



Тумаш О.Л. ✉, Карамышев А.М.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Опыт использования лекарственного средства ремдесивир для лечения беременных с COVID-19-пневмониями

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Тумаш О.Л. – обзор публикаций по теме исследования, концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, статистическая обработка и написание статьи; Карамышев А.М. – статистическая обработка, проверка содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 11.03.2022

Принята: 27.06.2022

Контакты: tumash_ox@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения лекарственного средства (ЛС) ремдесивир в комплексном лечении COVID-19-пневмонии у беременных со сроком гестации более 20 недель.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование, в которое были включены беременные женщины в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19-пневмонии со сроком гестации более 20 недель.

Результаты. Применение ЛС ремдесивир в схеме лечения COVID-19-пневмонии приводит к снижению уровня СРБ в 4,6 раза и уровня D-димера в 2,9 раза на 5-е сутки лечения, к увеличению абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов, не вызывает возникновения выраженной трансаминаземии; нарастание уровня АЛТ не достигло значения более 2N, уровень АСТ оставался в пределах нормы.

Через сутки после введения первой дозы ремдесивира отмечалось снижение температуры до нормальных значений в 95,0% случаев. На 3-й день лечения наблюдался подъем сатурации до уровня более 95% в 88,0% случаев, на 5-й день – в 92,5% случаев.

Заключение. Использование ЛС ремдесивир при лечении COVID-19-пневмонии у беременных со сроком гестации более 20 недель является эффективным, о чем свидетельствуют нормализация температуры тела на следующий день после начала лечения, достижение целевых значений сатурации на 3-й день, снижение в крови уровня СРБ, ферритина и D-димера, нарастание абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов к 5-му дню терапии. Кроме того, использование ремдесивира является безопасным, что подтверждается отсутствием гепатотоксичности.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, ремдесивир

Tumash O. ✉, Karamyshau A.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Experience of Remdesivir Using for the Treatment of Pregnant with COVID-19 Pneumonia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tumash O. – review of publications on the topic of the study, concept and design of the study, collection of material and creation of a database, statistical processing and writing of the article; Karamyshau A. – statistical processing, content verification, final approval of the article version for publication.

Sources of financing. The study was conducted without sponsorship.

Submitted: 11.03.2022

Accepted: 27.06.2022

Contacts: tumash_ox@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the efficiency and safety of remdesivir in the combine treatment of COVID-19 pneumonia in pregnant women with a gestation period more than 20 weeks.

Materials and methods. A single-center prospective research study was carried out, which included pregnant women aged over 18-year-old with confirmed diagnosis of COVID-19 pneumonia with a gestation period more than 20 weeks.

Results. Using remdesivir in treatment COVID-19 pneumonia leads to decrease CRP level by 4.6 times and D-dimer level by 2.9 times on the 5th day of treatment, to increase the absolute number of white blood cells, lymphocytes and platelets, doesn't cause significant transaminasemia, increasing ALT level hasn't reached the level more than 2N, ACT level was within normal value.

On a day after the first dose of remdesivir intake there was a temperature decrease to normal values in 95% of cases, regression of intoxication syndrome – in 92.5% of patients. On the 3^d day of treatment, there was a saturation increase to a level more than 95% in 88.0% of cases; on the 5th day in 92.5% of cases.

Conclusion. The use of remdesivir in treatment COVID-19 pneumonia in pregnant women with gestation period more than 20 weeks is effective to evidence normalization of body temperature next day after beginning therapy, the reach target values of a saturation in most cases after the 3^d day of treatment, decrease of CRP, ferritin and D-dimer level in blood, increase of absolute quantity of leukocytes, lymphocytes and platelets by the 5th day. It is also safe to confirm the absence of liver toxicity.

Keywords: COVID-19, pregnancy, remdesivir

■ ВВЕДЕНИЕ

Беременные женщины представляют собой группу высокого риска во время любых вспышек инфекционных заболеваний. Физиологические изменения, происходящие в организме во время беременности, повышают восприимчивость к инфекциям. Это связано с доминированием системы Т-хелперов 2 (Th2), которая защищает плод, но при этом делает мать уязвимой для вирусных инфекций [1].

В настоящее время имеются данные о том, что заболеваемость COVID-19 у беременных выше, чем в популяции [2]. При этом отмечается высокая вероятность возникновения неблагоприятных исходов беременности у женщин с COVID-19 по сравнению с беременными без COVID-19: повышенные шансы материнской смерти (отношение шансов (ОШ) 2,85 (1,08–7,52)), необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ 18,58 (7,53–45,82)) и преждевременных родов (ОШ 1,47 (1,14–1,91)) [3–8].

Ремдесивир (GS-5734) представляет собой аналог нуклеотида, оказывающий влияние на репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* за счет селективного ингибирования вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, которую SARS-CoV-2 использует для репликации своей клетки-хозяина [9, 10].

Ремдесивир эффективен при COVID-19 у взрослых, приводя к более быстрому выздоровлению и снижению смертности по сравнению с плацебо [10]. Но данные об использовании данного ЛС у беременных женщин ограничены. В одном из немногочисленных исследований по применению ремдесивира у беременных с COVID-19, представленном Burwick et al., показано, что ремдесивир в большинстве случаев хорошо переносился; частота серьезных нежелательных явлений составила 18,0%, выздоровление наступило в 93,0% случаев [11].

Помимо исследования Burwick et al., опубликованные данные, указывающие на исходы / побочные эффекты ремдесивира у беременных с COVID-19, ограничены одним случаем из пяти пациентов, серией случаев из трех пациентов и пятью отчетами об отдельных случаях. В этих исследованиях не было выявлено осложнений, напрямую связанных с приемом ремдесивира, кроме транзиторной трансаминаземии, которая отмечалась в 50,0% случаев. Все женщины были выписаны домой, в 30,0% случаев беременность закончилась неосложненными преждевременными родами [12–17].

В другом исследовании было показано, что во время терапии ремдесивиром и низкомолекулярными гепаринами (НМГ) не наблюдалось побочных эффектов и ухудшения состояния у пациентов, плодов, а также новорожденных [19].

Ремдесивир может быть потенциально важным препаратом в лечении COVID-19 у беременных, однако для подтверждения его использования у данных пациентов требуются дополнительные сведения о безопасности и эффективности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность применения ЛС ремдесивир в комплексном лечении COVID-19-пневмонии у беременных со сроком гестации более 20 недель.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено одноцентровое проспективное исследование в период с 01.01.2021 по 01.07.2021, в которое были включены беременные женщины в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19-пневмонии со сроком гестации более 20 недель. У всех пациентов в медицинской карте имеется информированное согласие на применение ремдесивира, оформленное согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь как лечение «off label».

Всем включенным в исследование женщинам при поступлении в стационар был проведен клинический осмотр, выполнены лабораторные исследования, а именно определение уровня лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов в общем анализе крови, функциональные тесты печени и почек (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), мочевины, креатинина), определение маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)) и коагулограмма, а также инструментальные – рентгенологическое обследование грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эхокардиограмма (ЭхоКГ). Через сутки, на 3-й и 5-й день от начала лечения ремдесивиром проводился мониторинг клинических и основных лабораторных параметров.

Всего в исследование включено 25 пациенток, средний возраст 33 года [29,0; 38,7], со сроком гестации на момент госпитализации 31,0 недели [28,0; 35,0]. Большинство беременных, вошедших в группу, были повторнородящими – 88,0% (n=22), среднее количество беременностей составило 3 [2,0; 4,0]. Длительность периода от момента появления первых симптомов до госпитализации составила 5 дней [3,0; 7,0]. Большинство беременных (80,0%, n=20) не обращались за амбулаторной помощью при появлении первых симптомов заболевания и лечились самостоятельно.

При этом у пациенток отмечались следующие жалобы и симптомы на момент госпитализации: лихорадка с интоксикационным синдромом – 96,0% (n=24) случаев, гастроинтестинальный синдром – у 4,0% (n=1) женщин, кашель – в 96,0% (n=24) случаев.

Сопутствующие заболевания и патологию имели 24,0% (n=6) пациенток: сахарный диабет – 12,0% (n=3) женщин, артериальная гипертензия – 20,0% (n=5), преэклампсия – 4,0% (n=1) пациенток. Одним из предикторов тяжелого течения COVID-19 как у небеременных, так и у беременных является ожирение. Избыточную массу тела имели 48,0% (n=12) пациенток, при этом ИМТ 30–35 кг/м² – 32,0% (n=8) пациенток, ИМТ 35–40 кг/м² – 16,0% (n=4) пациенток, максимальный выявленный ИМТ составил 38,1 кг/м².

В кислородной поддержке нуждались при госпитализации 40,0% (n=10) пациенток, при этом 8,0% (n=2) нуждались в респираторной поддержке при помощи НИВЛ. Максимальное падение сатурации регистрировалось на 5,5 день болезни [4,0; 7,0].

По данным КТ ОГК объем поражения легких на момент старта лечения ЛС ремдесивир составил: менее 25% – в 28,0% (n=7) случаев, 25–50% – в 52,0% (n=13) случаев, более 50% – у 20,0% (n=5) беременных. Гидроторакс был выявлен в 28,0% (n=7) случаев, в 72,0% (n=18) случаев гидроторакс был односторонним. На ЭхоКГ косвенные признаки легочной гипертензии регистрировались в 32,0% (n=8) случаев (ДЛА более 30 мм), гидроперикард – в 36,0% (n=9) случаев. При проведении УЗИ органов брюшной полости отмечалась спленомегалия у 36,0% (n=9) женщин, гепатомегалия – у 72,0% (n=18) пациенток.

Все пациентки, вошедшие в исследование, получали комплексное лечение COVID-19-пневмонии согласно действующим на тот момент регламентирующим документам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. В качестве этиотропного лечения был назначен ремдесивир по схеме: 200 мг стартовая доза, затем через 24 часа 100 мг 1 раз в сутки внутривенно в течение 5–10 дней (согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 13 от 12.01.2021). Критериями для назначения являлись: длительность болезни до 10 дней,

стационарное лечение, подтвержденная лабораторными методами коронавирусная инфекция, среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19-инфекции, SpO₂ 94% и менее (действующий на тот момент приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1195 от 11.11.2020). Ремдесивир был назначен на 6,0 [4,0; 7,0] день болезни. Кроме этого, беременные получали глюкокортикостероиды (ГКТ), при этом дексаметазон в дозе 20 мг 5 дней с последующим снижением дозы до 10 мг в течение 5 дней получали 24,0% (n=6) женщин, метилпреднизолон по схеме – 28,0% (n=7) женщин, дексаметазон по 8 мг 10 дней – 48,0% (n=12) пациентов. НМГ получали все беременные с первого дня госпитализации, в профилактической дозе – 20,0% (n=5) женщин, в лечебной – 80,0% (n=20) беременных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel для Windows 10. Достоверными признавались различия с уровнем доверительной доказательности не менее 95%. Нормальность распределения числовых признаков определялась с помощью теста Шапиро – Уилка (W). Учитывая, что распределение числовых признаков отличалось от нормального, данные были представлены в виде медианы [Me] и интерквартильного размаха [Q1; Q3] для количественных переменных, а для категориальных – абсолютная и относительная частота. Внутригрупповые сравнения выполнялись с применением критерия Вилкоксона и методом Фридмана ANOVA. Статистически значимый уровень принят равным $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На следующий день после введения ЛС отмечалось снижение температуры тела до нормальных значений в 96,0% (n=24) случаев. Подъем сатурации до уровня более 95% наблюдался на 3-й день лечения в 88% (n=22) случаев, на 5-й день – в 92% (n=23) случаев.

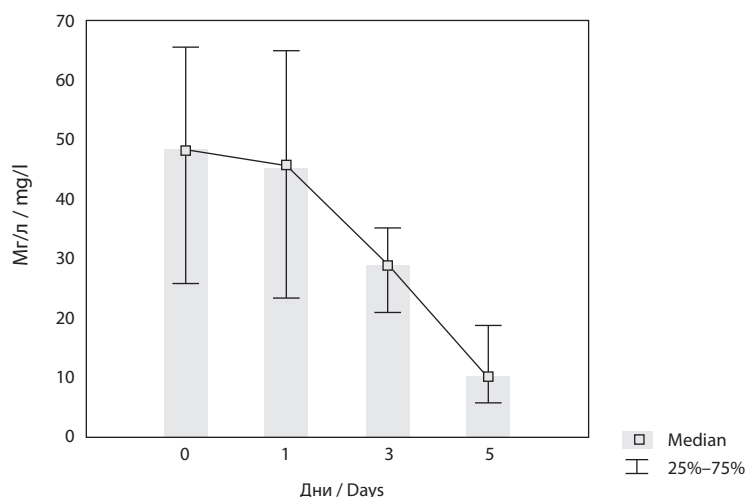


Рис. 1. Динамика изменения уровня СРБ по дням
Fig. 1. Dynamics of changes in the level of CRP by day

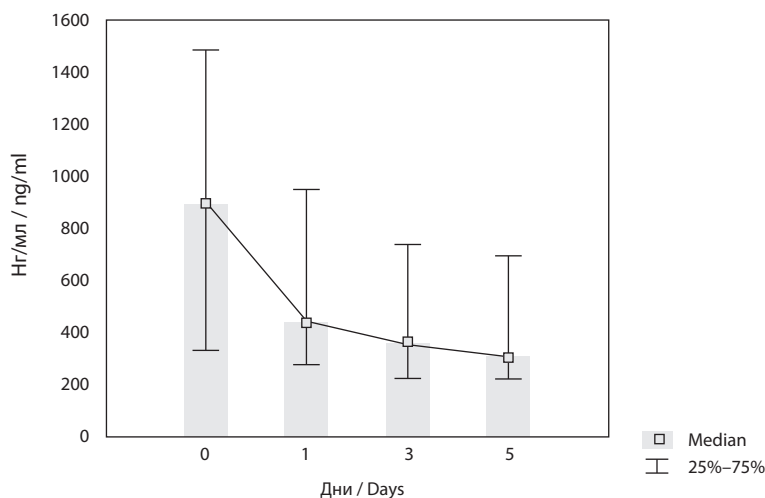


Рис. 2. Динамика изменения уровня D-димера по дням
Fig. 2. Dynamics of changes in the level of D-dimer by day

На рис. 1 показано, что уже через сутки после введения ЛС наметилась тенденция снижения уровня СРБ, которая сохранялась до 5-го дня лечения ($\chi^2=28,5$, $df=3$, Coeff. of Concordance 0,45, $p=0,00001$). На 5-е сутки от начала применения ЛС уровень СРБ снизился в 4,6 раза при сравнении с начальными показателями ($W=11,0$, $p=0,00017$).

Схожая тенденция, представленная на рис. 2, прослеживалась по данным D-димера ($\chi^2=22,636$, $df=3$, Coeff. of Concordance 0,36, $p=0,00005$). На фоне проводимой терапии на 5-й день уровень D-димера снизился в 2,9 раза при сравнении с исходными данными ($W=29,0$, $p=0,000916$).

Динамика изменения остальных лабораторных показателей по дням представлена в таблице.

В общем анализе крови на фоне применения ЛС регистрировались изменения абсолютного количества лейкоцитов ($\chi^2=13,1$, $df=3$, Coeff. of Concordance 0,2, $p=0,0044$), лимфоцитов ($\chi^2=11,93$, $df=3$, Coeff. of Concordance 0,18, $p=0,0076$) и тромбоцитов ($\chi^2=47,4$, $df=3$, Coeff. of Concordance 0,72, $p=0,00001$). При сравнении показателей до введения ЛС и на 5-е сутки лечения отмечалось нарастание абсолютного количества лейкоцитов в 1,2 раза ($W=75,0$, $p=0,032$), лимфоцитов в 1,8 раза ($W=52,5$, $p=0,016$) и тромбоцитов в 1,6 раза ($W=3,0$, $p=0,000027$).

С учетом возможного повышения уровня трансаминаз на фоне введения ремдесивира был проведен анализ показателей АЛТ и АСТ. Были выявлены статистически значимые различия в уровне АЛТ по дням, однако максимально выявленное значение на 5-й день применения ЛС ремдесивир не превышает 2N и укладывается в предельно допустимые значения ($W=26,5$, $p=0,0011$).

При анализе уровней ЛДГ и креатинфосфокиназы (КФК) на фоне лечения ремдесивиром не было выявлено статистически значимых различий. Сравнительная оценка уровня ферритина выявила его рост на 3-и сутки лечения по сравнению с исходным в 3,9 раза ($W=22,0$, $p=0,0098$), на 5-е сутки уровень ферритина снизился,

**Динамика изменения лабораторных показателей по дням, Ме [Q₁–Q₃]
Dynamics of changes in laboratory parameters by day, Me [Q₁–Q₃]**

Показатели	На момент госпитализации	Через сутки после введения ремдесивира	На 3-и сутки после введения ремдесивира	На 5-е сутки после введения ремдесивира	P-уровень
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,0–6,3]	4,7 [4,3–5,7]	4,4 [4,2–5,2]	4,6 [4,3–5,0]	>0,05
СРБ, мг/л	48,4 [25,8–65,5]	45,5 [23,3–64,9]	29,0 [20,9–35,2]	10,5 [6,2–18,7]	<0,05
АЛТ, Ед/л	20,0 [16,0–37,0]	22,0 [14,5–37,0]	29,0 [22,0–47,0]	42,9 [29,0–65,0]	<0,05
АСТ, Ед/л	19,0 [16–32]	23,0 [14,5–32]	24,0 [18,0–32,0]	24,5 [20,0–31,0]	>0,05
ЛДГ, Ед/л	459,0 [386,0–567,0]	506,0 [358,0–512,0]	516,5 [385,0–640,0]	439,0 [349,5–664,5]	>0,05
Ферритин, мкг/мл	62,0 [44,0–143,0]	105,0 [61,0–221,0]	242,0 [80,0–324,0]	199,0 [151,0–244,0]	<0,05
КФК, Ед/л	48,0 [32,0–68,0]	49,0 [93,0–152,5]	56,5 [32,5–255,0]	37,0 [21,0–75,0]	>0,05
D-димер, нг/мл	885,0 [327,0–1475,0]	436,0 [279,0–948,0]	356,5 [221,0–740,0]	303,0 [221,0–690,0]	<0,05
Фибриноген, г/л	4,5 [4,2–5,0]	4,4 [3,7–5,1]	3,8 [3,7–4,8]	3,9 [3,5–4,5]	>0,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,3 [5,0–9,1]	7,2 [4,8–8,4]	8,6 [6,1–9,5]	7,9 [6,6–10,9]	<0,05
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,9 [0,7; 1,4]	1,5 [0,7; 2,1]	1,7 [1,2; 2,0]	1,6 [1,1; 2,2]	<0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	172,0 [144,0–204,0]	184,0 [153,5–204,0]	229,5 [198,0–255,0]	280,0 [248,0–315,0]	<0,05

однако данное снижение не было статистически значимым при сравнении с первоначальным уровнем (W=20,0, p=0,13) и предыдущим (W=19,0, p=0,12).

Длительность госпитализации пациентов при использовании в лечении ЛС ремдесивир составила 13,0 дня [10,0–17,0]. Беременность была пролонгирована в 64,0% (n=16) случаев, родоразрешение путем КС было проведено 20,0% (n=5) беременных, естественные роды составили 16,0% (n=4) случаев. Срок гестации при естественном родоразрешении составил 37,5 [36; 39] недели, при КС – 33,8 [33; 35] недели. Во всех случаях роды закончились рождением живых младенцев.

Таким образом, использование ЛС ремдесивир при лечении COVID-19-пневмонии у беременных со сроком гестации более 20 недель является эффективным, о чем свидетельствует нормализация температуры тела на следующий день после начала лечения, достижение целевых значений сатурации на 3-й день, снижение в крови уровня СРБ, ферритина и D-димера, нарастание абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов к 5-му дню терапии; а также безопасным, что подтверждается отсутствием гепатотоксичности.

■ ВЫВОДЫ

1. Применение ЛС ремдесивир в схеме лечения COVID-19-пневмонии приводит к снижению основных лабораторных показателей на 5-е сутки лечения, а именно уровня СРБ в 4,6 раза (p-уровень=0,00001), уровня D-димера в 2,9 раза

(p -уровень=0,00001), кроме этого, вызывает статистически значимое увеличение абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов на фоне проводимой терапии (p -уровень<0,05).

2. На фоне применения ЛС ремдесивир не отмечалось возникновения выраженной трансаминаземии; нарастание уровня АЛТ являлось статистически значимым (p =0,0008), однако не достигло значения более 2N, уровень АСТ не изменялся и оставался в пределах нормы (p >0,05).
3. Через сутки после введения первой дозы ЛС ремдесивир отмечалось снижение температуры до нормальных значений в 95,0% случаев. На 3-и сутки лечения наблюдался подъем сатурации до уровня более 95,0% в 88,0% случаев, на 5-е сутки – в 92,5% случаев.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Poon L.C., Yang H., Lee J.C.S. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:700–708. Available at: <https://doi.org/10.1002/uog.22013>
2. Belokrinitskaya T.E., Artyukov N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;2:48–54. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>. (in Russian)
3. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol.* 2020;139:103122. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>
4. Khan M.M.A., Khan M.N., Mustagir M.G. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments and pregnancy outcomes. *medRxiv.* 2020.03.31.20049304. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20049304>
5. Yan J., Guo J., Fan C. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):111.e1–111.e14. Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014>
6. Chen L., Li Q., Zheng D., Jiang H. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(25):e100. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmc2009226>
7. Allotey J., Stallings E., Bonet M. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
8. Zhu H., Wang L., Fang C. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51–60. Available at: <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
9. Wang M., Cao R., Zhang L. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–271. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
10. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–1826. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>
11. Burwick R.M., Yawetz S., Stephenson K.E. Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021;6:73(11):3996–4004. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1466>
12. McCoy J.A., Short W.R., Srinivas S.K. Compassionate use of remdesivir for treatment of severe coronavirus disease 2019 in pregnant women at a United States academic center. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100164. Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100164>
13. Igbino L., Miller S., Bianco K. Use of remdesivir for pregnant patients with severe novel coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):768–770. Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.001>
14. Maldarelli G.A., Savage M., Mazur S. Remdesivir treatment for severe COVID-19 in third-trimester pregnancy: case report and management discussion. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020;7(9):ofaa 345. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa345>
15. Pelayo J., Pugliese G., Salacup G. Severe COVID-19 in Third Trimester Pregnancy: Multidisciplinary Approach. *Case Rep Crit Care.* 2020:8889487. Available at: <https://doi.org/10.1155/2020/8889487>
16. Naqvi M., Zakowski P., Glucksmann L. Tocilizumab and remdesivir in a pregnant patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020;136:1025–1029. Available at: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004050>
17. Anderson J., Schauer J., Bryant S. The use of convalescent plasma therapy and remdesivir in the successful management of a critically ill obstetric patient with novel coronavirus 2019 infection: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2020;27:e00221. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00221>
18. Pierce-Williams R.A.M., Burd J., Felder L. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100134. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100134>