



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.2.009>

УДК 616.24-008.4-002-036.11-06:616.98COVID-19:578.834.1SARS-CoV-2]-08-039.35:615.281.8



Светлицкая О.И.¹, Еремин С.В.², Шаранова О.А.², Кенденков О.И.², Сирош Ю.А.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

Эффективность ремдесивира в интенсивной терапии пациентов с COVID-19-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Светлицкая О.И. (ответственный автор) – замысел и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательный вариант статьи для публикации; Еремин С.В. (соавтор) – интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи для публикации; Шаранова О.А. (соавтор) – интерпретация данных, окончательное одобрение статьи для публикации; Кенденков О.И. (соавтор) – интерпретация данных, окончательное одобрение статьи для публикации; Сирош Ю.А. (соавтор) – дизайн исследования, сбор и интерпретация данных.

Подана: 14.03.2022

Принята: 05.04.2022

Контакты: goodlife@tut.by

Резюме

Введение. Ремдесивир – противовирусное средство, механизм действия которого заключается в ингибировании РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса, в том числе коронавируса SARS-CoV-2. Ремдесивир был одобрен ВОЗ для лечения пациентов с COVID-19.

Цель. Оценить эффективность применения ремдесивира у пациентов с COVID-19-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС).

Материалы и методы. В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 149 пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которые находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска в период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. Предметом анализа явились индивидуальные особенности пациентов (возраст, пол, статус питания), наличие у них сопутствующих хронических заболеваний и исход заболевания.

Результаты. Установлено, что назначение ремдесивира не оказало существенного влияния на продолжительность нахождения в стационаре и летальность. При этом умершие впоследствии пациенты, которым проводилось лечение ремдесивиром, находились в ОРИТ статистически значимо дольше – 14,0 [8,5; 21,5] дня, чем пациенты, которым не был назначен ремдесивир, – 8,0 [4,0; 11,0] дня в контрольной группе ($p=0,0005$). Лучшие результаты были достигнуты у пациентов (выжили) в возрасте 60,5 [50,0; 65,0] года с объемом поражения легочной ткани 47,5 [30,0; 70,0] %.

Заключение. Проведение курса терапии ремдесивиром у госпитализированных в ОРИТ пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС увеличивало продолжительность, но не влияло на исход заболевания. При назначении ремдесивира следует учитывать не только сроки заболевания, наличие сопутствующей патологии,

но и объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

Ключевые слова: COVID-19, ремдесивир, острый респираторный дистресс-синдром, ОРДС

Svetlitskaya O.¹, Yeremin S.², Sharanova O.², Kendenkov O.², Sirosh Yu.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Belarus

Efficacy of Remdesivir in the Intensive Care of Patients with COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Svetlitskaya O. (corresponding author) – the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, preparation of the article, final version of the article for publication; Yeremin S. (co-author) – data interpretation, preparation of the article, approval of the final version of the article for publication; Sharanova O. (co-author) – data interpretation, approval of the final version of the article for publication; Kendenkov O. (co-author) – data interpretation, approval of the final version of the article for publication; Sirosh Yu. (co-author) – study design, data collection and interpretation.

Submitted: 14.03.2022

Accepted: 05.04.2022

Contacts: goodlife@tut.by

Abstract

Introduction. Remdesivir is an antiviral agent, the mechanism of action of which is to inhibit the RNA-dependent RNA polymerase of the virus, including the SARS-CoV-2 coronavirus. Remdesivir has been approved for the treatment of patients with COVID-19.

Purpose. To evaluate the efficacy of remdesivir in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Materials and methods. An open prospective comparative study included 149 patients with COVID-19-associated ARDS who were treated in the intensive care unit (ICU) of the Minsk City Clinical Emergency Hospital from April 2020 to December 2021. The individual characteristics of patients (age, gender, nutritional status), the presence of concomitant chronic diseases and disease outcomes were the subject of the analysis.

Results. It was found that the prescription of remdesivir had no significant effect on the length of hospital stay and mortality. At the same time, patients who subsequently died and were treated with remdesivir stayed in the ICU for a statistically significantly longer time – 14.0 [8.5; 21.5] days than patients who were not prescribed remdesivir – 8.0 [4.0; 11.0] days in the control group ($p=0.0005$). The best results were achieved in patients (survived) aged 60.5 [50.0; 65.0] years with the lung tissue damage volume of 47.5 [30.0; 70.0] %.

Conclusion. The remdesivir treatment in ICU patients with COVID-19-associated ARDS increased the duration but did not affect the outcome of the disease. When prescribing remdesivir, one should consider not only the duration of the disease, the comorbidity, but also the lung tissue damage volume according to the CT scan of the chest organs.

Keywords: COVID-19, remdesivir, acute respiratory distress syndrome, ARDS

■ ВВЕДЕНИЕ

Прошло чуть более двух лет с тех пор, как был зарегистрирован первый случай заболевания коронавирусной инфекцией 2019 года (COVID-19), вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). По состоянию на 9 марта 2022 г. во всем мире было официально зарегистрировано 448 313 293 случая заболевания и 6 011 482 случая смерти от COVID-19 [1]. Столь высокий уровень заболеваемости и смертности во многих странах сопровождался не только чрезмерной нагрузкой на систему здравоохранения, но и серьезными социально-экономическими последствиями [2]. Одной из наиболее тяжелых форм течения COVID-19 является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который развивался у 30–40% госпитализированных пациентов с COVID-19, обуславливая до 70% смертельных исходов [3, 4]. В основе развития ОРДС лежит прогрессирующее снижение диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану вследствие ее повреждения [5, 6]. Каскад патологических изменений в легочной ткани при инфицировании SARS-CoV-2 начинается с репликации вируса, что вызывает нарушение функции, а затем прямое разрушение клеток альвеолярного эпителия. Последующая активация иммунокомпетентных клеток, сопровождающаяся выбросом цитокинов и токсичных метаболитов, а также нарушения работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствуют дальнейшему повреждению легких [7–10]. Развитие тяжелых форм ОРДС требует незамедлительного перевода пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительной респираторной поддержки и дорогостоящей комплексной интенсивной терапии с последующей не менее длительной реабилитацией [7]. Очевидно, что одним из наиболее перспективных направлений лечения COVID-19 является противовирусная терапия, своевременное назначение которой могло бы сократить объем поражения легких.

Информация о том, что ремдесивир, первоначально разработанный для лечения инфекций, вызванных вирусом Эбола, обладает активностью *in vitro* против SARS-CoV-2, позволила рассматривать его в качестве потенциального лекарственного средства для лечения COVID-19 [11].

В Беларуси применение ремдесивира у пациентов с коронавирусной инфекцией впервые было регламентировано приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1195 от 11.11.2020, устанавливающим Временные рекомендации об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19: «Лекарственное средство ремдесивир применяется при оказании медицинской помощи в стационарных условиях при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции COVID-19 у пациентов, SpO₂ которых составляет 94% и менее. Назначение ЛС ремдесивир осуществляется врачебным консилиумом в установленном порядке с получением письменного информированного согласия пациента или его законного представителя. Режим дозирования ремдесивира: 1-й день 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 раз/сутки. Общий курс не более 10 дней» [12]. В приказах Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 900 от 21.07.2021, № 1424 от 11.11.2021, № 20 от 11.01.2022 были уточнены показания, противопоказания и режим введения ремдесивира.

Эффективность ремдесивира у пациентов с COVID-19 была изучена в нескольких крупных международных рандомизированных исследованиях [13–17]. Установлено, что назначение ремдесивира пациентам с легкой и среднетяжелой формами

заболевания, не нуждающимся в респираторной поддержке, не дает каких-либо значимых клинических преимуществ к 28-му дню заболевания и его применение не рекомендуется [15]. При этом у пациентов с высоким риском развития цитокинового шторма (прогрессивное нарастание провоспалительных маркеров), выявленным на ранней стадии заболевания (≤ 10 дней), нуждающихся в дополнительной подаче кислорода, ремдесивир сокращал сроки заболевания и снижал риск прогрессирования острой дыхательной недостаточности (ОДН) [14]. Однако риски и преимущества назначения ремдесивира у пациентов с тяжелым течением COVID-19, у которых развилась одна из наиболее тяжелых форм ОДН – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), в настоящее время не определены.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность ремдесивира у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом проспективном сравнительном исследовании была проанализирована эффективность ремдесивира в составе комплексной интенсивной терапии 149 пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которые находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска в период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18–80 лет, подтвержденная коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, наличие ОРДС. Диагноз ОРДС выставлялся в соответствии с Берлинскими дефинициями [18]: двухсторонняя полисегментарная инфильтрация («матовые стекла») по данным компьютерной томограммы (КТ) органов грудной клетки (ОГК); респираторный индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (отношение парциального давления кислорода в артериальной крови – PaO_2 к концентрации кислорода в дыхательной смеси – FiO_2) ≤ 300 мм рт. ст.; необходимость проведения респираторной поддержки (высокопоточная назальная кислородотерапия, неинвазивная или инвазивная вентиляция легких – НИВЛ или ИВЛ соответственно); отсутствие признаков кардиогенного отека легких.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие тяжелого конкурирующего заболевания, беременности.

Диагноз коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 был подтвержден положительным тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР), либо положительным тестом на антиген SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках, либо с помощью теста серологической диагностики (IgM+) при условии наличия характерной клинической и рентгенологической картины COVID-19.

Анализ газов артериальной крови проводили пациентам на момент поступления в ОРИТ на модульном анализаторе ABL800 FLEX, Radiometer (Дания).

Форма ОРДС определялась в соответствии с Берлинскими критериями [18]: при 200 мм рт. ст. $< \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст. – легкая, при 100 мм рт. ст. $< \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ мм рт. ст. – среднетяжелая и при $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ мм рт. ст. – тяжелая.

Для оценки статуса питания пациентов использовали индекс массы тела (ИМТ),

равный отношению массы тела пациента в кг к росту, измеренному в м². При ИМТ ≥ 30 кг/м² констатировали нарушение жирового обмена (ожирение).

Всем пациентам с COVID-19-ассоциированным ОРДС проводилась комплексная интенсивная терапия в соответствии с действующими Временными рекомендациями об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Условием для назначения ремдесивира служили: длительность заболевания не более 10 суток от начала клинических проявлений коронавирусной инфекции, отсутствие противопоказаний согласно инструкции к данному лекарственному средству и наличие письменного информированного согласия пациента или его законного представителя. В результате основную группу составили 54 (36,2%) пациента с COVID-19-ассоциированным ОРДС, получившие курс лечения ремдесивиром, который назначался в дозе 200 мг внутривенно однократно (1-й день), 100 мг внутривенно однократно (2–5-й дни). В контрольную группу вошли 95 (63,8%) пациентов, которым по объективным причинам ремдесивир назначен не был.

Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Проверка полученных данных на соответствие закону нормального распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка (W-теста). Так как распределение большинства полученных данных было отличным от нормального, для описания центральной тенденции использованы медиана и межквартильный интервал (Me [q25; q75]). Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми выборками использовался критерий Манна – Уитни (U-тест). Для сравнения относительных показателей, характеризующих частоту качественного признака, имеющего два значения, рассчитывали точный критерий Фишера. Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий отвергалась при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемые группы были сопоставимы (табл. 1) по полу, тяжести (формам ОРДС) и объему поражения легких, а также по количеству пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями (нарушение жирового обмена (ожирение), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) или их сочетание (АГ + ИБС), сахарный диабет, гепатит). Однако статистически значимо различались по возрасту ($p=0,0001$) и количеству пациентов с патологией почек ($p=0,0022$), что может объясняться тем, что ремдесивир назначался более молодым пациентам (согласно инструкции к препарату требовалось с осторожностью назначать данное лекарственное средство пациентам старше 65 лет), у которых была сохранена функция почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73м²) и позволяли сроки заболевания.

Летальность в сравниваемых группах была сопоставима ($p=0,4970$): в основной группе составила 51,8% ($n=28$), в контрольной группе – 57,9% ($n=55$).

Сравниваемые группы статистически значимо различались по срокам пребывания пациентов в ОРИТ ($p=0,0021$). При этом было установлено, что статистически значимые различия в продолжительности пребывания в ОРИТ имелись только между умершими пациентами сравниваемых групп. Так, умершие впоследствии пациенты, которым проводилось лечение ремдесивиром, находились в ОРИТ 14,0 [8,5; 21,5]

дня против 8,0 [4,0; 11,0] дня в контрольной группе ($p=0,0005$). Таким образом, проведение курса терапии ремдесивиром у госпитализированных в ОРИТ пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС увеличивало продолжительность, но не влияло на исход заболевания, что, вероятно, связано с естественным возрастным снижением резервных возможностей организма. Назначение ремдесивира также не повлияло на общую продолжительность нахождения пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС в стационаре ($p=0,1679$).

Анализ эффективности использования ремдесивира у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, находившихся в ОРИТ, в зависимости от исхода заболевания представлен в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, в группе пациентов, которые получили ремдесивир (основная группа), выжили более молодые пациенты с меньшим объемом поражения легочной ткани. Так, возраст выживших пациентов статистически значимо различался с возрастом умерших ($p=0,0034$) и составил 60,5 [50,0; 65,0] года против 62,5 [59,5; 69,0] года соответственно. У умерших пациентов статистически значимо был больший объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК – 77,5 [50,0; 90,0] % против 47,5 [30,0; 70,0] % у выживших ($p=0,0058$). Продолжительность нахождения выживших пациентов в стационаре закономерно была больше, чем у умерших пациентов ($p=0,0014$).

Таблица 1
Эффективность ремдесивира у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС
Table 1
Efficacy of remdesivir in patients with COVID-19-associated ARDS

Показатели		Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=95)	p
Возраст, лет*		62,0 [57,0; 67,0]	68,0 [59,0; 75,0]	0,0002
Пол: мужской/женский		27/27	53/42	0,5006 [†]
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²): да/нет		27/27	35/60	0,1241 [†]
ИБС: да/нет		3/51	7/88	0,7482 [†]
АГ: да/нет		3/51	8/87	0,7467 [†]
АГ + ИБС: да/нет		41/13	73/22	1,0000 [†]
Сахарный диабет: да/нет		17/37	29/66	1,0000 [†]
Гепатит: да/нет		4/50	5/90	0,7235 [†]
Патология почек: да/нет		7/47	35/60	0,0022 [†]
Форма ОРДС**	легкая	5 (9,3%)	13 (13,7%)	0,6021 [†]
	среднетяжелая	10 (18,5%)	16 (16,8%)	0,8246 [†]
	тяжелая	39 (72%)	66 (69,5%)	0,8521 [†]
Объем поражения легких, %*		52,5 [35,0; 80,0]	50,0 [35,0; 75,0]	0,1630
Летальность, абс., %**		28 (51,8%)	55 (57,9%)	0,4970 [†]
Время нахождения в ОРИТ, сутки*	все	13,0 [8,0; 23,0]	9,0 [5,0; 13,0]	0,0021
	выжившие	10,5 [5,0; 25,0]	10,0 [4,0; 18,0]	0,3439
	умершие	14,0 [8,5; 21,5]	8,0 [6,0; 12,0]	0,0005
Время нахождения в стационаре, сутки*		20,0 [14,0; 33,0]	18,0 [10,0; 28,0]	0,1679

Примечания: * Ме – медиана, [25%; 75%] – 25-й и 75-й процентиль; ** в % доле от общего количества пациентов в группе;
[†] двусторонний точный критерий Фишера.



Таблица 2

Влияние ремдесивира на исход заболевания у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС*

Table 2

Remdesivir impact on the disease outcome in patients with COVID-19-associated ARDS*

Показатели	Основная группа (n=54)		
	Выжившие (n=26)	Умершие (n=28)	p
Возраст, лет	60,5 [50,0; 65,0]	62,5 [59,5; 69,0]	0,0034
Объем поражения легких, %	47,5 [30,0; 70,0]	77,5 [50,0; 90,0]	0,0058
Время нахождения в ОРИТ, сутки	10,5 [5,0; 25,0]	14,0 [8,5; 21,5]	0,5956
Время нахождения в стационаре, сутки	27,0 [20,0; 47,0]	15,5 [10,5; 24,0]	0,0014

Примечания: * Me – медиана, [25%; 75%] – 25-й и 75-й процентиль.

Механизм действия ремдесивира заключается в образовании активного метаболита нуклеозидтрифосфата (ремдесивира трифосфата), который выступает в качестве конкурентного аналога природного АТФ, который, включаясь в формирующиеся РНК-цепи, приводит к обрыву цепи во время репликации вирусной РНК [19, 20]. «Матовыми стеклами» на КТ ОГК выглядят участки легочной ткани с пониженной воздушностью и интерстициальным характером инфильтрации. Морфологически этот процесс представляет собой массивную десквамацию в просвет альвеол пневмоцитов I и II типа с примесью альвеолярных макрофагов и инфильтрацию альвеолярных перегородок и периваскулярных пространств мононуклеарами с формированием интерстициальных мононуклеарных, в основном лимфоцитарных, воспалительных инфильтратов. Поэтому большой объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК свидетельствует об уже произошедшей массивной репликации SARS-CoV-2 и отсутствии, на наш взгляд, точки приложения для действия ремдесивира.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение курса терапии ремдесивиром у госпитализированных в ОРИТ пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС увеличивало продолжительность, но не влияло на исход заболевания. При назначении ремдесивира важно учитывать не только сроки заболевания, наличие сопутствующей патологии, но и объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Лучшие результаты были достигнуты у пациентов в возрасте 60,5 [50,0; 65,0] года с объемом поражения легочной ткани 47,5 [30,0; 70,0] %.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed 09 March 2020).
2. Pollard C.A., Morran M.P., Nestor-Kalinowski A.L. (2020) The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*, vol. 52, no 11, pp. 549–557. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020.
3. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, vol. 395, no 10229, pp. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. (2020) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, no 7, pp. 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
5. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. (2019) Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 40, no 1, pp. 31–39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996.

6. Kaku S., Nguyen C.D., Htet N.N., Tintera D., Barr J., Paintal H.S., Kuschner W.G. (2020) Acute respiratory distress syndrome: etiology, pathogenesis, and summary on management. *J. Intensive Care Med.*, vol. 35, no 8, pp. 723–737. DOI: 10.1177/0885066619855021.
7. Meyer N.J., Gattinoni L., Calfee C.S. (2021) Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*, vol. 398, no 10300, pp. 622–637. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6.
8. Batah S.S., Fabro A.T. (2021) Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.*, vol. 176, pp. 106239. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106239.
9. Torres Acosta M.A., Singer B.D. (2020) Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J.*, vol. 56, no 3, pp. 2002049. DOI: 10.1183/13993003.02049-2020.
10. Zhang X., Li S., Niu S. (2020) ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgrad Med J.*, vol. 96, no 1137, pp. 403–407. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137935.
11. Ko W.C., Rolain J.M., Lee N.Y., Chen P.L., Huang C.T., Lee P.I., Hsueh P.R. (2020) Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int. J. Antimicrob Agents*, vol. 55, no 4, pp. 105933. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
12. *Prikaz Ministerstva zdorovohraneniya Respubliki Belarus' ot 11.11.2020 № 1195. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 11.11.2020 No. 1195. Recommendations (temporary) on the organization of medical care for patients with COVID-19 infection*, 57 p. Available at: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=330620.
13. WHO Solidarity Trial Consortium. (2021) Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, no 6, pp. 497–511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
14. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., Hohmann E., Chu H.Y., Luetkemeyer A., Kline S., Lopez de Castilla D., Finberg R.W., Dierberg K., Tapson V., Hsieh L., Patterson T.F., Paredes R., Sweeney D.A., Short W.R., Touloumi G., Lye D.C., Ohmagari N., Oh M.D., Ruiz-Palacios G.M., Benfield T., Fätkenheuer G., Kortepeter M.G., Atmar R.L., Creech C.B., Lundgren J., Babiker A.G., Pett S., Neaton J.D., Burgess T.H., Bonnett T., Green M., Makowski M., Osinusi A., Nayak S., Lane H.C.; ACTT-1 Study Group Members (2020) Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, no 19, pp. 1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
15. Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J., Arribas López J.R., Cattelan A.M., Soriano Viladomiu A., Ogbuagu O., Malhotra P., Mullane K.M., Castagna A., Chai L.Y.A., Roestenberg M., Tsang O.T.Y., Bernasconi E., Le Turnier P., Chang S.C., SenGupta D., Hyland R.H., Osinusi A.O., Cao H., Blair C., Wang H., Gaggar A., Brainard D.M., McPhail M.J., Bhagani S., Ahn M.Y., Sanyal A.J., Huhn G., Marty F.M.; GS-US-540-5774 Investigators (2020) Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 Days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*, vol. 324, no 11, pp. 1048–1057. DOI: 10.1001/jama.2020.16349.
16. Wang Y., Zhang D., Du R., Zhao J., Jin Y., Fu S., Gao L., Cheng Z., Lu Q., Hu Y., Luo G., Wang K., Lu Y., Li H., Wang S., Ruan S., Yang C., Mei C., Wang Y., Ding D., Wu F., Tang X., Ye X., Ye Y., Liu B., Yang J., Yin W., Wang A., Fan G., Zhou F., Liu Z., Gu X., Xu J., Shang L., Zhang Y., Cao L., Guo T., Wan Y., Qin H., Jiang Y., Jaki T., Hayden F.G., Horby P.W., Cao B., Wang C. (2020) Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, vol. 395, no 10236, pp. 1569–1578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
17. Ader F., Bouscambert-Duchamp M., Hites M., Peiffer-Smadja N., Poissy J., Belhadi D., Diallo A., Lê M.P., Peytavin G., Staub T., Greil R., Guedj J., Paiva J.A., Costagliola D., Yazdanpanah Y., Burdet C., Mentré F; DisCoVeRy Study Group (2022) Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.*, vol. 22, no 2, pp. 209–221. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0.
18. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, vol. 307, no 23, pp. 2526–33. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
19. Khazir J., Maqbool T., Mir B.A. (2021) A review on remdesivir: a broad-spectrum antiviral molecule for possible COVID-19 treatment. *Mini Rev. Med. Chem.*, vol. 21, no 17, pp. 2530–2543. DOI: 10.2174/1389557521666210217093004.
20. Moirangthem D.S., Surala L. (2021) Remdesivir (GS-5734) in COVID-19 Therapy: The Fourth Chance. *Curr. Drug Targets*, vol. 22, no 12, pp. 1346–1356. DOI: 10.2174/1389450121999201202110303.