

HIỆU LỰC VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PYRONARIDINE-ARTESUNATE TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SỐT RÉT *PLASMODIUM FALCIPARUM* KHÔNG BIẾN CHỨNG TẠI GIA LAI, NĂM 2021-2023

Bùi Quang Phúc^{1*}, Đặng Thị Tuyết Mai¹, Đỗ Mạnh Hà¹,
Nguyễn Thị Thuỳ Dương¹, Vũ Thị Sang¹, Nguyễn Đức Long¹,
Lê Trần Anh², Huỳnh Hồng Quang³

1. Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.

2. Học viện Quân Y

3. Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn

*Email: phucnimpe@yahoo.com

Ngày nhận bài: 01/02/2024

Ngày phản biện: 29/7/2024

Ngày duyệt đăng: 10/8/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Theo khuyến cáo của tổ chức Y tế Thế giới, nếu hiệu quả điều trị của một loại thuốc sốt rét đạt dưới 90% thì cần phải thay thế thuốc khác có hiệu lực cao hơn. Pyronaridine-Artesunate đang được sử dụng để điều trị bệnh nhân sốt rét nên việc giám sát để đánh giá hiệu lực của thuốc sốt rét này là việc làm cần thiết và cần được thực hiện thường xuyên. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá hiệu lực và tính an toàn của Pyronaridine-Artesunate trong điều trị bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng tại Gia Lai từ năm 2021 đến 2023. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, nhãn mở, không đối chứng theo phương pháp *in vivo* 42 ngày của WHO. Tổng số đưa vào nghiên cứu là 75 bệnh nhân nhiễm *P. falciparum* tại Gia Lai từ tháng 3 năm 2021 đến tháng 12 năm 2023. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm *P. falciparum* đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ chưa được hiệu chỉnh bằng PCR sau ngày 42 là 97,1%, tỷ lệ thất bại điều trị muộn là 2,9%. Thời gian sạch 50% ký sinh trùng là 9,61 giờ, cao hơn so với khuyến cáo của WHO là 5,2 giờ. Tỷ lệ BN còn ký sinh trùng ở ngày thứ 3 là 54,8% (23/42) năm 2021 và 50,0% (16/32) năm 2023. Ghi nhận một số triệu chứng: nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, mệt mỏi. Các triệu chứng tự khỏi mà không cần can thiệp y tế. Không có tác dụng phụ nào và không có tử vong được ghi nhận sau khi dùng thuốc và suốt trong quá trình nghiên cứu. **Kết luận:** Hiệu lực của Pyronaridine-Artesunate đối với *P. falciparum* vẫn còn cao trên 90% (97,1%), Pyronaridine-Artesunate an toàn cho người bệnh.

Từ khóa: Hiệu lực, an toàn, sốt rét *Plasmodium falciparum*, Pyronaridine-Artesunate.

ABSTRACT

EFFICACY AND SAFETY OF PYRONARIDINE-ARTESUNATE FOR TREATMENT OF UNCOMPLICATED *PLASMODIUM FALCIPARUM* MALARIA PATIENTS IN GIA LAI, 2021-2023

Bui Quang Phuc^{1*}, Dang Thi Tuyen Mai¹, Do Manh Ha¹,
Nguyen Thi Thuy Duong¹, Vu Thi Sang¹, Nguyen Duc Long¹,
Le Tran Anh², Huynh Hong Quang³

1. National Institute of Malariology, Parasitology and Entomology

2. Vietnam Military Medical University

3. Institute of Malariology, Parasitology and Entomology Quy Nhon

Background: According to the recommendation of the World Health Organization, if the treatment effectiveness of an antimalarial drug is below 90%, it is necessary to replace it with another drug with higher effectiveness. Pyronaridine-Artesunate is being used to treat patients with malaria, so monitoring to evaluate the effectiveness of this antimalarial drug is necessary and should be done regularly. **Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of Pyronaridine-Artesunate for treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria patients in Gia Lai from 2021 to 2023. **Materials and methods:** A clinical trial study, label Open, uncontrolled by the WHO method-in vivo 42 days. Total 75 patients infected with *P. falciparum* in Gia Lai were enrolled from March 2021 to December 2023. **Results:** The rate of patients infected with *P. falciparum* with complete clinical and parasitological responded not corrected by PCR after day 42 was 97.1%, the rate of late treatment failure was 2.9%. 50% parasite clearance time was 9.61 hours, higher than the WHO recommendation of 5.2 hour. The rate of patients with remaining parasites on day 3 was 54.8% (23/42) in 2021 and 50.0% (16/32) in 2023, respectively. Some malaria symptoms were recorded: headache, dizziness, loss of appetite, sleep, tired. Symptoms was resolve on their own after that do not require medical intervention. No side effects and no deaths were reported after taking the drug and during the study. **Conclusion:** The efficacy of Pyronaridine-Artesunate against *P. falciparum* is still high over 90% (97.1%), Pyronaridine-Artesunate is safe for patients.

Keywords: Efficacy, safety, *Plasmodium falciparum* malaria, Pyronaridine-Artesunate.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Liệu pháp phối hợp dựa trên thuốc artemisinin (ACT) là phương pháp điều trị đầu tiên đối với *Plasmodium falciparum* không biến chứng trên toàn cầu với hiệu quả điều trị >95% ở hầu hết các khu vực. Tuy nhiên, *P. falciparum* kháng artemisinin đã được phát hiện ở 5 quốc gia thuộc tiểu vùng sông Mê Kông mở rộng: Campuchia, Myanmar, Thái Lan, Lào và Việt Nam [1].

Những lo ngại về tình trạng kháng artemisinin đã dẫn đến các sáng kiến toàn cầu nhằm phát triển các loại thuốc mới hoặc phối hợp thuốc mới để bảo vệ các dẫn xuất artemisinin trong ACT. Thuốc Pyronaridine-artesunate (PA) một ACT được phê duyệt gần đây và hiệu quả cao trong điều trị sốt rét *P. falciparum* không biến chứng ở châu Á và châu Phi và được đưa vào danh sách thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) [2].

Dữ liệu trước đây cho thấy hiệu lực điều trị của PA là 100% (80/80) ở tỉnh Bình Phước - miền Nam và 100% (24/24) ở Quảng Trị - miền Trung Việt Nam (dữ liệu từ năm 2007 – 2008) [3]. Năm 2017 – 2018 nghiên cứu tại Đắk Nông cho thấy hiệu lực điều trị của PA là 97,6 (41/42) [4]. Tuy nhiên, những dữ liệu còn ít và cần có thêm nhiều nghiên cứu hơn để cung cấp thông tin cho Chương trình Phòng chống và loại trừ Sốt rét Quốc gia ở Việt Nam về lợi ích tiềm năng của Pyronaridine-Artesunate trong các khu vực đã biết kháng thuốc artemisinin.

Theo khuyến cáo của WHO thì các thuốc còn hiệu lực dưới 90% cần phải được thay thế, do vậy việc theo dõi, giám sát thường xuyên hiệu lực điều trị của thuốc sốt rét là rất quan trọng. Kết quả của các nghiên cứu được xem xét hàng năm và được sử dụng để khuyến cáo Bộ Y tế Việt Nam đánh giá lại các hướng dẫn điều trị hiện hành, và cập nhật chính sách thuốc nếu cần thiết. Gia Lai là một trong những tỉnh có số ca mắc sốt rét do *P. falciparum* cao nhất cả nước và được ghi nhận có kháng thuốc. Vì vậy, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, nhân mở theo phương pháp in vivo 42 ngày của WHO được thực hiện với mục tiêu đánh giá hiệu lực và tính an toàn của Pyronaridine-Artesunate trong điều trị sốt rét *P. falciparum* không biến chứng ở Gia Lai, Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Những bệnh nhân (BN) sốt rét *P. falciparum* không biến chứng

- Tiêu chuẩn lựa chọn (dựa theo hướng dẫn của WHO):

- + Độ tuổi từ 07 đến 60 tuổi và có cân nặng trên 20kg;
- + Đơn nhiễm *P. falciparum* được phát hiện bằng kính hiển vi;
- + Mật độ ký sinh trùng (KST) từ 500 – 100.000 KST thể vô tính / μ l máu;
- + Có nhiệt độ ở nách $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ hoặc có tiền sử sốt trong 24 giờ qua;
- + Khả năng uống được thuốc;
- + Đồng ý tham gia nghiên cứu và tuân thủ quy trình nghiên cứu. Trẻ em có sự chấp thuận của cha mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp.

+ Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ (được xác định là > 12 tuổi) đồng ý thử thai và có kết quả âm tính.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Bệnh sốt rét nặng theo định nghĩa của WHO;
- + Sử dụng thuốc sốt rét trước đó trong vòng 4 tuần, hoặc đang sử dụng các thuốc khác mà được biết có thể ảnh hưởng đến dược động học của thuốc chống sốt rét;
- + Phụ nữ cho con bú;
- + Các bệnh cấp, mãn tính nặng có nguy cơ ảnh hưởng đến thuốc: suy gan, suy thận, HIV...
- + Tiền sử phản ứng quá mẫn hoặc chống chỉ định với (các) loại thuốc đang được thử nghiệm.

2.1.2. Thuốc nghiên cứu và liều lượng

- Thuốc: Pyronaridine-artesunate biệt dược Pramax® viên chứa pyronaridine 180mg và artesunate 60 mg, Shin Poong Pharmaceutical Co. Ltd., Ansan, Republic of Korea).

- Liều dùng: Uống mỗi ngày một lần trong ba ngày (Ngày 0–2) theo trọng lượng cơ thể: 20–<24 kg uống 1 viên/ngày; 24–<45 kg uống 2 viên/ngày; 45–<65 kg uống 3 viên/ngày; và ≥ 65 kg uống 4 viên/ngày. Bệnh nhân uống thuốc đều được giám sát.

- Thuốc thay thế trong trường hợp tái phát: Quinin sulfat trong 7 ngày kết hợp với Doxycyclin hoặc Clindamycin 7 ngày.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- **Thời gian:** Từ tháng 3 năm 2021 đến tháng 12 năm 2023.
- **Địa điểm:** Các xã thuộc huyện Krông Pa và Kbang, tỉnh Gia Lai.
- **Phương pháp nghiên cứu**
- **Thiết kế nghiên cứu:** Thử nghiệm lâm sàng, nhãn mở, không đối chứng.
- **Cỡ mẫu nghiên cứu:** Dựa trên công thức tính cỡ mẫu của WHO để thử nghiệm hiệu lực thuốc.

Thất bại điều trị đối với PA trong khoảng từ 0,05 đến 0,15 (NIMPE, 2008-2017), 10% đã được chọn làm tỷ lệ thất bại điều trị ước tính của thuốc, với mức độ tin cậy là 95% và có độ chính xác xung quanh ước tính 10%. Để mẫu có tính đại diện thì cần phải có 35 bệnh nhân. Với mức 10% mất theo dõi và rút lui trong thời gian theo dõi 42 ngày, 39 bệnh nhân cần được đưa vào nghiên cứu. Trên thực tế, chúng tôi đã thu thập được 43 BN năm 2021 và 32 BN năm 2023 đủ điều kiện đưa vào nghiên cứu.

- Nội dung nghiên cứu:

+ Tất cả những người tham gia đủ điều kiện ký bản thoả thuận.
 + Bệnh nhân được điều trị nội trú từ ngày 0–3 tại cơ sở y tế.
 + Thăm khám lâm sàng và ghi nhận các tác dụng không mong muốn các ngày D0-D3 và vào ngày 7, 14, 21, 28, 35 và 42 hoặc bất cứ khi nào bệnh nhân có dấu hiệu bất thường quay lại khám.

+ Theo dõi KST bằng cách lấy lam giọt máu dày và mỏng, nhuộm Giemsa khi sàng lọc, sau đó cứ 12 giờ một lần đến khi sạch KST 2 lần liên tiếp. Sau đó lấy lam 1 lần/ngày vào các ngày 7, 14, 21, 28, 35 và 42 hoặc bất cứ khi nào bệnh nhân tái khám. Ký sinh trùng lấy giá trị trung bình của hai kỹ thuật viên đếm độc lập [5]. Thu thập mẫu máu các ngày từ D0 đến D42 cùng thời điểm lấy lam trên giấy thấm (Whatman™ 3MM, GE Healthcare, Pittsburgh, USA) để phân tích xác định tái phát hay tái nhiễm, và xác định gen kháng thuốc khi cần.

- Xử lý số liệu:

Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm Excel của WHO để đánh giá hiệu lực điều trị của thuốc và phân tích các biến số khác trên phần mềm stata 10.0.

- Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng y đức của WHO và Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Hiệu lực điều trị**

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu trước khi điều trị

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu	Năm 2023	Năm 2021
Số lượng bệnh nhân (n=75)	32	43
Tuổi (Trung bình $\pm$ SD)	27,2 ($\pm$ 11)	29 ($\pm$ 8.1)
< 5 tuổi (n, %)	0	0
5 – 15 (n,%)	4 (12,5%)	1(2,3%)
> 15 tuổi (n, %)	28 (87,5%)	42 (97,7%)
Trọng lượng cơ thể (kg)	51,4 ($\pm$ 10,8)	56,1 ($\pm$ 9,7)
Nam giới (%)	23 (71,9 %)	37 (86%)
Nữ giới (%)	9 (28,1 %)	6 (14%)
Nhiệt độ (°C) tại D0 (Trung bình $\pm$ SD)	38,9 ($\pm$ 0,7)	38,4 ($\pm$ 0,8)
$\geq 37,5$ °C (%)		
Mật độ trung bình hình học tại D0 (KTC 95%)	16.937 (1.578 - 94.250)	9.100 (652 – 62.941)

Nhận xét: Tổng số 75 bệnh nhân (BN) được tuyển chọn đưa vào nghiên cứu, có 43 BN tuyển chọn được trong năm 2021 và 32 bệnh nhân năm 2023, chủ yếu là nam giới trưởng thành chiếm 71,9% - 86% và ở lứa tuổi lao động trên 15 tuổi 87,5% – 97,7%. Mật độ ký sinh trùng (KST) trung bình vào ngày D0 ở BN năm 2021 là 9.100/ μ L, năm 2023 là 16.937/ μ L máu.

Bảng 2. Thời gian cắt sốt và thời gian cắt ký sinh trùng

Thứ tự	Địa điểm	Bệnh nhân	Thời gian cắt sốt (giờ)	Thời gian cắt ký sinh trùng (giờ)
1	Gia Lai 2021	43	38,3 (± 13,0)	83,4 (± 17,0)
2	Gia Lai 2023	32	40,5 (± 11,2)	85,1 (± 12,5)
	Tổng	75		

Nhận xét: Theo dõi 75 BN cho thấy: Thời gian cắt sốt trung bình của BN năm 2021 là 38,3 giờ, năm 2023 là 40,5 giờ. Thời gian trung bình để cắt KST trùng là 83,4 giờ năm 2021, và 85,1 giờ năm 2023.

Bảng 3. Thời gian làm sạch 50% ký sinh trùng của bệnh nhân nhiễm *P. falciparum* năm 2023

Gia Lai	n	K	Thời gian làm sạch 50% KST ($t_{1/2}$)	Tiến trình thời gian làm sạch ký sinh trùng				
				PC50	PC75	PC90	PC95	PC99
Thông số	32	0,076	9,61	30,19	41,21	51,23	57,26	68,45

Nhận xét: Trong số 32 bệnh nhân theo dõi được trong năm 2023, thời gian sạch 50% KST là 9,61 giờ. Thời gian làm sạch 99% KST trong máu là 68,45 giờ.

Bảng 4. Hiệu lực của Pyronaridine-Artesunate trong điều trị *P. falciparum* không biến chứng

Thứ tự	Địa điểm	Bệnh nhân	Hoàn thành theo dõi (Trước khi xác nhận PCR)			Ký sinh trùng ngày D3	Mất theo dõi và rút khỏi nghiên cứu
			ACPR	ETF	LTF/LCF		
1	Gia Lai 2021	43	41/41 100%	0	0	23/42 54,8 %	02 (4,7%)
2	Gia Lai 2023	32	26 / 28 92,9 %	0	2 (7,1%)	16/ 32 50 %	04 (12,5%)
Tổng cộng		75	67 / 69 97,1 %	0	2/69 (2,9%)	39/74 52,7 %	06 (8%)

Nhận xét: Trong tổng số 75 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi theo dõi đầy đủ được 69 bệnh nhân đến ngày thứ 42, có 6 bệnh nhân không theo dõi được và rút lui khỏi nghiên cứu.

Tỷ lệ BN còn KST tại thời điểm 72 giờ (D3) là 54,8% (23/42) năm 2021 và 50,0% (16/32) năm 2023, không có sự khác biệt đáng kể giữa năm 2021 và năm 2023.

Tỷ lệ BN đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ (ACPR) trước khi xác nhận bằng PCR vào ngày 42 là 97,1%.

3.2. Tính an toàn

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi chỉ ghi nhận một số triệu chứng: nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, mệt mỏi. Các triệu chứng tự khỏi và không cần can thiệp y tế.

IV. BÀN LUẬN

Đối tượng chúng tôi tuyển chọn được trong nghiên cứu chủ yếu là nam giới trên 15 tuổi. Điều này có thể được giải thích bởi đa số đối tượng nguy cơ mắc sốt rét là những người lao động trưởng thành thường xuyên đi rừng, ngủ rẫy. Mật độ ký sinh trùng (KST) trung bình vào ngày D0 ở BN năm 2021 là 9.100/ μ L máu thấp hơn đáng kể so với BN năm 2023 là 16.937/ μ L máu và gần tương đương với nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang và cộng sự tại Đắk Nông năm 2017-2019 [4].

Thời gian cắt sốt trung bình ở các BN theo dõi được không có sự chênh lệch nhiều, năm 2021 là 38,3 giờ thì năm 2023 là 40,5 giờ. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang, thời gian cắt sốt là 24 giờ [4]. Đến 72 giờ sau điều trị, 100% (75/75) bệnh nhân đã hết sốt. Thời gian trung bình để cắt KST trùng là 83,4 giờ năm 2021, và 85,1 giờ (SD 12,5) năm 2023 cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Bùi Quang Phúc năm 2017-2018 thực hiện tại Bình Phước và Gia Lai (58,0 giờ) [6] và nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang 2017 – 2019 tại Đắk Nông (48 giờ) [4]. Như vậy có thể đặt ra giả thuyết theo thời gian, hiệu lực điều trị của thuốc có xu hướng giảm dần.

Trong số 32 bệnh nhân theo dõi được trong năm 2023, chúng tôi thấy thời gian sạch 50% KST khá cao 9,61 giờ. Thời gian làm sạch 50% KST trong nghiên cứu này cao hơn khuyến cáo của WHO (5,2 giờ) cũng như nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang 2017 - 2019 (6,73 giờ) [4] đã phần nào củng cố thêm giả thuyết phía trên của chúng tôi đó là hiệu lực điều trị của thuốc đã giảm dần.

Tỷ lệ BN còn KST tại thời điểm 72 giờ (D3) là 54,8% năm 2021 và 50,0% năm 2023, không có sự khác biệt đáng kể giữa năm 2021 và năm 2023. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân còn dương tính vào ngày thứ 3 chiếm hơn 50%. Theo nghiên cứu của Bùi Quang Phúc, tỷ lệ BN còn KST ngày D3 trung bình là 23,8% (40/168), nhưng có sự chênh lệch đáng kể giữa các tỉnh: Bình Phước 31,7% (13/41), Đắk Nông 20,8% (5/24), Gia Lai 26,2% (17/65), Khánh Hòa 55,6% (5/9) và Ninh Thuận 0,0% (0/28) [6]. Như vậy, nhiều tỉnh có tỷ lệ ký sinh trùng vào ngày thứ 3 thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, nhưng cũng có tỉnh tỷ lệ KST vào ngày thứ 3 tương tự của chúng tôi như Khánh Hòa. Mặc dù các tỉnh trên đều đã ghi nhận kháng thuốc artemisinin nhưng có sự khác biệt lớn về tỷ lệ còn KST vào ngày thứ 3. Sự khác biệt về tỷ lệ KST ngày D3 cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Rithea Leang năm 2017 (n=121) tại Campuchia, ở Pailin là 54,6% nhưng ở Pursat chỉ có 13,3% [7]. Tỷ lệ KST dương tính ngày D3 ở khu vực Đông Nam Á cao hơn so với nghiên cứu tại Ethiopia của Mihreteab Alebachew năm 2021 (n=90) chỉ có 4,4% [8].

Tỷ lệ BN đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ (ACPR) trước khi xác nhận bằng PCR vào ngày 42 là 97,1%. Kết quả của nghiên cứu này tương tự như nghiên cứu của Bùi Quang Phúc và cộng sự tại một số vùng đã được ghi nhận có kháng artemisinin ở VN từ năm 2017 - 2018: trên 96% BN có ACPR theo dõi đến ngày thứ 42 sau điều trị PA [6]. nghiên cứu tại Ethiopia cũng thấy tỷ lệ ACPR cao (98,9%) [8], tại Gambia và Zambia là 100%(9). tuy nhiên nghiên cứu ở Combodia ACPR chỉ có 87,2% [7] (dưới mức khuyến cáo thay thuốc của WHO là 90%).

Trong quá trình theo dõi BN, không có tác dụng phụ nào và không có tử vong được ghi nhận sau khi dùng thuốc và trong quá trình nghiên cứu. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác.

Kết quả về hiệu lực và tính an toàn từ nghiên cứu của chúng tôi sẽ cung cấp thêm thông tin sử dụng pyronaridine-artesunate ở những vùng đã biết có tình trạng kháng artemisinin ở Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Kết quả từ 75 bệnh nhân *P. falciparum* đã chỉ ra rằng: Hiệu lực của Pyronaridine-Artesunate đối với *P. falciparum* vẫn còn cao, tỷ lệ ACPR là 97,1%, tỷ lệ BN còn KST ở ngày thứ 3 lần lượt là 54,8% (23/42) năm 2021 và 50,0% (16/32) năm 2023. Pyronaridine-Artesunate an toàn cho người bệnh. Không có sự kiện bất lợi nghiêm trọng nào được ghi nhận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Strategy for malaria elimination in the Greater Mekong Subregion : 2015-2030. WHO Regional Office for the Western Pacific. <https://iris.who.int/handle/10665/208203>.
 2. Leang R, Mairret-Khedim M, Chea H, Huy R, Khim N, Mey Bouth D, et al. Efficacy and Safety of Pyronaridine-Artesunate plus Single-Dose Primaquine for Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Eastern Cambodia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019. 63(3):10.1128/aac.02242-18. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.02242-18>.
 3. Rueangweerayut R, Phyto AP, Uthaisin C, Poravuth Y, Binh TQ, Tinto H, et al. Pyronaridine-artesunate versus mefloquine plus artesunate for malaria. *N Engl J Med*. 2012. 366 (14), 1298–1309, doi:10.1056/NEJMoa1007125.
 4. Huynh HQ, Nguyen ND, Dang ĐT, Bui QP. Đánh giá hiệu lực và an toàn của thuốc PYRONARIDINE - ARTESUNATE (Pyramax®) trong điều trị sốt rét do *Plasmodium falciparum* chưa biến chứng tại tỉnh Đắk Nông 2017 - 2019. *Tạp chí Truyền Nhiễm Việt Nam*. 2020. 3(31), 72–80, doi: 10.59873/vjid.v3i31.245.
 5. World Health Organization. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. 2009. 85, <https://www.who.int/publications/i/item/9789241597531>.
 6. Quang Bui P, Hong Huynh Q, Thanh Tran D, Thanh Le D, Quang Nguyen T, Van Truong H, et al. Pyronaridine-artesunate Efficacy and Safety in Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Areas of Artemisinin-resistant Falciparum in Viet Nam (2017-2018). *Clin Infect Dis*. 2020. 70 (10), 2187–2195, doi: 10.1093/cid/ciz580.
 7. Leang R, Canavati SE, Khim N, Vestergaard LS, Borghini Fuhrer I, Kim S, et al. Efficacy and Safety of Pyronaridine-Artesunate for Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Western Cambodia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016. 60(7), 3884–3890, doi/10.1128/aac.00039-16.
 8. Mihreteab A, Woyneshet G, Megbaru AA, Heven S, Henok H, et al. Therapeutic efficacy of pyronaridine-artesunate (Pyramax®) against uncomplicated Plasmodium falciparum infection at Hamusit Health Centre, Northwest Ethiopia. 2023. <https://www.springermedizin.de/therapeutic-efficacy-of-pyronaridine-artesunate-pyramax-against-/2507076>.
 9. Dabira ED, Hachizovu S, Conteh B, Mendy A, Nyang H, Lawal B, et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Pyronaridine-artesunate in Asymptomatic Malaria-infected Individuals: a Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2022. 74(2), 180–188, doi: 10.1093/cid/ciab425.
-