



УДИРДАГЧ

**М.ЭРДЭНЭТУЯА, АУ-ны доктор,
дэд профессор**

СУДЛААЧДЫН БАГ:

Д.ГАНТУЯА , АУ-ны доктор, дэд профессор,
АШУИС – Нийгмийн эрүүл мэндийн
сургууль

Х.Сэр-Од, АУ-ны доктор, АШУИС - Нийгмийн
эрүүл мэндийн сургууль

М.Нина - Монгол-Японы эмнэлэг, АШУУИС

Г.Хишигжаргал, АУ-ны магистр,
Эм эмнэлгийн хэрэгслийн хяналт
зохицуулалтын газрын мэргэжилтэн

Г.Нарангэрэл, Эм эмнэлгийн хэрэгслийн
хяналт зохицуулалтын газрын мэргэжилтэн

Б.Цэцэгсайхан, АУ-ны доктор, Эм
эмнэлгийн хэрэгслийн хяналт
зохицуулалтын газрын дарга

П.Цэцгээ , Эм эмнэлгийн хэрэгслийн хяналт
зохицуулалтын газар, Эмийн аюулгүй
байдал тандалт судалгааны газрын дарга

Ц.Төмөр-Очир, АУ-ны доктор, дэд
профессор, Дотрын зөвлөх зэргийн эмч,
УГТЭ захирал

Д.Жавзан-Орлом- УГТЭ УСТ-ийн эрхлэгч
,Клиникийн профессор , Дотрын тэргүүлэх
зэргийн эмч

Т.Оюунчимэг - УГТЭ УСТ-ийн эмч , АУ-ны
магистр, Дотрын ахлах зэргийн эмч

М.Эрхэмбаяр , УГТЭ УСТ-ийн эмч , АУ-ны
магистр

М.Адилсайхан, АШУУИС , Монгол-Японы
эмнэлгийн захирал

Ц.Оюунчимэг, АШУУИС , Монгол-Японы
эмнэлгийн чанарын менежер

Ж.Өлзийбуян, АШУУИС , Монгол-Японы
эмнэлгийн эмч

Н.Дэмчигмаа АШУУИС , Монгол-Японы
эмнэлгийн эмч

О.Мөнхчимэг, АШУУИС , Монгол-Японы
эмнэлгийн эмч

Л.Баттөр, АУ-ны доктор, профессор, ХӨСҮТ-
ийн захирал

Ц.Чинбаяр , ХӨСҮТ-ийн эмчилгээ эрхэлсэн

**ОНОШЛУУР, ЭМ БИОБЭЛДМЭЛ БА
ХЭРЭГЛҮҮР**

КОВИД-19 ӨВЧНИЙ ҮЕИЙН ВИРУСИЙН ЭСРЭГ ЭМИЙН ҮР НӨЛӨӨ, ЭРСДЭЛИЙН ҮНЭЛГЭЭ СУДАЛГААНЫ ДҮН

Энэ судалгааг Монгол Улсын Шинжлэх Ухаан Технологийн Сангийн дэмжлэгтэйгээр “Монголд илэрсэн SARS-CoV-2 омгуудын геномын бүтцийг тодорхойлж, молекул эпидемиологийн онцлогийг тогтоон, Манай орны нөхцөлд тохирсон тандалт, сэргийлэлтийн аргачлал зөвлөмж гаргах” нэртэй захиалгат төсөлт ажлын хүрээнд хийв.

ҮНДЭСЛЭЛ

Фавипиравир нь эсэд рибосилтрифосфатын хэлбэрт (фавипиравирын RTP) шилжиж, РНХ полимеразыг дарангуйсанаар РНХ вируст нөлөөлдөг ба in-vitro орчинд SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг ED50=61.88 $\mu\text{M}/\text{L}$ -д үйлчилж байв^{1,2}. Фавипиравир эм нь Япон, АНУ, Канадад томуугийн вирусийн эмчилгээнд хэрэглэгдэж байсан эм ба эмнэлзүйн судалгаагаар SARS-CoV-2-ийн эсрэг нөлөөлж байгаа эсэх нь хангалттай нотлогдоогүй³, судалгааны мэдээлэл хангалтгүй, гаж нөлөө хангалттай судлагдаагүй зэрэг шалтгаанаар ДЭМБ болон АНУ-ын халдварт өвчин судлалын төв байгууллагаас КОВИД-19 өвчний эмчилгээнд хэрэглэхгүй байхыг зөвлөж байна. Фавипиравир хэрэглэх үед цусанд шээсний хүчлийн агууламж ихсэх⁴ болон хоол боловсруулах замын зүгээс илрэх⁵ зарим гаж нөлөө болон тератоген нөлөөтэй нь тодорхойлогдоод байна. Мөн элгэнд хувиралд орж эмчилгээний үйлдэл үзүүлдэг, бөөрөөр ялгардаг зэрэгт үндэслэж аюулгүй байдлын зарим үзүүлэлтийг судлах шаардлагатай байна.

ЗОРИЛГО

SARS-CoV-2 вирусийн халдварын эмнэлзүйн хүндэвтэр тохиолдол буюу эмнэлэгт хэвтэн эмчлэгдэх шалгуурыг хангасан эмчлүүлэгчдэд фавипиравир вирусийн эсрэг эмийн эмчилгээний үр нөлөө, аюулгүй байдлыг судлах

ЗОРИЛТ:

1. Фавипиравир эм хэрэглэж байгаа бүлэг болон вирусийн эсрэг стандарт эм хэрэглэж байгаа бүлгийн хооронд вирусийн клиренс, хүндрэл зэргийг судлах
2. Фавипиравир вирусийн эсрэг эмийн аюулгүй байдлын зарим үзүүлэлтийг судлах

3. Эмнэлгээс гарсны дараах 14 дах хоногт үйлчлүүлэгчид илрэх аюулгүй байдлын зарим үзүүлэлтийг судлах

АРГА, АРГАЧЛАЛ

Тус судалгаа нь олон төвтэй, дан нууцлалтай, санамсаргүй хувиарлалттай (1:1), туршилт болон хяналтын 2 бүлэгтэй эмнэлзүйн зэрэгцсэн загварыг ашиглав. Судалгаанд КОВИД-19 халдварт өвчний онош батлагдсан, судалгаанд хамруулах шалгуур хангасан, сайн дурын үндсэн дээр судалгаанд оролцохыг зөвшөөрсөн оролцогчдыг хамруулав. Үүнд: ХӨСҮТ 51, УГТЭ 49, МЯЭ 50, нийт 150 хүнийг хамруулж, Фавипиравирын бүлэг болон Ремдесивирын бүлэгт 1:1 тооны хүмүүсийг оролцуулсан. Судалгаанд оролцогчдыг хүйсээр авч үзвэл нийт (150) оролцогчдын 54.7% (82) нь эрэгтэй, 45.3% (68) нь эмэгтэй байв. ЭМС-ын А/140 тоот тушаалаар баталсан “КОВИД-19-ийн өвчний оношилгоо-эмчилгээний удирдамж”-ын дагуу туршилтын бүлэгт Фавипиравир 200 мг (1600мг*2 удаа/хоног, 600мг*9 өдөр), хяналтын бүлэг Ремдесивир 100 мг (200мг*1 удаа*1 хоног, 100мг*1*4 хоног) тунгаар эмчилгээнд хэрэглэж буй эмчлүүлэгчийн элэг, бөөрний үйл ажиллагааг биохимийн болон цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээгээр үнэлэв. Статистик боловсруулалтыг IBM SPSS 26.0 программыг ашиглан хийж гүйцэтгэсэн. Тоон хувьсагчдын тархалтыг судалгааны бүлэг тус бүрд Когломиров-Смирновын тестээр үнэлж, р утга 0.05-аас их тохиолдолд тархалтыг хэвийн гэж тооцлоо.

СУДАЛГААНЫ ЁС ЗҮЙ

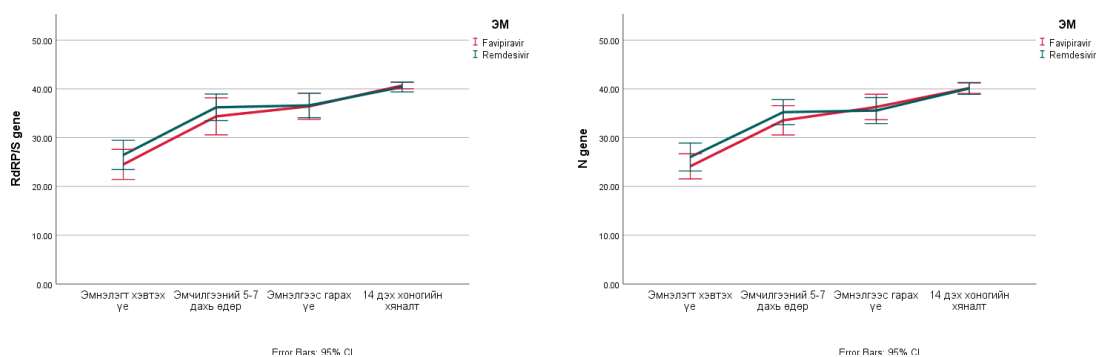
Тус судалгааны арга аргачлалыг 2021 оны 06 дугаар сарын 20-ны өдөр АШУҮИС-ийн Эм зүйн сургуулийн Эрдэмтдийн зөвлөлөөр батлуулсан (№02/07/20 протокол). 2021 оны 06 дугаар сарын 23 -ны өдөр ЭМЯ-ны Анагаахын ёс зүйн хяналтын хорооны хурлаар хэлэлцүүлж, №244 тогтоолын дагуу

судалгааны ёс зүйн зөвшөөрөл авсан. Судалгааны таниулсан зөвшөөрлийн хуудсыг судалгаанд оролцогчид тараан өгч уншуулсан ба зөвшөөрлийг гарын үсгээр баталгаажуулж авсан.

СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮН

Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий тойм үзүүлэлт

Судалгаанд оролцогчдын эмчилгээ эхлэхээс өмнөх ерөнхий болон зарим амин үзүүлэлтүүдийг хүснэгт 1-д үзүүлэв.



Зураг 1. ПГУ шинжилгээнд SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E генүүдийн өвөрмөц дараалал илэрсэн олшруулалтын тоо

Эмчилгээний үр нөлөөг үнэлэх зорилгоор цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ, ферритин, Д димер, с-реактив уургийн хэмжээг тодорхойлов (Хүснэгт 6). Үрэвслийн явцыг с-реактив уургийг үндэслэн үнэлэхэд хяналтын болон туршилтын эмийн бүлэгт ялгаатай эмлүүлэгчид ($p=0.000$) сонгогдсон хэдийч эмчилгээний төгсгөлд стандарт болон харьцуулах бүлгүүдийн хооронд

с-реактив уургийн хэмжээ ижил хэмжээнд хүрч буурсан байна. Цаашлаад хяналтын болон туршилтын бүлгүүдийн хооронд эмчилгээний хугацаанд болон эмнэлгээс гарсны дараах цус бүлэгнэлтийн АРТТ, РТ, фибриногенүзүүлэлтүүдийг үнэлэхэд хугацаа болон бүлгүүдийн хооронд өөрчлөлт, динамик ажиглагдаагүй (Хүснэгт 2).

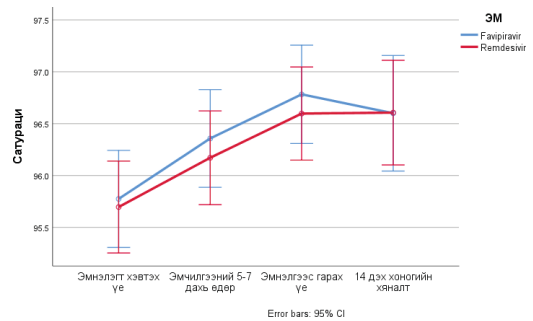
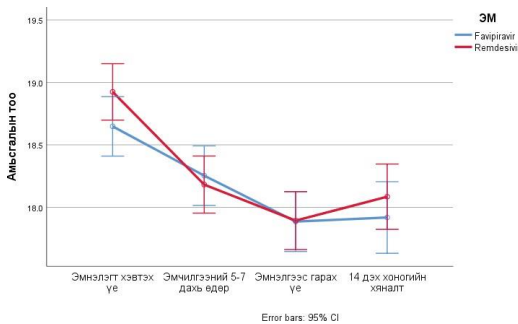
Хүснэгт 2. Судалгаанд оролцогчдын үрэвслийн маркер болон цус бүлэгнэлтийн үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Эмийн бүлэг	Эмнэлэгт хэвтэх		Эмчилгээний 5-7 дахь хоног		Эмнэлгээс гарах		14 дэх хоногийн хяналт		P утга
		N	Mean·SD	N	Mean·SD	N	Mean·SD	N	Mean·SD	
CRP	Favipiravir	43	18.3±26.8	39	6.4±8.7	22	5.3±6.9	21	1.8±1.6	0.000
	Remdesivir	49	21±20.6	36	7.9±11.8	26	7.7±15.2	26	1.9±2.2	
ЛДГ	Favipiravir	35	174.1±55.7	37	182.7±67.9	32	221.8±84.2	22	153.5±42.3	0.014
	Remdesivir	40	185.1±103.8	35	197.2±118.7	34	179±58.7	25	148.7±61.4	
Д димер	Favipiravir	5	311±106.4	12	268.3±84.2	11	228.8±99.4	3	318.8±192.4	0.116
	Remdesivir	7	347.8±84.9	11	280.6±116.1	6	269±146.6	7	195.5±106.2	

Фериттин	Favipiravir	25	407.4±452.1	26	424.6±428.9	19	428±358.5	13	251.1±329.9	0.455
	Remdesivir	26	356.4±327.5	29	443±460.9	24	345.4±301	21	331.3±280.3	
АРТТ	Favipiravir	47	32.7±4.7	47	33.4±6.0	42	33.5±6.1	32	30.3±6.0	0.000
	Remdesivir	51	33.5±5.7	42	33.9±6.1	40	33.3±6.7	40	29.5±4.4	
РТ	Favipiravir	53	11.5±2.5	53	11.9±2.6	46	12.2±2.8	35	11.8±2.9	0.109
	Remdesivir	67	11.4±2.1	46	12.1±2.6	57	11.5±2.6	50	10.8±0.8	
Фибриноген	Favipiravir	17	3.3±0.8	22	3.1±0.8	21	3.1±0.7	2	4.0±1.3	0.374
	Remdesivir	16	3.5±0.8	15	3.2±0.8	15	3±0.8	9	3.0±0.8	

Анхдагч үр дүнгийн хүрээнд эмчилгээний хугацаан дахь зарим амин үзүүлэлтүүдийн динамик өөрчлөлтийг авч үзэхэд эмнэлэгт хэвтэх үед захын цусан дах хүчилтөрөгчийн хэмжээ/сатураци/ фавипиравирын бүлэг 95.8±4.15%, 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=0.520) ажиглагдсангүй. Бусад амин үзүүлэлтүүд болох биеийн хэм, амьсгалын тоо, зүрхний цахилтын тоо болон систол, диастолын даралтын хэмжээний динамик үзүүлэлтүүд 2 бүлэг хооронд ялгаагүй бөгөөд эмчилгээний хугацааны туршид эмгэг өөрчлөлт ажиглагдаагүй (зураг 2).



Зураг 2. Эмчилгээний хугацаан дахь амьсгалын тоо (А), SpO2 (Б) зэрэг зарим амин үзүүлэлтүүдийн динамик

ДҮГНЭЛТ.

1. Фавипиравир эм хэрэглэсэн хүмүүсийн ПГУ-ын шинжилгээнд SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E уургийн өвөрмөц дараалал олшрох циклийн давтамж эмчилгээний 5-7 дахь хоног болон эмнэлгээс гарах үед нэмэгдэж, эмчилгээний дараах 14 дэх хоногийн хяналтын хугацаанд сөрөг гэж тооцох хэмжээнд хүрч, вирус элиминаци болсныг харуулж байсан бөгөөд ремдесивирийн бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол

бүхий ялгаагүй байлаа. Үрэвслийн зарим маркерууд болон цээжний дүрс оношилгооны шинжилгээ, 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.

2. Фавипиравир вирусийн эсрэг эмийн аюулгүй байдлын зарим үзүүлэлтийг элэг, бөөрний үйл ажиллагаанд

үзүүлэх нөлөөг судлахад эмчилгээний хугацаанд АЛАТ фермент хэвийн дээд хэмжээнээс тав дахинаас (>200 IU) дээш ихэссэн тохиолдол судалгааны бүлэгт 4.2%, стандарт бүлэгт 3.8% байв. Биохимийн бусад шинжилгээнд хэвийн хэмжээнээс илэрхий өөрчлөгдсөн үзүүлэлтүүд байгаагүй.

3. Эмнэлгээс гарсны дараах 14 дах хоногт үйлчлүүлэгчдэд трансаминза

ферментийн хэмжээ хэвийн дээд хэмжээнээс 5 дахинаас дээш ихэссэн өвчтөнүүдэд ферментийн түвшин хэвийн түвшинд хүрч буурч байна. Бусад эмнэлзүйн болон бусад шинжилгээний үзүүлэлтүүд эмчилгээний хяналтын хугацаанд судалгааны 2 бүлэгт аль алинд сайжирсан 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.

НОМ ЗҮЙ.

1. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020;30(3):269-271.
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836.
3. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Scientific Reports*. 2021;11(1):11022.
4. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2017.20037432.
5. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing, China)*. 2020;6(10):1192-1198.
6. Tam D, Qarawi A, Luu M, et al. Favipiravir and its potentials in COVID-19 pandemic: An update. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2021;14(10):433-439.
7. Kaur RJ, Charan J, Dutta S, et al. Favipiravir Use in COVID-19: Analysis of Suspected Adverse Drug Events Reported in the WHO Database. *Infection and drug resistance*. 2020;13:4427-4438.
8. Murai Y, Kawasuji H, Takegoshi Y, et al. A case of COVID-19 diagnosed with favipiravir-induced drug fever based on a positive drug-induced lymphocyte stimulation test. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;106:33-35.