КОВИД-19 өвчний хүндэвтэр тохиолдолд фавипиравир эмийн эмнэлзүй ба шинжилгээний зарим үзүүлэлтүүдэд үзүүлэх үр нөлөөг харьцуулан судалсан үр дүнгээс

М.Нина[1,2], Н.Нарангарав[1,2], Д.Ичинноров[3], Д.Гантуяа[4], Х.Сэр-Од[4], Г.Хишигжаргал[5], Г.Нарангэрэл[5], Б.Цэцэгсайхан[5], П.Цэцгээ[5], Ц.Төмөр-Очир[6], Д.Жавзан-Орлом[6], М.Эрхэмбаяр[6], Т.Оюунчимэг[6], М.Адилсайхан[2], Ц.Оюунчимэг[2], Ж.Өлзийбуян[2], Н.Дэмчигмаа[2], О.Мөнхчимэг[2], Л.Баттөр[7], Ц.Чинбаяр[7], Б.Саруул[7], Ч.Гантуул[7], Б.Дөлгөөн[7], Х.Хоролгарав[7], Ш.Мягмарсүрэн[7], Н.Амарбаясгалан[7], П.Шинэхүү[7], О.Билгүүн[7], М.Эрдэнэтуяа[1,2]

[1]Эм зүйн сургууль, АШУҮИС
[2]Монгол-Японы эмнэлэг, АШУҮИС
[3]Анагаах Ухааны Сургууль, АШУҮИС
[4]Нийгмийн Эрүүл Мэндийн Сургууль, АШУҮИС
[5]Эм, эмнэлгийн хэрэгслийн хяналт зохицуулалтын газар
[6]Улсын Гуравдугаар Төв Эмнэлэг
[7]Халдварт Өвчин Судлалын Төв Эмнэлэг
Цахим шуудан: nina@mnums.edu.mn, Утас: 88809102

Түлхүүр үг:

Шинэ коронавируст халдвар (Ковид-19)
Ремдесивир
Фавипиравир
Эмнэлзүйн судалгаа

Товч утга:

Үндэслэл: Ковид-19 өвчний эрт үед вирусийн эмийг эмчилгээнд хэрэглэснээр өвчний явц даамжирч, хүндрэхээс сэргийлж байгааг судалгааны үр дүн харуулж байна. Түүнчлэн вирусийн эсрэг эмийн сонголт тодорхойгүй хэвээр байгаа тул судлаачид анхаарал хандуулж судалсаар байна. **Зорилго:** Ковид-19 вирусийн халдварын эмнэлзүйн хүндэвтэр явцтай эмчлүүлэгчдэд фавипиравир вирусийн эсрэг эмийн эмчилгээний үр нөлөөг ремдесивир эмтэй харьцуулан судлах зорилго тавилаа. **Арга, аргачлал:** Судалгааг ХӨСУТ, УГТЭ болон АШУҮИС-ийн Монгол-Японы эмнэлгийг түшиглэн хийлээ. Ковид-19 онош батлагдсан, судалгаанд хамруулах шалгуур хангасан, сайн дурын үндсэн дээр судалгаанд оролцохыг зөвшөөрсөн, эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн нийт 150 эмчлүүлэгчдийг судалгаанд хамруулсан. Фавипиравир эмийг туршилтын бүлэгт, ремдесивир эмийг стандарт бүлэгт эмнэлзүйн удирдамжид заасан тунгаар хэрэглэж, эмнэлзүй, зарим шинжилгээний үзүүлэлтүүдээр харьцуулан судаллаа. **Үр дүн:** Фавипиравир эмийг хэрэглэсэн туршилтын бүлэгт ПГУ-ын шинжилгээнд SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E генийн нуклейн хүчлийн өвөрмөц дараалал, С-реактив уураг, ЛДГ зэрэг үрэвслийн зарим маркеруудийн хэмжээ болон эмнэлзүйн шинж тэмдгүүд нь эмчилгээ эхлэхээс өмнөх үеэс, эмчилгээний 5-7 дахь хоног болон эмнэлгээс гарах үед буурч байсан бөгөөд стандарт эм болох ремдесивир эмийн бүлгийнхтэй ижил байлаа. Эмнэлэгт эмчлэгдэж гарснаас хойш 14 дэх хоногт хяналтын үзлэгт эмнэлзүйн тэмдэг, шинжилгээний үзүүлэлт нь фавипиравир бүлэгт ремдесивирын бүлгээс ялгаагүй байв. **Хэлцэмж:** Ковид-19-ын шалтгаант уушгины хатгаатай өвчтөнүүдэд фавипиравир эмчилгээ хийснээр эмнэлзүйн сайжрах хугацааг ойролцоогоор 3 хоногоор богиносгосон ба Ковид-19-ын шинж тэмдгүүд, цээжний зураглал, вирусийн клиренс зэрэг нь фавипиравирын бүлэгт мэдэгдэхүйц эрт сайжирсан гэсэн судалгааны үр дүн байгаа нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна. **Дүгнэлт:** Иймээс Ковид-19 өвчний эмнэлзүйн хүндэвтэр тохиолдолд фавипиравир эм нь ремдесивир эмтэй дүйхүйц нөлөө үзүүлж байна.

Үндэслэл: Шинэ коронавируст халдвар (Ковид-19) нь SARS-CoV-2 вирусээр үүсгэгддэг халдварт өвчин юм. Ковид-19-ээр өвчилсөн ихэнх тохиолдолд эмнэлзүйд шинж тэмдэг хөнгөн илэрч өвөрмөц эмчилгээ хийлгүйгээр эдгэрдэг бол хүндэвтэр болон хүнд тохиолдолд уушгины үрэвсэл, олон эрхтэн тогтолцооны хүндрэлийн улмаас эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлэх, нас барах эрсдэл бүхий эмгэг юм.[1]

Ковид-19 халдварт өвчний вирусийн эсрэг өвөрмөц эмчилгээний үр дүн гүйцэд судлагдаагүй байгаа нь эмчилгээнд оновчтой, аюулгүй вирусийн эсрэг эм сонгон хэрэглэхэд асуудал тулгарч, цаашилбал энэхүү өвчин даамжрахад шууд нөлөөлж байна. SARS-CoV-2 вирусийн идэвхтэй үржил репликаци, түүний нөлөөгөөр эдэд үүсч буй дархлааны хариу урвал, үрэвслийн хэт идэвхжилийг өвчний эхний үед хянах зорилгоор вирусийн эсрэг болон вирусээр үүсгэгдсэн үрэвслийн идэвхжилийг бууруулах эм бэлдмэлийг хэрэглэх нь өвчний явцыг даамжруулахгүй байхад чухал нөлөөтэй байна.[2,3,4]

Фавипиравирын үйлдэл нь томуугийн вирусийн репликацид оролцдог РНХ полимеразыг дарангуйлах үйлдэлтэй[5,6], 1999 онд Авиган нэрээр томуугийн эсрэг, 2014-2015 онд Эбола вирусийн эсрэг эмчилгээнд хэрэглэгдэж байсан. 2019-2020 оноос SARS-CoV-2-ийн эсрэг эмчилгээнд хэрэглэгдэж эхэлсэн.[7,8] Ковид-19 халдварын эмчилгээнд фавипиравирыг хэрэглэхтэй холбоотой нээлттэй, санамсаргүй хуваарилалттай болон хуваарилалтгүй, проспектив болон ретроспектив судалгаанууд Дэлхийн олон улс оронд хийгдэж байна. Монгол улсад Ковид-19 халдварын вирусийн эсрэг эмчилгээнд ЭМС-ын эмнэлзүйн түр тушаалаар баталсан оношилгоо, эмчилгээний түр зааварт заасан эм бэлдмэлийг эмнэлгүүд эмийн эмчилгээнд хэрэглэж байна. Үүнээс олон улсын оношилгоо, эмчилгээний удирдамжид ремдесивирыг SARS-CoV-2-ийн эсрэг эмчилгээнд хэрэглэхээр зөвлөсөн байдаг. Харин фавипиравир нь эмчилгээний үр дүн судлагдаж буй эм ба Монгол улсын эмийн бүртгэлд бүртгэгдээгүй бөгөөд цар тахлын онцгой үед ЭМС-ын тушаалаар импортын лиценз олгож, ЭМС-ын тушаалаар баталсан “Ковид-19-ийн өвчний оношилгоо, эмчилгээний удирдамж”-ын дагуу хүндэвтэр тохиолдолд хэрэглэхээр тусгасан. Иймд тус эмийн одоо байгаа судалгааны мэдээлэлд үндэслэн эмийн эмчилгээний үр нөлөө болон аюулгүй байдлыг хянах хэрэгцээ, шаардлага тулгарч байна.

Зорилго: Ковид-19 вирусийн халдварын эмнэлзүйн хүндэвтэр явцтай эмчлүүлэгчдэд фавипиравир вирусийн эсрэг эмийн эмчилгээний үр нөлөөг ремдесивир эмтэй харьцуулан судлах зорилго тавилаа.

Арга, аргачлал: Судалгааг Халдварт өвчин судлалын үндэсний төв (ХӨСҮТ), Улсын гуравдугаар төв эмнэлэг (УГТЭ) болон АШУҮИС-ийн Монгол-Японы эмнэлгийг (МЯЭ) түшиглэн 2021.07.22-ны өдрөөс 2021.12.06-ны өдрийн хооронд хийлээ. Судалгаанд ПГУ-ийн шинжилгээгээр Ковид-19 оношлогдсон, 18-80 насны, БЖИ 17-30 жинтэй, шинж тэмдэг эхэлсэн өдрөөс хойш 6 хоног дотор байгаа, **хатгааны** шинж тэмдэг илэрсэн ханиах, цэр гарах, халуурах, SpO2>94%, АТ<24, дүрс оношилгооны шинжилгээнд үрэвслийн нэвчдэс уушгины талбай <50% хамарсан уушгины хатгааны хүндэвтэр тохиолдлын таниулсан зөвшөөрлийн хуудсаар судалгаанд сайн дураар оролцохыг зөвшөөрсөн хүмүүсийг хамруулав. Судалгаанд жирэмсэн, артерийн даралт ихдэлтийн III зэрэг, зүрхний зүүн ховдол томрол ба бусад хүндрэл бүхий, элэгний хатуурал Чайлд-Пью С оноотой болон ээнэгшил алдагдсан бусад архаг өвчинтэй хүмүүсийг хамруулаагүй.

Судалгааг тохиолдол-хяналтын эмнэлзүйн судалгааны загвараар явуулж, туршилтын бүлэгт фавипиравир 200 мг (1600 мг х 2 удаа 1 хоног, 600 мг х 9 хоног), хяналтын бүлэгт ремдесивир 100 мг (200мг х 1 удаа 1 хоног, 100 мг х 1 удаа 4 хоног) эмийг эмнэлзүйн удирдамжид заасан тунгаар хэрэглэж, харьцуулан судаллаа. Статистик боловсруулалтыг IBM SPSS 26.0 программыг ашиглан хийж гүйцэтгэсэн. Хувиар илэрхийлэгдсэн хувьсагчдад Пирсоны хи квадратын арга (Pearson’s Chi-square test) ашиглан, р утга 0.05-аас бага байх тохиолдолд бүлгүүдийн хооронд ялгаатай гэж тооцлоо. Тоон хувьсагчдын дескриптив статистикийг тархалт хэвийн тохиолдолд дундаж, стандарт хазайлтаар, хэвийн бус тохиолдолд медиан, интерквартилаар илэрхийлэв. Шинжилсэн үзүүлэлтүүдийн хугацаанаас хамаарах өөрчлөлтийг шугаман холимог загварын (linear mixed model analysis) шинжилгээ ашиглан харьцуулан судалсан.

Судалгааны ёс зүйн асуудал: Судалгааны арга, аргачлалыг ЭМЯ-ны Анагаахын ёс зүйн хяналтын хорооны 2021 оны 06 сарын 23 –ны өдрийн (№244 тогтоол) хурал болон АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2021 оны 10 сарын 22-ны өдрийн (№2021/3-10 тоот тэмдэглэл) хурлаар хэлэлцүүлж, ёс зүйн зөвшөөрөл авч гүйцэтгэсэн. Судалгаанд оролцогчдоос таниулсан зөвшөөрлийн хуудсаар зөвшөөрөл авч судалгаанд хамруулсан.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдсан фавипиравир болон ремдесивир эмийн бүлгийн хүмүүсийн ерөнхий мэдээлэл болон эмчилгээнд хэрэглэсэн бусад эмүүдийн тойм мэдээллийг Хүснэгт 1-т үзүүлэв.

Хүснэгт 1. Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий тойм үзүүлэлт болон эмийн хэрэглээ

Үзүүлэлт	Нийт (n=150)	Фавипиравир (n=71)	Ремдесивир (n=79)
Судалгаанд оролцогчдын тоо, n (%)			
ХӨСҮТ	51 (34.0)	26 (36.6)	25 (31.6)
УГТЭ	49 (32.7)	20 (28.2)	29 (36.7)
МЯЭ	50 (33.3)	25 (35.2)	25 (31.6)
Нийт ор хоног, m(SD)	10.5 (1.8)	10.4 (2.0)	10.6 (1.7)
Хүйс, n (%)			
Эрэгтэй, n (%)	82 (54.7)	42 (59.2)	40 (50.6)
Эмэгтэй, n (%)	68 (45.3)	29 (40.8)	39 (49.4)
Нас, m (SD)	43.5(14.9)	41.4 (15.1)	45.4 (14.5)
БЖИ, m (SD)	26.0 (3.9)	25.2 (4.0)	26.8 (3.8)*
Антибиотик, n(%)			
Цефалоспорин	126 (84.0)	58 (81.7)	68 (86.0)
Макролид	38 (25.3)	18 (25.3)	20 (25.3)
Фторхинолин	46 (30.7)	13 (18.3)	33 (41.8)
Дексаметазон, n(%)	20 (13.3)	9 (12.7)	11 (14.0)
Антикоагулянт, n(%)	98 (65.3)	41 (57.7)	57 (72.2)
Антиагрегант, n(%)	77 (51.3)	48 (67.6)	29 (36.7)
С витамин	133 (88.6)	63 (88.7)	70 (88.6)
Д витамин	123 (82.0)	63 (88.7)	60 (75.9)

Тайлбар: ** - p<0.05 судалгааны бүлгүүдийн хооронд ялгаатай*

Фавипиравир эмийн вирусийн эсрэг үр нөлөөг ПГУ-ын шинжилгээнд SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E генийн нуклейн хүчлийн өвөрмөц дараалалыг эмнэлэгт хэвтэх үе буюу эмчилгээ эхлэхээс өмнө, эмчилгээний 5-7 дахь хоног, эмнэлгээс гарах үе болон 14 дэх хоногийн хяналтын давтан үзлэгийн үед тодорхойлон, ремдесивирын бүлэгтэй харьцуулан судлав. Фавипиравир бүлгийн хүмүүсийн ПГУ-ын шинжилгээнд эмчилгээ эхлэхээс өмнө SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E генийн нуклейн хүчлийн өвөрмөц дараалал нь 24.9±6.3; 24.5±7.3; 24.1±6.1 дэх циклд (ct value) тус тус илэрч, оношбатлагдсан байв. Харин ремдесивирын бүлгийн хүмүүст SARS-CoV-2 вирусийн S, N, E генийн нуклейн хүчлийн өвөрмөц дараалал нь 26.5±6.7; 26.5±7.1; 26.0±6.8 дэх циклд илэрч, оношбатлагдсан байсан бөгөөд судалгааны 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдолтой ялгаагүй байлаа.

Эмчилгээний 5-7 дахь хоногт фавипиравир бүлэгт SARS-Cov-2 вирусийн S уургийн өвөрмөц дараалал 31.8-36.9 дэх циклд олширч байсан бол эмчилгээний төгсгөлд 33.9-38.9 дэх циклд олширч байв. Судалгаанд оролцогч эмнэлгээс гарсны дараах 14 дэх хоногт 37.7-43.6 дэх циклд олширч байгаа нь вирус биеэс ялгарсан (элиминаци) болохыг илтгэж байв. Ремдесивирын бүлэгт эмчилгээний 5-7 дахь хоногт S-уургийн өвөрмөц дараалал 33.3-39.1 дэх циклд олширч байсан бол эмнэлгээс гарах хугацаа буюу ремдесивир эмчилгээ дууссанаас 5 хоногийн дараа 34.2-38.0 циклд олширч байв. Судалгаанд оролцогч эмнэлгээс гарсны дараах 14 дэх хоногт 37.5-43.2 циклд олширч вирус сөрөг болсон байсан ба хоёр бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байлаа (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. ПГУ-ын шинжилгээнд SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E гений Ct утга

Генийн хэлбэр	Эмийн бүлэг	n	Эмнэлэгт хэвтэх	Эмчилгээний 5-7 дахь хоног	Эмнэлгээс гарах үе	14 дэх хоногийн хяналт	P утга
E ген, m (SD)	Фавипиравир	24	24.9 (6.3)	34.9 (7.7)	36.7 (7.1)	40.6 (1.6)	0.00
	Ремдесивир	24	26.5 (6.7)	35.8 (5.8)	36.3 (6.7)	40.3 (2.5)	
RdRP/S ген, m (SD)	Фавипиравир	24	24.5 (7.3)	34.4 (9.4)	36.4 (6.8)	40.7 (1.4)	0.00
	Ремдесивир	24	26.5 (7.1)	36.2 (5.8)	36.6 (6.6)	40.4 (2.3)	
N ген, m (SD)	Фавипиравир	24	24.1 (6.1)	33.6 (7.4)	36.3 (6.6)	40.1 (2.2)	0.00
	Ремдесивир	24	26.0 (6.8)	35.2 (5.5)	35.6 (7.0)	40.1 (2.8)	

Тайлбар: ** - p<0.05 шинжилсэн хугацааны хооронд ялгаатай*

Ковид-19 оноштой, уушгины хатгааны хүндэвтэр явцтай туршилтын болон хяналтын бүлгийн хүмүүсийн эмнэлэгт хэвтэх үе болон эмчилгээний хугацаан дахь зарим амин үзүүлэлт болон зовиур, шинж тэмдгийн динамик өөрчлөлтийг Хүснэгт 3-аар үзүүлэв.

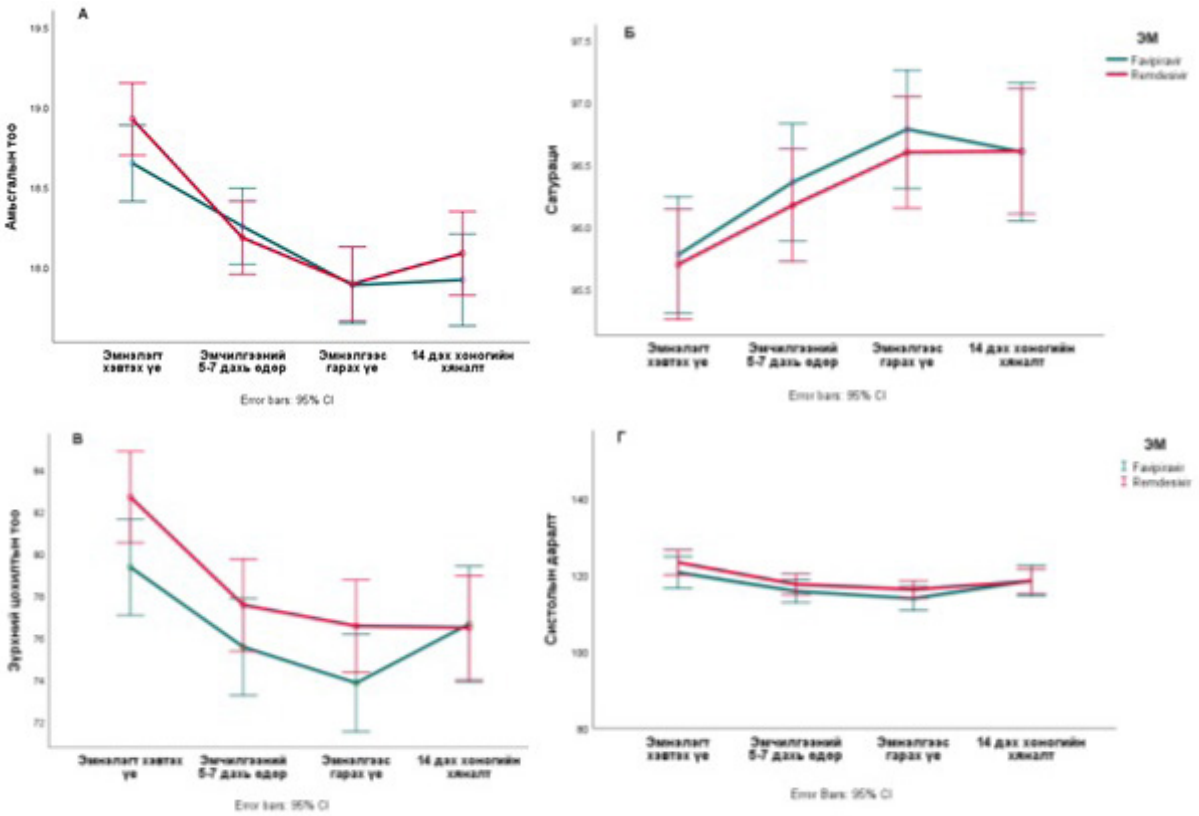
Хүснэгт 3. Судалгаанд оролцогчдын эмнэлзүйн зарим шинж тэмдэг, зовиур

Үзүүлэлт	Эмийн бүлэг	Эмнэлэгт хэвтэх үе	Эмчилгээний 5-7 дах хоног	Эмнэлгээс гарах үе	14 хоногийн хяналт
Биеийн температур, m (SD)	Фавипиравир	36.4(0.5)	36.3 (0.3)	36.1 (0.3)	36.2 (0.3)
	Ремдесивир	36.6 (0.7)	36.2 (0.3)	36.2 (0.3)	36.2 (0.4)
Амьсгалын тоо, m (SD)	Фавипиравир	18.6 (1.1)	18.3 (1.3)	17.9 (0.6)	17.9 (0.8)
	Ремдесивир	18.9 (1.5)	18.2 (0.9)	17.9 (0.8)	18.1 (0.7)
SpO_2, m (SD)	Фавипиравир	95.8 (4.1)	96.4 (1.6)	96.8 (1.1)	96.6 (1.1)
	Ремдесивир	95.7 (2.0)	96.2 (1.4)	96.6 (1.5)	96.6 (1.1)
Зүрхний цохилтын тоо, m (SD)	Фавипиравир	79.4 (10.5)	75.6 (8.9)	73.8 (8.1)	76.7 (7.4)
	Ремдесивир	82.7 (13.1)	77.6 (10.4)	76.6 (9.6)	76.5 (8.0)*
АД систол, m (SD)	Фавипиравир	123.9 (15.1)	118.2 (12.5)	116.8 (10.0)	118.9 (12.9)
	Ремдесивир	120.7 (17.4)	116.0 (12.4)	114.3 (12.4)	118.6 (13.9)
АД диастол, m (SD)	Фавипиравир	78.2 (12.1)	75.3 (9.4)	72.7 (8.9)	76.8 (10.3)
	Ремдесивир	79.3 (9.5)	76.1 (9.2)	75.1 (8.0)	78.3 (9.0)
Ханиалгах, n (%)	Фавипиравир	59 (83.1)	43 (60.6)	13 (18.6)	7 (10.0)
	Ремдесивир	64 (81.0)	49 (62.0)	18 (22.8)	7 (8.9)
Амьсгал давчдах, n (%)	Фавипиравир	24 (33.8)	10 (14.1)	2 (2.8)	2 (2.8)
	Ремдесивир	36 (50.7)	9 (12.7)	2 (2.8)	1 (1.4)
Амтлах мэдрэхүй буурах, n (%)	Фавипиравир	24 (33.8)	12 (16.9)	-	-
	Ремдесивир	17 (23.9)	6 (8.5)	3 (4.2)	1 (1.4)
Үнэрлэх мэдрэхүй буурах, n (%)	Фавипиравир	23 (32.4)	12 (16.9)	1 (1.4)	-
	Ремдесивир	15 (21.1)	6 (8.5)	3 (4.2)	2 (2.8)
Ядарч сульдах, n (%)	Фавипиравир	39 (54.9)	20 (28.2)	17 (24.0)	14 (19.7)
	Ремдесивир	41 (51.9)	38 (48.1)	32 (40.5)	19 (24.1)
Толгой өвдөх, n (%)	Фавипиравир	44 (62.0)	14 (19.7)	5 (7.1)	4 (5.6)
	Ремдесивир	48 (67.6)	18 (25.4)	10 (14.1)	6 (8.5)
Халуурах, n (%)	Фавипиравир	19 (26.8)	4 (5.6)	-	-
	Ремдесивир	43 (54.4)	3 (3.8)	1 (1.4)	-

***Тайлбар:** *- Шинжилсэн хугацааны хооронд $p<0.05$ ялгаатай үзүүлэлтүүд*

Хүснэгт 3-аас үзэхэд эмнэлэгт хэвтэх үед захын цусан дах хүчилтөрөгчийн хэмжээ (сатураци) фавипиравирын бүлэг 95.8±4.1%, ремдесивирын бүлэгт 95.7±2.0% болж аль алинд нь буурсан байлаа. Харин эмчилгээний 5-7 дахь хоногт фавипиравирын бүлэг 96.4±1.6%, ремдесивирын бүлэгт 96.2±1.4% хэмжээтэй болж нэмэгдсэн бөгөөд судалгааны 2 бүлгийн статистик ач холбогдолтой ялгаа ($p=0.52$) ажиглагдсангүй. Бусад амин үзүүлэлтүүд болох биеийн хэм, амьсгалын тоо, зүрхний цохилтын тоо болон систол, диастолын даралтын хэмжээний динамик үзүүлэлтүүд 2 бүлэг хооронд ялгаагүй бөгөөд эмчилгээний хугацааны туршид өөрчлөлт ажиглагдаагүй байна.

Эмнэлэгт хэвтэх үед судалгааны 2 бүлгийн өвчтөнд илэрсэн зарим зовиур, шинж тэмдгээс ханиалгах, амьсгал давчдах, амтлах, үнэрлэх алдагдах, толгой өвдөх шинж тэмдэг илэрсэн эмчилгээний 5-7 дахь хоног, эмнэлгээс гарах болон 14 дэх хоногийн хяналтын үзлэгт шинж тэмдэг илэрч буй өвчтөний тоо эрс цөөрсөн байв. Харин ядарч сульдах шинж судалгааны хугацаанд хамгийн удаан хугацаанд илэрч байв (Хүснэгт 3; Зураг 1).



Зураг 1. Эмчилгээний хугацаан дахь амьсгалын тоо (А), SpO_2 (Б), зүрхний цохилтын тоо (В), артерийн даралт (Г) зэрэг зарим амин үзүүлэлтүүдийн динамик

Ковид-19 оношгой, уушгины хатгааны хүндэвтэр явцтай туршилтын болон хяналтын бүлгийн хүмүүсийн эмнэлэгт хэвтэх үе болон эмчилгээний хугацаан дахь үрэвслийн явцыг үнэлэхийн тулд с-реактив уургийг шинжлэхэд эмнэлэгт хэвтэх үед хяналтын (Медиан 10.6; IQR 16.3) болон туршилтын (Медиан 14.2 IQR 26.9) эмийн бүлэгт аль алинд нь ихэссэнбайсан бөгөөд эмчилгээний 5-7 дахь хоногт хэвийн хэмжээнд хүрч буурсан (p=0.00) байна. Харин бусад үрэвслийн маркерууд болох ЛДГ, ферритин, цус бүлэгнэлтийн идэвхжүүлсэн тромбопластины хугацаа (АРТТ), протромбины хугацаа (РТ), фибриноген зэрэг үзүүлэлтүүд судалгааны 2 бүлэгт хэвийн хэмжээнд байсан бөгөөд эмчилгээний хугацаа болон бүлгүүдийн хооронд ялгаа ажиглагдаагүй (Хүснэгт 4).

Хүснэгт 4. Судалгаанд оролцогчдын лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Эмийн бүлэг	n	Эмнэлэгт хэвтэх	Эмчилгээний 5-7 дахь хоног	Эмнэлгээс гарах үе	14 дэх хоногийн хяналт	P утга
С-урвалж ууураг (мг/л), M (IQR)	Фавипиравир	43	10.6 (16.3)	2.4 (5.4)	2.0 (5.1)	1.2 (1.6)	0.00
	Ремдесивир	49	14.2 (26.9)	3.2 (7.0)	2.5 (4.3)	1.5 (1.8)	
ЛДГ, (нэгж/л), M (IQR)	Фавипиравир	35	166.7 (53.3)	164.2 (70.1)	215.9 (151.1)	158.5 (57.1)	0.01
	Ремдесивир	40	165.1 (77.3)	158.0 (91.7)	173 (90.9)	136.6 (55.2)	
Фериттин, (мкг/л), M (IQR)	Фавипиравир	25	234.0 (428.9)	294.6 (418.4)	319.7 (495.0)	133.2 (264.1)	0.46
	Ремдесивир	26	212.3 (330.0)	250.7 (363.5)	216.1 (415.3)	202.0 (467.8)	
АРТТ,(сек), m (SD)	Фавипиравир	47	32.7 (4.7)	33.4 (6.0)	33.5 (6.1)	30.3 (6.0)	0.00
	Ремдесивир	51	33.5 (5.7)	33.9 (6.1)	33.3 (6.7)	29.5 (4.4)	
РТ,(сек), m (SD)	Фавипиравир	53	11.5 (2.5)	11.9 (2.6)	12.2 (2.8)	11.8 (2.9)	0.11
	Ремдесивир	67	11.4 (2.1)	12.1 (2.6)	11.5 (2.6)	10.8 (0.8)	
Фибриноген, (г/л),m (SD)	Фавипиравир	17	3.3 (0.8)	3.1 (0.8)	3.1 (0.7)	4.0 (1.3)	0.37
	Ремдесивир	16	3.5 (0.8)	3.2 (0.8)	3 (0.8)	3.0 (0.8)	

Тайлбар: ** - Шинжилсэн хугацааны хооронд ялгаатай p<0.05 байдлыг харуулав. Идэвхжүүлсэн тромбопластины хугацаа (АРТТ); Протромбины хугацаа (РТ).*

Хэлцэмж: Судалгааг тохиолдол-хяналтын эмнэлзүйн судалгааны загвараар явуулж, туршилтын бүлэгт фавипиравир 200 мг (1600 мг х 2 удаа 1 хоног, 600 мг х 9 хоног), хяналтын бүлэгт ремдесивир 100 мг (200мг х 1 удаа 1 хоног, 100 мг х 1 удаа 4 хоног) эмийг SARS-Cov-2 вирусийн эсрэг эмчилгээнд хэрэглэж, уушгины нэвчдэс, хүчилтөрөгчийн ханамж, эмнэлзүйн шинж тэмдэг, зовиураас хамааран эмгэг жамын болон шинж тэмдгийн эмчилгээг ЭМС-ын А/318 тушаалаар батлагдсан Ковид-19 өвчний оношилгоо, эмчилгээний удирдамжийн дагуу хийж, харьцуулан судалсан.

Бидний судалгаанд хамрагдсан фавипиравир болон ремдесивирын бүлгийн хүмүүсийн ПГУ-ын шинжилгээнд эмчилгээ эхлэхээс өмнө SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E генийн нуклейн хүчлийн өвөрмөц дараалал илэрч, оношлогдсон батлагдсан бөгөөд хоёр бүлгийн хооронд ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв. Туршилтын бүлэгт фавипиравир эмийг эмчилгээнд хэрэглэж эмчилгээ эхэлснээс хойш 5-7 дахь хоног болон эмнэлгээс гарах үед SARS-Cov-2 вирусийн өвөрмөц дараалал илрэх мөчлөг нэмэгдэж (p=0.00), вирус биеэс ялгарсан (клиренс) болохыг илтгэж байсан бөгөөд энэхүү хугацаанаас хамаарсан өөрчлөлт ремдесивирыг эмчилгээнд хэрэглэсэн бүлгийн хүмүүст ижил (p=0.00) байв. Түүнчлэн эмнэлгээс гарсны дараа 14 дэх хоногийн хяналтын шинжилгээнд туршилтын болон стандарт бүлэгт аль алинд нь SARS-Cov-2 вирус "Сөрөг" үр дүн гарсан бөгөөд судалгааны хоёр бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байлаа.

Фавипиравир эмийн хувьд дэлхийн олон орныг хамарсан судалгаа байхгүй хэдий ч Ванг.И (2021) нарын судалгааны үр дүнд фавипиравир эмийг аль болох эрт дэмжих эмчилгээний хамт хэрэглэхэд ач холбогдолтой байж болох талаар дурдсан байна.[9] 2021 онд NIH/NLM сэтгүүлд нийтлэгдсэн 196 өвчтөнд хийгдсэн санамсаргүй түүврийн судалгаанд хүчилтөрөгчийн хэрэгцээгүй дунд зэргийн Ковид-19-ын шалтгаант уушгины хатгаатай өвчтөнүүдэд фавипиравир эмчилгээ хийснээр эмнэлзүйн сайжрах хугацааг ойролцоогоор 3 хоногоор богиносгосон ба Ковид-19-ын шинж тэмдгүүд, цээжний зураглал, вирусийн клиренс зэрэг нь фавипиравирын бүлэгт мэдэгдэхүйц эрт сайжирсан гэсэн судалгааны үр дүн байна.[10,11]

Бидний судалгаагаар фавипиравирын бүлэгт эмнэлэгт хэвтэх үед захын цусан дах хүчилтөрөгчийн хэмжээ (сатураци) 95.8±4.1%, болж буурсан байсан бөгөөд эмчилгээний 5-7 дахь хоногт 96.4±1.6%, эмнэлгээс гарах үед 96.8±1.1% болж нэмэгдсэн бөгөөд ремдесивирын бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдолтой ялгаагүй (p=0.52) байв. Мөн биеийн хэм, амьсгалын тоо, зүрхний цохилтын тоо болон систол, диастолын даралтын хэмжээний динамик үзүүлэлтүүд 2 бүлэг хооронд ялгаагүй байсан бөгөөд үрэвслийн болон цус бүлэгнэлтийн үзүүлэлтүүд ч стандарт эмийн бүлгээс статистик ач холбогдолтой ялгаа ажиглагдаагүй нь фавипиравир нь хүчилтөрөгчийн хэрэгцээгүй дунд зэргийн явцтай Ковид-19-ын шалтгаант уушгины хатгаатай өвчтөнүүдэд фавипиравир эмчилгээ хийснээр эмнэлзүйн шинж тэмдэг даамжрахаас сэргийлэх, вирусийн клиренсийг дэмжиж, эдгэрэх хугацааг богиносгож байна гэсэн дээрх судалгааны дүнтэй дүйж байна.

Дүгнэлт: Фавипиравир эм хэрэглэсэн хүмүүст SARS-Cov-2 вирусийн клиренсийг идэвхжүүлэх нөлөө нь ремдесивирын бүлэгтэй харьцуулахад ижил байна. Үрэвслийн зарим маркерууд болон эмнэлзүйн шинж тэмдгүүд эмнэлгээс гарах үед эмнэлэгт хэвтэх үетэй харьцуулахад сайжрал үзүүлсэн нь стандарт эмтэй ижил байна. Ковид-19 өвчний эмнэлзүйн хүндэвтэр тохиолдолд фавипиравир эм нь ремдесивир эмтэй дүйхүйц нөлөө үзүүлж байна.

Талархал: Цар тахлын хүнд ачаалалтай цаг үед өөрсдийн хүн хүч, нөөц бололцоог дайчилж судалгааг гүйцэтгэсэн ХӨСҮТ, УГТЭ, АШУҮИС-МЯЭ-ийн хамт олон болон судалгаанд оролцсон бүх үйлчлүүлэгчид талархал илэрхийлье.

Судалгааны хязгаарлагдмал байдал: КОВИД-19 өвчний цар тахлын улмаас судалгаанд хэрэглэгдэх урвалж оношлуурын хангамж, онцгой байдлын үеийн зохицуулалт, эмнэлгийн байгууллагын хэт их ачаалалтай байдал нь зарим шинжилгээ, мэдээллийг бүрэн авах, судалгааны явцын хяналт хийх боломжийг хязгаарлаж байлаа.

Ном зүй:

1. *WHO Intern Treatment Guideline of COVID-19 (2022.05.09)*
2. *Mortaz E, Bassir A, Dalil Roofchayee N, et al. Serum cytokine levels of COVID-19 patients after 7 days of treatment with Favipiravir or Kaletra. Int Immunopharmacol. 2021;93:107407.*
3. *Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. New England Journal of Medicine. 2020;384(6):497-511.*
4. *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: Avigan (favipiravir) Review Report*
5. *Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and biological sciences. 2017;93(7):449-463.*
6. *Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. Antiviral research. 2018;153:85-94.*
7. *Furuta, Yousuke et al. "Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase." Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences vol. 93,7 (2017): 449-463.*
8. *Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;107(2):882-887.*
9. *Wang Y, Li P, Rajpoot S, et al. Comparative assessment of favipiravir and remdesivir against human coronavirus NL63 in molecular docking and cell culture models. Sci Rep. 2021;11(1):23465.*
10. *Shinkai, Masaharu et al. "Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial." Infectious diseases and therapy vol. 10,4 (2021): 2489-2509.*
11. *Arief Riadi Arifin[1], Faisal Yunus[2], Satria Pratama[3]. Chest X-ray improvement in COVID-19moderate symptoms with remdesvir and favipiravir: Acomparative study:November 2021,Pages76*

The comparative study of the Favipiravir therapeutic efficacy on improving clinical and some of test parameters in severe cases of COVID-19 infection

Nina M[1,2], Narangarav N[1,2], Ichinnorov D[3], Gantuya D[4], Ser-Od Kh[4], Khishigjargal G[5], Narangerel G[5], Tsetsegsaikhan B[5], Tsetsgee P[5], Tumur-Ochir Ts[6], Javzan-Orlom D[6], Erkhembayar M[6], Oyunchimeg T[6], Adilsaikhan M[2], Oyunchimeg Ts[2], Ulziibuyan J[2], Demchigmaa N[2], Munkhchimeg O[2], Battur L[7], Chinbayar Ts[7], Saruul B[7], Gantuul Ch[7], Dulguun B[7], Khorolgarav KH[7], Myagmarsuren Sh[7], Amarbayasgalan N[7], Shinekhuu P[7], Bilguun O[7], Erdenetuya M[1,2]

[1]*School of Pharmacy, MNUMS*
[2]*Mongolian-Japan Hospital, MNUMS*
[3]*School of Medicine, MNUMS*
[4]*School of Public Health, MNUMS*
[5]*Medicine and medical devices regulatory agency*
[6]*State Third Central Hospital*
[7]*National Center for Communicable Diseases*
E-mail: nina@mnums.edu.mn, Tel: 88809102

Background: Some of study results are showing that, providing antiviral treatment as early as possible after COVID -19 infections can prevent from disease progression and its complications. Due to the selection of appropriate antiviral drug and regimen is unclear; researchers are still paying close attention on this field.
Aim: We aimed to compare the effectiveness of remdesivir and favipiravir for clinical severe cases of COVID-19 infection.
Materials and Methods: The current study was conducted in NCCD, State Third Central Hospitaland the Mongolian-Japan Hospital of MNUMS. Total of 150 patients who were hospitalized, COVID-19 confirmed, met inclusion criteria and agreed with informed consent were included in the study. In study group, Favipiravir and in control /standard/ group Remdesivir was provided in accordance with clinical guideline and their clinical and some of test parameter results were compared.
Results: In the study group, S, N, E specific nucleic acid sequence of SARS-Cov-2 virus by PCR test, inflammatory markers such as C reactive protein and LDH and clinical signs were improved 5-7 days after treatment initiation compared with pre-treatment status which was similar with standard treatment /Remdesivir/ group. At fourteenth day after discharging from hospital, clinical signs and test parameters result were similar in trial group in comparison with standard treatment group.
Discussion: The onset of clinical improvement of patients with COVID-19 caused pneumonia was decreased by approximately 3 days in favipiravir-treated group. Furthermore, symptoms, pulmonary fields and viral clearance were visibly improved in the favipiravir treated group. Those are consistent with result of the current study.
Conclusion: Therefore, it shows that Ravipiravir has equal therapeutic effect on severe case of COVID-19 infection with Remdesivir.

Keywords: Coronavirus disease(Covid-19), Favipiravir, Remdesivir, Clinical research