



Izglītības un zinātnes ministrijas finansētas valsts pētījumu programmas

“Covid-19 seku mazināšanai”

Projekta Nr. VPP-COVID-2020/1-0014

„Jauni ārstniecības un profilakses līdzekļi koronavīrusu un to izraisīto infekciju seku mazināšanai”

Līguma numurs, noslēgšanas datums: Nr. 6-1/1, 10.07.2020.

Projekta īstenošanas termiņš: 01.07.2020.-31.12.2020.

Valsts pētījuma programmas finansējuma saņēmējs:
APP Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

ZINĀTNISKĀ PĒTĪJUMA REZULTĀTS

Ziņojums par esošo medikamentu efektivitāti Covid-19 ārstēšanā un komplikāciju novēršanā vai mazināšanā

Ievads

Viens no VPP projekta „*Jauni ārstniecības un profilakses līdzekļi koronavīrusu un to izraisīto infekciju seku mazināšanai*” uzdevumiem bija pārbaudīt Latvijā ražotā preparāta meldonija potenciālu mazināt COVID-19 izraisītās sirds un plaušu komplikācijas. Pētījuma rezultātā tika noskaidrots, ka izveidotajos dzīvnieku modeļos meldonijs būtiski mazināja sirds un plaušu bojājumus. Rezultāti pamato jaunu pētījumu un klīnisko novērojumu uzsākšanu, lai novērtētu meldonija lietošanas ietekmi uz sirds un asinsvadu slimību norisi COVID-19 infekcijas gadījumā.

Satura rādītājs

Zāļvielu pārprofilēšana	4
Pārprofilējamās zāļvielas pret COVID-19 un tā izraisītajām komplikācijām, kuras atrodas III vai IV klīniskās fāzes pētījumos	5
Veiksmīgie piemēri zāļvielu pārprofilēšanā pret Covid-19	7
Remdesivir	7
Deksametazons	8
Ar COVID-19 saistītās kardiovaskulārās komplikācijas un to ārstēšanas iespējas	8
Meldonija potenciāls COVID-19 komplikāciju ārstēšanā un ieteikumi turpmākajiem pētījumiem	10
Citētās literatūras saraksts	10

Zāļvielu pārprofilēšana

Jaunu zāļvielu atklāšana un attīstīšana ir ilgstošs un dārgs process, kas ilgst 10-15 gadus un var izmaksāt aptuveni 1 miljardu dolāru. Apstiprinātas tiek tikai aptuveni 14% no tām zāļvielām, kuras ir sasniegušas klīniskos izmēģinājumus (Wong, Siah et al. 2019) un veiksmes procents zāļvielu kandidātiem preklīniskajos pētījumos ir vēl zemāks. Tādejādi, pastāv ievērojama laika nobīde starp jaunu ārstniecisko vajadzību identifikāciju un brīdi, kad attiecīgās zāļvielas ir apstiprinātas un pieejamas pacientiem.

Zāļvielu pārprofilēšana ir process, ar kura palīdzību tiek identificēti jauni pielietojumi esošajiem medikamentiem. Salīdzinot ar jaunu zāļvielu izstrādi, pārprofilēšana ir samērā ekonomiska un ātra, īpaši gadījumos, kad esošais medikaments jau ir iepriekš apstiprināts lietošanai. Tiek uzskatīts, ka ir iespējams pārprofilēt līdz pat 75% zināmo zāļu (Huang, Zhang et al. 2020). Pēdējā laikā pieejamo zāļu atkārtota izmantošana vairāku slimību ārstēšanai kļūst arvien populārāka, jo tajā tiek izmantoti savienojumi ar jau zināmiem preklīniskajiem, farmakokinētiskajiem un farmakodinamiskajiem raksturlielumiem. Tādejādi, pārprofilējamā zāļviela dažkārt var apiet I un II fāzes pētījumus un tieši iekļūt III vai IV fāzes klīniskajā izpētes posmā, padarot zāļu attīstības procesu ievērojami lētāku un ātrāku (Pushpakom, Iorio et al. 2019). Tāpēc gan licencētu gan eksperimentālu zāļu efektivitātes pārvērtēšana ir kļuvusi par Pasaules Veselības organizācijas (PVO) un citu veselības aģentūru izvēli, lai risinātu aktuālas veselības problēmas.

Sekmīga zāļvielu pārprofilēšana bieži tiek uztverta kā nejauša, bet veiksmīga sagādīšanās. Kā labi zināmu piemēru varētu minēt firmas Pfizer izstrādāto preparātu *Sildenafil* (*viagra*), kura sākotnēji bija paredzēta stenokardijas ārstēšanai, bet klīniskajos izmēģinājumos izrādījās, ka to var pielietot erektilās disfunkcijas ārstēšanai (Ghofrani, Osterloh et al. 2006). Tomēr, mūsdienās zāļu pārprofilēšanai ir iespējams izmantot arī mērķtiecīgas pieejas, ieskaitot mākslīgo intelektu, cilvēku genomikas un interaktoma pētījumus (Zhou, Wang et al. 2020). Piemēram, ja slimības izpausmēs ir iesaistīti noteikti cilvēka gēni un to produkti, var meklēt to sakarību ar citiem gēniem un to produktiem, kuri jau ir zināmu zāļvielu farmakoloģiskie mērķi (Nabirovichkin, Peluffo et al. 2020). Līdzīgi, ir iespējams izmantot informāciju par cilvēka organisma un patogēna interaktomu (Zhou, Wang et al. 2020).

Lai gan zāļvielu pārprofilēšana var būt ātra un ekonomiski izdevīga, tai piemīt arī vairāki trūkumi pat gadījumos, kad tiešām izdodas atrast piemērotu, jau lietošanā esošu medikamentu. Pirmkārt, attiecīgās zāļvielas rekomendējamā deva dažādu slimību gadījumos var ievērojami atšķirties (Oprea, Bauman et al. 2011). Tādā gadījumā, var būt nepieciešami jauni klīniskie pētījumi jau sākot no I fāzes, kā rezultātā pārprofilēšana zaudē ievērojamu daļu priekšrocību. Pie kam, atkarībā no slimības, var būt nepieciešami dažādi zāļvielas ievadīšanas veidi (orāli, intravenozi, u.c.), kam arī ir nepieciešami papildus pētījumi (Oprea, Bauman et al. 2011). Neskaitot bioloģiskas un medicīniskas problēmas, var rasties arī ar intelektuālo īpašumu saistīti jautājumi, piemēram, ir grūti vai pat neiespējami patentēt zināmas zāļvielas jauniem pielietojumiem pat gadījumos, ja ir atklāti principiāli jauni iedarbības mehānismi.

Zāļvielu pārprofilēšana īpaši aktuāla kļūst jaunu, pandēmiju izraisošu infekciju gadījumā, kad ir ļoti maz laika jaunu medikamentu atklāšanai (Dyall, Coleman et al. 2014). Tieši tāda situācija ir izveidojusies ar COVID-19 - veselības aprūpes speciālistiem klīniskajā vidē ir jāizvēlas maksimāli piemēroti esoši ārstēšanas līdzekļi.

Zāļvielu pārprofilēšanai mēdz būt dažādas stratēģijas. Pirmkārt, medikamentam var būt vairāki atšķirīgi farmakoloģiskie mērķi organismā (Paolini, Shapland et al. 2006, Koch, Hamacher et al. 2014). Kā piemēru varētu nosaukt ribavirīnu, kurš ir efektīvs pret hepatīta C vīrusu, kā arī dažādiem hemorāģisko drudzi

izraisošiem vīrusiem. Otrkārt, dažādas saslimšanas var iniciēt līdzīgus bioloģiskās patoģenēzes procesus (Piro 2012, Hodos, Kidd et al. 2016). Tādejādi, medikaments var būt iedarbīgs pret vairāku slimību kopīgajiem elementiem un būt noderīgs visu attiecīgo saslimšanu ārstēšanā. Piemēram, ibuprofēns ir nesteroidais pretiekaisuma līdzeklis, ko var lietot ļoti atšķirīgu slimību ierosinātu sāpju, temperatūras un iekaisumu simptomātiskajā ārstēšanā.

Arī SARS-CoV-2 ārstēšanai tiek izmantotas minētās pārprofilēšanas stratēģijas. Pirmkārt, tiek mēģināts pārprofilēt dažādus pretvīrusu preparātus, kuri iepriekš ir izrādījušies efektīvi citu vīrusu ārstēšanā. Uzskatāmākais piemērs ir *Remdesivir*, kurš ir šobrīd vienīgais FDA akceptētais COVID-19 ārstniecības līdzeklis ar specifisku, kaut gan iedarbību pret SARS-CoV-2, inhibējot šī vīrusa RNS polimerāzi. Cits sekmīgs pārprofilēšanas stratēģijas piemērs ir deksametazons – kortikosteroīds, kuram ir pretiekaisuma un imunosupresējošās īpašības un, kurš tādejādi var būt noderīgs COVID-19 izraisītā sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma ārstēšanā.

Pārprofilējamās zāļvielas pret COVID-19 un tā izraisītajām komplikācijām, kuras atrodas III vai IV klīniskās fāzes pētījumos

Zemāk dots saraksts tām pārprofilējamām zāļvielām, kuras ir sasniegušas III - IV fāzes pētījumus saskaņā ar (Singh, Parida et al. 2020). Tikai divas no minētajām zāļvielām – *Remdesivir* un deksametazons ir reģistrētas lietošanai ASV un ES. Japānā radītais pretgripas preparāts *Favipiravir* ir reģistrēts lietošanai pret COVID-19 Ķīnā, Indijā un Krievijā. Vairāki preparāti ir klīniskajos pētījumos izrādījušies neefektīvi – piemēram par pretmalārijas preparāts hlorokīns un anti-AIDS preparāts Darunavīrs.

Zāļviela	Sākotnējais pielietojums, info par reģistrāciju sākotnējam mērķim	Iemesls pārprofilēšanai	Klīniskie pētījumi	Atsauces, piezīmes
<i>Remdesivir</i>	Ebola, dažādi koronavīrusi. Preparāts iepriekš nebija reģistrēts lietošanai.	Iepriekš parādīta aktivitāte pret citu koronavīrusu RNS polimerāzēm	NCT04292730 - 3. fāze NCT04292899 - 3. fāze NCT04401579 - 3. fāze	(Beigel, Tomashek et al. 2020, Nicastri, Petrosillo et al. 2020) Reģistrēts lietošanai pret COVID-19 daudzās valstīs, bet PVO preparātu nerekomendē
<i>Favipiravir</i>	Gripa. Reģistrēts lietošanai Japānā.	Iepriekš parādīta aktivitāte pret gripas un citu RNS vīrusu polimerāzēm	NCT04303299 - 3. fāze	[medRxiv. 2020:2020.03.17.20037432; (Cai, Yang et al. 2020) Reģistrēts lietošanai pret COVID-19 Ķīnā, Indijā un Krievijā
<i>Ribavirin</i>	Hepatīts C, dažādi hemorāģiskā drudža vīrusi. Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	Iepriekš parādīta aktivitāte pret Hepatīta C un citu RNS vīrusu polimerāzēm	NCT04392427 - 3. fāze	(Graci and Cameron 2006, Elfiky 2020, Hung, Lung et al. 2020)
<i>Sofosbuvir</i>	Hepatīts C. Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	Iepriekš parādīta aktivitāte pret Hepatīta C polimerāzi	IRCT20100228003449N29 - 2-3. fāze IRCT20130812014333N145- 3. fāze IRCT20200128046294N2- 3.	(Chien, Anderson et al. 2020, Elfiky 2020, Sayad, Sobhani et al. 2020)

			fāze	
<i>Darunavir</i>	HIV. Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	Iepriekš parādīta aktivitāte pret HIV proteāzi	NCT04252274 - 3. fāze NCT04303299 - 3. fāze	{Nicastri, 2020; Khan, 2020 #23} Ir publikācijas, kas norāda, ka preparāts nav efektīvs (De Meyer, Bojkova et al. 2020)
<i>Arbidol</i>	Gripa. Reģistrēts lietošanai Krievijā un Ķīnā.	Preparāts inhibē vīrusu un šūnu membrānu saplūšanu	NCT04286503 - 4. fāze NCT04260594 - 4. fāze NCT04255017 - 4. fāze	(Blaising, Polyak et al. 2014, Rosa and Santos 2020, Vankadari 2020, Wang, Cao et al. 2020, Zhu, Lu et al. 2020)
<i>Chloroquine and hydroxychloroquine</i>	Malārija. Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	Parādīta in vitro aktivitāte pret SARS-CoV-2. Varētu inibēt vīrusa iekļūšanu šūnās	NCT04382625 - 4. fāze NCT04355026 - 4. fāze NCT04303299 - 3. fāze	[PMID: (Vincent, Bergeron et al. 2005, Al-Bari 2017, Yao, Ye et al. 2020, Liu, Cao et al. 2020, Nicastri, Petrosillo et al. 2020) Šobrīd tiek uzskatīts, ka preparātiem nav aktivitātes pret Covid-19 (Hoffmann, Mosbauer et al. 2020)
<i>Azithromycin</i>	Antibiotiķis, lieto daudzām baktēriju infekcijām. Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	Ietekmē citokīnu producēšanos	NCT04381962 - 3. fāze NCT04332107 - 3. fāze NCT04334382 - 3. fāze	(Gautret, Lagier et al. 2020, Sargiacomo, Sotgia et al. 2020)
<i>Doxycycline</i>	Antibiotiķis, lieto daudzām baktēriju infekcijām. Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	Inhibē IL-6 producēšanos	NCT04371952 - 3. fāze	(Sargiacomo, Sotgia et al. 2020)
<i>Tocilizumab</i>	Monoklonālā anti viela pret IL-6 receptoru, lieto kā imunosupresantu reimatoīdajam artrītam, u.c. saslimšanām. Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	Bloķē IL-6 piesaisti receptoram, varētu cīnīties pret citokīnu vētru	NCT04356937 - 3. fāze	(Bersanelli 2020, Xu, Han et al. 2020)
<i>Ruxolitinib</i>	Mielofibroze. Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	JAK inhibitor, varētu cīnīties pret citokīnu vētru	NCT04362137 - 3. fāze	(Cao, Wei et al. 2020, La Rosee, Bremer et al. 2020)
<i>Baricitinib</i>	Reimatoīdais artrīts. Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	JAK inhibitor, varētu cīnīties pret citokīnu vētru	NCT04421027 - 3. fāze NCT04358614 - 3. fāze	(Cantini, Niccoli et al. 2020, Cantini, Niccoli et al. 2020)]
<i>Dexamethasone</i>	Daudzas saslimšanas – reimatiskās problēmas,	Līdzeklis cīņā pret citokīnu vētru	NCT04325061 - 4. fāze NCT04395105 - 3. fāze NCT04347980 - 3. fāze	(Group, Horby et al. 2020, Johnson and Vinetz 2020, Villar, Ferrando et al. 2020) Reģistrēts lietošanai pret

	alerģijas, u.c. Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.			covid-19 daudzās valstīs
<i>Pegylated interferon α-2b</i>	Hepatīts C, melanoma . Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	Pastiprina imūno atbildi pret vīrusiem	NCT04349410 - 3. fāze	PMID: (Thomas, Foster et al. 2003)
<i>Nitazoxanide</i>	Plaša spektra pretvīrusu un pretparazītu preparāts. . Reģistrēts lietošanai daudzās valstīs.	Nav konkrētu datu	NCT04359680 - 3. fāze NCT04406246 - 4. fāze	(Anastasiou, Eleftheriadou et al. 2020, Calderon, Zeron et al. 2020)

Veiksmīgie piemēri zāļvielu pārprofilēšanā pret Covid-19

Remdesivir

Remdesivir, zināms arī kā GS-5734 vai ar firmas nosaukumu “Velkury” ir ASV firmas “Gilead Sciences” preparāts, kurš sākotnēji tika izstrādāts Eholas vīrusa ārstēšanai. *Remdesivir* ir nukleozīdu (konkrēti – adenoziņa) analogs, kurš organismā vispirms tiek pārveidots par nukleotīdu analogu, kuru kā substrātu atpazīst vīrusu RNS polimerāze un iekļauj to replicējošās genoma ķēdes sastāvā adenoziņa trifosfāta vietā. Rezultātā augošās genoma ķēdes replikācija tiek pārtraukta, bet tikai pēc tam, kad ķēdei pēc *Remdesivir* nukleotīda analoga tiek pievienoti vēl trīs papildus dabīgie nukleotīdi (Gordon, Tchesnokov et al. 2020). Iespējams, tas neļauj vīrusa kļūdu labošanas enzīmam Nsp14 ar 3’ – 5’ eksonukleāzes aktivitāti *Remdesivir* nukleotīdu efektīvi aizvākt, kā tas koronavīrusu gadījumā notiek citu nukleotīdu analogu inkorporācijas gadījumos (Janosi, Kadar et al. 1989).

Lai gan *Remdesivir* neuzrādīja efektivitāti pret sākotnējo mērķi – Eholas vīrusu, vēlākajos pētījumos tika konstatēta tā aktivitāte pret dažādiem koronavīrusiem (Agostini, Andres et al. 2018, Pedersen, Perron et al. 2019), tādēļ uzsākoties COVID-19 pandēmijai nekavējoties tika veikti aktivitātes pētījumi pret SARS-CoV-2 (Wang, Cao et al. 2020), kuri ļoti drīz rezultējās vairākos III klīniskās fāzes pētījumos. Lai gan pētījumu rezultāti dažādās valstīs bija neviennozīmīgi, kopumā tika konstatēts, ka, lietojot *Remdesivir* atveseļošanās periods sarūk vidēji no 15 līdz 11 dienām (Beigel, Tomashek et al. 2020). FDA ir akceptējusi *Remdesivir* lietošanu pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg) COVID-19 gadījumos, kad ir nepieciešama hospitalizācija. Eiropas Savienībā *Remdesivir* lietošana ir akceptēta lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg) Covid-19 gadījumos, kad ir attīstījusies pneimonija un ir nepieciešama papildus skābekļa padeve plaušām. Būtiskākās *Remdesivir* blaknes ir elpošanas problēmas, dažādu orgānu mazspēja, gremošanas trakta problēmas, ādas dzeltēšana, kā arī zems albumīns, zems kālija līmenis, zems eritrocītu un trombocītu līmenis un paaugstināts transamināzes līmenis (Wang, Zhang et al. 2020). Papildus tam, var būt arī problēmas zāļu injicēšanas laikā vai īsi pēc tam – zems asinsspiediens, slikta dūša, vemšana, svīšana un drebuļi (Wang, Zhang et al. 2020). Neskatoties uz dažādu valstu zāļu aģentūru izsniegtajām atļaujām, neviennozīmīgo klīnisko pētījumu rezultātu dēļ šobrīd Pasaules Veselības Organizācija neiesaka lietot *Remdesivir* COVID-19 pacientu ārstēšanai.

Deksametazons

Deksametazons ir kortikosteroīds, kuram piemīt pretiekaisuma un imūnmodulējošas īpašības. Deksametazonu izmanto dažādu reimatisko problēmu gadījumos, ādas slimību, smagu alerģiju, smadzeņu pietūkuma un citu saslimšanu ārstēšanā. COVID-19 eksperimentālai ārstēšanai deksametazons tika izvēlēts tā pretiekaisuma un imūnmodulējošo īpašību dēļ, lai cīnītos ar vīrusa izraisīto citokīnu vētru. III klīniskās fāzes pētījumi parādīja, ka deksametazons no 26.2% līdz 23.3% samazināja mirstību pacientiem, kuriem bija nepieciešama papildus skābekļa padeve un no 41% līdz 29% samazināja mirstību pacientiem, kuriem bija nepieciešama mehāniska plaušu ventilācija (Johnson and Vinetz 2020). Tomēr, nebija vērojama mirstības samazināšanās pacientu grupā, kura nesaņēma ne papildus skābekļa padevi, ne mehānisku plaušu ventilāciju. Balstoties uz iegūtajiem rezultātiem, ASV Nacionālās veselības institūts rekomendē deksametazona lietošanu tikai tiem COVID-19 pacientiem, kuriem ir nepieciešama papildus skābekļa padeve vai plaušu mehāniska ventilācija.

Ar COVID-19 saistītās kardiovaskulārās komplikācijas un to ārstēšanas iespējas

COVID-19 vīrusa izraisītajai infekcijai raksturīga samērā augsta mirstība, kuras divi galvenie cēloņi ir akūts respirators distresa sindroms (ARDS) un letālas kardiovaskulārās komplikācijas (Park, Banerjee et al. 2020). Līdz šim veiktie klīniskie pētījumi un novērumi parādījuši, ka pacientiem ar jau esošām kardiovaskulārām saslimšanām, inficējoties **COVID-19** vīrusu, ir augstāks letalitātes risks, kā arī pati **COVID-19** infekcija var izraisīt dažādu kardiovaskulāro komplikāciju, piemēram, sirds muskuļa išēmijas/infarkta, dekompensētas sirds mazspējas, priekškambaru un kambaru aritmiju un kardiogēnā šoka attīstību (Clerkin, Fried et al. 2020, Fried, Ramasubbu et al. 2020). Lai gan līdz šim **COVID-19** infekcijas ietekme uz kardiovaskulāro komplikāciju attīstību vēl tiek plaši pētīta, domājams, ka vīruss miokardu var ietekmēt, gan tiešā veidā, inficējot kardiomiocītus, vai netieši, izsaucot organisma homeostāzes izmaiņas, kas sekundāri bojā kardiomiocītus, tādējādi samazinot sirds funkcionalitāti (Dou, Wei et al. 2020). Tiešus kardiotoksiskus efektus un miokarda bojājumus vīruss var izraisīt, tieši inficējot kardiomiocītus (sirds šūnas). Vīrusa saistīšanos ar šūnu nodrošina specifisks proteīns, angiotenzīnu konvertējošais enzīms 2 (ACE2), ko ekspresē arī kardiomiocīti (Tikellis and Thomas 2012, Zheng, Ma et al. 2020). Tiešs miokarda bojājums raksturojas ar troponīna koncentrācijas paaugstināšanos asinīs (Huang, Wang et al. 2020).

Netiešās ar **COVID-19** kardiovaskulārās komplikācijas parasti tiek saistītas ar pastiprinātu imūno atbildi, iekaisuma reakcijām, sirds asinsapgādes/cirkulācijas traucējumiem un hipoksiju (Dou, Wei et al. 2020). Sistēmisks vīrusa hiperiekaisums plaušās, saukts arī par citokīnu vētru, var netieši izsaukt sirds muskuļa bojājumu (Unudurthi, Luthra et al. 2020). Pētījumi parādījuši, ka daļai **COVID-19** pacientu ir izteikti paaugstināta iekaisuma marķieru (interleikīnu, interferonu, C-reaktīvā proteīna, audzēja nekrozes faktora-alfa, monocītu hemoatrakcijas proteīna-1) koncentrācija asinīs (Richardson, Hirsch et al. 2020, Ruan, Yang et al. 2020). Iepriekšminēto iekaisuma faktoru koncentrāciju paaugstināšanās asinīs izsauc arī citu orgānu, tajā skaitā sirds muskuļa bojājumu attīstību un funkcijas pasliktināšanos (Unudurthi, Luthra et al. 2020). Domājams, ka arī ar **COVID-19** saistītais miokardīts attīstās imūnās sistēmas hiperreaktivitātes un tiešas vīrusa ietekmes uz kardiomiocītiem rezultātā, tomēr tas pilnībā vēl nav apstiprināts (Pirzada, Mokhtar et al. 2020). Daļai **COVID-19** pacientu novēro aritmijas, kuru attīstība varētu būt saistīta ar vispārēju iekaisumu, hipoksiju un enerģijas metabolisma izmaiņām (Dherange, Lang et al. 2020, Long, Brady et al. 2020). Pētījumi parādījuši, ka **COVID-19** infekcija izsauc arī vaskulārā endotēlija funkcionalitātes pasliktināšanos, kas var izraisīt patoloģisku vaskulāro reaktivitāti un trombu

veidošanos, kas savukārt izraisa vēnu un artēriju slēgšanos un infarkta attīstību (Jung, Kruger-Genge et al. 2020). Plaušu embolisms, palielināta pulmonāro asinsvadu pretestība pēc ARDS un iekaisuma citokīni **COVID-19** pacientiem veicina arī sirds labā kambara hipertrofijas un mazspējas attīstību (Faysoil, Mustafic et al. 2020, Park, Banerjee et al. 2020). Pierādīts, ka labā kambara disfunkcijas attīstība saistīta ar paaugstinātu mirstību (Li, Li et al. 2020).

Tā kā **COVID-19** infekcija pazīstama tikai nepilnu gadu, tad pagaidām nav publicēti daudz pētījumu rezultātu, kas aprakstītu specifisku terapiju kardiovaskulāro komplikāciju samazināšanai vai novēršanai, tāpēc parasti tiek izmatotas zāļu vielas, ko izmanto attiecīgo pacientu ārstēšanai bez **COVID-19** infekcijas. Ārstējot ar **COVID-19** saistītās kardiovaskulārās komplikācijas, jāņem vērā Covid-19 ārstēšanai izmantoto zāļu ietekme uz citu zāļu vielu farmakokinētiku un farmakodinamiku. Akūtā koronārā sindroma gadījumā, ko nereti konstatē **COVID-19** pacientiem, jāievada antiagreganti no P₂Y₁₂ inhibitoru klases, piemēram, klopidoģrels, prasugrels, vai tikagrelors (Talasaz, Kakavand et al. 2020). Ja miokarda infarkts attīstījies pacientam ar koagulopātijām, tad jāizvēlas klopidoģrels, jo tam ir vismazākais asiņošanas risks (Ibanez, James et al. 2018). Rekomendētās piesātinošās un uzturošās aspirīna devas **COVID-19** pacientiem ir tādas pašas kā akūtā koronārā sindroma pacientiem bez **COVID-19** (Talasaz, Kakavand et al. 2020). Pētījumi parādījuši, ka daļai **COVID-19** pacientu novērojama trombocitopēnija (Huang, Wang et al. 2020), līdz ar to kā antikoagulantu iesaka izmantot mazmolekulāro heparīnu (Tang, Bai et al. 2020). Trombu šķīdināšanai ieteikts izmantot tenekteplāzi, kas nodrošina augstu efektivitāti un zemu asiņošanas risku jau pēc vienreizējas ievadīšanas (Ibanez, James et al. 2018). **COVID-19** pacientiem ar akūtu koronāro sindromu jāsaņem arī statīni (atorvastatīns un rozuvastatīns) (Grundty, Stone et al. 2019). Pētījumos ar **COVID-19** pacientiem konstatēts, ka tiem mēdz būt paaugstināts aknu transamināžu un kreatinīna kināžu līmenis asins plazmā, tāpēc, nozīmējot statīnu terapiju, ir nepieciešams monitorēt aknu bojājumu marķieru līmeni asinīs, un, ja tas paaugstinās, tad statīnu terapija jāpārtrauc (Talasaz, Kakavand et al. 2020). Izvēloties beta adreno-receptoru blokatorus, priekšroka tiek dota selektīvajiem beta adreno-receptoru blokatoriem, jo tie neietekmē plaušu darbību, kas **COVID-19** pacientiem jau tā ir traucēta (Ibanez, James et al. 2018). Papildus akūtā koronārā sindroma pacientiem jāsāk uzņemt angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori vai angiotenzīna receptora antagonisti, jo to lietošana, pretēji sākotnēji domātajām, nepasliktina **COVID-19** slimības gaitu (Bozkurt, Kovacs et al. 2020).

Ar **COVID-19** saistītā sirds mazspējas pakāpe var variēt no vieglas sirds mazspējas līdz pat letālam kardiogēnam šokam (Dong, Cai et al. 2020). Hemodinamiski stabiliem pacientiem un pacientiem bez plaušu tūskas jāsaņem beta adreno-receptoru blokatori. Līdzīgi kā akūtā koronārā sindroma gadījumā, jāizvēlas selektīvie beta adreno-receptoru blokatori (Talasaz, Kakavand et al. 2020). Paralēli sirds mazspējas pacientiem ar samazinātu izviedes frakciju jāsāk saņemt angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori vai angiotenzīna receptora antagonisti (Talasaz, Kakavand et al. 2020). **COVID-19** pacientiem var ievadīt dažādu grupu diurētiskos līdzekļus, un tiem praktiski nav nekādas nozīmīgas farmakokinētiskās mijiedarbības ar **COVID-19** ārstēšanai lietotajiem medikamentiem (Talasaz, Kakavand et al. 2020). Arī ivabradīns ievadāms hemodinamiski stabiliem **COVID-19** pacientiem ar sirds mazspēju (Talasaz, Kakavand et al. 2020).

COVID-19 miokardīta gadījumā specifiskas terapijas nav, tomēr jānodrošina atbalstoša terapija (Caforio, Pankuweit et al. 2013), ievadot vazopresorus, inotropās un diurētiskās zāļu vielas, asinsvadu atslābinātājus un monitorējot šķidruma daudzumu un elektrolītu līdzsvaru (Talasaz, Kakavand et al. 2020). Balstoties uz pēdējām **COVID-19** pacientu ārstēšanas vadlīnijām, sirds mazspējas slimniekiem kā vazopresorus iesaka ievadīt norepinefrīnu vai vazopresīnu. Savukārt neiesaka lietot dobutamīnu, jo tas

var izraisīt aritmijas un paaugstināt mirstības incidenci. Savukārt kardiogēnā šoka gadījumā pacientiem jāievada dobutamīns, bet milrinons var tikt ievadīts kā papildus terapija (Alhazzani, Moller et al. 2020).

Aritmiju gadījumā **COVID-19** pacientiem iesaka ievadīt standarta antiaritmisko terapiju, neaizmirstot, ka **COVID-19** pacientiem var tikt ievadītas zāļu vielas, kas var izmainīt antiaritmisko līdzekļu metabolismu un sirds uzbudinājuma signāla pārnesei (Talasaz, Kakavand et al. 2020).

Paaugstināta trombu veidošanās **COVID-19** pacientiem saistīta ar koagulopātiju, izteiktu iekaisuma reakciju un hipoksijas attīstību (Talasaz, Kakavand et al. 2020). **COVID-19** pacientiem ar dziļo vēnu trombozi iesaka ievadīt daļu no maksimālās devas, vai, ja pacientam nav asiņošanas riska, tad maksimālo devu (Bikdeli, Madhavan et al. 2020, Obi, Barnes et al. 2020). Kā arī pacientiem, kas antikoagulantus lieto ilgstoši, iestājoties klīnikā vēlams pāriet uz parenterāli ievadāmajiem antikoagulantiem (Bikdeli, Madhavan et al. 2020).

Meldonija potenciāls COVID-19 komplikāciju ārstēšanā un ieteikumi turpmākajiem pētījumiem

Neskatoties uz pieejamo terapiju, ar **COVID-19** saistīto kardiovaskulāro komplikāciju attīstības incidence arvien vēl saglabājas augsta, tāpēc jaunu zāļu vielu meklējumi un esošo zāļu pārprofilēšana pacientu **COVID-19** pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanai un mirstības samazināšanai ir aktuāla tēma. Valsts Pētījumu programmas **COVID-19** seku mazināšanai projekta „*Jauni ārstniecības un profilakses līdzekļi koronavīrusu un to izraisīto infekciju seku mazināšanai*” ietvaros iegūtie rezultāti liecina, ka meldonijs novērš sirds kambaru disfunkcijas attīstību, kā arī citas plaušu un kardiovaskulārās komplikācijas gan ķīmiski izraisīta (monokrotolīna injekcija) plaušu bojājuma, gan LPS-inducētas endotoksēmijas prekliniskajos modeļos, kas izraisa **COVID-19** infekcijai līdzīgu komplikāciju profilu. Turklāt abos eksperimentālajos modeļos meldonija terapija aizsargāja arī sirds mitohondriju funkcionalitāti, tādējādi uzlabojot sirds enerģijas metabolisma efektivitāti.

Projekta rezultāti pamato:

1. Jaunu pētījumu uzsākšanu, lai novērtētu meldonija lietošanas ietekmi uz sirds un asinsvadu slimību norisi **COVID-19** infekcijas gadījumā.
2. Klīniskos novērojumu uzsākšanu **COVID-19** pacientiem, kuri lieto meldoniju.
3. Retrospektīvu pētījumu veikšana minēto zāļu terapeitisko ieguvumu novērtēšanai Covid pacientiem.

Citētās literatūras saraksts

Agostini, M. L., E. L. Andres, A. C. Sims, R. L. Graham, T. P. Sheahan, X. Lu, E. C. Smith, J. B. Case, J. Y. Feng, R. Jordan, A. S. Ray, T. Cihlar, D. Siegel, R. L. Mackman, M. O. Clarke, R. S. Baric and M. R. Denison (2018). "Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease." *mBio* **9**(2).

Al-Bari, M. A. A. (2017). "Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases." *Pharmacol Res Perspect* **5**(1): e00293.

Alhazzani, W., M. H. Moller, Y. M. Arabi, M. Loeb, M. N. Gong, E. Fan, S. Oczkowski, M. M. Levy, L. Derde, A. Dzierba, B. Du, M. Aboodi, H. Wunsch, M. Cecconi, Y. Koh, D. S. Chertow, K. Maitland, F. Alshamsi, E. Belley-Cote, M. Greco, M. Laundry, J. S. Morgan, J. Kesecioglu, A. McGeer, L. Mermel, M. J. Mammen, P.

- E. Alexander, A. Arrington, J. E. Centofanti, G. Citerio, B. Baw, Z. A. Memish, N. Hammond, F. G. Hayden, L. Evans and A. Rhodes (2020). "Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Intensive Care Med* **46**(5): 854-887.
- Anastasiou, I. A., I. Eleftheriadou, A. Tentolouris, D. Tsilingiris and N. Tentolouris (2020). "In Vitro Data of Current Therapies for SARS-CoV-2." *Curr Med Chem* **27**(27): 4542-4548.
- Beigel, J. H., K. M. Tomashek, L. E. Dodd, A. K. Mehta, B. S. Zingman, A. C. Kalil, E. Hohmann, H. Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R. W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T. F. Patterson, R. Paredes, D. A. Sweeney, W. R. Short, G. Touloumi, D. C. Lye, N. Ohmagari, M. D. Oh, G. M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fatkenheuer, M. G. Kortepeter, R. L. Atmar, C. B. Creech, J. Lundgren, A. G. Babiker, S. Pett, J. D. Neaton, T. H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, H. C. Lane and A.-S. G. Members (2020). "Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report." *N Engl J Med* **383**(19): 1813-1826.
- Bersanelli, M. (2020). "Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors." *Immunotherapy* **12**(5): 269-273.
- Bikdeli, B., M. V. Madhavan, D. Jimenez, T. Chuich, I. Dreyfus, E. Driggin, C. Nigoghossian, W. Ageno, M. Madjid, Y. Guo, L. V. Tang, Y. Hu, J. Giri, M. Cushman, I. Quere, E. P. Dimakakos, C. M. Gibson, G. Lippi, E. J. Favaloro, J. Fareed, J. A. Caprini, A. J. Tafur, J. R. Burton, D. P. Francese, E. Y. Wang, A. Falanga, C. McLintock, B. J. Hunt, A. C. Spyropoulos, G. D. Barnes, J. W. Eikelboom, I. Weinberg, S. Schulman, M. Carrier, G. Piazza, J. A. Beckman, P. G. Steg, G. W. Stone, S. Rosenkranz, S. Z. Goldhaber, S. A. Parikh, M. Monreal, H. M. Krumholz, S. V. Konstantinides, J. I. Weitz, G. Y. H. Lip, E. b. t. I. N. E. Global Covid-19 Thrombosis Collaborative Group, S. b. t. E. S. C. W. G. o. P. C. the lua and F. Right Ventricular (2020). "COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review." *J Am Coll Cardiol* **75**(23): 2950-2973.
- Blaising, J., S. J. Polyak and E. I. Pecheur (2014). "Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update." *Antiviral Res* **107**: 84-94.
- Bozkurt, B., R. Kovacs and B. Harrington (2020). "Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19." *J Card Fail* **26**(5): 370.
- Caforio, A. L., S. Pankuweit, E. Arbustini, C. Basso, J. Gimeno-Blanes, S. B. Felix, M. Fu, T. Helio, S. Heymans, R. Jahns, K. Klingel, A. Linhart, B. Maisch, W. McKenna, J. Mogensen, Y. M. Pinto, A. Ristic, H. P. Schultheiss, H. Seggewiss, L. Tavazzi, G. Thiene, A. Yilmaz, P. Charron, P. M. Elliott, M. European Society of Cardiology Working Group on and D. Pericardial (2013). "Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases." *Eur Heart J* **34**(33): 2636-2648, 2648a-2648d.
- Cai, Q., M. Yang, D. Liu, J. Chen, D. Shu, J. Xia, X. Liao, Y. Gu, Q. Cai, Y. Yang, C. Shen, X. Li, L. Peng, D. Huang, J. Zhang, S. Zhang, F. Wang, J. Liu, L. Chen, S. Chen, Z. Wang, Z. Zhang, R. Cao, W. Zhong, Y. Liu and L. Liu (2020). "Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study." *Engineering (Beijing)*.
- Calderon, J. M., H. M. Zeron and S. Padmanabhan (2020). "Treatment with Hydroxychloroquine vs Hydroxychloroquine + Nitazoxanide in COVID-19 patients with risk factors for poor prognosis: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial." *Trials* **21**(1): 504.
- Cantini, F., L. Niccoli, D. Matarrese, E. Nicastrì, P. Stobbione and D. Goletti (2020). "Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact." *J Infect* **81**(2): 318-356.
- Cantini, F., L. Niccoli, C. Nannini, D. Matarrese, M. E. D. Natale, P. Lotti, D. Aquilini, G. Landini, B. Cimolato, M. A. D. Pietro, M. Trezzi, P. Stobbione, G. Frausini, A. Navarra, E. Nicastrì, G. Sotgiu and D. Goletti (2020). "Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study." *J Infect* **81**(4): 647-679.

- Cao, Y., J. Wei, L. Zou, T. Jiang, G. Wang, L. Chen, L. Huang, F. Meng, L. Huang, N. Wang, X. Zhou, H. Luo, Z. Mao, X. Chen, J. Xie, J. Liu, H. Cheng, J. Zhao, G. Huang, W. Wang and J. Zhou (2020). "Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial." *J Allergy Clin Immunol* **146**(1): 137-146 e133.
- Chien, M., T. K. Anderson, S. Jockusch, C. Tao, X. Li, S. Kumar, J. J. Russo, R. N. Kirchdoerfer and J. Ju (2020). "Nucleotide Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 Polymerase, a Key Drug Target for COVID-19." *J Proteome Res* **19**(11): 4690-4697.
- Clerkin, K. J., J. A. Fried, J. Raikhelkar, G. Sayer, J. M. Griffin, A. Masoumi, S. S. Jain, D. Burkhoff, D. Kumaraiah, L. Rabbani, A. Schwartz and N. Uriel (2020). "COVID-19 and Cardiovascular Disease." *Circulation* **141**(20): 1648-1655.
- De Meyer, S., D. Bojkova, J. Cinatl, E. Van Damme, C. Buyck, M. Van Loock, B. Woodfall and S. Ciesek (2020). "Lack of antiviral activity of darunavir against SARS-CoV-2." *Int J Infect Dis* **97**: 7-10.
- Dherange, P., J. Lang, P. Qian, B. Oberfeld, W. H. Sauer, B. Koplan and U. Tedrow (2020). "Arrhythmias and COVID-19: A Review." *JACC Clin Electrophysiol* **6**(9): 1193-1204.
- Dyall, J., C. M. Coleman, B. J. Hart, T. Venkataraman, M. R. Holbrook, J. Kindrachuk, R. F. Johnson, G. G. Olinger, Jr., P. B. Jahrling, M. Laidlaw, L. M. Johansen, C. M. Lear-Rooney, P. J. Glass, L. E. Hensley and M. B. Frieman (2014). "Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection." *Antimicrob Agents Chemother* **58**(8): 4885-4893.
- Dong, N., J. Cai, Y. Zhou, J. Liu and F. Li (2020). "End-Stage Heart Failure With COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV." *JACC Heart Fail* **8**(6): 515-517.
- Dou, Q., X. Wei, K. Zhou, S. Yang and P. Jia (2020). "Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19." *Trends Endocrinol Metab* **31**(12): 893-904.
- Elfiky, A. A. (2020). "Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study." *Life Sci* **253**: 117592.
- Faysoil, A., H. Mustafic and N. Mansencal (2020). "The Right Ventricle in COVID-19 Patients." *Am J Cardiol* **130**: 166-167.
- Fried, J. A., K. Ramasubbu, R. Bhatt, V. K. Topkara, K. J. Clerkin, E. Horn, L. Rabbani, D. Brodie, S. S. Jain, A. J. Kirtane, A. Masoumi, K. Takeda, D. Kumaraiah, D. Burkhoff, M. Leon, A. Schwartz, N. Uriel and G. Sayer (2020). "The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19." *Circulation* **141**(23): 1930-1936.
- Gautret, P., J. C. Lagier, P. Parola, V. T. Hoang, L. Meddeb, M. Mailhe, B. Doudier, J. Courjon, V. Giordanengo, V. E. Vieira, H. Tissot Dupont, S. Honore, P. Colson, E. Chabriere, B. La Scola, J. M. Rolain, P. Brouqui and D. Raoult (2020). "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial." *Int J Antimicrob Agents* **56**(1): 105949.
- Ghofrani, H. A., I. H. Osterloh and F. Grimminger (2006). "Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond." *Nat Rev Drug Discov* **5**(8): 689-702.
- Gordon, C. J., E. P. Tchesnokov, J. Y. Feng, D. P. Porter and M. Gotte (2020). "The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus." *J Biol Chem* **295**(15): 4773-4779.
- Graci, J. D. and C. E. Cameron (2006). "Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses." *Rev Med Virol* **16**(1): 37-48.
- Group, R. C., P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson, M. Mafham, J. L. Bell, L. Linsell, N. Staplin, C. Brightling, A. Ustianowski, E. Elmahi, B. Prudon, C. Green, T. Felton, D. Chadwick, K. Rege, C. Fegan, L. C. Chappell, S. N. Faust, T. Jaki, K. Jeffery, A. Montgomery, K. Rowan, E. Juszczak, J. K. Baillie, R. Haynes and M. J. Landray (2020). "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report." *N Engl J Med*.
- Grundy, S. M., N. J. Stone, A. L. Bailey, C. Beam, K. K. Birtcher, R. S. Blumenthal, L. T. Braun, S. de Ferranti, J. Faiella-Tommasino, D. E. Forman, R. Goldberg, P. A. Heidenreich, M. A. Hlatky, D. W. Jones,

- D. Lloyd-Jones, N. Lopez-Pajares, C. E. Ndumele, C. E. Orringer, C. A. Peralta, J. J. Saseen, S. C. Smith, Jr., L. Sperling, S. S. Virani and J. Yeboah (2019). "2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines." *J Am Coll Cardiol* **73**(24): 3168-3209.
- Hodos, R. A., B. A. Kidd, K. Shameer, B. P. Readhead and J. T. Dudley (2016). "In silico methods for drug repurposing and pharmacology." *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* **8**(3): 186-210.
- Hoffmann, M., K. Mosbauer, H. Hofmann-Winkler, A. Kaul, H. Kleine-Weber, N. Kruger, N. C. Gassen, M. A. Muller, C. Drosten and S. Pohlmann (2020). "Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2." *Nature* **585**(7826): 588-590.
- Huang, C., 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 and B. Cao (2020). "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *Lancet* **395**(10223): 497-506.
- Huang, F., C. Zhang, Q. Liu, Y. Zhao, Y. Zhang, Y. Qin, X. Li, C. Li, C. Zhou, N. Jin and C. Jiang (2020). "Identification of amitriptyline HCl, flavin adenine dinucleotide, azacitidine and calcitriol as repurposing drugs for influenza A H5N1 virus-induced lung injury." *PLoS Pathog* **16**(3): e1008341.
- Hung, I. F., K. C. Lung, E. Y. Tso, R. Liu, T. W. Chung, M. Y. Chu, Y. Y. Ng, J. Lo, J. Chan, A. R. Tam, H. P. Shum, V. Chan, A. K. Wu, K. M. Sin, W. S. Leung, W. L. Law, D. C. Lung, S. Sin, P. Yeung, C. C. Yip, R. R. Zhang, A. Y. Fung, E. Y. Yan, K. H. Leung, J. D. Ip, A. W. Chu, W. M. Chan, A. C. Ng, R. Lee, K. Fung, A. Yeung, T. C. Wu, J. W. Chan, W. W. Yan, W. M. Chan, J. F. Chan, A. K. Lie, O. T. Tsang, V. C. Cheng, T. L. Que, C. S. Lau, K. H. Chan, K. K. To and K. Y. Yuen (2020). "Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial." *Lancet* **395**(10238): 1695-1704.
- Ibanez, B., S. James, S. Agewall, M. J. Antunes, C. Bucciarelli-Ducci, H. Bueno, A. L. P. Caforio, F. Crea, J. A. Goudevenos, S. Halvorsen, G. Hindricks, A. Kastrati, M. J. Lenzen, E. Prescott, M. Roffi, M. Valgimigli, C. Varenhorst, P. Vranckx and P. Widimsky (2018). "[2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.]." *Kardiol Pol* **76**(2): 229-313.
- Yao, X., F. Ye, M. Zhang, C. Cui, B. Huang, P. Niu, X. Liu, L. Zhao, E. Dong, C. Song, S. Zhan, R. Lu, H. Li, W. Tan and D. Liu (2020). "In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)." *Clin Infect Dis* **71**(15): 732-739.
- Janosi, A., A. Kadar, J. Hankoczy, A. Feher and A. Arvay (1989). "[Symptomless (silent) myocardial ischemia and its prognostic significance]." *Orv Hetil* **130**(9): 453-455.
- Johnson, R. M. and J. M. Vinetz (2020). "Dexamethasone in the management of covid -19." *BMJ* **370**: m2648.
- Jung, F., A. Kruger-Genge, R. P. Franke, F. Hufert and J. H. Kupper (2020). "COVID-19 and the endothelium." *Clin Hemorheol Microcirc* **75**(1): 7-11.
- Koch, U., M. Hamacher and P. Nussbaumer (2014). "Cheminformatics at the interface of medicinal chemistry and proteomics." *Biochim Biophys Acta* **1844**(1 Pt A): 156-161.
- La Rosee, F., H. C. Bremer, I. Gehrke, A. Kehr, A. Hochhaus, S. Birndt, M. Fellhauer, M. Henkes, B. Kumle, S. G. Russo and P. La Rosee (2020). "The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation." *Leukemia* **34**(7): 1805-1815.
- Li, Y., H. Li, S. Zhu, Y. Xie, B. Wang, L. He, D. Zhang, Y. Zhang, H. Yuan, C. Wu, W. Sun, Y. Zhang, M. Li, L. Cui, Y. Cai, J. Wang, Y. Yang, Q. Lv, L. Zhang and M. Xie (2020). "Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19." *JACC Cardiovasc Imaging* **13**(11): 2287-2299.

- Liu, J., R. Cao, M. Xu, X. Wang, H. Zhang, H. Hu, Y. Li, Z. Hu, W. Zhong and M. Wang (2020). "Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro." Cell Discov **6**: 16.
- Long, B., W. J. Brady, A. Koyfman and M. Gottlieb (2020). "Cardiovascular complications in COVID-19." Am J Emerg Med **38**(7): 1504-1507.
- Nabirotkin, S., A. E. Peluffo, P. Rinaudo, J. Yu, R. Hajj and D. Cohen (2020). "Next-generation drug repurposing using human genetics and network biology." Curr Opin Pharmacol **51**: 78-92.
- Nicastri, E., N. Petrosillo, T. Ascoli Bartoli, L. Lepore, A. Mondì, F. Palmieri, G. D'Offizi, L. Marchioni, S. Murachelli, G. Ippolito and A. Antinori (2020). "National Institute for the Infectious Diseases "L. Spallanzani", IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management." Infect Dis Rep **12**(1): 8543.
- Obi, A. T., G. D. Barnes, T. W. Wakefield, S. Brown, J. L. Eliason, E. Arndt and P. K. Henke (2020). "Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic." J Vasc Surg Venous Lymphat Disord **8**(4): 526-534.
- Oprea, T. I., J. E. Bauman, C. G. Bologna, T. Buranda, A. Chigaev, B. S. Edwards, J. W. Jarvik, H. D. Gresham, M. K. Haynes, B. Hjelle, R. Hromas, L. Hudson, D. A. Mackenzie, C. Y. Muller, J. C. Reed, P. C. Simons, Y. Smagley, J. Strouse, Z. Surviladze, T. Thompson, O. Ursu, A. Waller, A. Wandinger-Ness, S. S. Winter, Y. Wu, S. M. Young, R. S. Larson, C. Willman and L. A. Sklar (2011). "Drug Repurposing from an Academic Perspective." Drug Discov Today Ther Strateg **8**(3-4): 61-69.
- Paolini, G. V., R. H. Shapland, W. P. van Hoorn, J. S. Mason and A. L. Hopkins (2006). "Global mapping of pharmacological space." Nat Biotechnol **24**(7): 805-815.
- Park, J. F., S. Banerjee and S. Umar (2020). "In the eye of the storm: the right ventricle in COVID-19." Pulm Circ **10**(3): 2045894020936660.
- Pedersen, N. C., M. Perron, M. Bannasch, E. Montgomery, E. Murakami, M. Liepnieks and H. Liu (2019). "Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis." J Feline Med Surg **21**(4): 271-281.
- Piro, R. M. (2012). "Network medicine: linking disorders." Hum Genet **131**(12): 1811-1820.
- Pirzada, A., A. T. Mokhtar and A. D. Moeller (2020). "COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far?" CJC Open **2**(4): 278-285.
- Pushpakom, S., F. Iorio, P. A. Eyers, K. J. Escott, S. Hopper, A. Wells, A. Doig, T. Guilliams, J. Latimer, C. McNamee, A. Norris, P. Sanseau, D. Cavalla and M. Pirmohamed (2019). "Drug repurposing: progress, challenges and recommendations." Nat Rev Drug Discov **18**(1): 41-58.
- Richardson, S., J. S. Hirsch, M. Narasimhan, J. M. Crawford, T. McGinn, K. W. Davidson, C.-R. C. the Northwell, D. P. Barnaby, L. B. Becker, J. D. Chelico, S. L. Cohen, J. Cookingham, K. Coppa, M. A. Diefenbach, A. J. Dominello, J. Duer-Hefele, L. Falzon, J. Gitlin, N. Hajizadeh, T. G. Harvin, D. A. Hirschwerk, E. J. Kim, Z. M. Kozel, L. M. Marrast, J. N. Mogavero, G. A. Osorio, M. Qiu and T. P. Zanos (2020). "Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area." JAMA **323**(20): 2052-2059.
- Rosa, S. G. V. and W. C. Santos (2020). "Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment." Rev Panam Salud Publica **44**: e40.
- Ruan, Q., K. Yang, W. Wang, L. Jiang and J. Song (2020). "Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China." Intensive Care Med **46**(5): 846-848.
- Sayad, B., M. Sobhani and R. Khodarahmi (2020). "Sofosbuvir as Repurposed Antiviral Drug Against COVID-19: Why Were We Convinced to Evaluate the Drug in a Registered/Approved Clinical Trial?" Arch Med Res **51**(6): 577-581.
- Sargiacomo, C., F. Sotgia and M. P. Lisanti (2020). "COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection?" Aging (Albany NY) **12**(8): 6511-6517.

- Singh, T. U., S. Parida, M. C. Lingaraju, M. Kesavan, D. Kumar and R. K. Singh (2020). "Drug repurposing approach to fight COVID-19." Pharmacol Rep **72**(6): 1479-1508.
- Talasz, A. H., H. Kakavand, B. Van Tassell, M. Aghakouchakzadeh, P. Sadeghipour, S. Dunn and B. Geraiely (2020). "Cardiovascular Complications of COVID-19: Pharmacotherapy Perspective." Cardiovasc Drugs Ther.
- Tang, N., H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li and Z. Sun (2020). "Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy." J Thromb Haemost **18**(5): 1094-1099.
- Thomas, H., G. Foster and D. Platis (2003). "Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues." J Hepatol **39 Suppl 1**: S93-98.
- Tikellis, C. and M. C. Thomas (2012). "Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease." Int J Pept **2012**: 256294.
- Unudurthi, S. D., P. Luthra, R. J. C. Bose, J. R. McCarthy and M. I. Kontaridis (2020). "Cardiac inflammation in COVID-19: Lessons from heart failure." Life Sci **260**: 118482.
- Vankadari, N. (2020). "Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein." Int J Antimicrob Agents **56**(2): 105998.
- Villar, J., C. Ferrando, D. Martinez, A. Ambros, T. Munoz, J. A. Soler, G. Aguilar, F. Alba, E. Gonzalez-Higueras, L. A. Conesa, C. Martin-Rodriguez, F. J. Diaz-Dominguez, P. Serna-Grande, R. Rivas, J. Ferreres, J. Belda, L. Capilla, A. Tallet, J. M. Anon, R. L. Fernandez, J. M. Gonzalez-Martin and A. n. dexamethasone in (2020). "Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial." Lancet Respir Med **8**(3): 267-276.
- Vincent, M. J., E. Bergeron, S. Benjannet, B. R. Erickson, P. E. Rollin, T. G. Ksiazek, N. G. Seidah and S. T. Nichol (2005). "Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread." Virology **2**: 69.
- Wang, Y., D. Zhang, G. Du, R. Du, J. Zhao, Y. Jin, S. Fu, L. Gao, Z. Cheng, Q. Lu, Y. Hu, G. Luo, K. Wang, Y. Lu, H. Li, S. Wang, S. Ruan, C. Yang, C. Mei, Y. Wang, D. Ding, F. Wu, X. Tang, X. Ye, Y. Ye, B. Liu, J. Yang, W. Yin, A. Wang, G. Fan, F. Zhou, Z. Liu, X. Gu, J. Xu, L. Shang, Y. Zhang, L. Cao, T. Guo, Y. Wan, H. Qin, Y. Jiang, T. Jaki, F. G. Hayden, P. W. Horby, B. Cao and C. Wang (2020). "Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial." Lancet **395**(10236): 1569-1578.
- Wang, M., R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, Z. Shi, Z. Hu, W. Zhong and G. Xiao (2020). "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro." Cell Res **30**(3): 269-271.
- Wang, X., R. Cao, H. Zhang, J. Liu, M. Xu, H. Hu, Y. Li, L. Zhao, W. Li, X. Sun, X. Yang, Z. Shi, F. Deng, Z. Hu, W. Zhong and M. Wang (2020). "The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro." Cell Discov **6**: 28.
- Wong, C. H., K. W. Siah and A. W. Lo (2019). "Estimation of clinical trial success rates and related parameters." Biostatistics **20**(2): 273-286.
- Xu, X., M. Han, T. Li, W. Sun, D. Wang, B. Fu, Y. Zhou, X. Zheng, Y. Yang, X. Li, X. Zhang, A. Pan and H. Wei (2020). "Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab." Proc Natl Acad Sci U S A **117**(20): 10970-10975.
- Zheng, Y. Y., Y. T. Ma, J. Y. Zhang and X. Xie (2020). "COVID-19 and the cardiovascular system." Nat Rev Cardiol **17**(5): 259-260.
- Zhou, Y., F. Wang, J. Tang, R. Nussinov and F. Cheng (2020). "Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing." Lancet Digit Health **2**(12): e667-e676.
- Zhu, Z., Z. Lu, T. Xu, C. Chen, G. Yang, T. Zha, J. Lu and Y. Xue (2020). "Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19." J Infect **81**(1): e21-e23.