

**Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng TW**

**Huỳnh Hồng Quang**

**Đánh giá hiệu lực dihydroartemisinin -  
piperaquine điều trị sốt rét do Plasmodium  
falciparum chưa biến chứng và chloroquine điều  
trị Plasmodium vivax tại một số điểm miền  
Trung-Tây Nguyên (2011-2012)**

Họ và tên nghiên cứu sinh: Huỳnh Hồng Quang

Hướng dẫn khoa học: 1. PGS.TS. Triệu Nguyên Trung

2. PGS.TS. Phạm Văn Thân

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Hơn một thập niên qua, thế giới đã có nhiều tiến bộ quan trọng chống lại căn bệnh sốt rét-vốn dĩ từ lâu được xem là “vua của các bệnh” bởi sự tổng hòa các triệu chứng và biến chứng của nhiều bệnh nội khoa và truyền nhiễm khác nhau. Kể từ năm 2000, tử vong do sốt rét đã giảm hơn 25%. Với gần 100 quốc gia có sốt rét lưu hành đang tiếp cận dần đến mục tiêu của Hội đồng Y tế thế giới 2015 về giảm tỷ lệ mắc mới hơn 75% [109]. Dù đã có sự can thiệp tích cực của biện pháp phòng chống vector, song hành cùng chẩn đoán và điều trị thuốc hiệu quả nhưng sốt rét vẫn cướp đi sinh mạng 660.000 người trên toàn thế giới, chủ yếu là trẻ em nhỏ và phụ nữ mang thai ở vùng cận sa mạc Sahara, châu Phi [109]. Mỗi năm hơn 200 triệu ca mắc mới xảy ra. Đồng thời, các dẫn liệu gần đây cho thấy nhiều thách thức và có nguy cơ đe dọa các thành quả do tình trạng côn trùng kháng hóa chất và ký sinh trùng sốt rét kháng thuốc [114].

Thành quả các chiến lược phòng chống sốt rét đạt được không thể không kể đến tác dụng của thuốc sốt rét, nên công tác giám sát thường quy tình hình nhạy kháng thuốc là một trong những điểm then chốt làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Tình trạng *Plasmodium falciparum* đa kháng thuốc lan rộng nghiêm trọng trên thế giới và khu vực Tây Thái Bình Dương là một trở ngại kỹ thuật cho việc lựa chọn thuốc [107]. Hiện tượng kháng artemisinin và artesunate tại khu vực biên giới Thái Lan-Campuchia trong 5 năm qua [110] như thể cảnh báo sớm chúng ta đang mất dần vũ khí tối ưu nhất chống lại ký sinh trùng. Việt Nam chia sẻ một dải biên giới với Campuchia, *Plasmodium falciparum* đã kháng cao với chloroquin, fansidar, mefloquin và giảm đáp ứng với nhiều loại thuốc hiện dùng, kể cả nhóm thuốc phối hợp ACTs [110].

Vấn đề đánh giá đáp ứng ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* với một số thuốc sốt rét hiện đang sử dụng và thử nghiệm thuốc sốt rét mới là một yêu cầu cần thiết, nhất là theo dõi đáp ứng chủng *Plasmodium falciparum* tại một số vùng sốt rét lưu hành nặng, phát hiện sớm tình trạng và diễn tiến kháng. Mặc dù, artemisinin và dẫn xuất ra đời và đưa vào áp dụng đã giúp chống đa kháng do

*Plasmodium falciparum* từ những năm 1990, song nhược điểm lớn nhất là tái phát sớm sau điều trị cao cũng như giảm nhạy trên *in vitro*, cùng với một số ca thất bại trên lâm sàng [3],[5],[15]. Đứng trước các dấu cảnh báo, Tổ chức Y tế thế giới đã khuyến cáo các quốc gia nên dùng sang phác đồ phối hợp có artemisinin (ACTs). Thuốc phối hợp dihydroartemisinin + piperaquin phosphat được Bộ Y tế đưa vào danh mục thuốc sốt rét thiết yếu từ năm 2007 tại Việt Nam, đến nay thời gian trên 5 năm và xuất hiện kháng tại một số tỉnh miền Nam, miền Trung-Tây Nguyên. Trước viễn cảnh kháng thuốc và giảm nhạy artemisinin và phối hợp tại các khu vực biên giới Campuchia, Thái Lan, Myanmar (WHO, 2011) thì việc một nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu lực thuốc phối hợp này với sốt rét *Plasmodium falciparum* là hết sức quan trọng.

Bên cạnh đó, thuốc chloroquin từ lâu đã sử dụng tại Việt Nam với đa mục đích như dự phòng, cấp tự điều trị và điều trị sốt rét cả *Plasmodium falciparum* và *Plasmodium vivax* trong thời gian gần 60 năm, dù hiện tại chưa có báo cáo kháng chloroquin do *Plasmodium vivax* tại miền Trung-Tây Nguyên, song nhiều nghiên cứu tại các quốc gia Đông Nam Á đã cho thấy nhiều tỷ lệ kháng khác nhau. Do vậy, việc đánh giá hiệu lực các phác đồ thuốc trên bệnh nhân sốt rét chưa biến chứng do *Plasmodium falciparum* và *Plasmodium vivax* là rất cần thiết, đồng thời nhận định thực chất diễn biến kháng thuốc do hai loài ký sinh trùng này, góp phần bổ sung dữ liệu và đề xuất các phác đồ điều trị sốt rét phù hợp với thực tế, làm cơ sở cho việc xây dựng chính sách thuốc sốt rét ở Việt Nam trong tương lai.

Trên cơ sở đó, đề tài “Đánh giá hiệu lực dihydroartemisinin - piperaquin điều trị sốt rét do *Plasmodium falciparum* chưa biến chứng và chloroquin điều trị *Plasmodium vivax* tại một số điểm miền Trung-Tây Nguyên (2011-2012)” được tiến hành với hai mục tiêu:

1. Đánh giá hiệu lực phác đồ dihydroartemisinin - piperaquin phosphat trong điều trị bệnh nhân sốt rét do *Plasmodium falciparum* chưa biến chứng.
2. Đánh giá hiệu lực phác đồ chloroquin phosphat trong điều trị bệnh nhân sốt rét do *Plasmodium vivax*;

## Chương 1

# TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Sốt rét hiện vẫn còn là một bệnh phổ biến và hiện đang lưu hành tại ít nhất 99 quốc gia và vùng lãnh thổ trên thế giới, nhất là tại khu vực các quốc gia châu Phi, Nam Mỹ, Đông Nam Á. Hàng năm sốt rét (SR) đã gây mắc và tử vong lên đến hàng triệu người và là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong và ảnh hưởng đến sức khỏe và phát triển kinh tế cho cộng đồng dân các vùng miền cao nguyên Việt Nam. Mặc dù, SR trong thời gian gần 10 năm qua đã giảm thấp, song khu vực miền Trung-Tây Nguyên vẫn phải đối mặt với thách thức và khó khăn do đặc điểm phức tạp: vector truyền bệnh chính vẫn tồn tại và có nguy cơ tái phục hồi, cơ cấu ký sinh trùng sốt rét (KSTSR) với *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) chiếm trên 80%, dân di biến động quy mô lớn nên khó có biện pháp phòng chống hiệu quả, đặc biệt tình trạng đa kháng thuốc lan rộng, dẫn đến bệnh diễn tiến nặng, tái phát nhiều, tỷ lệ chuyển SR ác tính và tử vong do SR cao hơn.

### **1.1. Sốt rét kháng thuốc: Tổng hợp dữ liệu từ Mạng lưới kháng thuốc toàn cầu**

Nửa đầu thế kỷ 20, việc giảm tình hình SR dựa vào rất nhiều biện pháp phòng chống sốt rét (PCSR) có hiệu quả. Các thành công sớm này đã được nâng lên thêm nhờ vào việc sử dụng chloroquin (CQ) rộng rãi. Vào những năm 1950, chiến lược loại trừ SR đã khởi động trong một thập niên đã đạt được một phần tham vọng của mục đích là khắc phục các thử thách cũng như ngăn chặn chủng *P. falciparum*. Nửa sau thế kỷ cuộc chiến chống lại đã có phần suy giảm khi KST phát triển và hình thành kháng CQ và rồi đến các thuốc sốt rét (TSR) khác. Dù có nhiều tiến bộ trong “thiết kế” các liệu pháp thuốc mới song các hoạt chất đó vẫn có tuổi thọ ngắn vì tình trạng kháng diễn ra quá nhanh và có tính ảnh hưởng toàn cầu [70],[75]. Chính vì vậy, chiến lược PCSR đã phần nào suy giảm và gánh nặng bệnh tật vì thế tăng thêm.

Triển vọng toàn cảnh SR vào đầu thế kỷ 21 có vẻ khả quan hơn. Một nguồn tài chính khổng lồ sẵn sàng phát triển cho cơ sở hạ tầng và các nhu cầu thiết yếu để ngăn chặn KSTSR. Một trong những cơ sở nền tảng của chương

trình phòng chống hôm nay là chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời ca bệnh SR với thuốc hiệu lực cao. Các liệu pháp thuốc mới có thành phần artemisinin (ART) và dẫn chất là trọng tâm của tiếp cận mới này, từ đó về khía cạnh thực hành chúng đã cho ra các liệu pháp điều trị với tỷ lệ chữa khỏi cao và tiềm năng ngăn chặn lan truyền tốt nhất. Tác động một thời gian ngắn nhưng với hiệu lực cao đã làm giảm đi dung khối KSTSR rất lớn và số KSTSR còn lại vẫn bị loại bỏ bởi lượng thuốc tồn lại nhưng hiệu quả kém hơn, do đó cần thuốc đi cặp đôi [75]. Dưới sự khuyến cáo của TCYTTG, hiện đã có ít nhất 80 quốc gia dùng liệu pháp ACTs tại các vùng sốt rét lưu hành (SRLH).

Về định nghĩa, kháng thuốc là khả năng của một chủng KSTSR sống sót hoặc nhân lên mặc dù đã được chỉ định một liều thuốc SR hợp lý và bản thân bệnh nhân có hấp thu thuốc bình thường. Kháng với một thuốc SR có thể là một hậu quả của mối liên quan đáp ứng giữa nồng độ - hiệu quả thuốc đó. Vì đặc tính dược động học của thuốc SR thay đổi rất rộng tùy thuộc giữa các bệnh nhân với nhau, khi xét về định nghĩa của kháng thuốc SR cũng có khi gặp phải trường hợp nồng độ thuốc trong huyết tương bình thường (vì chúng còn liên quan chuyển hóa, phân bố, thải trừ thuốc trong cơ thể)[24]. Kháng thuốc (drug resistance) không nhất thiết luôn xem nó như một ca thất bại điều trị (treatment failure) nghĩa là thất bại với việc làm sạch KST trong máu và/ hoặc giải quyết các triệu chứng lâm sàng khi đã chỉ định thuốc đúng TSR. Do vậy, trong khi kháng thuốc ắt sẽ dẫn đến thất bại điều trị, nhưng không phải tất cả trường hợp thất bại điều trị đều là do kháng thuốc. Thất bại điều trị có thể do sử dụng liều không đúng, vấn đề chấp nhận điều trị của bệnh nhân, chất lượng thuốc kém, tương tác giữa các thuốc, hấp thu thuốc kém, hoặc chẩn đoán nhầm bệnh[24]. Hiện tại, tình trạng kháng thuốc diễn biến rất phức tạp, nên việc giám sát cần xem như một công việc thường quy để theo dõi sự xuất hiện kháng cũng như quy mô lan rộng là cần thiết. Các thông tin ghi nhận được từ các nghiên cứu kháng thuốc sẽ giúp hướng dẫn lựa chọn phác đồ điều trị và tiên đoán mô hình kháng trong tương lai[24].

Lịch sử kháng thuốc SR đã cho thấy bức tranh toàn cảnh về tình hình và quy mô ký sinh trùng sốt rét (KSTSR), đặc biệt là loài *P. falciparum* kháng thuốc

trên thế giới, các thông tin cập nhật về nghiên cứu đánh giá hiệu lực thuốc SR toàn cầu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO, 2009) cũng chứng minh rằng dùng thuốc chống SR đơn trị liệu trong phạm vi rộng và thời gian dài là một trong những nguyên nhân làm *P. falciparum* phát triển kháng với tất cả thuốc SR [61],[105]. Một số thuốc SR tổng hợp vừa mới ra đời đã xuất hiện kháng ngay sau đó chưa đầy 1 năm (sulfadoxin/pyrimethamin ra đời năm 1967 và cũng trong năm đó xuất hiện kháng [104]; Atovaquone ra đời và xuất hiện kháng năm 1996; Proguanil trong năm 1949) hoặc có loại thuốc sau khi giới thiệu chỉ 5 - 7 năm (CQ ra đời 1945 và xuất hiện kháng đầu tiên năm 1957; mefloquin ra đời 1977 và xuất hiện kháng 1982); tuy nhiên với các thuốc SR có nguồn gốc thiên nhiên như quinine ra đời khá lâu (1632) nhưng xuất hiện quá trình phát triển kháng rất chậm (mãi đến năm 1910), artemisinin và dẫn xuất ra đời vào những năm 1990 liệu có cùng số phận với quinin và các thuốc SR khác.

Quá trình hình thành và phát triển kháng thuốc có thể chia thành hai phần: một là các yếu tố liên quan đến di truyền phát sinh và hình thành các đột biến kháng và thứ hai chính là quá trình chọn lọc kháng thuốc do lan truyền đột biến kháng, nên kháng sẽ lan rộng [24]. Nếu không có thuốc SR, các đột biến kháng có thể có bất lợi về mặt sống sót và vấn đề gia tăng áp lực thuốc cũng nên đánh giá trong vùng SRLH. Kháng với một thuốc có thể chọn lọc kháng với một thuốc kháng mà ở đó cơ chế kháng là tương tự hay kháng chéo [24].

## **1.2. Thuốc phối hợp có artemisinin: Giảm gánh nặng bệnh tật và tử vong**

Vì tình hình kháng thuốc phạm vi diện rộng, nên liệu pháp phối hợp ART và dẫn xuất là những thuốc hiệu lực để lựa chọn điều trị tại nhiều vài quốc gia trên thế giới. Nhưng nếu có tỷ lệ thất bại cao của ACTs sử dụng ở các quốc gia tiểu vùng sông Mê Kông đã góp phần cảnh báo cho liên vùng, tất cả những phác đồ khuyến cáo của TCYTTG hiện tại đều dựa trên nền dẫn xuất ART. Nếu thật như vậy, thì nguy cơ mở rộng diện kháng đối với thuốc này sẽ xuất hiện trong thời gian không xa, nhất là khu vực miền Trung - Tây Nguyên, Việt Nam. Một trong những chiến lược có thể kéo dài hiệu lực lâm sàng của một TSR và giảm nguy cơ KST lựa chọn kháng là sử dụng ACTs. Từ dữ liệu dựa trên hiệu quả và độ an toàn của ACTs rất hữu ích trong việc

quyết định có hay không dùng TSR ưu tiên tại các tuyến phù hợp [1],[2] do đó hoạt động đánh giá hiệu lực nhóm thuốc ACTs đóng một vai trò quan trọng [103].

Một trong những thuốc ACTs đầu tiên ra đời tại Việt Nam là CV-8, thuốc được thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm từ năm 1990-2000, kết quả cho thấy các ưu điểm vượt trội với hiệu lực cao, đáp ứng lâm sàng và KST đầy đủ lên đến 97,5-100%, thời gian điều trị ngắn (3 ngày), được cộng đồng dễ chấp thuận[8],[9]. Trên cơ sở thành công phối hợp CV-8, một số phối hợp (dihydroartemisinin - piperazine phosphat) DHA-PPQ như biệt dược Artekin, Arterakin, CV artecan và (artemisinin + piperazine phosphat) như Artequick có thể được xem như dạng CV-8 cải tiến khi bớt đi hai thành phần primaquin và trimethoprim, nhưng vẫn đảm bảo hiệu quả diệt nhanh KST và giảm giao bào *P. falciparum*. Từ những ưu điểm của DHA-PPQ, thuốc đã được danh mục thuốc SR thiết yếu ở Việt Nam từ năm 2007. Song song nghiên cứu thuốc Artekin, phác đồ Artequick liệu trình điều trị ngắn (2 ngày), hiệu lực cao [4],[5],[9],[14], ít tác dụng ngoại ý được TCYTTC khuyến cáo nghiên cứu và đưa vào sử dụng trong cộng đồng sau khi có dữ liệu về hiệu lực cũng như tính an toàn, có thể đưa vào sử dụng rộng rãi trong Chương trình PCSR các quốc gia để điều trị *P. falciparum* kháng thuốc tại một số nước có SRLH [80].

Thuốc phối hợp ACTs đang được khuyến cáo sử dụng trong điều trị ưu tiên các bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng, dẫn chất ART phối hợp trong ACTs vốn đã có hiệu lực cao và càng hiệu lực hơn khi phối hợp với piperazine có thời gian bán hủy kéo dài dài, trì hoãn kháng diễn ra, thuốc tác động nhanh và dung nạp tốt trên hầu hết mọi bệnh nhân sốt rét (WHO, 2009; WHO, 2011).

Miền Trung - Tây Nguyên là khu vực trọng điểm SR với gần 50% số mắc và 90% tử vong hàng năm so với cả nước, đặc biệt chủng *P. falciparum* đa kháng thuốc và có xu hướng giảm đáp ứng với ART (7 - 50%) và dẫn xuất AS (7 - 45%), Arteether (1%) ở Việt Nam và khu vực trọng điểm [16],[93],[95]. Việc đánh giá đáp ứng *P. falciparum* với các phác đồ phối hợp ACTs trên BNSR do *P. falciparum* là hết sức cần thiết trước khi kháng thuốc xảy ra thật sự. Trong nhiều thử nghiệm lâm sàng *in vivo* tiến hành tại Bình Phước (phía nam Việt Nam) vào

2008 - 2011 và tại Gia Lai vào 2010 - 2011 (phía Tây Nguyên) đánh giá phác đồ AS đơn trị liệu và DHA-PPQ [13],[48], theo dõi 28 hoặc 42 ngày với nhiều cỡ mẫu khác nhau cho thấy trung bình khoảng 20% số ca còn tồn tại KST ngày D<sub>3</sub> (WHO, 2012). Tuy nhiên, hiện tượng này chỉ kéo dài thời gian làm sạch KST so với các nghiên cứu trước đây tại các quốc gia châu Phi và Đông Nam Á (WHO, 2010; WHO, 2011) và chỉ số này có thể đóng vai trò như một chỉ điểm lâm sàng gián tiếp của thất bại điều trị hoặc kháng với AS hoặc DHA-PPQ. Việc phát hiện hiệu lực thuốc giảm không chỉ là bước đầu tiên phổ cập các thông tin hữu ích đưa ra quyết định, từ đó gia tăng tiếp cận dữ liệu chuyển thành các bằng chứng có thể sử dụng được cho xây dựng kế hoạch và chính sách thuốc với sự phối hợp toàn cầu để ngăn chặn.

### **1.3. Sốt rét do *P. falciparum* giảm nhạy với artemisinin và các dẫn xuất**

Artemisinin (ART) là một chất *Qinghaosu* cấu trúc sesquiterpen lacton chiết xuất từ lá của cây thanh hao hoa vàng, được sử dụng hơn 1000 năm trong y học cổ truyền Trung Quốc để điều trị sốt và có mặt trong ít nhất 52 bài thuốc cổ truyền Trung Quốc. Artemisinin có tiềm năng tác động và diệt nhanh từ thể tu dưỡng trẻ đến thể phân liệt già và có thể ức chế hình thành giao bào qua trung gian làm giảm các giai đoạn khác nhau trong chu kỳ KSTSR *Plasmodium spp.* Dihydroartemisinin (DHA) là một dẫn xuất và chất chuyển hóa chính của ART, về hiệu lực có thể sánh ngang với artemisinin và artesunate.

Đã có nhiều báo cáo về phác đồ đơn trị liệu artesunate (AS) trong thời gian 10 năm trở lại đây với liệu trình 3 ngày, 4 ngày hoặc 5 ngày được thử nghiệm tại Thái Lan, Tanzania cho tỷ lệ khỏi ACPR từ 72 - 100% [104]. Mặc dù *P. falciparum* đa kháng thuốc nhưng thuật ngữ “kháng” đến thời điểm hiện nay vẫn là “ngoại lệ” đối với ART và dẫn xuất. Từ cảnh báo đó, TCYTTG yêu cầu các hãng dược phẩm dừng tiếp thị và bán thuốc dạng đơn trị liệu ART [104]. Thực tế lâm sàng điều trị SR đến nay chưa báo cáo kháng thuốc ART, nhưng mô hình kháng ART thực nghiệm trên SR của vật chủ gặm nhấm đã khẳng định (*P. yoelii* hoặc *P. berghei* kháng ART và artemether hoặc *P. chabaudi* kháng với AS).





Dù chưa có hiện tượng kháng ART trên lâm sàng, song có 3 bằng chứng đủ để cảnh báo nguy cơ kháng ART xảy ra (WHO, 2006): (i) Giảm nhạy *P. falciparum* với dẫn xuất artemisinin tại Trung Quốc qua thử nghiệm tính nhạy *P. falciparum* trên *in vitro* với AS giảm đáng, nồng độ ức chế ( $IC_{50}$ ) tăng lên gấp 2-3 lần, (ii) Giảm hiệu lực ART từ nghiên cứu *in vivo* quy mô đa quốc gia với tỷ lệ tái phát sớm cao, (iii) Giảm hiệu lực thuốc từ những báo cáo ca bệnh lâm sàng đơn lẻ. Một số kinh nghiệm cho thấy tình trạng kháng có thể rút ngắn “tuổi thọ” thuốc SR. Nếu không có kế hoạch giám sát tình hình kháng thuốc thì việc đầu tư tiền vào phát triển một thuốc mới sẽ lãng phí lớn[31].

Phát minh ra một loại TSR mới cần đầu tư nhiều công sức, tiền của và không kể đến nguy cơ thất bại nếu như không thực hiện hai mặt của một vấn đề nêu trên. Do vậy, trong khi chờ đợi một TSR mới trong tương lai, việc cần làm ngay trong thời điểm này chính là kéo dài tuổi thọ của thuốc bằng cách bảo vệ không để gia tăng đột biến kháng thuốc. Một trong những chương trình hành động đó, tập trung vào phối hợp thuốc có artemisinin (ACTs)[24]. Các phác đồ ACTs như Coartem, CV-8, Artecom, Coarsucam, Artemodi, Artequick, Artekin, Arterakin, CV-artecan đã được nghiên cứu tại nhiều quốc gia như Thái Lan, Campuchia, Indonesia, Việt Nam, Trung Quốc, Myanmar cùng các nước châu Phi nhằm đưa ra giải pháp tốt nhất đối phó với kháng thuốc do chủng *P. falciparum*.

#### **1.4. Hiệu lực thuốc phối hợp có artemisinin với sốt rét do *P. falciparum***

Tương tự như các quốc gia có SRLH khác trong khu vực tiểu vùng sông Mê Kông, tại Việt Nam kháng thuốc cũng đã được ghi nhận với tất cả thuốc SR, ngoại trừ artemisinin và các dẫn xuất. Do đó, DHA-PPQ đã triển khai ứng dụng điều trị ưu tiên cho SR do *P. falciparum* rất có hiệu quả và theo hướng dẫn của Bộ Y tế (2009). Phối hợp DHA-PPQ chứng minh có hiệu lực cao trong điều trị SR *P. falciparum* và là công cụ hữu ích tại các vùng SRLH ở Việt Nam [5],[13],[19].

Một nghiên cứu đánh giá hiệu lực thuốc do nhóm tác giả Trần Tịnh Hiền và cộng sự (2004) với thuốc DHA-PPQ báo cáo có ACPR là 94,7%, không có ca thất bại điều trị sớm. Một điều tra và tổng hợp do nhóm tác giả Tạ Thị Tĩnh và cộng sự (2011) qua các nghiên cứu theo dõi 28 ngày về hiệu lực DHA-PPQ và artesunate đơn trị liệu tại Bình Phước, Đắk Nông, Ninh Thuận, Gia Lai, Quảng Trị và Quảng Bình từ 2005 - 2010 [13],[19],[48]. Tổng số 417 BNSR điều trị bằng DHA-PPQ chỉ ra hiệu lực cao, tỷ lệ ACPR từ 97,8% (ở Bình Phước) đến 100% tại các vùng khác, tỷ lệ sạch KST *P. falciparum* vào ngày D<sub>3</sub> là 100% tại các nghiên cứu Quảng Bình, Quảng Trị, Gia Lai, Ninh Thuận, Đắk Nông, nhưng vẫn còn 15,3% số ca còn tồn tại KST *P. falciparum* vào ngày D<sub>3</sub> tại Bình Phước. Tỷ lệ ACPR của liệu pháp artesunate đơn trị liệu từ 96,8 - 100% ở các vùng nghiên cứu khác nhau, nhưng ở Bình Phước chỉ có 84,8% vào năm 2009. Đặc biệt, KSTSR *P. falciparum* tồn tại vào ngày D<sub>3</sub> tại Bình Phước từ 13,2% (năm 2009) đến 24% (vào năm 2010), đặc biệt đã có một mối liên quan giữa sự tồn tại KSTSR ngày D<sub>3</sub> với tái phát KST (OR = 8.54,