vaistų skyrimui nesant kitoms indikacijoms, išlieka rekomendacijos nenutraukti šiuo vaistų vartojimo pacientams, kurie rutiniškai gydomi šiais preparatais. Dėl saugumo, trombocitų skaičiaus redukcija turėtų būti orientuojama į deeskalaciją: vienas antiagregacinis preparatas turi būti skiriamas kai trombocitų skaičius varijuoja tarp 25,000 ir 50,000, tuo tarpu antitrombozinė terapija neturėtų būti tęsiama, kai trombocitų skaičius siekia mažiau nei 25,000.

Kiti du esminiai algoritmo punktai yra siejami su antikoaguliacijos poreikiu bei Covid-19 infekcijos sunkumu. Nesant antikoaguliacijos iniciacijai:

- Būtinai judėjimo skatinimas ir farmakologinė profilaktika (esant padidėjusiai venų tromboembolinei rizikai) turėtų būti taikoma pacientams su lengvais Covid-19 klinikiniais požymiais [66];
- Venų tromboembolijos rizikos vertinimas turėtų būti atliktas prieš taikant medikamentinę profilaktiką arba protarpinę pneumatinę kompresiją esant vidutinio sunkumo ir sunkiai Covid-19 infekcijai [67]; taip pat, kai šios ligos eiga yra komplikauota dėl diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos (DIK) ar profilaktinė antikoaguliacinė terapija yra būtina [16]

Pasireiškus klinikinei būklei kaip prieširdžių virpėjimas, giliųjų venų trombozė, plautinė embolija, turint dirbtinį širdies vožtuvą-antikoagulantų indikacija patvirtinta:

- Pacientams su lengva Covid-19 būkle įprastinis gydymas tęsiamas; peroralinių antikoagulantų ir MMMH

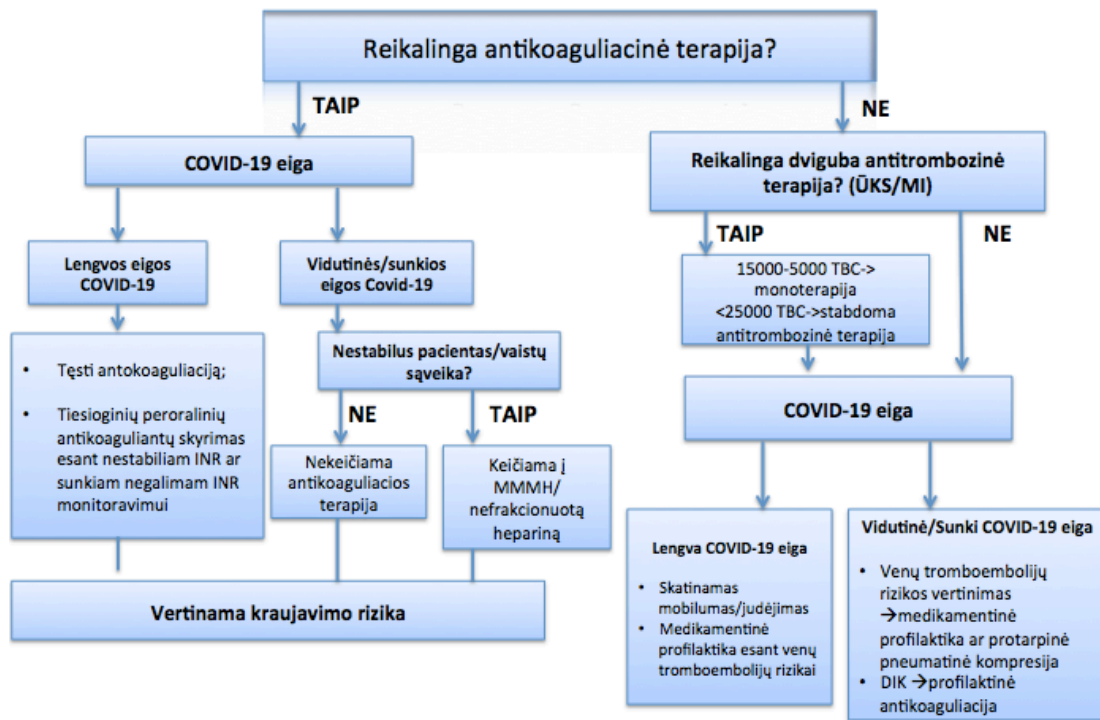
vaistų skyrimas gali būti svarstomas esant nestabilioms INR reikšmėms ar esant apribojimams krešumo faktorių monitoravime (karantinas, ribotos priegios prie periferinių laboratorijų).

- Pacientams su vidutinio sunkumo ar sunkia Covid-19 būkle antikoaguliantų terapija gali būti keičiama į MMMH ar nefrakcionuoto heparino preparatus esant klinikinės būklės blogėjimui, hemodinaminiam nestabilumui ar nepageidaujamiems vaistų poveikiams.

Lengvos eigos Covid-19: nėra virusinės pneumonijos ar hipoksijos;

Vidutinės eigos Covid-19: klinikiniai pneumonijos simptomai (karščiavimas, kosulys, dispnėja, tachipnėja), tačiau nėra sunkios pneumonijos požymių $SpO_2 > 90\%$ be papildomo deguonies.

Sunkios eigos Covid-19: klinikiniai pneumonijos simptomai + $KD > 30k./min.$, ūminis respiracinio distreso sindromas, $SpO_2 < 90\%$ be papildomo deguonies.



2pav. Adaptuota iš Cosmo Godino, Andrea Scotti, Norma Maugeri, Nicaso Mancini, Evgeny Fominskiy, Alberto Margonato, Giovanni Liandoni *Antithrombotic therapy in patients with Covid-19*, *International Journal of Cardiology*, 2020 Antitrombozinės terapijos algoritmas pacientams, sergantiems Covid-19 infekcija. ŪKS - ūmus koronarinis sindromas; MI -miokardo infarktas; TBC - trombocitai; DIK- diseminuota intravazalinė koaguliopatija; MMMH - mažos molekulinės masės heparinas

Išvados

Plintanti SARS-CoV-2 virusologijos informacija pateikia reikšmingą vaistų taikinių skaičių. Plačiai plinta hipotezė dėl progresuojančio endotelio trombozinio uždegimo sindromo, kuris pasireiškia plautinių kraujagyslių obstrukcija kaip sunkios Covid-19 infekcijos ir jos manifestacijos pasekmė (*angl. MicroClots*), tačiau išlieka būtinas hipotezės patvirtinimas. Tuo tarpu antitrombotinės terapijos vaidmuo (su antikoagulantais ir/ar antiagregantais) reikalauja tolimesnių vertinimų, stebėjimo tyrimų ir randomizuotų klinikinių bandymų. Teorinė nauda Covid-19 infekcijos lengvos būklės ar asimptominės manifestacijos prevencijai egzistuoja taip pat kaip ir pasireiškus sunkiai ar kritinei Covid-19 būklei. Heparinai ligos fone atlieka esminę funkciją - pasižymi tiesioginiu antivirusiniu aktyvumu, efektyvia venų tromboembolijų bei kraujo krešulių prevencija bei turi terapinę indikaciją esant DIK ir plaučių kraujagyslinei trombozei. Tačiau ši farmakologinė strategija turi būti individualizuota bei apsvarstyta kraujavimo rizika. Be to, minėta terapija yra ypatingai svarbi pacientams su širdies ir kraujagyslių ligomis dėl jau esamos endotelio disfunkcijos, sukeltos arterinės hipertenzijos, diabeto bei nutukimo, todėl pasireiškia didesnė rizika nepalankioms Covid-19 infekcijos baigtims šiems pacientams [68].

Literatūra

1. X. Yang, Y. Yu, J. Xu, H. Shu, J. Xia, H. Liu, Y. Wu, L. Zhang, Z. Yu, M. Fang, T. Yu, Y. Wang, S. Pan, X. Zou, S. Yuan, Y. Shang, 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.* 2600 (2020) 1–7, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
2. W. Guan, Z. Ni, Y. Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu, H. Shan, C. Lei, D. S. C. Hui, B. Du, L. Li, G. Zeng, K.-Y. Yuen, R. Chen, C. Tang, T. Wang, P. Chen, J. Xiang, S. Li, J. Wang, Z. Liang, Y. Peng, L. Wei, Y. Liu, Y. Hu, P. Peng, J. Wang, J. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. Zheng, S. Qiu, J. Luo, C. Ye, S. Zhu, N. Zhong, Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China, *N. Engl. J. Med.* (2020) 1–13, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.
3. T. Herold, V. Jurinovic, C. Arnreich, J.C. Hellmuth, M. Bergwelt-Baildon, M. Klein, T. Weinberger, Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients, *MedRxiv.* (2020) <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>.
4. B. Rockx, T. Kuiken, S. Herfst, T. Bestebroer, M.M. Lamers, B.B. Oude Munnink, D. de Meulder, G. van Amerongen, J. van den Brand, N.M.A. Okba, D. Schipper, P. van Run, L. Leijten, R. Sikkema, E. Verschoor, B. Verstrepen, W. Bogers, J. Langermans, C. Drost, M. Fentener van Vlissingen, R. Fouchier, R. de Swart, M. Koopmans, B.L. Haagmans, Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model, *Science* 7314 (2020) <https://doi.org/10.1126/science.abb7314>.
5. Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker, R. Andermatt, A.S. Zinkernagel, M.R. Mehra, R.A. Schuepbach, F. Ruschitzka, H. Moch, Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19, *Lancet* 6736 (2020) 19–20, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
6. D. Yang, Z. Han, J.J. Oppenheim, Alarmins and immunity, *Immunol. Rev.* 280 (2017) 41–56, <https://doi.org/10.1111/imr.12577>.
7. M. Giani, D. Seminati, A. Lucchini, G. Foti, F. Pagni, Exuberant plasmacytosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe, *J. Thorac. Oncol.* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.008>.
8. G. Monteleone, P. Sarzi-Puttini, S. Ardizzone, Preventing COVID-19-induced pneumonia with anti-cytokine therapy, *Lancet Rheumatol.* (2020) 483–504, [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30092-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30092-8) In press.
9. A. Zangrillo, L. Beretta, P. Silvani, S. Colombo, A.M. Scandroglio, A. Dell'Acqua, E. Fominskiy, G. Landoni, G. Monti, M.L. Azzolini, F. Monaco, A. Oriani, A. Belletti, M. Sartorelli, O. Pallanch, O. Saleh, C. Sartini, P. Nardelli, G. Lombardi, F.

- Morselli, T. Scquizzato, A. Frontera, A. Ruggeri, R. Scotti, A. Assanelli, L. Dagna, P. Rovere-Querini, A. Castagna, P. Scarpellini, D. Di Napoli, A. Ambrosio, F. Ciceri, M. Tresoldi, Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: facing the COVID-19 pandemic emergency, *Crit. Care Resusc.* 22 (2) (2020) 91–94. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.04.013>.
10. A. Zangrillo, L. Beretta, M. Scandroglio, G. Monti, E. Fominskiy, S. Colombo, F. Morselli, A. Belletti, P. Silvani, M. Crivellari, F. Monaco, M. Azzolini, R. Reineke, P. Nardelli, M. Sartorelli, C. Votta, A. Ruggeri, F. Ciceri, F. Cobelli, M. Tresoldi, Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy, *Crit. Care Resusc. J. Australas. Acad. Crit. Care Med.* 22 (3) (2020) 200–211. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.04.013>.
 11. F. Ciceri, L. Beretta, A. M. Scandroglio, S. Colombo, G. Landoni, A. Ruggeri, J. Pecatori, A. D. Angelo, F. De Cobelli, P. Rovere-querini, M. Tresoldi, L. Dagna, A. Zangrillo, Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis, *Crit. Care Resusc.* 22 (2) (2020) 95–97. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.04.013>.
 12. Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang, X. Xie, COVID-19 and the cardiovascular system, *Nat. Rev. Cardiol.* (2020) <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
 13. L. Mao, M. Wang, S. Chen, Q. He, J. Chang, C. Hong, Y. Zhou, D. Wang, X. Miao, Y. Hu, Y. Li, H. Jin, B. Hu, Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study, *SSRN Electron. J.* (2020) <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544840>.
 14. C. W. Tan, J. G. H. Low, W. H. Wong, Y. Y. Chua, S. L. Goh, H. J. Ng, Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability, *Am. J. Hematol.* (2020) <https://doi.org/10.1002/ajh.25822>.
 15. F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer, M. S. Arbous, D. A. M. P. J. Gommers, K. M. Kant, F. H. J. Kaptein, J. van Paassen, M. A. M. Stals, M. V. Huisman, H. Endeman, Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19, *Thromb. Res.* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
 16. N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, Z. Sun, Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy, *J. Thromb. Haemost.* (2020) <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
 17. N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun, Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, *J. Thromb. Haemost.* 18 (2020) 844–847, <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
 18. I. Paranjpe, V. Fuster, A. Lala, A. Russak, B. S. Glicksberg, M. A. Levin, A. W. Charney, J. Narula, Z. A. Fayad, E. Bagiella, S. Zhao, G. N. Nadkarni, Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19, *J. Am. Coll. Cardiol.* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>.
 19. C. Shi, C. Wang, H. Wang, C. Yang, F. E. I. Cai, F. Zeng, F. Cheng, Y. Liu, T. Zhou, B. I. N. Deng, J. Li, Y. U. Zhang, The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe covid-19 patients: a retrospective clinical study, *MedRxiv.* (2020) <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>.
 20. C. Magro, J. J. Mulvey, D. Berlin, G. Nuovo, S. Salvatore, J. Harp, A. Baxter-Stoltzfus, J. Laurence, Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases, *Transl. Res.* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
 21. N. Maugeri, G. De Gaetano, M. Barbanti, M. B. Donati, C. Cerletti, Prevention of platelet-polymorphonuclear leukocyte interactions: new clues to the

- antithrombotic properties of parnaparin, a low molecular weight heparin, *Haematologica*. 90 (2005) 833–839. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.008>.
22. A.A. Manfredi, P. Rovere-Querini, A. D'Angelo, N. Maugeri, Low molecular weight heparins prevent the induction of autophagy of activated neutrophils and the formation of neutrophil extracellular traps, *Pharmacol. Res.* 123 (2017) 146–156, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.008>.
 23. Y. Qian, H. Xie, R. Tian, K. Yu, R. Wang, Efficacy of low molecular weight heparin in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support, *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 11 (2014) 171–176, <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.831062>.
 24. X. Li, Z. Zheng, X. Li, X. Ma, Unfractionated heparin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through blocking p38 MAPK and NF-κB activation on endothelial cell, *Cytokine* 60 (2012) 114–121, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.06.008>.
 25. J. Bester, C. Matshailwe, E. Pretorius, Simultaneous presence of hypercoagulation and increased clot lysis time due to IL-1β IL-6 and IL-8, *Cytokine* 110 (2018) 237–242, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.01.007>.
 26. F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang, B. Song, X. Gu, L. Guan, Y. Wei, H. Li, X. Wu, J. Xu, S. Tu, Y. Zhang, H. Chen, B. Cao, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet* 395 (2020) 1054–1062, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 27. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu, X. Gu, Z. Cheng, T. Yu, J. Xia, Y. Wei, W. Wu, X. Xie, W. Yin, H. Li, M. Liu, Y. Xiao, H. Gao, L. Guo, J. Xie, G. Wang, R. Jiang, Z. Gao, Q. Jin, J. Wang, B. Cao, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet*. 395 (2020) 497–506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 28. Z. Wang, B. Yang, Q. Li, L. Wen, R. Zhang, Clinical features of 69 cases with Corona-virus disease 2019 in Wuhan, China, *Clin. Infect. Dis.* (2020) <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>.
 29. J.D. Esko, U. Lindahl, Molecular diversity of heparan sulfate, *J. Clin. Invest.* 108 (2001) 169–173, <https://doi.org/10.1172/jci13530>.
 30. E. Trybala, J.-A. Liljeqvist, B. Svennerholm, T. Bergstrom, Herpes simplex virus types 1 and 2 differ in their interaction with heparan sulfate, *J. Virol.* 74 (2000) 9106–9114, <https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.9106-9114.2000>.
 31. E. Vicenzi, F. Canducci, D. Pinna, N. Mancini, S. Carletti, A. Lazzarin, C. Bordignon, G. Poli, M. Clementi, Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1, *Emerg. Infect. Dis.* 10 (2004) 413–418, <https://doi.org/10.3201/eid1003.030683>.
 32. E. Vicenzi, I. Pagani, S. Ghezzi, S.L. Taylor, T.R. Rudd, M.A. Lima, M.A. Skidmore, E.A. Yates, Subverting the mechanisms of cell death: Flavivirus manipulation of host cell responses to infection, *Biochem. Soc. Trans.* 46 (2018) 609–617, <https://doi.org/10.1042/BST20170399>.
 33. M. Skidmore, A. Kajaste-Rudnitski, N. Wells, S. Guimond, T. Rudd, E. Yates, E. Vicenzi, Inhibition of influenza H5N1 invasion by modified heparin derivatives, *Medchemcomm.* 6 (2015) 640–646.
 34. A.Y. Simon, M.R. Sutherland, E.L.G. Przydzial, Dengue virus binding and replication by platelets, *Blood* 126 (2015) 378–385, <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-598029>.
 35. C.J. Mycroft-West, D. Su, S. Elli, S.E. Guimond, G.J. Miller, J.E. Turnbull, E.A. Yates, M. Guerrini, D.G. Fernig, M.A. de Lima, M.A. Skidmore, The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 receptor binding domain undergoes conformational change upon heparin binding, *BioRxiv*. (2020) <https://doi.org/10.1101/2020>.

- 02.29.971093. ^[1]_[SEP]
36. T.Hirano,M.Murakami,COVID-19:anewvirus,butafamiliarreceptorand cytokine release syndrome, *Immunity* (2020) 3–5, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>. ^[1]_[SEP]
37. J.K. Millet, G.R. Whittaker, Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis, *Virus Res.* 202 (2015) 120–134, <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.11.021>. ^[1]_[SEP]
38. V. Evangelista, P. Piccardoni, N. Maugeri, G. De Gaetano, C. Cerletti, Inhibition by heparin of platelet activation induced by neutrophil-derived cathepsin G, *Eur. J. Pharmacol.* 216 (1992) 401–405, [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90437-9](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90437-9). ^[1]_[SEP]
39. [L. Du, R.Y. Kao, Y. Zhou, Y. He, G. Zhao, C. Wong, S. Jiang, K.Y. Yuen, D.Y. Jin, B.J. Zheng, Cleavage of spike protein of SARS coronavirus by protease factor Xa is associated with viral infectivity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 359 (2007) 174–179, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.092>. ^[1]_[SEP]
40. W.J. Higgins, D.M. Fox, P.S. Kowalski, J.E. Nielsen, D.M. Worrall, Heparin enhances serpin inhibition of the cysteine protease cathepsin L, *J. Biol. Chem.* 285 (2010) 3722–3729, <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.037358>. ^[1]_[SEP]
41. J.W.Yau,H.Teoh,S.Verma,Endothelial cell control of thrombosis, *BMCCardiovasc. Disord.* 15 (2015) 1–11, <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>. ^[1]_[SEP]
42. V. Henn, J.R. Slupsky, M. Gräfe, I. Anagnostopoulos, R. Förster, G. Müller-Berghaus, R.A. Kroccek, CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells, *Nature* 391 (1998) 591–594, <https://doi.org/10.1038/35393>. ^[1]_[SEP]
43. A.A.Manfredi,G.A.Ramirez,P.Rovere - Querini,N.Maugeri,Theneutrophil's choice: Phagocytose vs make neutrophil extracellular traps, *Front. Immunol.* 9 (2018) 288, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.0288>. ^[1]_[SEP]
44. R.F.Chen,J.C.Chang,W.T.Yeh,C.H.Lee,J.W.Liu,H.L.Eng,K.D.Yang,Roleofvascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS), *Microbes Infect.* 8 (2006) 122–127, <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.06.007>. ^[1]_[SEP]
45. E.D. Hottz, I.M. Medeiros-de-Moraes, A. Vieira-de-Abreu, E.F. de Assis, R. Vals-de-Souza, H.C. Castro-Faria-Neto, A.S. Weyrich, G.A. Zimmerman, F.A. Bozza, P.T. Bozza, Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue, *J. Immunol.* 193 (2014) 1864–1872, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400091>. ^[1]_[SEP]
46. T.G.Diacovo,S.J.Roth,J.M.Buccola,D.F.Bainton,T.A.Springer,Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the β 2-integrin CD11b/CD18, *Blood* 88 (1996) 146–157, <https://doi.org/10.1182/blood.v88.1.146>. ^[1]_[SEP]
47. T.N. Mayadas, R.C. Johnson, H. Rayburn, R.O. Hynes, D.D. Wagner, Leukocyte rolling and extravasation are severely compromised in P selectin-deficient mice, *Cell* 74 (1993) 541–554, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)80055-J](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)80055-J). ^[1]_[SEP]
48. A. Zarbock, R.K. Polanowska-Grabowska, K. Ley, Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation, *Blood Rev.* 21 (2007) 99–111, <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.06.001>. ^[1]_[SEP]
49. V. Evangelista, Z. Pamuklar, A. Piccoli, S. Manarini, G. Dell'Elba, R. Pecce, N. Martelli, L. Federico, M. Rojas, G. Berton, C.A. Lowell, L. Totani, S.S. Smyth, Src family kinases mediate neutrophil adhesion to adherent platelets, *Blood* 109 (2007) 2461–2469, <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-029082>. ^[1]_[SEP]
50. A.A. Manfredi, M. Baldini, M. Camera, E. Baldissera, M. Brambilla, G. Peretti, A. Maseri, P. Rovere-Querini, E. Tremoli, M.G. Sabbadini, N. Maugeri, Anti-TNF α agents curb platelet activation in patients with rheumatoid arthritis, *Ann. Rheum.*

- Dis. 75 (2016) 1511–1520, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208442>.
51. V.B. Lê, J.G. Schneider, Y. Boergeling, F. Berri, M. Ducatez, J.L. Guerin, I. Adrian, E. Errazuriz-Cerda, S. Frasilho, L. Antunes, B. Lina, J.C. Bordet, M. Jandrot-Perrus, S. Ludwig, B.A. Riteau, Platelet activation and aggregation promote lung inflammation and influenza virus pathogenesis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191 (2015) 804–819, <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1031OC>.
 52. I. Mazur, W.J. Wurzer, C. Ehrhardt, S. Pleschka, P. Puthavathana, T. Silberzahn, T. Wolff, O. Planz, S. Ludwig, Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus propagation via its NF- κ B-inhibiting activity, *Cell. Microbiol.* 9 (2007) 1683–1694, <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00902.x>.
 53. M. O'Brien, E. Montenont, L. Hu, M.A. Nardi, V. Valdes, M. Merolla, G. Gettenberg, K. Cavanagh, J.A. Aberg, N. Bhardwaj, J.S. Berger, Aspirin attenuates platelet activation and immune activation in HIV-1-infected subjects on antiretroviral therapy: a pilot study, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 63 (2013) 280–288, <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31828a292c>.
 54. V.A. Triant, HIV infection and coronary heart disease: an intersection of epidemics, *J. Infect. Dis.* 205 (2012) 355–361, <https://doi.org/10.1093/infdis/jis195>.
 55. M.S. Song, Y.H. Baek, E.H. Kim, S.J. Park, S. Kim, G.J. Lim, H. Il Kwon, P.N.Q. Pascua, A.G. Decano, B.J. Lee, Y. Il Kim, R.J. Webby, Y.K. Choi, Increased virulence of neuraminidase inhibitor-resistant pandemic H1N1 virus in mice: potential emergence of drug-resistant and virulent variants, *Virulence* 4 (2013) 37–41, <https://doi.org/10.4161/viru.25952>.
 56. J. Butler, K.A. Hooper, S. Petrie, R. Lee, S. Maurer-Stroh, L. Reh, T. Guarnaccia, C. Baas, L. Xue, S. Vitesnik, S.K. Leang, J. McVernon, A. Kelso, I.G. Barr, J.M. McCaw, J.D. Bloom, A.C. Hurt, Estimating the fitness advantage conferred by permissive neuraminidase mutations in recent oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 influenza viruses, *PLoS Pathog.* 10 (2014) <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004065>.
 57. A. Zumla, D.S. Hui, E.I. Azhar, Z.A. Memish, M. Maeruer, Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option, *Lancet.* 395 (2020) e35–e36, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6).
 58. E. Sallard, F. X. Lescure, Y. Yazdanpanah, F. Mentre, N. Peiffer-Smadja, Type I interferons as a potential treatment against COVID-19, *Antivir. Res.* 104791 (2020) <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104791>.
 59. G. Cavalli, G. DeLuca, C. Campochiaro, E. Della-Torre, M. Ripa, D. Canetti, C. Oltolini, B. Castiglioni, C. Tassan Din, N. Boffini, A. Tomelleri, N. Farina, A. Ruggeri, P. Rovere-Querini, G. Di Lucca, S. Martinenghi, R. Scotti, M. Tresoldi, F. Ciceri, G. Landoni, A. Zangrillo, P. Scarpellini, L. Dagna, Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study, *Lancet Rheumatol.* 0 (2020) [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2).
 60. S. Piva, M. Filippini, F. Turla, S. Cattaneo, A. Margola, S. De Fulviis, I. Nardiello, A. Beretta, L. Ferrari, R. Trotta, G. Erbicci, E. Focà, F. Castelli, F. Rasulo, M.J. Lanspa, N. Latronico, Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy, *J. Crit. Care* 58 (2020) 29–33, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.04.004>.
 61. F. Touret, X. de Lamballerie, Of chloroquine and COVID-19, *Antivir. Res.* 177 (2020) 104762, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>.
 62. X. Yao, F. Ye, M. Zhang, C. Cui, B. Huang, P. Niu, L. Zhao, E. Dong, C. Song, S. Zhang, R. Lu, H. Li, D. Liu, D. Clinical, D. Liu, W. Tan, D. Liu, D. Clinical, In vitro antiviral activity and projection

- of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome main point: hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at inhibiting SARS-CoV-2 in vit, *Clin. Infect. Dis.* 2 (2020) 1–25. ^[1] ^[SEP]
63. S.Achuthan, J.Ahluwalia, N.Shafiq, A. Bhalla, A.Pareek, N.Chandurkar, S.Malhotra, Hydroxychloroquine's efficacy as an antiplatelet agent study in healthy volunteers: A proof of concept study, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 20 (2015) 174–180, <https://doi.org/10.1177/1074248414546324>. ^[1] ^[SEP]
64. V.Jancinová, R.Nosál, M.Petriková, On the inhibitory effect of chloroquine on blood platelet aggregation, *Thromb. Res.* 74 (1994) 495–504, [https://doi.org/10.1016/3848\(94\)90270-4](https://doi.org/10.1016/3848(94)90270-4). ^[1] ^[SEP]
65. M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne, J.P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson, A. Kastrati, P. Kolh, L. Mauri, G. Montalescot, F.J. Neumann, M. Petricevic, M. Roffi, P.G. Steg, J.L. Zamorano, G.N. Levine, L. Badimon, P. Vranckx, S. Agewall, F. Andreotti, E. Antman, E. Barbato, J.P. Bassand, R. Bugiardini, M. Cikirikcioglu, T. Cuisset, M. De Bonis, V. Delgado, D. Fitzsimons, N. Galiè, M. Gilard, C.W. Hamm, B. Ibanez, S. James, J. Knuuti, U. Landmesser, C. Leclercq, M. Lettino, G. Lip, M.F. Piepoli, L. Pierard, M. Scherzmann, U. Sechtem, I.A. Simpson, M.S. Uva, E. Stabile, R.F. Storey, M. Tendera, F. Van De Werf, F. Verheugt, V. Aboyans, S. Windecker, A. Coca, I.M. Coman, V. Dean, V. Delgado, O. Gaemperli, G. Hindricks, B. Iung, P. Jüni, H.A. Katus, P. Lancellotti, T. McDonagh, P. Ponikowski, Di J. Richter, E. Shlyakhto, F.X. Roithinger, F. Aliyev, V. Stelmashok, W. Desmet, A. Postadzhiyan, G.P. Georghiou, Z. Motovska, E.L. Grove, T. Marandi, T. Kiviniemi, S. Kedev, S. Massberg, Di Alexopoulos, R.G. Kiss, I.J. Gudmundsdottir, E.P. McFadden, E. Lev, L. De Luca, A. Sugraliyev, E. Haliti, E. Mirrakhimov, G. Latkovskis, B. Petrauskiene, S. Huijnen, C.J. Magri, R. Cherradi, J.M. Ten Berg, J. Eritsland, A. Budaj, C.T. Aguiar, D. Duplyakov, M. Zavatta, N.M. Antonijevic, Z. Fras, A.T. Montoliu, C. Varenhorst, Di Tsakiris, F. Addad, S. Aydogdu, A. Parkhomenko, T. Kinnaird, 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS, *Eur. Heart J.* 39 (2018) 213–254, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>. ^[1] ^[SEP]
66. J. Thachil, N. Tang, S. Gando, A. Falanga, M. Cattaneo, M. Levi, C. Clark, T. Iba, ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19, *J. Thromb. Haemost.* 18 (2020) 1023–1026, <https://doi.org/10.1111/jth.14810>. ^[1] ^[SEP]
67. K.M. Ho, J.A. Tan, Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients, *Circulation* 128 (2013) 1003–1020, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002690>. ^[1] ^[SEP]
68. M.R. Mehra, S.S. Desai, S. Kuy, T.D. Henry, A.N. Patel, Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in covid-19, *N. Engl. J. Med.* (2020) <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>. ^[1] ^[SEP]