

**“КОВИД-19 ӨВЧНИЙ ҮЕИЙН ВИРУСИЙН ЭСРЭГ ЭМИЙН ҮР
НӨЛӨӨ, ЭРСДЭЛИЙН ҮНЭЛГЭЭ”
СУДАЛГААНЫ ТАЙЛАН**

Улаанбаатар 2022

АГУУЛГА

1. УДИРТГАЛ.....	1
1.1. Эмчилгээний үр нөлөө.....	1
1.2. Гаж нөлөө, аюулгүй байдал	2
1.3. Фавипиравир эмийн үр нөлөө, аюулгүй байдлын тандалт судалгаа хийх хэрэгцээ шаардлага	2
2. ЭМИЙН ЭМ ЗҮЙН БАЙДАЛ	3
2.1. Фавипиравир 200 мг.....	3
2.2. Ремдесивир 100 мг.....	3
3. ФАВИПИРАВИР ЭМИЙН ЭМНЭЛЗҮЙН БУС СУДАЛГАА	4
3.1. Фармакокинетик	4
3.2. Фармакологийн судалгаа	5
3.3. Хор судлал, хорон чанарын судалгаа	7
4. СУДАЛГААНЫ АРГА, АРГАЧЛАЛ.....	7
4.1. Судалгааны загвар.....	7
4.2. Судалгааны хамрах хүрээ, нэгж:	7
4.3. Мэдээлэл цуглуулсан арга	9
4.4. Цээжний дүрс оношилгооны шинжилгээний арга.....	9
4.5. ПГУ-ын шинжилгээний арга	10
4.6. Статистик боловсруулалт	10
4.7. Судалгааны ёс зүйн асуудал	10
5. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮН	10
5.1. Судалгааны ерөнхий мэдээлэл, үр дүн.....	10
5.2. Вирусийн эсрэг эмийн эмчилгээний анхдагч үр дүн	13
5.2.1. ПГУ-ын шинжилгээ	14
5.2.2. Цээжний дүрс оношилгооны шинжилгээ	15
5.2.3. Лабораторийн шинжилгээ	17
5.2.4. Цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ.....	18
5.2.5. Амин үзүүлэлтийн динамик.....	19
5.2.6. Эмнэлзүйн зовуурь.....	22
5.3. Вирусийн эсрэг эмийн аюулгүй байдлын хоёрдогч үр дүн.....	23
6. ХЭЛЦЭМЖ	26
7. ДҮГНЭЛТ	27
8. СУДАЛГААНЫ ХЯЗГААРЛАГДМАЛ БАЙДАЛ.....	27
9. ТАЛАРХАЛ	28
10. СУДАЛГААНЫ БАГИЙН ТАНИЛЦУУЛГА.....	28

ХУРААНГУЙ

КОВИД-19 өвчин дэлхий дахиныг хамарч цар тахлын хэмжээд хүрснээс өдийг хүртэл түүнийг үр дүнтэй, аюулгүй эмээр эмчлэх асуудал шийдэгдээгүй байна. Энэхүү судалгаанд фавипиравир эмийн SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үзүүлэх үр нөлөө, аюулгүй байдлыг стандарт эмчилгээтэй харьцуулан судалж, үнэлгээ хийлээ. Судалгааны хоёр бүлгийн эмийн эмчилгээний төгсгөлд ct value-33.9-38.9 ($p=0,443$) болон 33.3-39.1 ($p=0,915$) олширч байв. Судалгааны явцад нас баралт тохиолдоогүй ба эмийн гаж нөлөөнөөс шалтгаалж судалгаанд оролцогч судалгааны явцад судалгаанаас хасагдаагүй болно.

Түлхүүр үг: КОВИД-19, фавипиравир, ремдесивир

ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ

ЗУРАГ 1. Судалгааны хяналтын хугацаанд эмнэлгүүдэд оношийн ач холбогдол бүхий зарим шинжилгээнд хамрагдсан эмчлүүлэгчий тоо; А. ХӨСҮТ эмнэлэг, Б. УГТЭ, В. МЯЭ.....	13
ЗУРАГ 2. ПГУ шинжилгээнд SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E генүүдийн өвөрмөц дараалал илэрсэн олшруулалтын тоо	15
ЗУРАГ 3. CHANGE IN TOTAL CHEST X-RAY (A) AND CT (B) SCORE OVER TIME. SEM, STANDARD ERROR OF MEAN. .	16
ЗУРАГ 4. Үрэвслийн зарим маркерийн эмчилгээний хугацааны туршид гарсан динамик өөрчлөлт. А- С урвалж уураг; Б- Ферритин.....	18
ЗУРАГ 5. Цус бүлэгнэлтийн зарим үзүүлэлтийн эмчилгээний хугацаан дах динамик. А- Д димер, Б- Фибриноген; В- Идэвхжүүлсэн тромбодластины хугацаа (АРТТ); Г- Тромбопластины хугацаа (РТ).	18
ЗУРАГ 6. Эмчилгээний хугацаан дахь амьсгалын тоо (А), SpO ₂ (Б), зүрхний цохилтын тоо (В) зэрэг зарим амин үзүүлэлтүүдийн динамик	21
ЗУРАГ 7. Эмчилгээний хугацаанд АЛАТ ферментийн түвшингийн өөрчлөлтийн эзлэх хувь.....	24
ЗУРАГ 8. Судалгаанд оролцогчдоос трансаминаза фермент ихэссэн эмчлүүлэгчүүдэд хугацаанаас хамаарах өөрчлөлт	25

ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ

Хүснэгт 1. Судалгааны явцын ерөнхий үзүүлэлт	11
Хүснэгт 2. Судалгаанд оролцогчдын эмчилгээ эхлэхээс өмнөх ерөнхий болон амин үзүүлэлт	11
Хүснэгт 3. Судалгаанаас хасагдсан оролцогчдын амин үзүүлэлт ба зарим шинжилгээний үзүүлэлт	12
Хүснэгт 4. ПГУ-ын шинжилгээнд SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E генүүдийн өвөрмөц дараалал илэрсэн олшруулалтын тоо	14
Хүснэгт 5. Цээжний рентген шинжилгээ	16
Хүснэгт 6. Цээжний компьютер томоргафийн шинжилгээ.	16
Хүснэгт 7. Судалгаанд оролцогчдын үрэвслийн маркер болон цус бүлэгнэлтийн үзүүлэлт	17
Хүснэгт 8. Судалгаанд оролцогчдын цусны ерөнхий шинжилгээний үзүүлэлт	19
Хүснэгт 9. Эмчилгээний хугацаан дахь амин үзүүлэлтүүдийн динамик	21
Хүснэгт 10. КОВИД-19 өвчний оноштой хүмүүст илэрсэн эмнэлзүйн шинж тэмдэг	22
Хүснэгт 11. Судалгаанд оролцогчдын биохимийн шинжилгээний зарим үзүүлэлт	23
Хүснэгт 12. Судалгаанд оролцогчдоос трансаминаза фермент ихэссэн эмчлүүлэгчүүдэд хугацаанаас хамаарах өөрчлөлт	25

1. УДИРТГАЛ

1.1. Эмчилгээний үр нөлөө

2019 онд SARS-CoV-2 вирусийн халдвар анхлан бүртгэгдсэнээс өдийг хүртэл эмийн эмчилгээний эрэл хайгуул дэлхий дахинаа эрчимтэй үргэлжилж байна. Фавипиравир нь эсэд рибосилтрифосфатын хэлбэрт (фавипиравирын RTP) шилжиж хувиралд орох ба томуугийн вирусийн репликацид оролцдог РНХполимеразыг фавипиравир RTP дарангуйлдаг гэж үздэг. Гэвч in-vivo орчинд SARS-CoV-2-ийн эсрэг эмчилгээний идэвх үзүүлэх тодорхой концентрацид хүрч чадаж байгаа эсэх нь тодорхой бус байна.

КОВИД-19 ийн эмчилгээнд фавипиравир хэрэглэхтэй холбоотой нээлттэй, санамсаргүй хувиарлалттай болон хувиарлалтгүй, проспектив болон ретроспектив судалгаанууд дэлхийн олон улс оронд хийгдэж байна.

2020 оны 2 сард БНХАУ-ын Ухань хотод КОВИД-19 шалтгаант уушгины хатгалгаа бүхий эмчлүүлэгчүүдэд олон төвт, санамсаргүй хувиарлалттай, хяналттай проспектив чиглэлтэй, нээлттэй (ChiCTR2000030254) туршилт судалгааны загвараар фавипиравир (эхний өдөр 1600 мг 2 удаа, үргэлжлүүлэн 600 мг 2 удаа 7-10 хоног) эмчилгээг умифеновиртой (200 мг 3 удаа 7-10 хоног) харьцуулан эмчилгээний үр дүнг судлахад 7 дах хоног дээрх эдгэрэлт туршилтын бүлэгт 61%, харин харьцуулах бүлэгт 52%-тай байв. Маш хүнд уушгины хатгааны эдгэрэлт фавипиравир хэрэглэсэн бүлэгт 6%, умифеновир хэрэглэсэн бүлэгт 0% байлаа¹.

2020 оны 5 сард ОХУ-д явуулсан олон төвт, санамсаргүй хувиарлалттай, проспектив, нээлттэй (NCT04434248) туршилт судалгаанд КОВИД-19 шалтгаант уушгины хатгалгааны эмчилгээнд фавипиравир (эхний өдөр 1600 мг 2 удаа, үргэлжлүүлэн 600 мг 2 удаа 14 хоног эсвэл эхний өдөр 1800 мг 2 удаа, үргэлжлүүлэн 800 мг 2 удаа 14 хоног) хэрэглэсэн бүлгийг стандарт тусламж үйлчилгээ авч байсан бүлэгтэй харьцуулан судлахад вирусийн клиренс 10 дах хоногт 92.5%, харьцуулах бүлэгт 80% байжээ. Мөн биеийн температурын хэвийн түвшинд шилжих медиан фавипиравир бүлэгт 2 хоног байсан бол стандарт эмчилгээний бүлэгт 4 хоног, 15 дах өдрийн уушгины компьютертомограф зурагт уушгины нэвчдэс багассан сайжрал 90% байсан бол стандарт эмчилгээний бүлэгт 80%-тай байжээ².

Энэ мэтчилэн КОВИД-19 эмчилгээнд фавипиравир эмчилгээний үр нөлөө, аюулгүй байдлыг судалсан 13 судалгаанд мета-анализ хийхэд бусад вирусийн эсрэг үйлдэлтэй эм хэрэглэж байсан бүлэгтэй фавипиравир эмчилгээний бүлгийг харьцуулахад эмнэлзүйн хүндрэл ажиглагдаагүй, мөн бусад эмнэлзүйн шинж тэмдэг болон

компьютер томографын зурагт стандарт эмчилгээний болон туршилтын бүлгийн хооронд статистик ялгаа гараагүй байсан³.

1.2. Гаж нөлөө, аюулгүй байдал

Фавипиравир хэрэглэх үед цусанд шээсний хүчлийн агууламж ихсэх, элэгний эсийг гэмтээнтрансаминазуудыг ихэсгэх, нейтрофилийн тоог бууруулах, хоолны дуршил алдагдах ба бөөлжилт, суулгах үүсгэх зэрэг гаж нөлөө одоогоор мэдээлэгдээд байна. Мөн тератоген нөлөөтэй, жирэмслэхээр төлөвлөж буй гэрийн бүлийн гишүүд эмийн эмчилгээ эхэлсэн өдрөөс эхэлж эмийн эмчилгээ дуусах, эмчилгээ дууссанаас өдрөөс хойш 7 хоног жирэмслэлтээс хамгаалах шаардлагатай тухай үйлдвэрлэгчийн зүгээс мэдээлжээ. Түүнээс гадна Ази хүмүүсийн дунд гаж нөлөөний эрсдэл өндөр байх магадлалтай талаар дурдсан судалгаа байна.

1.3. Фавипиравир эмийн үр нөлөө, аюулгүй байдлын тандалт судалгаа хийх хэрэгцээ шаардлага

Фавипиравир эм нь Япон, АНУ, Канадад томуугийн вирусийн эмчилгээнд хэрэглэгдэж байсан эм ба одоогоор SARS-CoV-2 -эсрэг нөлөөлж байгаа эсэх нь хангалттай нотлогдоогүй, судалгааны мэдээлэл хангалтгүй, гаж нөлөө хангалттай судлагдаагүй зэрэг шалтгаанаар ДЭМБ⁴ болон АНУ-ын халдварт өвчин судлалын төв⁵ байгууллагаас КОВИД-19 өвчний эмчилгээнд хэрэглэхгүй байхыг зөвлөж байна. Эм, эмнэлгийн хэрэгслийн хяналт, зохицуулалтын газрын Эмийн аюулгүй байдал, тандалт судалгааны газрын үйл ажиллагааны чиг үүргийн дагуу эмийн зах зээлийн дараах тандалт судалгаа хийх журмыг үндэслэж тус эмийн тандалт судалгааг төлөвлөгөөт бус байдлаар хийж байна. Тус эм нь Монгол улсын эмийн бүртгэлд бүртгэгдээгүй бөгөөд цар тахлын онцгой үед Эрүүл Мэндийн Сайдын А/349, А/565, А/53, А/276 тушаалаар импортын лиценз олгож, А/140 тоот тушаалаар баталсан “КОВИД-19-ийн өвчний оношилгоо-эмчилгээний удирдамж”-ын дагуу хүндэвтэр, хүнд тохиолдолд хэрэглэхээр тусгасан. Иймд тус эмийн одоо байгаа судалгааны мэдээлэлд үндэслэн эмийн эмчилгээний үр нөлөө болон аюулгүй байдлыг хянах хэрэгцээ, шаардлага тулгарч байна.

СУДАЛГААНЫ 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

2. ЭМИЙН ЭМ ЗҮЙН БАЙДАЛ

Судалгаанд хэрэглэсэн фавипиравир шахмал болон ремдесивир тарилгын нунтаг нь Монгол улсын эмийн бүртгэлд бүртгэгдээгүй бөгөөд цар тахлын онцгой үед Эрүүл Мэндийн Сайдын А/349, А/565, А/53, А/276 тушаалаар импортын лиценз олгож, ЭМЯ-ны зүгээс нэгдсэн байдлаар хуваарилалт хийж КОВИД-19 халдварт өвчний эмчилгээнд хэрэглэж байна.

2.1. Фавипиравир 200 мг

Тус судалгаанд ЭМЯ-ны эмийн нөөцийн сангаас олгосон фавипиравир 200 мг эмийг хэрэглэв.

Бүтээгдэхүүний тодорхойлолт:

Нэршил: Фавипиравир

Химийн нэршил: 6-Флуоро-3-гидроксипиразин – 2 – карбоксамин

Молекул бүтэц: $C_5H_4FN_3O_2$. Молекул жин 157.10

Харагдах байдал: Фавипиравир цагаан шаргал нунтаг. Энэ нь ацетонитрил ба метанолд бага, ус, этанолд (99.5) маш бага уусдаг.

Найрлага: Хальсан бүрхүүлт шахмал бүрд: Фавипиравир 200мг болон бусад туслах бодис болон дараах туслах бодис агуулагдана. Үүнд: Повидон, коллоид цахиурын давхар исэл, бага орлуулсан гидроксипропил, целлюлоз, кросповидон, натрийн стеарилфумарат, гипромеллоза, титаны давхар исэл, тальк, шар төмрийн исэл

2.2. Ремдесивир 100 мг

ЭМЯ-ны эмийн нөөцийн сангаас олгосон ремдесивир тарилгын нунтаг эмийг судалгаанд шаардлагатай тоогоор олгон хэрэглэв.

Бүтээгдэхүүний тодорхойлолт:

Нэршил: Ремдесивир

Химийн нэршил: 2-этилбутил (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-{4-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил}-5-циано-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метокси}(фенокси)фосфорил)амин]пропаноат

Молекул бүтэц: C₂₇H₃₅N₆O₈P. Молекул жин 602,585

Харагдах байдал: *Лиофилжуулсан* тарилгын нунтаг 100 мг хэмжээтэй ремдесивир нь ариутгасан, нөөшлөгч бодис агуулаагүй, нэг удаагийн тарилгын тунг агуулсан цагаан эсвэл цайвар шаргал өнгийн хөлдөөж хатаасан нунтаг, эсвэл бөөгнөрсөн, хатуу хэлбэрийн бодис байна.

Найрлага: Ремдесивир 100 мг болон дараах туслах бодис агуулна. Үүнд: бетадекссульфобутил эфир натри, рН-ийг тохируулахын тулд давсны хүчил эсвэл натрийн гидроксид агуулна.

3. ФАВИПИРАВИР ЭМИЙН ЭМНЭЛЗҮЙН БУС СУДАЛГАА

Фавипиравир нь эсэд рибосилтрифосфатын хэлбэрт (фавипиравирын RTP) шилжиж хувиралд орох ба томуугийн вирусийн репликацид оролцдог РНХ полимеразыг фавипиравир RTP дарангуйлдаг гэж үздэг. Энэхүү судалгаанд фавипиравир эмийн фармакокинетикийн үзүүлэлтүүдийг судлаагүй бөгөөд судалгаанд хэрэглэх эмчилгээний тунг бататгах зорилгоор Япон улсын Фижифилм үйлдвэрийн судалгаанд (in house document) үндэслэв.

3.1. Фармакокинетик

Цусан дах концентраци: Дараах үзүүлэлтэд фавипиравирын фармакокинетик үзүүлэлтийг насанд хүрсэн эрүүл 8 хүнд 1600 мг тунгаар 2 удаа, цааш өдөрт 1 удаа 600 мг тунг өдөрт 2 удаа 600 мг (1600 мг/600 мг өдөрт 2 удаа) тунгаар 4 хоног уулгасны дүнд гаргасан. Фавипиравир 7 хоногийн турш олон удаагийн тунгаар АО-ийн идэвхжил багатай мэт харагдаж байсан эрүүл насанд хүрсэн хүнд хэрэглэсний дараа хувираагүй эмийн AUC нь 1 дэх 1452.73 мкг / цаг / мл, 7 дах өдөр 1324.09 мкг / цаг / мл байсан. Эхний өдөр 1200 мг + 400 мг, цааш өдөрт 400 мг тунгаар 2 удаа 2-6 хоног, өдөрт нэг удаа 400 мг тунгаар 7 дах өдөр уулгасан. Фавипиравирын зөвшөөрөгдсөн тун эхний өдрөөс хоёр удаа 1600 мг, цааш өдөрт хоёр удаа 600 мг тунгаар 4 өдөр ууна. Тархалт: Үр дүн нь Япон улсынх биш

Фавипиравир 20 хүнд өдөрт 1200 мг-аар 1 өдрийн турш ууж, дараа нь өдөрт 800 мг-аар 4 өдрийн турш (1200 мг / 800 мг өдөрт 2 удаа) хэрэглэвэл үрийн шингэн дэх эмийн геометрийн дундаж концентраци 3 дах өдөр 18.341 мкг / мл, эмчилгээний дараах хоёр ах өдөр 0.053 / г / мл байв. Үрийн шингэн дэх түвшин эмчилгээ дууссанаас 7 хоногийн дараа бүх хэмжих хязгаараас (0.02 µг / мл) доогуур болжээ. Үрийн шингэн дэх эмийн концентраци, сийвэн дэх дундаж харьцаа 3 дах өдөр 0.53, эмчилгээний дараах хоёр дахь өдөр 0.45 байв. Фавипиравирын зөвшөөрөгдсөн тун эхний өдрөөс хоёр удаа 1600 мг, цааш өдөрт хоёр удаа 600 мг тунгаар 4 өдөр ууна.

Сийвэнгийн уурагтай холбогдолт 0.3-30 мкг/мл-т 53.4 - 54.4% (in vitro-д центрифугд хэт шүүлтүүрээр) байдаг.

Лавлагаа: Амьтны үзүүлэлт

Фавипиравирын нэг удаагийн тунг сармагчинд уулгахад эд эсэд өргөн тархсан. Эд тус бүрийн цацраг идэвхжил нь хэрэглэснээс хойш 0.5 цагийн дараа дээд цэгтээ хүрч, сийвэн дэх цацраг идэвхжилтэй зэрэгцэн өөрчлөгдсөн байна. Уушигны эдэд цацраг идэвхт байдал, сийвэн дэх харьцаа нь хэрэглэснээс хойш 0.5 цагийн дотор 0.51 байсан ба эмийг халдварын голомт бүхий амьсгалын замын эдүүдэд хурдан тархаж байв. Бөөрний цацраг идэвхт байдал нь сийвэнгийнхээс өндөр буюу харьцаа нь 2.66 байв. Яснаас бусад эд эсийн цацраг идэвхжил нь хэрэглэснээс хойш 24 цагийн дотор дээд хэмжээнээс $\leq 2.8\%$ болж буурсан байна.

Хувирал: Фавипиравир нь цитохромын Р-450 (CYP) тусламжтай хувиралд орохгүй, ихэнхдээ альдегидоксидаза (АО) -аар хувиралд орох ба хэсэгчлэн ксантиноксидаз (ХО) -аар гидроксилжих хэлбэрт шилждэг. Хүний элэгний микросомд хийсэн судалгаагаар гидроксилат үүсэлт 3.98 - 47.6 пмоль / мг уураг / мин хооронд ба хувь хүмүүсийн хооронд харилцан адилгүй хэлбэлзэл хамгийн ихдээ 12 дахин их байв. Глюкуронатконъюгат нь хүний сийвэн, шээсэнд гидроксилжсан хэлбэрээс бусад метаболит болох нь ажиглагдсан.

Ялгарал: Фавипиравир голчлон гидроксилжсэн хэлбэрээр шээсээр ялгарах ба багахан хэмжээгээр хувираагүй эм тодорхойлогдсон. Насанд хүрсэн эрүүл 6 хүнд 7 хоногт олон удаагийн тунд хийсэн судалгаанд сүүлд хэрэглэснээс хойш 48 цагийн дотор хувираагүй эм болон гидроксилжсэн хэлбэрийн шээсэн дэх хуримтлалын харьцаа 0.8% ба 53.1% тус тус байв. Эхний өдөр 200 мг + 400 мг, цааш өдөрт нэг удаа 400 мг тунгаар 2-6 дах өдөр өдөрт 2 удаа 400 мг тунгаар уулгасан.

3.2. Фармакологийн судалгаа

М.Кисо⁴ нар анх фавипиравир эмийг хулгана дээр туршиж улирлын томуугийн H5N1 вирусийн шалтгаант халдвараас хамгаалах үйлдэлтэй болохыг судалсан бол К. Слийман⁵ нар эмэнд тэсвэртэй томуугийн хүрээний H1N1 вирусийн эсрэг үзүүлэх фавипиравир эмийн идэвхийг судалсан байна. Гэсэн хэдий ч Япон улсын эмийн зохицуулалтын агентлаг тус эмийг томуугийн эмчилгээнд хэрэглэх зөвшөөрлийг олгоогүй. 2019 онд SARS-CoV-2 вирусийн халдвар анхлан бүртгэгдсэнээс өдийг хүртэл эмийн эмчилгээний эрэл хайгуул дэлхий дахинаа эрчимтэй үргэлжилж байгаа бөгөөд хуучин судлагдаж байсан вирусийн эсрэг эмүүд ялангуяа PHX вируст нөлөөлөх өргөн хүрээний вирусийн эсрэг үйлдэлтэй эмүүдийг SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг

инвирто орчны судалгаанд үндэслэж эргэн судалж байна. Фавипиравир эм нь интитро орчинд ветакоронавирус аймгийн SARS-CoV болон MERS вирусийн эсрэг үр дүнтэй бөгөөд SARS-CoV-2 вирусийн хувьд ин-витро идэвхтэй байв.

1. *In vitro*-д вирусийн эсрэг идэвх

Фавипиравир нь А ба В хэлбэрийн томуугийн вирусийн лабораторийн омгийн эсрэг вирусийн эсрэг үйлчилгээтэй бөгөөд EC50 нь 0.0140.55 мкг / мл байна. Адамантан (амантадин ба римантадин), оселтамивир эсвэл занамивир тэсвэртэй омог бүхий улирлын А ба В хэлбэрийн томуугийнвирусийн эсрэг EC50 нь 0.030.94 ба 0.090.83 мкг / мл байна. Гахайн А, шувууны А зэрэг өндөр эмгэг төрүүлэгч омогт (H5N1, H7N9 орно) А хэлбэрийн томуугийнвирусийн (адамантан, оселтамивир эсвэл занамивирт тэсвэртэй омгийг оруулаад) эсрэг EC50 нь 0.063.53 мкг / мл байна. Адамантан, оселтамивир, занамивирт тэсвэртэй А ба В хэлбэрийн томуугийнвирусийн эсрэг EC50 нь 0.090.47 мкг / мл байсан ба зөрмөлтэвсэржилт ажиглагдаагүй.

2. *Амьтны загварт үзүүлсэн эмчилгээний нөлөө*

Томуугийн А (H7N9), А (H1N1) pdm09 ба А (H3N2) вирусийг хулганад тарьсан халдварын загварт уушгины эдэд вирусийнтитр буурах нь фавипиравирог 60 мг/кг/өдөр тунгаар 5 хоногийн турш уулгахад ажиглагдсан. Томуугийн А (H3N2) эсвэл А (H5N1) вирусийг хулганад тарьсан халдварын загварт эмчилгээний үр нөлөөг 5 хоногийн турш 30 мг / кг тунгаар фавипиравирог уулгаж үнэлсэн. Томуугийн А (H3N2) вирусээр SCID хулганы халдварын загварт өдөрт 30 мг / кг тунгаар фавипиравирог 14 хоногийн турш уулган эмчилгээний үр дүнг ажиглагдав.

3. *Үйлдлийн механизм*

Фавипиравир нь эсэд рибосилтрифосфатын хэлбэрт (фавипиравирогын RTP) шилжиж хувиралд орох ба томуугийн вирус сийн репликацид оролцдог РНХполимеразыгфавипиравир RTP дарангуйлдаг гэж үздэг. Хүний ДНХполимеразын α , β , γ эсрэг үйл ажиллагааны хувьд фавипиравир RTP (1000 мкмоль/л) α -г дарангуйлах нөлөө үзүүлээгүй ба β -г 9.1-13.5%, γ -г 11.7-41.2% дарангуйлах нөлөө үзүүлсэн. Хүний РНХполимераза II дээрх фавипиравирогын RTP-ийн дарангуйлагч концентраци (IC50) 905 мкмоль / л байв.

4. *Тэсвэржилт*

Фавипиравиртай 30 дамжуулалтын дараа А хэлбэрийн томуугийнвирүсийнфавипиравирт мэдрэмтгий байдлын өөрчлөлт ажиглагдаагүй бөгөөд тэсвэртэй вирус сонгогдоогүй. Дэлхийн III үе шатны клиник судалгаанд фавипиравирт тэсвэртэй томуугийнвирусийн талаар мэдээлэл олдоогүй.

3.3. Хор судлал, хорон чанарын судалгаа

Фавирпиравир эмийн хорон чанарын судалгааг амьтын түвшинд нэг удаагийн ба давталт тунгийн хорон чанарын, генетикийн болон нөхөн үржихүйн, өсөлт бойжилтод нөлөөлөх хорон чанарын судалгааг хийсэн бол хүн дээр хийсэн судалгаа одоогоор байхгүй байна. Хулганад уух болон судсанд тарих байдлаар нэг удаагийн тунгийн хорон чанарын судалгааг хийхэд >2000 mg/kg үхлийн тунд тооцогдсон бол харханд уулгаж хэрэглэхэд >2000 mg/kg, нохой болон сармагчинд >1000 mg/kg тунд үхлийн тунд тооцогдож байв. Тун хэтэрсэн тохиолдолд илрэх шинж тэмдгүүд нь биеийн жин буурах, бөөлжих, хөдлөх мэдрэлийн идэвх буурах зэрэг байв. Давталт тунгийн хорон чанарын судалгааг нохой, харх, сармагчинд уулгаж судлахад улаан эсийн тоо цөөрөх гэх мэт цус төлжүүлэх эдэд нөлөөлөх гаж нөлөө, АСАТ, АЛАТ, нийт билирубин зэрэгт нөлөөлж элэгний үйл ажиллагааг ихэсгэх, элэгний эсийн цэврүүжилт ихсэх, болон түрүү булчирхайнд өөрчлөлт ажиглагдсан. Мөн фавипиравир нь тератоген нөлөөтэй тул жирэмсэн байж магадгүй болон батлагдсан тохиолдолд хэрэглэхгүй байх шаардлагатай^{6,7}.

4. СУДАЛГААНЫ АРГА, АРГАЧЛАЛ

4.1. Судалгааны загвар

Судалгааг II/III үеийн эмнэлзүйн судалгааны загварыг үндэслэж олон төвт, **дан нууцлалтай**, санамсаргүй хувиарлалттай (1:1), туршилт болон хяналтын 2 бүлэгтэй эмнэлзүйн зэрэгцсэн загварыг ашиглав. “КОВИД-19 өвчин” батлагдаж, уушгины хатгааны шинж тэмдэг илэрсэн ханиах, цэр гарах, >38°C, SpO₂>94%, АТ<24, дүрс оношилгооны шинжилгээнд үрэвслийн нэвчдэс уушгины талбай <50% хамарсан хүмүүст фавипиравир эмийг туршилтын бүлэгт, ремдесивир эмийг харьцуулах бүлэгт эмнэлзүйн удирдамжид заасан тунгаар хэрэглэж, харьцуулан судалсан. Судалгааны анхдагч үр дүнг ПГУ-ийн шинжилгээ сөрөг гарсан тохиолдол, амин үзүүлэлт сайжирсан байдал болон судалгааны явцад илэрсэн гаж нөлөөгөөр үнэлэв. Хоёрдогч үр дүнг КОВИД-19 өвчин оношлогдож эмнэлэгт хэвтүүлэн эмчлэхтэй холбоотой эмчилгээ, оношилгооны өртөг зардлыг тооцож үнэлэв. Эмчлүүлэгч судалгаанд хамрагдахыг зөвшөөрсөн тохиолдолд эмнэлгийн ор хоногийг оролцуулан эмчилгээ эхлэхээс хяналт дуусах хүртэл 28 хоног байв.

4.2. Судалгааны хамрах хүрээ, нэгж:

Судалгааг Халдварт өвчин судлалын үндэсний төв, Улсын гуравдугаар төв эмнэлэг болон АШУҮИС-ийн харьяа Монгол-Япон эмнэлгийг түшиглэн гүйцэтгэсэн.

Судалгаанд хамруулах шалгуур:

- 18-80 настай байх
- Судалгаанд сайн дураар оролцохыг зөвшөөрсөн байх
- ПГУ-ийн шинжилгээгээр SARS-CoV-2 батлагдсан байх
- Шинж тэмдэг эхэлсэн өдрөөс хойш 6 хоног дотор байгаа
- Хүндэвтэр тохиолдол: Хатгааны шинж тэмдэг илэрсэн ханиах, цэр гарах, $>38^{\circ}\text{C}$, $\text{SpO}_2 > 94\%$, $\text{AT} < 24$, дүрс оношилгооны шинжилгээнд үрэвслийн нэвчдэс уушгины талбай $< 50\%$ хамарсан байх
- БЖИ 17-30 хооронд байх
- Жирэмсэн биш /боломжтой бол hCG түргэвчилсэн тестээр шалгана/ байх
- Артерийн даралт ихдэлтийн I-III зэрэг боловч зүрхний зүүн ховдол томроогүй байх
- Элэгний хатуурал Child Pugh A, B үнэлгээтэй байх
- Архаг өвчтэй боловч ээнэгшлийн үедээ байх

Судалгаанаас хасах шалгуур:

- ASAT/ALAT хэвийн түвшнээс 5 дахин ихэссэн
- Элэгний хатуурал Child Pugh C зэрэг
- ХДХВ эерэг тохиолдол
- Жирэмсэн
- Амьдрах магадлал < 48 цаг
- Фавипиравир эсвэл түүний туслах бодист харшилтай
- Чихрийн шижин
- Артерийн даралт ихдэлтийн III зэрэг, зүрхний зүүн ховдол томорсон
- Сэтгэцийн эмгэгүүд
- Бүх төрлийн хорт хавдартай
- Эрхтэн шилжүүлэн суулгасан бөгөөд дархлал дарангуйлах эмийн эмчилгээ хавсарч байгаа тохиолдол
- Цусны хавдартай

Судалгааг орхих

- Эмчлүүлэгч нас барах
- Тодорхойлох боломжгүй гаж нөлөө гэнэт илрэх
- Эмчлүүлэгч судалгаанаас татгалзах, гарах
- Бусад шалтгааны улмаас биеийн байдал эрс муудах

Судалгаанд хэрэглэх вирусийн эсрэг эмийг хэрэглэх зарчим

Туршилтын бүлэг	Хяналтын бүлэг
Фавипиравир 200 мг (1600 мг*2 удаа * хоног, 600 мг * 9 өдөр)	Ремдесивир 100 мг (200мг*1 удаа*1 хоног, 100 мг *1 * 4 хоног)

КОВИД-19 өвчний эмчилгээ, оношилгооны түр журамд зааснаас өөр бүлгийн эмийн эмчилгээ хийхгүй байх, ялангуяа элэг хамгаалах үйлдэлтэй эм хэрэглэхгүй байх шаардлагатай байсан.

4.3. Мэдээлэл цуглуулсан арга

Тусгайлан боловсруулсан судалгааны картын дагуу судлаач (эмч) мэдээллийг цуглуулсан.

Үүнд: Хүн ам зүйн ерөнхий үзүүлэлт /нас, хүйс, өндөр, жин, боловсрол, мэргэжил, ажил эрхлэлт/

Бодит үзлэгийн буюу эмнэлзүйн үр дүн / архаг суурь өвчин, вирусийн эсрэг эмийн хэрэглээ, одоо илэрч буй зовуурь, биеийн халуун, хүчилтөрөгчийн хэрэгцээ

Шинжилгээний үр дүн: ЦЕШ, ШЕШ, элэг,бөөрний үйл ажиллагаа, үрэвслийн маркер(үзүүлэлт), цээжний зураг /КТГ/, вирусийн клиренсийн шинжилгээ, ЗЦБ

Ор хоног

Хийгдсэн бусад эмчилгээний дэлгэрэнгүй мэдээлэл

Эмнэлгээс гарснаас хойш 14 дэх хоногийн биеийн байдлын үнэлгээний хуудас

4.4. Цээжний дүрс оношилгооны шинжилгээний арга

Коронавирустхалдвар (КОВИД-19) бүхий эмчлүүлэгчдийн цээжний рентген болон КТ-ийн зургийг тус бүр ашиглан уушгинд үүссэн эмгэг өөрчлөлтийг үнэлэв. Цээжний КТ шинжилгээг эмнэлэгт хэвтэх үед болонэмнэлгээс гарах үед тус бүр хийсэн. Мөн эмнэлэгт хэвтэх үе, эмчилгээний 5-7 дахь хоног болон эмнэлгээс гарснаас хойш 14 дэх хоногт эмчилгээний хяналтын цээжний рентгензураг авч уушгинд гарсан өөрчлөлтийг үнэллээ.

Цээжний рентген болон КТ шинжилгээний зурагт гарсан өөрчлөлтийг RALE (Radiographic Assessment of Lung Edema)онооны шалгуурыг ашиглан, уушгинд илэрсэн өөрчлөлтийн талбайгаас хамааран 0-4 оноогоор үнэлсэн. Уушгинд нэвчдэс үгүй бол =0; <25% = 1; 25-50% = 2; 50-75% = 3; >75% = 4 оноогоор тус тус үнэлж баруун болон зүүн уушгинд RALE оноог тус бүрд нь тооцон, нийлбэрээр нийт оноог тооцов.

4.5. ПГУ-ын шинжилгээний арга

Тус судалгаанд SARS-Cov-2 илрүүлэхэд ABI аппарат болон дагалдах уусмалыг ашиглаж, стандарт протоколын дагуу гүйцэтгэв. S,N,E генүүд бүгд Ct value > 40 тохиолдлыг сөрөг утга гэж тооцов.

4.6. Статистик боловсруулалт

Судалгааны мэдээллийг урьдчилан боловсруулсан судалгааны картыг ашиглан цуглуулж, судалгаанд оролцогчдын амин үзүүлэлт, өвчний эмнэлзүйн шинж тэмдэг, лаборатори ба багажийн шинжилгээний үзүүлэлтүүдийг MsExcel программд шивж оруулан, өгөгдлүүдийг кодлон эрэмбэлсэн. Статистик боловсруулалтыг IBM SPSS 26.0 программыг ашиглан хийж гүйцэтгэсэн. Тоон хувьсагчдын тархалтыг судалгааны бүлэг тус бүрд Когломиров-Смирновын тестээр үнэлж, p утга 0.05-аас их тохиолдолд тархалтыг хэвийн гэж тооцлоо. Тоон хувьсагчдын дескриптив статистикийг тархалт хэвийн тохиолдолд дундаж, стандарт хазайлтаар, хэвийн бус тохиолдолд медиан, интерквартилаар илэрхийлэв. Категори хувьсагчдыг тоо ба хувиар илэрхийлэв. Статистик анализ итгэх интервалыг 95.0%, статистик ач холбогдлын төвшин 5% байхаар тооцов. Туршилт судалгаанд оролцон эмчилгээний болон судалгааны протоколыг бүрэн дагаж туршилтыг бүрэн дуусгасан хүмүүсийн мэдээлэл дээр үр дүнг тооцсон.

Шинжилсэн хугацаануудад цээжний рентген болон КТ-ийн зураг дээрх хугацаанаас хамаарах өөрчлөлтийг шугаман, холимог загварын (linear mixed model analysis with random intercept) шинжилгээ ашиглан харьцуулсан.

4.7. Судалгааны ёс зүйн асуудал

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 мэдээллийг чанд нууцалсан ба судалгаанд оролцогчид ямар нэгэн таних тэмдэггүй байсан болно.

5. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮН

5.1. Судалгааны ерөнхий мэдээлэл, үр дүн

Судалгаанд КОВИД-19 онош батлагдсан, судалгаанд хамруулах шалгуур хангасан, сайн дурын үндсэн дээр судалгаанд оролцохыг зөвшөөрсөн ХӨСҮТ 51,

УГТЭ49, 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($p=0.29$) байв.

КОВИД-19 онош батлагдсан, судалгаанд сайн дурын үндсэн дээр оролцсон нийт хүмүүсийг вирусийн эсрэг эмийн эмчилгээг протоколын дагуу бүрэн дуусгасан байдлыг судлахад 146 (96%) нь эмчилгээг бүрэн дуусгасан бол 4 тохиолдолд эрчимт эмчилгээнд шилжсэн байснаас Фавипиравирын болон Ремдесивирын бүлэгт тус бүр 2 хүн эрчимт эмчилгээнд шилжсэн ($p=0.91$) тул судалгаанаас хассан. (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Судалгааны явцын ерөнхий үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Нийт		Фавипиравир		Ремдесивир		P утга
	N	%	N	%	N	%	
Эмнэлэг							0.535
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	150	100.0	71	47.3	79	52.7	
Хүйс							0.295
Эр	82	54.7	42	59.2	40	50.6	
Эм	68	45.3	29	40.8	39	49.4	
Өвчний явц							0.914
Эмчилгээ дууссан	146	97.3	69	97.2	77	97.5	
ЭЭТ шилжсэн	4	2.7	2	2.8	2	2.5	

Судалгааны хоёр бүлгийн хооронд эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн ор хоног ($p=0.99$) болон дундаж насны ($p=0.08$) хооронд ялгаагүй байна. Харин биеийн жингийн индекс хоёр бүлгийн хооронд ялгаатай ($p=0.05$) хүмүүс сонгогдсон байв. Биеийн ерөнхий байдал болон амин үзүүлэлтийг харьцуулж үзэхэд судалгааны 2 бүлэгт ижил хүмүүс сонгогдсон байна (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Судалгаанд оролцогчдын эмчилгээ эхлэхээс өмнөх ерөнхий болон амин үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Нийт (n=150)		Фавипиравир (n=71)		Ремдесивир (n=79)		P утга
	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95% CI	Mean±SD	95% CI	
Нийт ор хоног	10.5±1.8	10.2-10.8	10.4±2.0	9.9-10.8	10.6±1.7	10.2-10.9	0.99
Нас	43.5±14.9	41.1-45.9	41.4±15.1	37.8-45.0	45.4±14.5	42.2-48.7	0.0,
БЖИ	26.0±3.9	25.3-26.7	25.2±4.0	24.2-26.2	26.8±3.8	25.8-27.7	0.05*
Биеийн температур ^o C	36.5±0.6	36.4-36.6	36.4±0.5	36.3-36.6	36.6±0.7	36.4-36.8	0.58
Амьсгалын тоо	18.8±1.3	18.6-19.0	18.6±1.1	18.4-18.9	18.9±1.5	18.6-19.3	0.85
Зүрхний цохилт	81.1±12.0	79.2-83.1	79.4±10.5	76.9-81.9	82.7±13.1	79.8-85.6	0.33
SpO2 %	95.7±3.2	95.2-96.2	95.8±4.1	94.8-96.7	95.7±2.0	95.2-96.1	0.36
Систолын даралтмм.м.у.б	122.4±16.2	119.8-125.0	120.7±17.4	116.6-124.8	123.9±15.1	120.5-127.3	0.20

Диастолын даралтмм.м.у.б 78.8±10.8 77.0-80.5 78.2±12.1 75.3-81.1 79.3±9.5 77.1-81.4 0.48

Тайлбар: * - судалгааны бүлгүүдийн хооронд ялгаатай

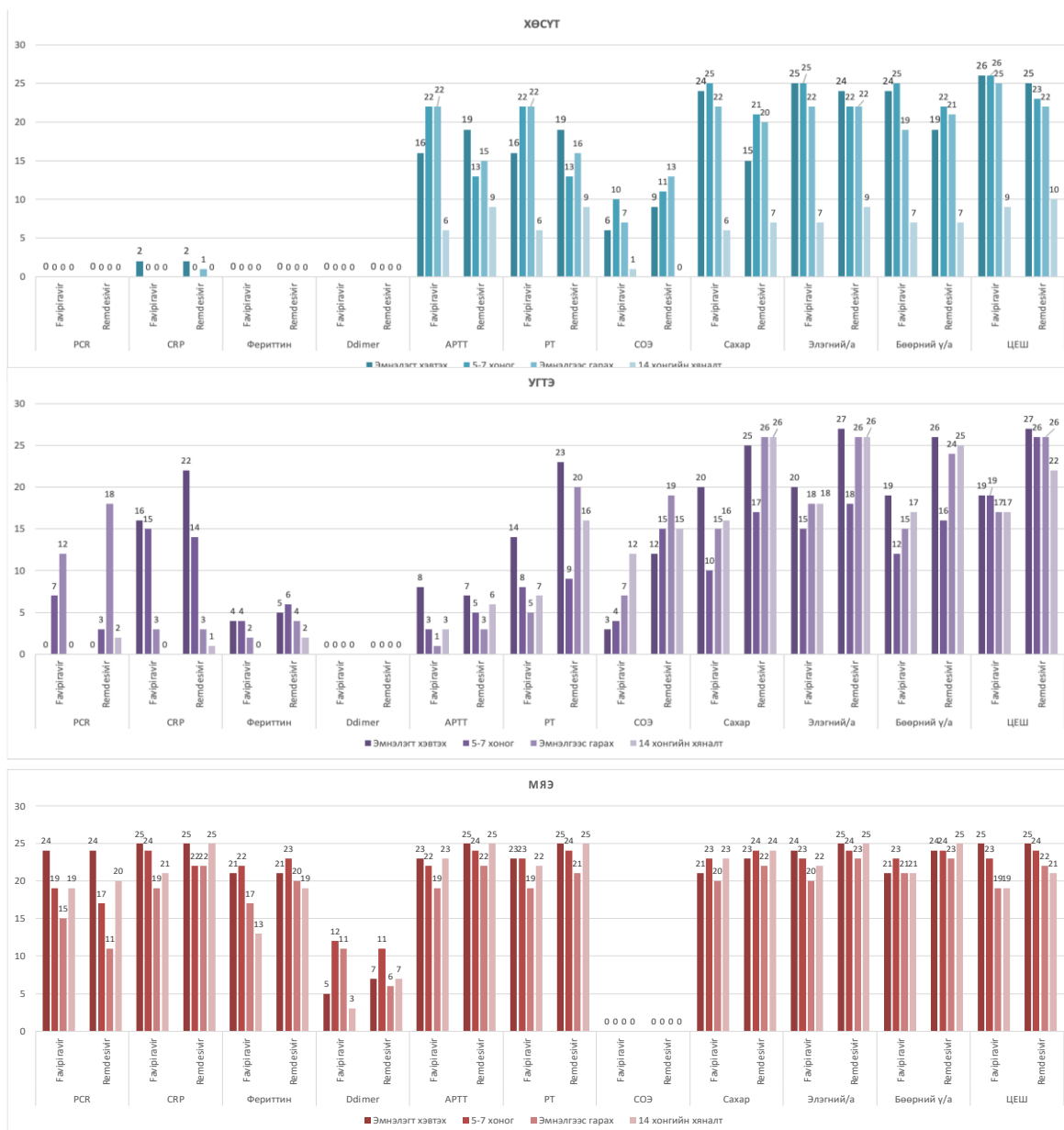
Судалгаанаас оролцогчдоос 1 эмчлүүлэгч (C13/r кодтой) сүрьеэ өвчин оношлогдосны улмаас ХӨСҮТ-рүү шилжсэн бол 3 эмчлүүлэгчэмнэлзүйн шинж тэмдэг даамжирч, хүчилтөрөгчийн хэрэгцээ нэмэгдэх, нэмэлт эмчилгээ шаардлагатай болсон тул эрчимт эмчилгээний тасагт шилжсэн тул судалгаанаас хасагдсан байна. Судалгаанаас хасагдсан эмчлүүлэгчдийнэмнэлзүйн болон лабораторийн шинжилгээний зарим үзүүлэлтийг хүснэгт 3-д үзүүлэв.

Хүснэгт 3. Судалгаанаас хасагдсан оролцогчдын амин үзүүлэлт ба зарим шинжилгээний үзүүлэлт

Үзүүлэлт	C13/r	C21/f	C28/r		G43/f		
	Хэвтэх үе	Хэвтэх үе	5-7 хоног	Хэвтэх үе	5-7 хоног	Хэвтэх үе	
Температур (°C)	39	36.2	36.5	36.4	36.2	36.6	36.2
Амьсгалын тоо (м ⁻¹)	22	19	24	22	20	19	21
Пульс (м ⁻¹)	83	79	90	76	78	94	71
Сатураци (%)	95	90	89	92	94	96	91
АД систол (mmHg)	120	120	135	130	120	136	112
АД диастол (mmHg)	80	75	93	80	80	86	66
АСАТ (U/L)	48.6	52.2	17.2	33.8	41.3	31.5	39.6
АЛАТ (U/L)	49.4	61.5	19.2	26.3	22.3	54.8	64.3
Нийт уураг (g/L)	76.9	64.2	57.1	69.4	57.7	71.2	52.8
Альбумин (g/L)	34.6	34.9	29.9	35	26.9	48.4	31.1
Сахар (mmol/L)	6.3	7.6	5.2	7.7	-	5.9	7.5
Креатинин (µmol/L)	47.4	76.8	59	46.2	68.4	96.7	75.1
CRP (mg/L)	60.8	35.6	166	55.8	21.4	35.2	67.6
Ферритин (µg/L)	-	-	426.3	-	467.3	779.5	1310.3
APPT (sec)	-	-	-	-	24.8	32.2	35.2
PT (sec)	10.2	-	13.9	10.4	11.9	11.4	11.2
WBC (10 ⁹ /L)	31.2	4.0	16.2	5.6	12.6	9.2	11.3
RBC (10 ¹² /L)	4.3	4.8	4.6	5.7	4.5	5.2	4.5
PLT (10 ⁹ /L)	397	166	162	253	367	190	287
NEUT (%)	-	-	-	-	-	69.5	88.3
LYM (%)	-	-	-	-	-	15.9	6.6

Судалгааны протокол гүйцэтгэлийг эмнэлэг тус бүрээр үнэлж үзэхэд ХӨСҮТ болон УГТЭнь ПГУ шинжилгээ болон д-димер, с-урвалж уураг зэрэг эмнэлзүй, эмчилгээний үр дүнг үнэлэх гол шинжилгээнүүдийг хийгээгүй буюу цөөн тохиолдолд

тодорхойлсонболэлэг, бөөрний үйл ажиллагааг үнэлэх биохимийн шинжилгээний үзүүлэлтүүд болон цусны ерөнхий шинжилгээг судалгаанд оролцогчдын дийлэнх тохиолдолдхийсэн байлаа (Зураг 1а,б). Харин АШУҮИС-ийн МЯЭ-ийн хувьдд-димерыг харьцангуй цөөн хүнд, бусад шинжилгээний үзүүлэлтүүдийгнийт судалгаанд оролцогчдын дийлэнх тохиолдолд ньшинжилсэн байлаа (Зураг 1в).Үүнээс үзэхэд шинжилгээнд хамруулсан хүний тоо судалгааны төвүүдэд харилцан адилгүй байгаа нь судалгааны анхдагч үр дүнг тооцох зарим үзүүлэлтэд нөлөөлж байна.



Зураг 1. Судалгааны хяналтын хугацаанд эмнэлгүүдэд оношийн ач холбогдол бүхий зарим шинжилгээнд хамрагдсан эмчлүүлэгчийн тоо; А. ХӨСҮТ эмнэлэг, Б. УГТЭ, В. МЯЭ.

5.2. Вирусийн эсрэг эмийн эмчилгээний анхдагч үр дүн

Эмийн эмчилгээний анхдагч үр дүнг ПГУ-ын шинжилгээ, цээжний зураг, үрэвслийн маркер болон амин үзүүлэлтэд гарсан өөрчлөлтийг тооцожүнэлэв.

5.2.1. ПГУ-ын шинжилгээ

Судалгааны төвүүдээс зөвхөн МЯЭ-с судалгаанд оролцсон хүмүүсийн ПГУ-ын шинжилгээг протоколын дагуу эмнэлэгт хэвтэх үе, эмчилгээний 5-7 дахь хоног, эмнэлгээс гарах үе болон 14 дэх хоногийн давтан хяналтын хугацаанд хийсэн байсан тул ПГУ-ийн шинжилгээний үр дүнг тус эмнэлгийн үр дүнгээр тооцлоо.

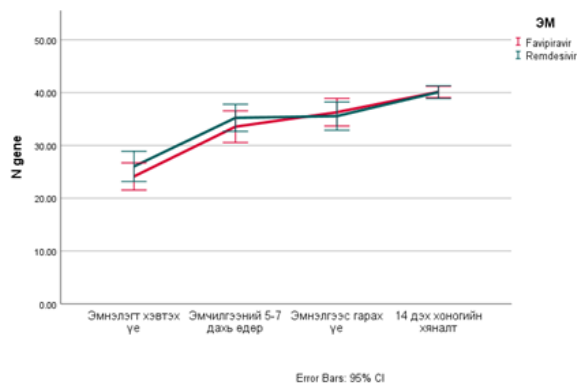
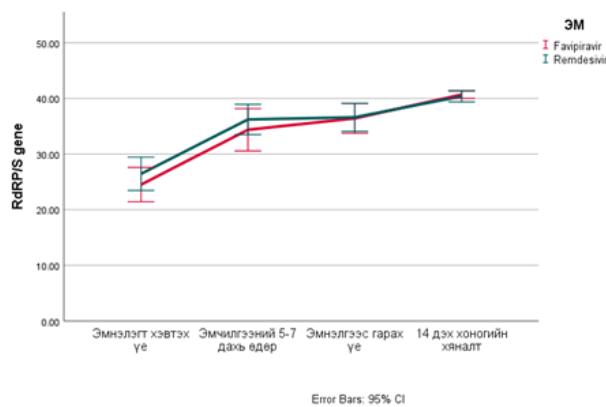
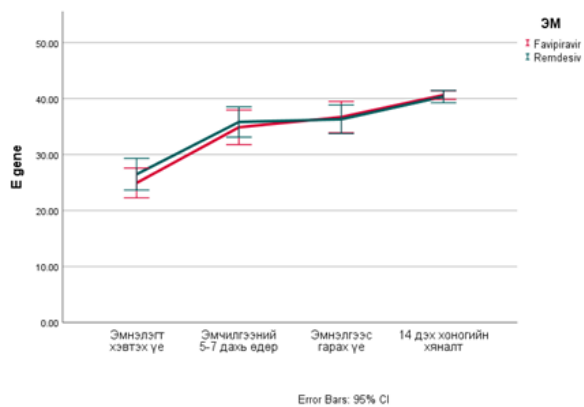
Фавипиравир бүлгийн хүмүүсийн ПГУ-ын шинжилгээнд эмчилгээ эхлэхээс өмнө SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E генийннуклейн хүчлийн өвөрмөц дараалал нь 24.9 ± 6.3 ; 24.5 ± 7.3 ; 24.1 ± 6.1 дэх циклд (ct value) тус тусилэрч, онош батлагдсан байв. Харин ремдесивирын бүлгийн хүмүүст SARS-CoV-2 вирусийн S, N, E генийннуклейн хүчлийн өвөрмөц дараалал нь 26.5 ± 6.7 ; 26.5 ± 7.1 ; 26.0 ± 6.8 дэх циклд илэрч, онош батлагдсан байсан бөгөөд судалгааны 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдолтой ялгаагүй байлаа (Хүснэгт 3, зураг 2).

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 байгаань вирусийн элиминаци болсныг 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 4, Зураг 2).

Хүснэгт 4. ПГУ-ын шинжилгээнд SARS-Cov-2 вирусийн S, N, E генийн Ct утга

Хяналтын хугацаа	Бүлэг	E ген				RdRP/S ген				N ген			P утга
		N	Mean	SD	p	N	Mean	SD	p	N	Mean	SD	
Эмчилгээний өмнө	Favipiravir	24	24.9	6.3	0.414	24	24.5	7.3	0.356	24	24.1	6.1	0.314
3-5 дахь хоног	Remdesivir	24	26.5	6.7		24	26.5	7.1		24	26.0	6.8	
Эмнэлгээс гарах	Favipiravir	26	34.9	7.7	0.649	26	34.4	9.4	0.443	26	33.6	7.4	0.401
14 хоногийн хяналт	Remdesivir	20	35.8	5.8		20	36.2	5.8		20	35.2	5.5	
	Favipiravir	27	36.7	7.1	0.835	27	36.4	6.8	0.915	27	36.3	6.6	0.693
	Remdesivir	29	36.3	6.7		29	36.6	6.6		29	35.6	7.0	
	Favipiravir	19	40.6	1.6	0.663	19	40.7	1.4	0.627	19	40.1	2.2	0.95
	Remdesivir	22	40.3	2.5		22	40.4	2.3		22	40.1	2.8	



Ct = cycle threshold = 40/-сөрөг
ABI7500

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

5.2.2. Цээжний дүрс оношилгооны шинжилгээ

Судалгааны төвүүдээс зөвхөн МЯЭ-т судалгаанд оролцсон КОВИД-19 оноштой 47 эмчлүүлэгчд цээжний рентген шинжилгээг эмнэлэгт хэвтэх үед, 5-7 дахь хоногт болон эмнэлгээс гарснаас хойш 14 дэх хоногийн хяналтын хугацаанд хийт 3 удаагийн давтамжтай хийж, уушгинд гарсан эмгэг өөрчлөлтийг хянасан байлаа. Эмнэлэгт хэвтэх үед рентген шинжилгээгээр уушгины хүнд эмгэгийг илтгэх өөрчлөлттэй гарсан хүмүүст КТ-ийн шинжилгээг хийж, оношийг баталгаажуулсан ба эмнэлгээс гарах үед КТ-ийн шинжилгээг давтан хийжхянасан(Хүснэгт 4,5; зураг 3).Цээжний рентген зурагт фавипиравир баремдесивирын бүлэгт эмнэлэгт хэвтэх үе ба эмчилгээний 5-7 дахь хоногт RALE-ноноогоор статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илэрсэнгүй, харинэмнэлэгт хэвтэх үеийг эмнэлгээс гарсны дараах 14 хоногийн шинжилгээний үр дүнтэй харьцуулахад мэдэгдэхүйц сайжирсан (фавипиравир 2.25 ± 0.51 ба 1.50 ± 0.48 , $p < 0.05$; ремдесивир 2.21 ± 0.39 ба 1.50 ± 0.37 , $p < 0.05$) (Зураг 1A) байлаа(Хүснэгт 5, Зураг 3а).

Хүснэгт 5. Цээжний рентген шинжилгээ

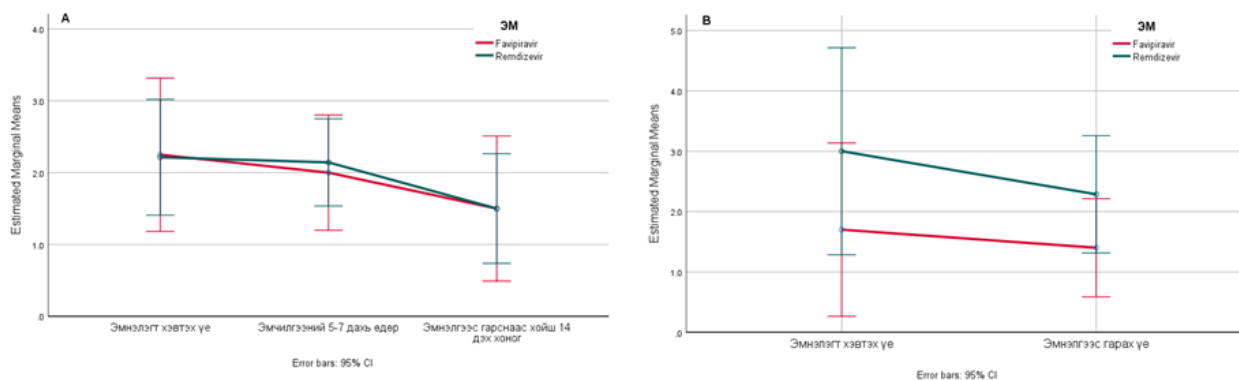
Судалгааны бүлэг	Шинжилгээний хугацаа	N	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval		P утга
					Lower	Upper	
Фавипиравир	Хэвтэх үед	22	2.25	0.51	1.18	3.32	<0.05*
	5-7 дахь хоног	12	2.00	0.39	1.20	2.80	
	14 дэх хоногийн хяналт	8	1.50	0.48	0.49	2.51	
Ремдесивир	Хэвтэх үед	23	2.21	0.39	1.41	3.02	<0.05*
	5-7 дахь хоног	22	2.14	0.29	1.54	2.75	
	14 дэх хоногийн хяналт	14	1.50	0.37	0.74	2.26	

Тайлбар: * - Эмнэлэгт хэвтэх ба эмнэлгээс гарснаас хойш 14 дэх хоногийн хяналтын хугацааны хоорондын ялгаа
Цээжний КТ-ийн шинжилгээнд фавипиравирын бүлэгт эмнэлэгт хэвтэх үед RALE-н нийт оноо 1.7 ± 0.7 байсан бол ремдесивирын бүлэгт RALE нийт оноо 3.0 ± 0.8 байсан нь уг бүлэгт уушгинд өөрчлөлт их ($p=0.025$) хүмүүсийг сонгосон байгааг харуулж байна. Харин судалгааны 2 бүлэгт аль алинд нь эмнэлэгт хэвтэх болон эмнэлгээс гарах үеийн КТ-ийн шинжилгээний RALE⁸ нийт оноо бага зэрэг багассан боловч статистик ач холбогдолтой ялгаа ажиглагдаагүй болно (Хүснэгт 6, Зураг 3в).

Хүснэгт 6. Цээжний компьютер томоргафын шинжилгээ.

Судалгааны бүлэг	Шинжилгээний хугацаа	N	Mean	Std. Error	95% Итгэх интервал		P утга
					Дээд	Доод	
Фавипиравир	Хэвтэх үед	16	1.7	0.7	0.3	3.1	0.025*
	Гарах үед	10	1.4	0.4	0.6	2.2	
Ремдесивир	Хэвтэх үед	20	3.0	0.8	1.3	4.7	
	Гарах үед	7	2.3	0.5	1.3	3.3	

Тайлбар: * - Фавипиравир ба Ремдесивир бүлгийн хоорондын ялгаа



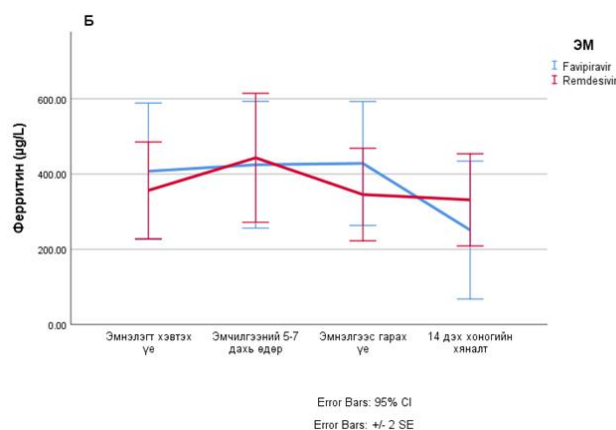
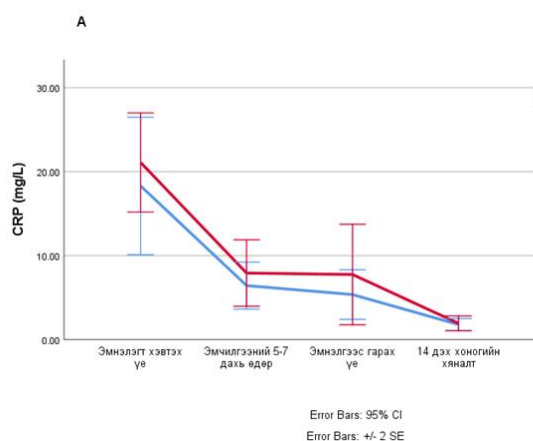
Зураг3. Change in total chest X-ray (A) and CT (B) score over time. SEM, standard error of mean.

5.2.3. Лабораторийн шинжилгээ

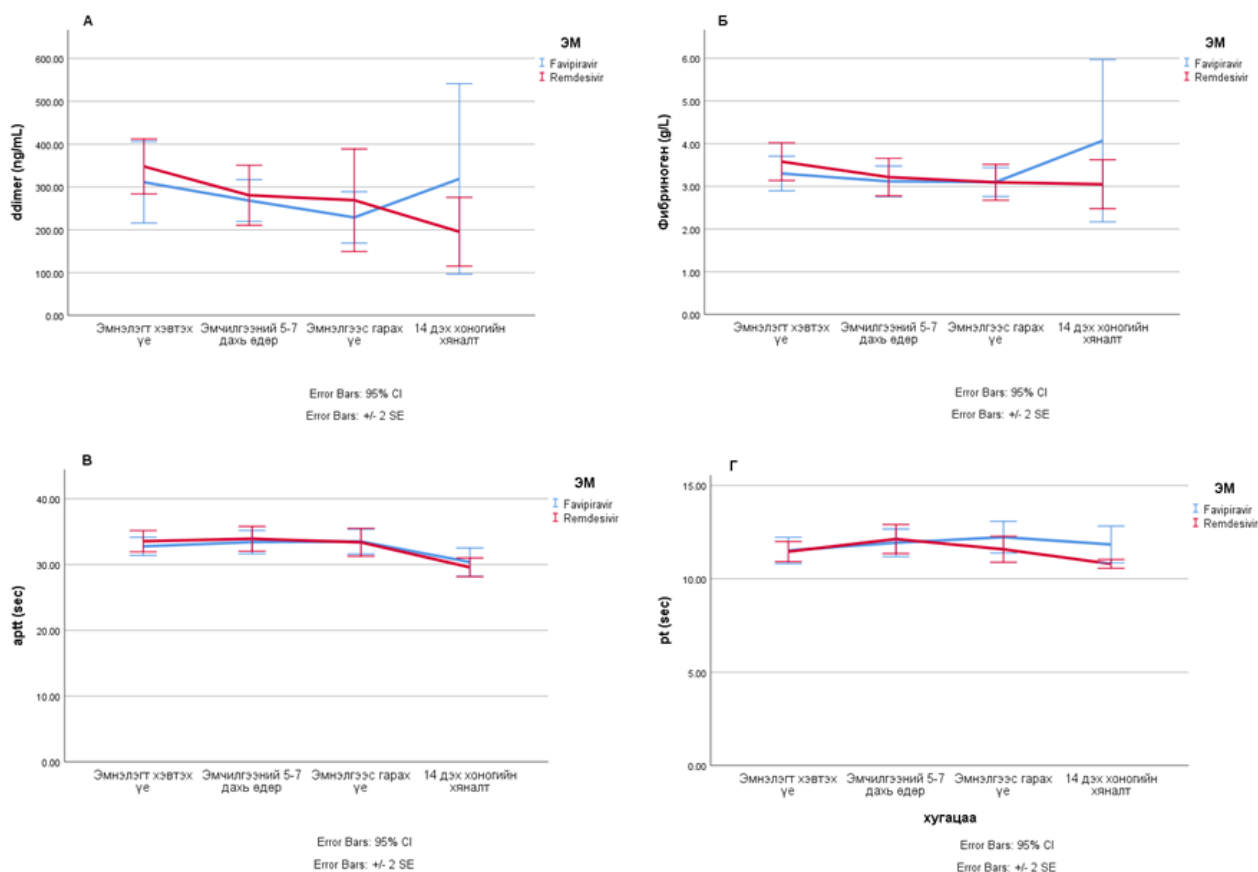
Эмчилгээний үр нөлөөг үнэлэх зорилгоор цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ, ферритин, Д димер, с-реактив уургийн хэмжээг тодорхойлов (Хүснэгт 6). Үрэвслийн явцыг с-реактив уургийг үндэслэн үнэлэхэд хяналтын болон туршилтын эмийн бүлэгт ялгаатай эмлүүлэгчид ($p=0.000$) сонгогдсон хэдийч эмчилгээний төгсгөлд стандарт 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 7, Зураг 4,5).

Хүснэгт 7. 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	



Зураг 4. Үрэвслийн зарим маркерийн эмчилгээний хугацааны туршид гарсан динамик өөрчлөлт. А- С урвалж уураг; Б- Ферритин.



Зураг 5. Цус бүлэгнэлтийн зарим үзүүлэлтийн эмчилгээний хугацаан дах динамик. А- Д димер, Б-Фибриноген; В- Идэвхжүүлсэн тромбопластины хугацаа (АРТТ); Г- Тромбопластины хугацаа (РТ).

5.2.4.Цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ

Хяналтын болон туршилтын бүлгийн цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээн дэх ялтас эсийн тоо($p=0.05$) эмнэлэгт хэвтэх үед ялгаатай байсан боловч эмчилгээний төгсгөлд хэвийн лавлах хэмжээнд олширсон ($p=0.000$) байна. Харин улаан эс хамааралт параметруудад ямар нэгэн өөрчлөлтгүй байв.Нейтрофиль эсийн эзлэх хувь ($p=0.03$) 2 бүлэгт ялгаатай байсан боловч эмчилгээний хугацаанд хэвийн хэмжээнээс өөрчлөгдсөн байдал ажиглагдсангүй. Моноцит эсийн тоо эмнэлэгт хэвтэх үед хоёрбүлэгт ихэссэн хэдий ч 14 дэх хоногийн хяналтад статистик ач холбогдол бүхий буурсан ($p=0.000$) (Хүснэгт 8) байна.

Хүснэгт 8. Судалгаанд оролцогчдын цусны ерөнхий шинжилгээний үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Эмийн бүлэг	Эмнэлэгт хэвтэх		Эмчилгээний 5-7 дахь хоног		Эмнэлгээс гарах		14 дэх хоногийн хяналт		p**
		N	Mean±SD	N	Mean±SD	N	Mean±SD	N	Mean±SD	
		Улаан эс [10 ⁶ /ul]	Favipiravir	70	4.9±0.5	68	4.8±0.5	61	4.8±0.4	
	Remdesivir	78	4.8±0.5	74	4.9±1.1	69	4.8±0.5	53	4.8±0.5	
Гемоглобин [г/дл]	Favipiravir	54	14.5±1.4	62	14.4±1.5	46	14.5±1.4	29	14.5±1.5	0.604
	Remdesivir	54	14.4±1.3	58	14.1±1.3	47	14.4±1.3	34	14.1±1.6	
Гематокрит [%]	Favipiravir	54	41.6±3.9	62	41.4±4.0	46	41.8±3.6	27	42.2±3.6	0.651
	Remdesivir	50	42.5±8.0	58	41.1±3.2	43	41.7±3.4	29	40.9±3.7	
MCV [fl]	Favipiravir	54	85.6±3.0	62	85.7±3.2	45	85.4±3.3	26	85±3.7	0.464
	Remdesivir	50	86.5±4.4	58	85.7±5.1	43	86.3±4.3	30	85.1±4.4	
MCH [пг]	Favipiravir	54	29.8±1.3	62	29.8±1.2	45	29.6±1.4	26	29.2±2	0.007
	Remdesivir	50	29.7±1.9	57	29.6±1.8	43	30±1.5	29	28.6±2.3	
MCHC [г/дл]	Favipiravir	53	34.7±0.9	62	34.7±1.0	45	34.8±0.9	26	34.3±1.4	0.000
	Remdesivir	50	34.6±0.8	57	34.6±0.8	42	34.9±1.2	29	33.8±1.9	
RDW [%]	Favipiravir	48	12.5±0.7	56	12.5±0.7	39	12.5±0.8	21	12.8±0.7	0.319
	Remdesivir	47	12.7±0.7*	53	12.8±1.3*	36	12.8±0.8*	21	13±1.2*	
Цагаан эс [10 ³ /ul]	Favipiravir	70	5.8±2.1	68	7.1±3.3	61	6.9±2.5	45	6.6±2.3	0.000
	Remdesivir	77	5.7±1.9	73	7.2±2.9	70	7.7±2.6	53	6.4±2.0	
Нейтрофиль [%]	Favipiravir	52	54.4±16.5	58	52.3±11.1	45	54.4±9.4	24	55.7±10.5	0.667
	Remdesivir	49	58.6±10.4*	51	57.6±11.8*	42	59±12.8*	22	57.5±9.5*	
Лимфоцит [%]	Favipiravir	53	32.8±13.6	60	34.4±8.9	45	32.7±8.3	21	30.3±12.9	0.411
	Remdesivir	49	29.2±9.2*	52	32.1±10.7*	42	30.2±11.4*	20	31.9±9.3*	
Моноцит[%]	Favipiravir	48	9.2±4.2	53	8.6±2.8	40	8±1.9	22	7.3±2.9	0.000
	Remdesivir	47	10.1±3.4	49	8.2±2.2	37	8.4±2.1	22	7.2±2.3	
Эозинофиль [%]	Favipiravir	49	2.4±3.3	54	3.1±3.1	40	3.7±3.2	22	2.7±2.8	0.120
	Remdesivir	47	1.5±2.0*	48	1.8±1.6*	36	2.2±1.9*	20	2.6±2.2*	
Базофиль [%]	Favipiravir	48	0.4±0.3	53	0.4±0.2	39	0.5±0.3	23	0.5±0.3	0.056
	Remdesivir	47	0.3±0.3*	49	0.3±0.2*	36	0.4±0.3*	19	0.4±0.2*	
Ялтас [ul]	Favipiravir	69	247.3±51.6	68	278.6±67.1	60	293.4±58	44	280.2±60.7	0.000
	Remdesivir	78	235.3±71.8	73	275.5±84	69	296.6±72.9	53	286.7±58.3	
MPV [fl]	Favipiravir	48	10±0.8	59	10±0.7	42	10±0.7	22	9.9±1.0	0.279
	Remdesivir	48	9.8±0.6	54	10±0.7	38	9.9±0.7	20	9.5±0.8	
PDW [fl]	Favipiravir	50	11±1.4	58	11.2±1.5	40	11±1.4	22	11.2±1.7	0.351
	Remdesivir	49	10.8±1.2	54	11.2±1.4	38	11±1.5	20	10.2±1.5	
PCT [%]	Favipiravir	50	0.2±0.04	57	0.2±0.05	45	0.2±0.06	21	0.2±0.07	0.000
	Remdesivir	50	0.2±0.06	54	0.2±0.07	41	0.2±0.06	21	0.2±0.06	

Тайлбар: * - 2 эмийн бүлгийн хооронд p<0.05 ялгаатай үзүүлэлтүүд; ** - Шинжилсэн хугацааны хоорондох ялгаатай байдлыг харуулав.

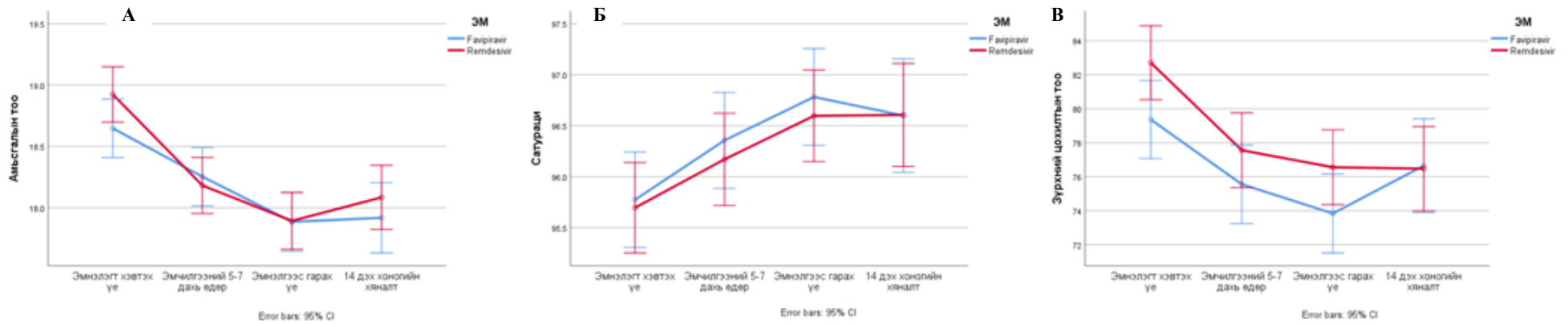
5.2.4. Амин үзүүлэлтийн динамик

Анхдагч үр дүнгийн хүрээнд эмчилгээний хугацаан дахь амин үзүүлэлтүүдийн динамик өөрчлөлтийг Хүснэгт 9-р үзүүлэв. Үүнээс үзэхэд эмнэлэгт хэвтэх үед захын цусан дах

хүчилтөрөгчийн хэмжээ/сатураци/ фавипиравирын бүлэг $95.8 \pm 4.15\%$, ремдесивирын бүлэгт $95.7 \pm 2.0\%$ болж аль алинд нь буурсан байлаа. Харин эмчилгээний 5-7 дахь хоногт фавипиравирын бүлэг $96.4 \pm 1.6\%$, ремдесивирын бүлэгт $96.2 \pm 1.4\%$ 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 (Хүснэгт 9, зураг 5).

Хүснэгт 9. Эмчилгээний хугацаан дахь амин үзүүлэлтүүдийн динамик

		Эмчилгээний өмнө		Эмчилгээний 5-7 дах хоног		Эмнэлгээс гарах үе		Эмнэлгээс гарсны дараах хяналт		P value
		Mean±SD	(95% CI)	Mean±SD	(95% CI)	Mean±SD	(95% CI)	Mean±SD	(95% CI)	
Биеийн температур	Favipiravir	36.4±0.5	(36.3-36.6)	36.3±0.3	(36.2-36.3)	36.1±0.3	(36.1-36.2)	36.2±0.3	(36.1-36.3)	0.154
	Remdesivir	36.6±0.7	(36.4-36.8)	36.2±0.3	(36.2-36.3)	36.2±0.3	(36.1-36.2)	36.2±0.4	(36.1-36.3)	
Амьсгалын тоо	Favipiravir	18.6±1.1	(18.4-18.9)	18.3±1.3	(18.0-18.6)	17.9±0.6	(17.7-18.0)	17.9±0.8	(17.7-18.1)	0.283
	Remdesivir	18.9±1.5	(18.6-19.3)	18.2±0.9	(18.0-18.4)	17.9±0.8	(17.7-18.1)	18.1±0.7	(17.9-18.3)	
Сатураци	Favipiravir	95.8±4.1	(94.8-96.7)	96.4±1.6	(96.0-96.7)	96.8±1.1	(96.5-97.1)	96.6±1.1	(96.3-96.9)	0.520
	Remdesivir	95.7±2.0	(95.2-96.1)	96.2±1.4	(95.9-96.5)	96.6±1.5	(96.3-96.9)	96.6±1.1	(96.3-96.9)	
Пульс	Favipiravir	79.4±10.5	(76.9-81.9)	75.6±8.9	(73.4-77.7)	73.8±8.1	(71.9-75.8)	76.7±7.4	(74.5-78.8)	0.020
	Remdesivir	82.7±13.1	(79.8-85.6)	77.6±10.4	(75.2-79.9)	76.6±9.6	(74.4-78.7)	76.5±8.0	(74.4-78.5)	
АД систол	Remdesivir	123.9±15.1	(120.5-127.3)	118.2±12.5	(115.3-121.0)	116.8±10.0	(114.6-119.1)	118.9±12.9	(115.6-122.2)	0.074
	Favipiravir	120.7±17.4	(116.6-124.8)	116.0±12.4	(113.1-119.0)	114.3±12.4	(111.3-117.2)	118.6±13.9	(114.5-122.6)	
АД диастол	Favipiravir	78.2±12.1	(75.3-81.1)	75.3±9.4	(73.0-77.5)	72.7±8.9	(70.6-74.9)	76.8±10.3	(73.8-79.8)	0.085
	Remdesivir	79.3±9.5	(77.1-81.4)	76.1±9.2	(74.0-78.2)	75.1±8.0	(73.2-76.9)	78.3±9.0	(76.0-80.6)	



Зураг 6. Эмчилгээний хугацаан дахь амьсгалын тоо (А), SpO₂ (Б), зүрхний цохилтын тоо(В) зэрэг зарим амин үзүүлэлтүүдийн динамик

5.2.5. Эмнэлзүйн зовуурь

КОВИД-19 халдварт өвчний үед нийтлэг илэрдэг шинж тэмдгүүдийг эмчлүүлэгчийн зовуурьт үндэслэн дараах байдлаар хураангуйллаа.

Халуурах зовуурь эмчилгээ эхлэхээс өмнө хяналтын бүлэгт давамгай (54,4%) илэрсэн боловч эмчилгээний 5-7 дах хоногт 2 бүлэгт ялгаагүй буурч байв. Харин ханиалгах болон ядарч сульдах зовуурийн хувьд 2 бүлэгт эмчилгээ эхлэхээс өмнө ойролцоо тооны хүмүүст илэрсэн ба эмнэлгээс гарах болон эмнэлгээс гарсны дараах хяналтын үед ялгаагүй дээрх шинж тэмдгүүд 2 бүлэгт үргэлжлэн ажиглагдсаар байв (Хүснэгт 10).

Хүснэгт 10. КОВИД-19 оноштой хүмүүст илэрсэн эмнэлзүйн шинж тэмдэг

Эмнэлзүйн шинж тэмдэг	Судалгааны бүлэг	Эмчилгээний өмнө		Эмчилгээний 5-7 дах хоног		Эмнэлгээс гарах үе		Эмнэлгээс гарсны дараах хяналт	
		N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Амьсгалын эрхтэн тогтолцооны талаас илрэх зовуурь									
Ханиалгах	Favipiravir	59	83.1 (73.1-90.4)	43	60.6 (49.0-71.3)	13	18.6 (10.8-28.8)	7	14.0 (6.5-25.5)
	Remdesivir	64	81.0 (71.3-88.5)	49	63.6 (52.5-73.7)	18	23.4 (15.0-33.7)	7	11.3 (5.2-20.9)
Хамар битүүрэх	Favipiravir	33	46.5 (35.2-58.0)	16	22.5 (14.0-33.2)	4	5.7 (2.0-13.0)	1	2.0 (0.2-9.0)
	Remdesivir	3	38.0 (27.9-49.0)	1	13.0 (6.9-21.8)	3	3.9 (1.1-10.0)	1	1.6 (0.2-7.3)
Амьсгал давчдах	Favipiravir	24	33.8 (23.6-45.3)	1	14.1 (7.5-23.5)	2	2.9 (0.6-8.9)	2	4.0 (0.8-12.2)
	Remdesivir	36	45.6 (34.9-56.5)	9	11.7 (5.9-20.2)	2	2.6 (0.5-8.1)	1	1.6 (0.2-7.3)
Цэр гарах	Favipiravir	16	22.5 (14.0-33.2)	12	16.9 (9.6-26.9)	-	-	1	2.0 (0.2-9.0)
	Remdesivir	15	19.0 (11.5-28.7)	19	24.7 (16.1-35.1)	1	1.3 (0.1-5.9)	3	4.8 (1.4-12.4)
Хоол боловсруулах эрхтэн тогтолцооны талаас илрэх зовуурь									
Суулгах	Favipiravir	9	12.7 (6.5-21.9)	4	5.6 (1.9-12.8)	1	1.4 (0.2-6.5)	1	2.0 (0.2-9.0)
	Remdesivir	8	10.1 (4.9-18.2)	5	6.5 (2.5-13.6)	-	-	2	3.2 (0.7-9.9)
Хоолны дуршил алдагдах	Favipiravir	22	31.0 (21.2-42.3)	5	7.0 (2.7-14.7)	2	2.9 (0.6-8.9)	1	2.0 (0.2-9.0)
	Remdesivir	2	25.3 (16.7-35.7)	6	7.8 (3.3-15.4)	2	2.6 (0.5-8.1)	-	-
Бөөлжих	Favipiravir	2	2.8 (0.6-8.7)	1	1.4 (0.2-6.4)	-	-	-	-
	Remdesivir	3	3.8 (1.1-9.8)	-	-	-	-	-	-
Амт мэдрэхгүй болох	Favipiravir	24	33.8 (23.6-45.3)	12	16.9 (9.6-26.9)	-	-	-	-
	Remdesivir	17	21.5 (13.6-31.5)	6	7.8 (3.3-15.4)	3	3.9 (1.1-10.0)	1	1.6 (0.2-7.3)
Үнэр мэдрэхгүй болох	Favipiravir	23	32.4 (22.4-43.8)	12	16.9 (9.6-26.9)	1	1.4 (0.2-6.5)	-	-
	Remdesivir	15	19.0 (11.5-28.7)	6	7.8 (3.3-15.4)	3	3.9 (1.1-10.0)	2	3.2 (0.7-9.9)
Бусад зовуурь									
Ядарч сульдах	Favipiravir	39	54.9 (43.4-66.1)	2	28.2 (18.7-39.3)	17	24.3 (15.4-35.2)	14	28.0 (17.0-41.4)
	Remdesivir	41	51.9 (41.0-62.7)	38	49.4 (38.4-60.4)	32	41.6 (31.0-52.7)	19	30.6 (20.2-42.8)
Халуурах	Favipiravir	19	26.8 (17.5-37.8)	4	5.6 (1.9-12.8)	-	-	-	-
	Remdesivir	43	54.4 (43.5-65.1)	3	3.9 (1.1-10.0)	1	1.3 (0.1-5.9)	-	-

Булчин өвдөх	Favipiravir	13	18.3 (10.7-28.5)	3	4.2 (1.2-10.8)	1	1.4 (0.2-6.5)	1	2.0 (0.2-9.0)
	Remdesivir	21	26.6 (17.8-37.0)	6	7.8 (3.3-15.4)	2	2.6 (0.5-8.1)		
Толгой өвдөх	Favipiravir	44	62.0 (50.4-72.6)	14	19.7 (11.8-30.1)	5	7.1 (2.8-14.9)	4	8.0 (2.8-17.9)
	Remdesivir	48	60.8 (49.8-71.0)	18	23.4 (15.0-33.7)	1	13.0 (6.9-21.8)	6	9.7 (4.1-18.9)

5.3. Вирусийн эсрэг эмийн аюулгүй байдлын хоёрдогч үр дүн

Эмийн аюулгүй байдлыг биохимийн шинжилгээгээр элэг, бөөрний үйл ажиллагаагаар үнэлэв (Хүснэгт 11).

Хүснэгт 11. Судалгаанд оролцогчдын биохимийн шинжилгээний зарим үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Эмийн бүлэг	Эмнэлэгт хэвтэх		Эмчилгээний 5-7 дахь хоног		Эмнэлгээс гарах		14 дэх хоногийн хяналт		p**
		N	Mean±SD	N	Mean±SD	N	Mean±SD	N	Mean±SD	
АСАТ	Favipiravir	69	25.9±22.7	63	37.3±32	59	44.1±48.2	48	25.7±13.6	0.000
	Remdesivir	76	31.3±25.9	64	45±46.9	72	34.9±23.5	60	24.9±11.8	
АЛАТ	Favipiravir	69	34.±52.5	63	54.8±60.6	60	73.6±98.2	47	39±27.9	0.000
	Remdesivir	76	37.3±30.3	64	66.9±69.1	71	60.6±50.9	60	39.9±35.6	
Нийт	Favipiravir	61	8.1±4.9	60	7.3±4.1	56	7.7±3.6	32	9.7±5.2	0.004
билирубин	Remdesivir	71	8.9±6.2	64	8.2±5.1	70	9.1±4.7	46	10.9±5.87	
Шууд	Favipiravir	35	3.9±2.1	44	3.1±1.5	38	3.2±1.5	20	4.6±2.2	0.001
билирубин	Remdesivir	30	3.2±1.4	39	3.1±1.3	43	3.4±1.5	26	4.2±1.1	
Нийт уураг	Favipiravir	62	69.8±4.3	59	69±4.8	58	66.5±9.0	45	71.5±8.3	0.000
	Remdesivir	70	70.7±5.7	66	67±7.3	71	68.1±7.3	58	71±6.9	
Альбумин	Favipiravir	61	41.9±7.5	60	39±3.7	57	39.6±3.3	45	42.8±3.5	0.000
	Remdesivir	70	40.8±3.7	64	38.9±4.4	68	39.4±3.6	58	41.8±6.4	
Сахар	Favipiravir	65	5.3±1.1	58	4.8±0.6	57	4.9±0.8	45	5.2±0.7	0.191
	Remdesivir	63	5.6±0.9*	62	5.7±2.0*	68	5.3±0.8*	57	5.3±0.6	
Креатинин	Favipiravir	64	69.7±15.5	60	70.9±18.5	55	69.4±17.9	45	63.8±14.0	0.027
	Remdesivir	69	67.8±15.1	62	69.4±13.0	68	68.3±13.7	57	64.6±12.9	
Мочевин	Favipiravir	44	4.5±1.2	40	4.5±1.4	39	4.3±1.1	37	4.7±1.3	0.996
	Remdesivir	46	5.1±6.2	40	5.2±4.0	53	5.3±4.6	45	4.8±1.1	
Натри	Favipiravir	42	141.8±3.5	46	142±2.6	39	140.9±2.9	13	140.1±1.7	0.127
	Remdesivir	42	142±3.4	39	141.2±2.5	34	141.1±3.5	14	141.1±3.3	
Кали	Favipiravir	50	4.0±0.4	52	4.2±0.3	44	4.3±0.6	16	4.0±0.2	0.057
	Remdesivir	62	3.9±0.6*	52	4.0±0.3*	45	4.0±0.3*	22	4.0±0.2	

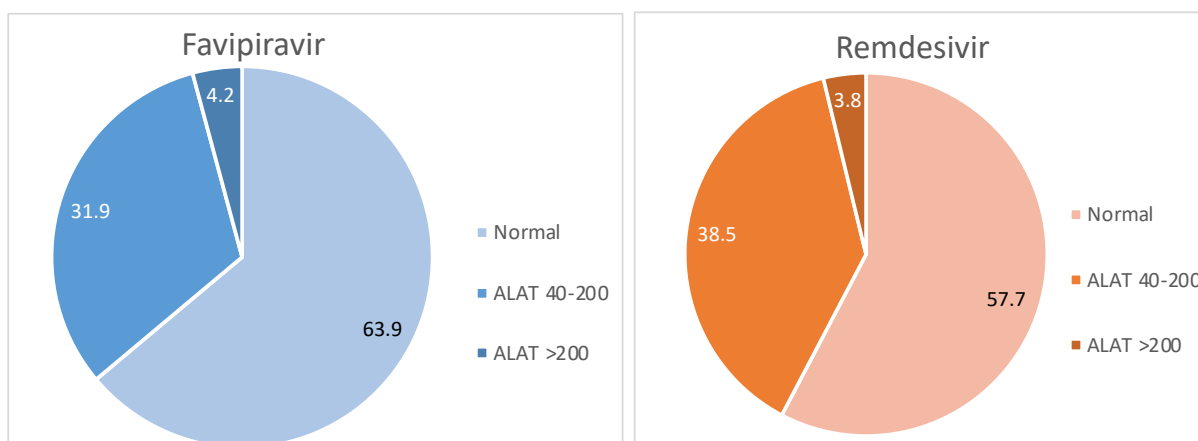
Тайлбар:* 2 эмийн бүлгийн хооронд $p < 0.05$ ялгаатай үзүүлэлтүүд; ** - Шинжилсэн хугацааны хоорондох ялгаатай байдлыг харуулав. Судалгааны явцад ремдесивир болон фавипиравирын бүлгийн эмчлүүлэгчийн аль алинд нь эмийн шалтгаант гаж нөлөөний тохиолдол бүртгэгдээгүй.

Бөөрний үйл ажиллагааны өөрчлөлтийг илэрхийлэх креатинин болон мочевиин хэмжээ хэвийн лавлах хэмжээнд байсан ба туршилтын хугацаанд ямар нэгэн

өөрчлөлт ажиглагдаагүй. Мөн нийт уураг, альбумин, натри, кали зэрэг үзүүлэлт мөн илэрхий өөрчлөлтгүй байв.

Судалгаанд оролцогчдын АСАТ болон АЛАТ үзүүлэлт хяналтын бүлэгт эмийн эмчилгээ дууссан 5-7 дах хоногт 66.9 ± 69.1 болж өссөн бол эмнэлгээс гарах үед буюу стандарт эмчилгээ дууссанаас 5 хоногийн дараа 60.6 ± 50.9 болж буурсан ба 14 дэх хоногийн хяналтын шинжилгээд 39.9 ± 35.6 болж хэвийн лавлах түвшинд хүрсэн байна. Туршилтын бүлэгт эмчилгээний төгсгөлд АСАТ болон АЛАТ үзүүлэлт 73.6 ± 98.2 болж өссөн ба 14 дэх хоногийн хяналтын үед 39 ± 27.9 болж буурсан байна. Хоёр эмийн бүлгүүдэд эмчилгээний хугацааны турш хоёр эмийн бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай өөрчлөлт ажиглагдсан ($p=0.000$). Бид АЛАТ ферментийн хэмжээгээр нь хэвийн (40 IU хүртэл), хэвийн дээд хэмжээнээс 5 дахин ихэссэн (40-200 IU) болон хэвийн дээд хэмжээнээс тав дахинаас (>200 IU) дээш ихэссэн үзүүлэлтээр ангилж судаллаа (Хүснэгт 12, зураг 8).

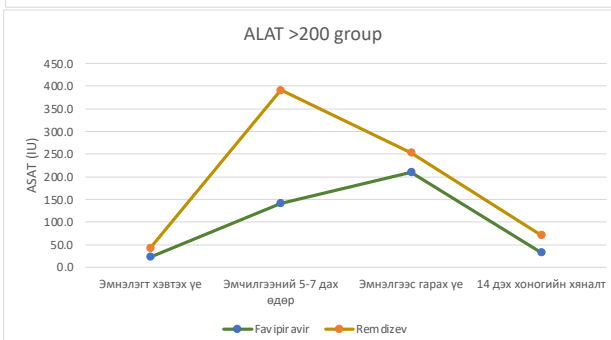
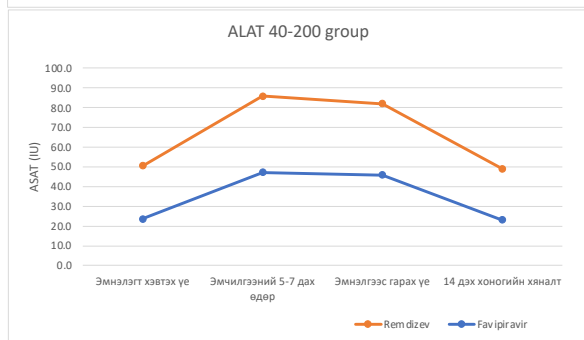
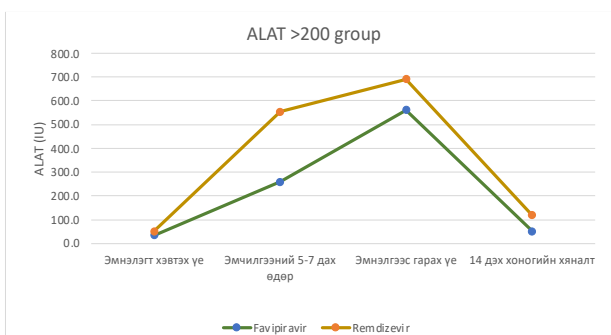
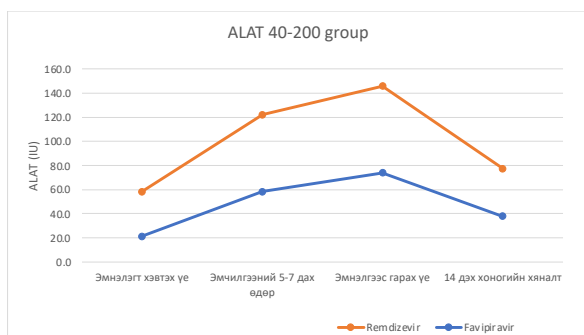
Эмчилгээний хугацаанд АЛАТ ферментийн түвшин судалгааны бүлэгт 63.8% нь хэвийн хэмжээнд байсан бол стандарт бүлэгт 57.7% нь хэвийн хэмжээнд байлаа. АЛАТ фермент хэвийн дээд хэмжээнээс 5 дахин ихэссэн (40-200 IU) тохиолдол судалгааны бүлэгт 31.9%, стандарт бүлэгт 38.5% байсан бол хэвийн дээд хэмжээнээс тав дахинаас (>200 IU) дээш ихэссэн тохиолдол судалгааны бүлэгт 4.2%, стандарт бүлэгт 3.8% байсан.



Зураг.7 Эмчилгээний хугацаанд АЛАТ ферментийн түвшингийн өөрчлөлтийн эзлэх хувь

Хүснэгт 12. Судалгаанд оролцогчдын трансаминаза фермент ба хугацаанаас хамаарах өөрчлөлт

Бүлэг	Шинжилгээний хугацаа	Үзүүлэлт	Эмийн бүлэг							
			Фавипиравир				Ремдесивир			
			N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
ALAT 40-200 UI		Нас	23	44	18	60	30	45	22	74
	Эмнэлэгт хэвтэх үе	АЛАТ	21	21.5	6.3	114.2	29	37.0	11.2	169.9
		АСАТ	21	23.6	14.4	66.5	29	27.0	12.7	98.0
	Эмчилгээний 5-7 дах өдөр	АЛАТ	23	58.4	41.4	189.0	30	63.7	40.1	185.9
		АСАТ	23	47.2	19.3	121.1	30	38.6	11.2	122.5
	Эмнэлгээс гарах үе	АЛАТ	20	73.9	37.4	204.9	30	71.8	24.4	237.4
		АСАТ	19	45.9	24.3	249.9	30	36.0	11.3	121.9
	14 дэх хоногийн хяналт	АЛАТ	18	37.8	10.5	159.1	26	39.5	13.9	255.9
		АСАТ	18	23.1	15.6	52.2	26	25.9	11.0	77.5
	ALAT 200 UI<		Нас	3	50	44	50	2	45	34
Эмнэлэгт хэвтэх үе		АЛАТ	3	34.1	14.6	38.7	3	19.3	15.0	69.4
		АСАТ	3	23.4	13.2	24.6	3	20.4	19.3	53.6
Эмчилгээний 5-7 дах өдөр		АЛАТ	3	259.3	248.7	319.8	3	326.4	221.8	369.0
		АСАТ	3	141.4	76.1	172.4	3	184.4	129.8	315.4
Эмнэлгээс гарах үе		АЛАТ	1	560.9	-	-	2	130.5	92.0	169.1
		АСАТ	1	210.3	-	-	2	43.0	25.4	60.7
14 дэх хоногийн хяналт		АЛАТ	3	50.9	38.3	59.6	3	59.2	49.8	86.5
		АСАТ	3	32.7	28.5	68.7	2	38.7	35.5	39.3



Зураг 8. Судалгаанд оролцогчдын трансаминаза фермент ба хугацаанаас хамаарах өөрчлөлт

6. ХЭЛЦЭМЖ

SARS-CoV-2 шалтгаант КОВИД-19 2019 оны 11 дүгээр сард бүртгэгдсэнээс хойш тохиолдлын тоо геометрийн прогрессоор нэмэгдэж, түүнийг дагалдсан нийгмийн эрүүл мэндийн асуудал дэлхий дахинд нөлөөллөө үзүүлж байна.

КОВИД-19 халдварт өвчний вирусийн эсрэг өвөрмөц эмчилгээний үр дүн гүйцэт судлагдаагүй байгаа нь эмчилгээнд оновчтой, аюулгүй вирусын эсрэг эм сонгон хэрэглэхэд асуудал тулгарч, цаашилбал энэхүү өвчин даамжрахад шууд нөлөөлж байна.

Энэхүү судалгаанд ЭМС-ын А/318 тушаалыг баримтлан ремдесивир 100 мг тарилгын нунтаг эмийг стандарт эмчилгээ болгон дэмжих эмчилгээний хамтаар, фавипиравир 200 мг шахмал эмийг судалгааны зорилгоор сонгож дэмжих эмчилгээний хамтаар судалгаанд сайн дураар хамрагдахыг зөвшөөрсөн эмчлүүлэгчид протоколын дагуу хэрэглэлээ.

Харин амин үзүүлэлт, уушгины зургаар үнэлэхэд стандарт болон судалгааны бүлэг хооронд ялгаагүй сайжрал ажиглагдаж байгаа нь тус өвчний үед дэмжих эмчилгээний хамт хэрэглэхэд эмнэлзүйн сайжрал гарч байгаа бусад судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.

Фавипиравир эмийн аюулгүй байдлыг дүгнэж үзэхэд илэрхий элэг, бөөрний үйл ажиллагаанд үзүүлсэн нөлөөлөл үгүй байгаа нь тус эмийг харьцангуй эрсдэл багатай эм гэж дүгнэсэн бусад судалгааны үр дүнтэй таарч байна⁹.

ДЭМБ-ийн (КОВИД-19) өвчний эсрэг эмчилгээний идэвхт эмийн судалгааны платформ болох “WHO Solidarity Trial Consortium” хөтөлбөрийн хүрээнд 30 улсын 405 эмнэлэгт тус оношоор хэвтэн эмчлүүлж байгаа 11330 хүнийг хамруулж, Ремдесивир, гидроксихлорохин, лопинавир, интерферонбета-1а -г стандарт эмчилгээний бүлэгтэй харьцуулж нас баралтыг бууруулж чадах үр дүнг судлахад дээрх эмүүдийн аль нь ч нас баралтыг илэрхий бууруулахгүй байв¹⁰. Цаашлаад ДЭМБ-ын КОВИД-19 өвчний эмчилгээний удирдамжийн 2021 оны 09 дүгээр сарын 24 -ны өдрийн шинэчилсэн хувилбарт¹¹ Ремдесивир эмийг стандарт эмчилгээнд зөвлөхгүй болохыг нотолгоонд суурилж шийдвэрлэсэн бол эрт хэрэглэхэд эмнэлзүйн хүндрэлийг бууруулж байна гэж үзэж амбулаторийн эмчилгээнд аль болох эрт дэмжих эмчилгээний хамтаар гурав хоног хэрэглэх байдлаар АНУ-ын Үндэсний эрүүл мэндийн хүрээлэнгийн удирдамжийн 2021 оны 12 дугаар сарын 30-ны өдрийн шинэчлэлд оруулжээ¹².

Фавипиравир эмийн хувьд дэлхийн олон орныг хамарсан судалгаа байхгүй хэдий ч¹³ нарын судалгааны үр дүнд фавипиравир эмийг аль болох эрт дэмжих эмчилгээний хамт хэрэглэхэд ач холбогдолтой байж болох талаар дурдсан байна.

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

8. СУДАЛГААНЫ ХЯЗГААРЛАГДМАЛ БАЙДАЛ

КОВИД-19 өвчний эмчилгээний удирдамжид заасан дэмжих болон шинж тэмдгийн эсрэг эмчилгээнүүд нь тус судалгааны фармакологийн хязгаарлагдмал тал болно. Мөн судалгааны бүлэгт сонгосон эмүүдийн эмийн хэлбэр өөр байгаа нь тус судалгааг давхар нууцлалтай явуулах боломжгүй байлаа. Түүнчлэн судалгаанд хэрэглэгдэх урвалж оношлуурын хангаж, судалгааны

мэдээлэл цуглуулах цахим системийн жигд бус байдал, судалгааны явцад хөндлөнгийн хяналт хийх боломж хязгаарлагдмал, улаан бүсээс цаасан мэдээлэл гаргахгүй байх онцгой байдлын үеийн зохицуулалт зэрэг нь судалгааны хязгаарлагдмал талууд байлаа.

9. 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.

10. СУДАЛГААНЫ БАГИЙН ТАНИЛЦУУЛГА

Удирдагч:

Төслийн багийн удирдагч:

1. М.Эрдэнэтуяа, АУ-ны доктор, дэд профессор; АШУҮИС-ийн Эмзүйн сургуулийн эрдмийн зөвлөлийн гишүүн; Монгол-Япон эмнэлгийн Эм зүйн албаны зөвлөх, Эмнэлзүйн эм судлаач

ЭЭХХЗГ-ЭАБТСГ-ын зохицуулагч баг:

1. Б.Цэцэгсайхан, АУ-ны доктор
2. П.Цэцгээ, ЭМ-ын тусламж үйлчилгээний магистр
3. Г.Нарангэрэл
4. Г.Хишигжаргал АУ-ны магистр

Зөвлөх баг:

1. Д.Ичинноров, АУ-ны доктор, профессор; АШУҮИС, АУС, уушги, харшил судлалын тэнхимийн профессор, АШУҮИС-ийн Монгол-Япон эмнэлгийн дотрын зөвлөх эмч

2. М. Эрдэнэтуяа, АУ-ны доктор, дэд профессор;

3. Д. Гантуяа, АУ-ны доктор, дэд профессор;

Судлаачид

1. Ц.Төмөр-Очир, АУ-доктор, клиникийн профессор, УГТЭ-ийн дарга

2. Д.Жавзан-Орлом, Дотрын тэргүүлэх зэрэгтэй эмч, Клиникийн профессор, АУ-ны магистр

3. М.Эрхэмбаяр, АУ-ны магистр

4. Т.Оюунчимэг, АУ-ны магистр

МЯЭ - Судалгааны баг

1. М.Адилсайхан, АУ-ны доктор
2. М.Наранпүрэв, АУ-ны доктор, тэргүүлэх зэргийн эмч
3. Ц.Оюунчимэг, Зүрх судас, дотрын ахлах зэргийн эмч
4. М.Нина, ЭЗУ-ны магистрант
5. Ж.Өлзийбуян, АУ-ны магистрант
6. Н.Дэмчигмаа, АУ-ны магистрант
7. О.Мөнхчимэг, АУ-ны магистр, ахлах зэргийн эмч
8. НРСТ эмч: Д.Түвшинжаргал, АУ-ны доктор, Тэргүүлэх зэргийн эмч, дэд профессор

ХӨСҮТ-Судалгааны баг

9. Л.Баттөр, АУ-ны доктор, дэд профессор
10. Ц.Чинбаяр, АУ-ны магистр, Клиникийн профессор
11. Б.Саруул
12. Ч.Гантуул
13. Б.Дөлгөөн
14. Х.Хоролгарав
15. Ш.Мягмарсүрэн
16. Н.Амарбаясгалан
17. П.Шинэхүү
18. О.Билгүүн

Туслах судлаач

1. Д.Нарангарав
2. П.Энхтайван
3. Б.Энхзаяа

11. Ном зүй

1. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2017.20037432.
2. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;73(3):531-534.
3. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virology journal*. 2020;17(1):141.
4. 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.
5. Sleeman K, Mishin VP, Deyde VM, Furuta Y, Klimov AI, Gubareva LV. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A(H1N1) viruses. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(6):2517-2524.
6. 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.
7. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral research*. 2018;153:85-94.
8. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax*. 2018;73(9):840-846.
9. 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.
10. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(6):497-511.
11. WHO Intern Treatment Guideline of COVID-19
12. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: Avigan (favipiravir) Review Report
13. 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.

