

# NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT TẠI HAI HUYỆN CƯ JÚT VÀ ĐẮK MIL, TỈNH ĐẮK NÔNG

ThS. NGUYỄN VĂN THANH, BSCKII. PHẠM XUÂN VINH  
BSCKI. TRỊNH XUÂN PHÚ, ThS. NGUYỄN XUÂN TIỆN  
CN. ĐỖ NGỌC THÚY - Viện Y học dự phòng Quân đội  
BSCKI. LÊ TUẤN ANH - Học viện Quân y  
Phản biện khoa học: (1) PGS.TS. LÊ VĂN ĐÔNG  
(2) TS. LÊ VĂN NAM

**TÓM TẮT:** Nghiên cứu nhân mở, một nhánh trên 42 bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng, tại huyện Đắc Mil và Cư Jút, tỉnh Đắk Nông, từ năm 2018-2019 nhằm đánh giá hiệu quả, tác dụng không mong muốn của pyronaridine-artesunate. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng đầy đủ về lâm sàng và kí sinh trùng có hiệu chỉnh PCR ngày 42 tại Cư Jút là 100% và tại Đắc Mil là 86,7% (KTC 95%; 56,4-96,5) và tổng thể trên cả hai huyện là 95,2% (KTC 95%, 82,3-98,8) sau điều trị pyronaridine-artesunate. Thời gian sạch kí sinh trùng trung vị kéo dài là 72 giờ (phạm vi: 12-120 giờ); thời gian hết sốt trung vị là 24 giờ (phạm vi: 12-72 giờ). Tuy nhiên, thời gian sạch kí sinh trùng chậm cao, với 40,5% tồn tại kí sinh trùng vào ngày 3 sau khi bắt đầu điều trị pyronaridine-artesunate. Không ghi nhận tác dụng phụ không mong muốn sau điều trị PA.

**Kết luận:** Pyronaridine-artesunate có hiệu quả trong điều trị sốt rét do *P. falciparum* ở tỉnh Đắk Nông, Việt Nam, trong các khu vực *P. falciparum* kháng artemisinin và piperaquine.

**Từ khóa:** Pyronaridine-artesunate, Plasmodium falciparum, Đắk Nông.

**ABSTRACT:** An open-label, one-branch study on 42 malaria patients with uncomplicated *P. falciparum*, in Dak Mil and Cu Jut districts, Dak Nong province, from 2018-2019 to evaluate the efficacy and side effects of pyronaridine-artesunate. **Results:** The clinical and parasitological complete response rate with PCR-corrected on day 42 in Cu Jut was 100% and in Dak Mil was 86.7% (confident interval-CI-95%, 56.4 to 96.5) and overall in both districts was 95.2% (CI-95%, 82.3 to 98.8) after pyronaridine-artesunate treatment. The median parasite clearance time was 72 hours (range: 12 to 120 hours); the median fever-free time was 24 hours (range: 12 to 72 hours). However, the slow parasite clearance time was high, with 40.5% intermediate parasite survival on day three after starting PA treatment. There were no unwanted side effects recorded after pyronaridine-artesunate treatment.

**Conclusion:** Pyronaridine-artesunate is effective in the treatment of *P. falciparum* malaria in Dak Nong province, Vietnam, in areas where *P. falciparum* is resistant to artemisinin and piperaquine.

**Keywords:** Pyronaridine-artesunate, Plasmodium falciparum, Đak Nong.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Nguyễn Văn Thanh, Email: drthanh1981@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/4/2022; mời phản biện khoa học: 5/2022; chấp nhận đăng: 15/6/2022.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Năm 2005, Việt Nam bắt đầu sử dụng Dihydroartemisinin-piperaquine (DHA-PPQ) điều trị bệnh sốt rét do *Plasmodium falciparum* không biến chứng [1]. Tuy nhiên, đến năm 2012, kí sinh trùng (KST) sốt rét đã kháng DHA-PPQ và ngày càng lan rộng, với thời gian sạch KST chậm. KST sốt rét kháng DHA-PPQ bắt đầu xuất hiện ở Tây Nguyên (Việt Nam) với tỷ lệ thất bại lâm sàng 26% vào ngày thứ 42 [2] và đạt mức báo động với tỷ lệ thất bại lâm sàng 52,9% vào năm 2018 [3]. Tại Campuchia, tỷ lệ thất bại điều trị DHA-PPQ cũng khá cao (61,8% ở miền Tây Campuchia và 26,6% ở khu vực Đông Bắc Campuchia) [3].

Pyronaridine-artesunate (PA), liệu pháp phối hợp artemisinin mới nhất (ACT), dung nạp tốt và không thua kém các ACT đầu tay khác (như artesunate-amodiaquine và artemether-lumefantrine), kết quả thấy tỷ lệ đáp ứng đầy đủ về lâm sàng và KST ở ngày thứ 42 đạt trên 98,6% [4]. Tuy nhiên, tại Campuchia, PA có hiệu quả thấp hơn trong điều trị sốt rét do *P. falciparum* [5], [6]. Gần đây, một số nghiên cứu khác ở Đông Campuchia (năm 2017-2018) [7], Tây Campuchia [8] và Việt Nam [9] thấy ACT có hiệu quả cao (> 96%) với KST sốt rét ở ngày thứ 42. Các báo cáo này cho thấy, ACT dung nạp tốt, các tác dụng không mong muốn của thuốc có thể gặp như tăng transaminase gan thoáng qua

và không có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào được báo cáo.

Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi triển khai nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của PA trong điều trị bệnh nhân (BN) sốt rét do *P. falciparum* ở Tây Nguyên (Việt Nam) - địa bàn được xác định là vùng *P. falciparum* đa kháng thuốc.

**2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:**

42 BN chẩn đoán xác định sốt rét do *P. falciparum* đơn thuần, không biến chứng, tại hai huyện Cư Jút và Đắk Mil, tỉnh Đắk Nông, từ năm 2018 đến 2019. BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:**

- Thiết kế nghiên cứu: nhãn mờ, một nhánh.

- Cỡ mẫu: chọn mẫu thuận tiện, 42 BN nhiễm *P. falciparum* đơn thuần không biến chứng (đáp ứng tiêu chí WHO [10] cho một nghiên cứu hiệu quả của thuốc điều trị).

- Thuốc điều trị: do Công ty TNHH Dược phẩm Shin Poong, Hàn Quốc sản xuất; liều lượng theo thể trọng: 180/60 mg (tương đương 1 viên PA) cho BN từ 20 đến < 24 kg; 360/120 mg (2 viên) cho BN từ 24 đến < 45 kg; 540/180 mg (3 viên) cho BN

từ 45 đến < 65 kg và 720/240 mg (4 viên) cho BN ≥ 65 kg; đợt dùng trong 3 ngày.

- Đánh giá tại thực địa và phòng thí nghiệm:

+ Tỷ lệ đáp ứng đầy đủ lâm sàng và KST (ACPR) hiệu chỉnh bằng PCR trong 42 ngày theo dõi.

+ Thời gian sạch KST (PCT) và thời gian hết sốt (FCT), KST tồn tại ngày 3 [10, 11, 12].

+ Các chỉ số sinh hóa gây ra do tác dụng không mong muốn của thuốc [13,14].

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: đề cương nghiên cứu được Hội đồng xem xét đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, Bộ Y tế chấp thuận.

- Xử lý số liệu: sử dụng phân tích Kaplan-Meier và phân tích theo đề cương (per-protocol analysis) để đánh giá hiệu quả điều trị. Giá trị của dữ liệu phân phối chuẩn được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình với độ lệch chuẩn (SD) và dữ liệu không phân phối chuẩn dưới dạng trung vị với khoảng tứ phân vị (IQR). Nhập và xử lý trên phần mềm Excel 2013, SPSS 22.0 và MedCalc.

**3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.**

**3.1. Một số đặc điểm của BN nghiên cứu:**

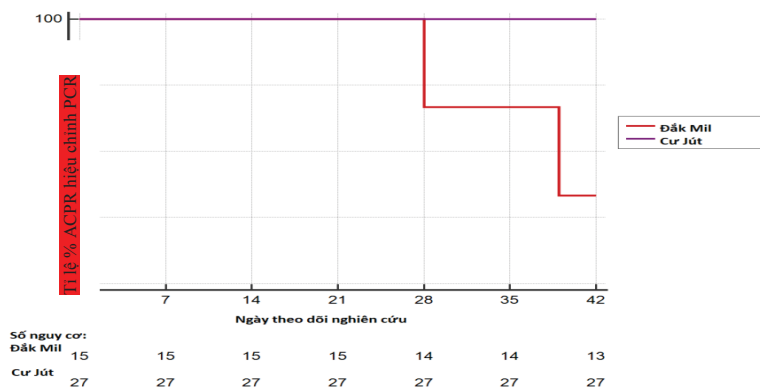
42 BN sốt rét đủ tiêu chuẩn lựa chọn đã được đưa vào nghiên cứu đáp ứng đầy đủ lâm sàng và kí sinh trùng (ACPR) hiệu chỉnh bằng PCR.

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng của BN.

Đặc điểm	Đắk Mil (n = 15)	Cư Jút (n = 27)	Tổng (n = 42)
Tỷ lệ BN nam/nữ (%)	13/15 BN (86,7%)	25/27 BN (92,6%)	38/42 BN (90,5%)
Tuổi trung bình (năm)	35,1 ± 10,9	30,6 ± 12,3	32,2 ± 11,9
Cân nặng trung bình (kg)	55,9 ± 8,0	56,1 ± 12,2	56,0 ± 10,8
Nhiệt độ cơ thể trung bình (°C)	39,1 ± 0,9	38,6 ± 0,9	38,8 ± 0,9
Thân nhiệt ≥ 37,5°C (%)	15 (100%)	26 (96,3%)	41 (97,6%)
Trung bình hình học KST/μL (phạm vi)	26.823 (353-85.337)	31.650 (252-96.608)	29.926 (252-96.608)

**3.2. Hiệu quả điều trị của PA đối với BN sốt rét do *P. falciparum*:**

- Phân tích tỷ lệ sống sót Kaplan-Meier đáp ứng đầy đủ lâm sàng và KST (ACPR) hiệu chỉnh bằng PCR trong 42 ngày sau khi điều trị BN sốt rét do *P. falciparum* bằng PA ở huyện Cư Jút và Đắk Mil:



Sơ đồ phân tích Kaplan-Meier tỷ lệ ACPR hiệu chỉnh bằng PCR trong 42 ngày sau khi điều trị bằng Pyramax ở huyện Cư Jút và Đắk Mil.

Hiệu quả của PA điều trị BN sốt rét do *P. falciparum* bằng phân tích Kaplan-Meier tỉ lệ ACPR hiệu chỉnh PCR ngày 42 tại Cư Jút là 100% và tại Đăk Mil là 86,7% (KTC 95%; 56,4-96,5) và tổng thể trên cả hai huyện là 95,2% (KTC 95%, 82,3 đến 98,8). Phân tích theo đề cương (per-protocol) cho thấy, ở cả hai huyện, tỉ lệ BN hiệu chỉnh PCR ngày 28 là 97,6% (95%CI: 84,3-99,7%; n = 40/41); tỉ lệ ACPR hiệu chỉnh PCR ngày 42 là 95,2% (95%CI: 82,3-98,8%; n = 40/42). 2 BN tái phát với thất bại KST (ngày 28) và thất bại lâm sàng (ngày 39). 1 BN bị nhiễm *P. vivax* vào ngày 35.

- Giá trị PCT, FCT và tồn tại KST ngày 3 sau khi bắt đầu điều trị PA

Bảng 2. Các thông số về hiệu quả sau khi điều trị bằng PA cho BN sốt rét.

Các thông số	Đăk Mil (n = 15)	Cư Jút (n = 27)	Tổng (n = 42)
Trung vị PCT (giờ), (95%CI) (phạm vi)	72 giờ (63,9-80,1) (36-108)	72 giờ (57,0-87,1) (12-120)	72 giờ (63,9-80,1) (12-120)
Trung vị FCT (giờ), (95%CI) (phạm vi)	36 giờ (25,9-46,1) (12-72)	24 giờ (12-60)	24 giờ (18,0-30,0) (12-72)
*Ngày thứ 3 (+), n (%)	4 (26,7%)	13 (48,1%)	17 (40,5%)
<i>*Lam máu dương tính với KST vô tính trong 72 giờ sau khi bắt đầu điều trị, n (%)</i>			

### 3.3. Tác dụng phụ của thuốc PA:

Bảng 3. Triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị bằng PA cho BN sốt rét do *P. falciparum*.

Triệu chứng lâm sàng	Ngày 0 (n = 42)	Ngày 1 (n = 42)	Ngày 2 (n = 42)	Ngày 3 (n = 42)
Rét run/ớn lạnh	41 (97,0%)	15 (35,7%)	1 (2,4%)	0
Vã mồ hôi	40 (94,0%)	17 (34,0%)	0	0
Đau đầu	41 (97,6%)	36 (85,7%)	23 (54,8%)	7 (16,7%)
Ho	5 (11,9%)	3 (7,1%)	1 (2,4%)	1 (2,0%)
Buồn nôn	10 (23,8%)	2 (4,8%)	0	0
Đau bụng	4 (9,5%)	2 (4,8%)	0	0
Nôn	5 (11,9%)	0	0	0
Chán ăn	38 (90,5%)	26 (61,9%)	14 (33,3%)	2 (4,8%)
Mệt mỏi	42 (100%)	36 (85,7%)	25 (59,5%)	6 (14,3%)
Đau cơ	36 (85,7%)	27 (64,3%)	13 (31,0%)	1 (2,4%)
Vàng da	5 (11,9%)	4 (9,5%)	3 (7,1%)	0
Gan to	1 (2,4%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0

Bảng 4. Tần suất và mức độ nghiêm trọng của việc tăng ALT, AST và Bilirubin toàn phần sau khi điều trị bằng PA (dựa trên hệ thống phân loại các tác dụng phụ của WHO [13], [14]).

Sinh hóa máu	Ngày	Tổng số BN	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
ALT	D0	42	38 (90,5%)	4 (9,5%)		
	D7	42	23 (54,8%)	16 (38,1%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)
	D28	42	42 (100%)			
AST	D0	42	34 (81,0%)	8 (19,0%)		
	D7	42	32 (76,2%)	8 (19,0%)	2 (4,8%)	
	D28	42	41 (97,6%)	1 (2,4%)		
Bilirubin toàn phần	D0	42	28 (66,7%)	14 (33,3%)		
	D7	42	40 (95,2%)	2 (4,8%)		
	D28	42	40 (95,2%)	2 (4,8%)		

(Với ALT, AST và bilirubin toàn phần, Grade 0 là  $\leq 1,25$ ; Grade 1 là từ 1,26-2,5 x ULN; Grade 2 là từ 2,6-5 x ULN; Grade 3 là 5,1-10 x ULN, trong đó ULN là giới hạn trên của bình thường).

Bảng 5. Chỉ số huyết học của BN sốt rét do *P. falciparum* trước và sau điều trị bằng PA (giá trị bình thường theo Bài giảng huyết học và truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội, 2006).

Chỉ số huyết học		Ngày 0 (n = 42)	Ngày 7 (n = 42)	Ngày 28 (n = 42)
Hemoglobin (g/l)	Trung vị + SD (IQR)	133,5 ± 19,9 (118,5-145,3)	127,5 ± 21,4 (110,5-136,3)	138,0 ± 28,2 (123,5-150,3)
	Thiếu máu	7 (16,7%)	10 (23,8%)	3 (7,1%)
Tiểu cầu (G/l)	Trung vị + SD (IQR)	85,0 ± 47,3 (62,8-118,3)	272,5 ± 115,6 (224,5-341,5)	204,5 ± 74,5 (131,5-255,0)
	< Bình thường	37 (88,1%)	2 (4,8%)	13 (31,0%)

**4. BÀN LUẬN.**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thu thập được 42 BN sốt rét đủ tiêu chuẩn lựa chọn, trong đó có 27 BN thuộc huyện Cư Jút và 15 BN thuộc huyện Đắk Mil, tỉnh Đắk Nông. Các BN này đều được điều trị bằng PA. Số BN điều trị theo đề cương sau khi hiệu chỉnh PCR nhiễm *P. falciparum* ngày 0 là 42 BN.

Trong nghiên cứu này, PA có hiệu quả cao trong điều trị bệnh sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng ở Đắk Nông, Việt Nam - nơi mà bệnh sốt rét đã giảm tính nhạy cảm với DHA-PPQ dựa trên các chỉ điểm phân tử kháng thuốc đã được kiểm chứng. Hiệu quả đáp ứng đầy đủ lâm sàng và KST hiệu chỉnh bằng PCR ngày 42 của PA trong điều trị sốt rét do *P. falciparum* ở 2 huyện của tỉnh Đắk Nông là 95,2% (95%CI: 82,3-98,8), hiệu quả điều trị của PA tại Cư Jút là 100% cao hơn tại Đắk Mil (86,7%). Kết quả này tương đương với nghiên cứu tại huyện Tuy Đức, tỉnh Đắk Nông của Bùi Quang Phúc (ACPR ngày 42 là 96,1%; 95%CI: 91,7-98,5) [9], hay nghiên cứu của Leang R năm 2016 tại Campuchia (đáp ứng đầy đủ lâm sàng và KST hiệu chỉnh bằng PCR ngày 42 là 87,9%; 95%CI: 80,6-93,2 [6]), nhưng cao hơn tỉ lệ 90% về hiệu quả mà WHO công bố, đáp ứng các tiêu chí để thay đổi chính sách điều trị sốt rét quốc gia [15]. Tuy nhiên, điều đáng lo ngại là thời gian sạch KST chậm, với 40,5% BN có KST sốt rét hiện diện trên lam máu vào ngày 3 sau khi bắt đầu điều trị bằng PA. Tỉ lệ này cao hơn nghiên cứu của Bùi Quang Phúc (tỉ lệ BN có KST ở ngày thứ 3 ở Đắk Nông là 26,2% [9]).

PCT trung vị tổng thể của *P. falciparum* là 72 giờ đối với 49 BN hoàn thành liệu trình điều trị bằng PA 3 ngày, FCT trung vị là 24 giờ đối với 42 BN sau điều trị (bảng 2). Trong nghiên cứu của Bùi Quang Phúc, thời gian sạch KST sốt rét trung bình là 58 giờ (SD: 24,7), thời gian trung bình hết sốt là 25 giờ (SD: 12,0) [9].

Về tác dụng không mong muốn: không BN nào gặp tác dụng không mong muốn của PA. Tuy nhiên, khi theo dõi diễn biến lâm sàng, thấy một số trường hợp có triệu chứng lâm sàng tăng lên sau uống thuốc: 3 BN đau đầu tăng từ mức nhẹ ở ngày D0 lên mức trung bình ở ngày 1, song giảm dần

và hết ở ngày 2 hoặc 3. Đây cũng là triệu chứng thường gặp trong nghiên cứu của Leang R và cộng sự (2016) [6]. Các triệu chứng thường gặp nhất ở các BN là người mệt mỏi, đau đầu, vã mồ hôi, rét run/ớn lạnh, chán ăn và đau mỗi cơ khớp. Các triệu chứng này giảm dần và hết sau liệu trình điều trị bằng PA ngày thứ 2 và 3 (bảng 3).

Sự gia tăng thoáng qua của ALT và AST trung bình đã được ghi nhận ở BN vào ngày thứ 7 sau điều trị bằng PA. Các men này dần trở về bình thường ở hầu hết BN sau điều trị ngày 28 (bảng 4). Cụ thể, ở ngày 7 sau điều trị bằng PA, Grade 2 tăng ALT và AST lần lượt là 4,8% (2/42 BN) và 4,8% (2/42 BN), chỉ 1 BN (2,4%) có ALT Grade 3. Đến ngày 28, trong 42 BN được đánh giá, không BN nào có ALT hoặc AST Grade 2 hoặc Grade 3. Không trường hợp tiềm năng nào có nguy cơ cao bị tổn thương gan do thuốc (dựa trên AST/ALT > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường và bilirubin toàn phần > 2 lần giới hạn trên của mức bình thường). Sự gia tăng thoáng qua các men này đã được các nghiên cứu lâm sàng về PA báo cáo trước đây [6], [16], [17].

Hemoglobin và tiểu cầu là hai chỉ số huyết học quan trọng trên BN sốt rét. Trong nghiên cứu này, có 16,7% BN thiếu máu, 88,1% BN giảm tiểu cầu ở ngày 0; tương tự kết quả nghiên cứu của Bùi Quang Phúc và cộng sự [9]. Những thay đổi của các chỉ số huyết học phù hợp với sự phục hồi sau nhiễm trùng sốt rét (bảng 5). PA hiệu quả trong điều trị sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng ở tỉnh Đắk Nông, Việt Nam. Đây là thuốc tiềm năng thay thế DHA-PPQ tại những vùng sốt rét đã kháng ở Việt Nam và trên thế giới. Với kết quả này, chúng tôi cho rằng cần có những chiến lược mới để bảo vệ hiệu quả của PA đối với sốt rét đa kháng thuốc ở Tiểu vùng sông Mê Kông mở rộng, trong đó có Việt Nam.

**5. KẾT LUẬN**

Nghiên cứu nhãn mở, một nhánh trên 42 BN sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng tại huyện Đắk Mil và Cư Jút, từ năm 2018-2019, chúng tôi thấy: Tỉ lệ ACPR hiệu chỉnh PCR ngày 42 tại Cư



Jút là 100% và tại Đák Mil là 86,7% (KTC 95%, 56,4 đến 96,5) và tổng thể trên cả hai huyện là 95,2% (KTC: 95%; 82,3-98,8) sau khi điều trị PA; PCT trung vị kéo dài 72 giờ (từ 12-120 giờ); FCT trung vị là 24 giờ (từ 12-72 giờ); Thời gian sạch KST chậm cao, với 40,5% tồn tại KST vào ngày 3. Không ghi nhận các tác dụng không mong muốn sau điều trị PA.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Thuy-Nhien N, Tuyen N.K, Tong N.T, Vy N.T, Thanh N.V, Van H.T., Hien T.T (2017), "K13 propeller mutations in *Plasmodium falciparum* populations in regions of malaria endemicity in Vietnam from 2009 to 2016", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61 (4).
2. Thanh N.V, Thuy-Nhien N, Tuyen N.T.K, Tong N.T, Nha-Ca N.T, Quang H.H, Hien T.T (2017), "Rapid decline in the susceptibility of *Plasmodium falciparum* to dihydroartemisinin-piperaquine in the south of Vietnam", *Malaria journal*, 16 (1), 1-10.
3. Van Der Pluijm R.W, Imwong M, Chau N.H, Hoa N.T, Thuy-Nhien N.T, Thanh N.V, Dondorp A.M (2019), "Determinants of dihydroartemisinin-piperaquine treatment failure in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia, Thailand, and Vietnam: a prospective clinical, pharmacological, and genetic study", *The Lancet infectious diseases*, 19 (9), 952-961.
4. Sagara I, Beavogui A.H, Zongo I, Soulama I, Borghini-Fuhrer I, Fofana B, Djimde A.A (2018), "Pyronaridine-artesunate or dihydroartemisinin-piperaquine versus current first-line therapies for repeated treatment of uncomplicated malaria: a randomised, multicentre, open-label, longitudinal, controlled, phase 3b/4 trial", *The Lancet*, 391 (10128), 1378-1390.
5. Rueangweerayut R, Phyo A.P, Uthaisin C, Poravuth Y, Binh T.Q, Tinto H, Fleckenstein L (2012), "Pyronaridine-artesunate versus mefloquine plus artesunate for malaria", *New England Journal of Medicine*, 366 (14), 1298-1309.
6. Leang R, Canavati S.E, Khim N, Fuhrer I.B, Vestergaard L.S, Kim S (2016), "Efficacy and safety of pyronaridine-artesunate for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in western Cambodia", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60 (7), 3884-3890.
7. Leang R, Mairet-Khedim M, Chea H, Huy R, Khim N, Bouth D.M, Witkowski B (2019), "Efficacy and safety of pyronaridine-artesunate plus single-dose primaquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in eastern Cambodia", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63 (3).
8. Leang R, Khim N, Chea H, Huy R, Mairet-Khedim M, Bouth D.M, Witkowski B (2019), "Efficacy and safety of pyronaridine-artesunate plus single-dose primaquine for the treatment of malaria in western Cambodia", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63 (10).
9. Quang Bui P, Hong Huynh Q, Thanh Tran D, Thanh Le D, Quang Nguyen T, Van Truong H, Thi Ta T (2020), "Pyronaridine-artesunate efficacy and safety in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in areas of artemisinin-resistant *falciparum* in Viet Nam (2017-2018)", *Clinical Infectious Diseases*, 70 (10), 2187-2195.
10. World Health Organization (2009), *Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy*.
11. Phong N.C, Chavchich M, Quang H.H, San N.N, Birrell G.W, Chuang I, Edstein M.D (2019), "Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to artemisinins and *Plasmodium vivax* to chloroquine in Phuoc Chien Commune, Ninh Thuan Province, south-central Vietnam", *Malaria journal*, 18 (1), 1-11.
12. Flegg J.A, Guerin P.J, White N.J, Stepniowska K (2011), "Standardizing the measurement of parasite clearance in *falciparum* malaria: the parasite clearance estimator", *Malaria journal*, 10 (1), 1-13.
13. WHO (1979), "WHO handbook for reporting results of cancer treatment", *World Health Organization*, Geneva, Switzerland.
14. Mu R, Chen W, Pan B, Wang L, Hao X, Huang X, Shang H (2013), "First definition of reference intervals of liver function tests in China: a large-population-based multi-center study about healthy adults", *PloS one*, 8 (9), e72916.
15. WHO (2016), *Artemisinin and artemisinin-based combination therapy resistance: status report (No. WHO/HTM/ GMP/2016.11)*.
16. Compaoré Y.D, Zongo I, Somé A.F, Barry N, Nikiéma F, Kaboré T.N, Ouattara A, Kabré Z, Wermi K, Zongo M, Yerbanga R.S, Sagara I, Djimdé A, Ouédraogo J.B (2021), "Hepatic safety of repeated treatment with pyronaridine-artesunate versus artemether-lumefantrine in patients with uncomplicated malaria: a secondary analysis of the WANECAM 1 data from Bobo-Dioulasso, Burkina Faso", *Malar J*, 20: 64. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03593-6>.
17. Duparc S, Borghini-Fuhrer I, Craft C.J, Arbe-Barnes S, Miller R.M, Shin C.S, Fleckenstein L (2013), "Safety and efficacy of pyronaridine-artesunate in uncomplicated acute malaria: an integrated analysis of individual patient data from six randomized clinical trials", *Malar J*, 12:70. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-70>. □