

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาอาร์ติเมเตอร์-ลูมีแฟนทริน (Artemether-Lumefantrine: Coartem®) ในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิด *Plasmodium falciparum* ที่ไม่มีอาการแทรกซ้อนที่จังหวัดระนองและจังหวัดตาก

Efficacy and Safety of Artemether-Lumefantrine (Coartem®) for the Treatment of Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria

in Ranong and Tak provinces

วิชัย สติชัย* พ.บ.,ป.บัณฑิตเวชศาสตร์เขตร้อน

Wichai Satimai* M.D., DTM&H

คณินิจ คงพ่วง**

Kanungnit Congpuong** B.Sc., M.Sc., Ph.D.

* สำนักโรคติดต่อมาลาเรีย

*Bureau of Vector-Borne Disease

** ภาควิชาเทคนิคการแพทย์

**Department of Medical Technology

คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

Faculty of Science and Technology

มหาวิทยาลัยราชภัฏบ้านสมเด็จเจ้าพระยา

Bansomdejchaopraya Rajabhat University

บทคัดย่อ

ทางด้านตะวันตกของประเทศติดกับชายแดนไทย-เมียนมาร์ สถานการณ์การลดลงของประสิทธิภาพยารักษามาลาเรียชนิด *Plasmodium falciparum* ต่อยาผสมอาร์ติเมเตอร์-ลูมีแฟนทริน ไม่มากเท่าชายแดนด้านไทย-กัมพูชา แต่ก็มีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่อง ประกอบกับชายแดนด้านตะวันตกยังมีผู้ป่วยมาลาเรียจำนวนมากที่ด่านตรวจออก การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเพื่อหาทางเลือกของยาที่จะนำมาใช้ทดแทน โดยศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาผสมอาร์ติเมเตอร์-ลูมีแฟนทริน ซึ่งเป็นยาผสมในเม็ดเดียวกัน ขนาดมาตรฐานคือ 6-doses ตัวอย่างศึกษาเป็นผู้ป่วยมาลาเรียฟัลซิพารัมชนิดเฉียบพลันที่ไม่มีอาการแทรกซ้อนที่ได้รับการรักษาที่มลาเรียคลินิกจำนวน 2 แห่ง ในจังหวัดระนอง และมาลาเรียคลินิกจำนวน 3 แห่ง ในจังหวัดตาก ระหว่างเดือนมกราคม ถึง เดือนสิงหาคม ปี พ.ศ. 2555 ใช้หลักเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์มาตรฐานขององค์การอนามัยโลกในการศึกษาประสิทธิภาพยารักษามาลาเรีย ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจะได้รับการรักษาด้วยยาผสมอาร์ติเมเตอร์-ลูมีแฟนทรินรับประทานวันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น และติดตามผลการรักษา 42 วัน ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการจำนวน 92 ราย ภายหลังการคัดเลือกผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์และผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามผลการรักษาไม่ครบแล้ว มีผู้ป่วยที่สามารถนำมาประเมินผลการศึกษาได้จำนวน 79 ราย เป็นผู้ป่วยจังหวัดระนอง 46 รายและผู้ป่วยจังหวัดตาก 33 ราย เมื่อประเมินผลที่ 28 วัน พบว่าอัตราการรักษาหาย (ACPR) ของจังหวัดระนองและจังหวัดตากเท่ากับร้อยละ 93.5 (ร้อยละ 95 CI = ร้อยละ 82.5 - ร้อยละ 97.8) และร้อยละ 93.9 (ร้อยละ 80.3 - ร้อยละ 98.3) ส่วนการประเมินผลที่ 42 วัน พบว่าอัตราการรักษาหายของจังหวัดระนองลดลงแต่ของจังหวัดตาก ไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก โดย ACPR (ร้อยละ 95 CI) ของจังหวัดระนอง และจังหวัดตากเท่ากับ ร้อยละ 90.9 (ร้อยละ 78.8 - ร้อยละ 96.4) และ ร้อยละ 93.5 (ร้อยละ 79.3 - ร้อยละ 98.2) ตามลำดับ เมื่อทดสอบทางสถิติไม่พบความแตกต่างของอัตราการรักษาหายของผู้ป่วย จากทั้งสองจังหวัดนี้ ($p>0.05$) ผลการศึกษานี้สรุปได้ว่า ยาอาร์ติเมเตอร์-ลูมีแฟนทริน มีประสิทธิภาพดี ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมชนิด

เจ็บป่วยที่ไม่มีอาการแทรกซ้อน และมีความปลอดภัยสูง ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี จึงสามารถนำยา ยารัตมิดีเออร์-ลูมีแฟนทริน มาใช้เป็น ทางเลือกยารักษาแรกในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียฟัลซิพารัมในประเทศไทยได้ แต่ต้องมีการติดตามเฝ้าระวัง เรื่องผู้ป่วยจะรับประทานยาครบขนาดหรือไม่เมื่อผู้ป่วยรับยาไปทานเองที่บ้านเนื่องจาก ต้องทานวันละ 2 ครั้ง

Abstract

The declining in efficacy of artesunate-mefloquine combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria along the western border of Thailand with Myanmar was less intense than the eastern border with Cambodia. However, the situation had higher impact because of the higher incidence of falciparum malaria patients in the western border. This study aimed at the evaluation of the efficacy and safety of an alternative treatment regimen; a standard 6 doses of a fixed dose combination of artemether-lumefantrine. Acute uncomplicated falciparum malaria patients attending 2 malaria clinics in Ranong province and 3 malaria clinics in Tak province who were fulfilled with the inclusion criteria according to the World Health Organization standard procedure for the efficacy study of antimalarial drug were enrolled into the study. Patients were treated with oral doses of a fixed dose combination of artemether and lumefantrine and were followed up for 42 days. During January to August 2012, 92 patients were enrolled. Of the 79 evaluable patients, 46 and 33 were from Ranong and Tak provinces, respectively. Among the patients completed 28-day follow-up, the adequate clinical and parasitological responses (ACPR) were 93.5% (95%CI = 82.5%–97.8%) in Ranong province and 93.9% (79.3%–98.2%) in Tak province. The ACPR of the 42-day follow-up were 90.9% (95% CI = 78.8%–96.4%) in Ranong province and 93.5% (95% CI = 79.3%–98.2%) in Tak province but there was no statistical different ($p>0.05$).

In conclusion, a 6-doses artemether-lumefantrine in this study was effective and safe for the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria. It is able to be an alternative treatment of the acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand. However, adherence to the drug should be monitored when the drugs were given to out-patient.

ประเด็นสำคัญ

เชื้อพลาสโมเดียมฟัลซิพารัม อาร์ทิมิดีเออร์-ลูมีแฟนทริน *Plasmodium falciparum*, Artemether-Lumefantrine
จังหวัดระนอง จังหวัดตาก

Keywords

Ranong Province Tak Province

บทนำ

มาลาเรียถือเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยเร็ว ๆ นี้ พื้นที่ที่มีมาลาเรียชุกชุมหลายพื้นที่ในประเทศไทย เริ่มมีรายงานผู้ป่วยมาลาเรียชนิดที่เกิดจากเชื้อ *Plasmodium falciparum* รักษา

ด้วยยาผสมอาร์เตซูนัต-เมฟโฟลควิน (Artesunate-Mefloquine: AM) ซึ่งเป็นยารักษาที่หนึ่งตามนโยบายรักษามาลาเรียของประเทศไม่หาย บางพื้นที่อัตราการรักษายาหายน้อยกว่าร้อยละ 90 ทำให้คณะกรรมการนโยบายยามาลาเรียของประเทศต้องพิจารณาทาง

เลือกตัวอื่น ๆ โดยเฉพาะยาผสมที่อยู่ในเม็ดเดียวกัน (Fixed tablet formulation) ซึ่งเชื่อว่าจะลดการเลือกรับประทานยาตัวใด ตัวหนึ่งในสูตรยาผสมที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาไม่ครบ นำไปสู่การที่เชื้อสามารถพัฒนาตัวให้ดื้อยา เพราะเชื้อสัมผัสกับยาขนาดที่ต่ำกว่าที่ใช้ทำลายเชื้อได้เป็นระยะเวลานาน

อาร์ติมิเตอร์-ลูมีแฟนทริน (Artemether-Lumefantrine: AL) เป็นยาผสมในเม็ดเดียวกันของยาอาร์ติมิเตอร์ และลูมีแฟนทริน ใน 1 เม็ดประกอบด้วยยาอาร์ติมิเตอร์ 20 ม.ก. และ ลูมีแฟนทริน 120 ม.ก. ชื่อทางการค้าคือ Coartem®

ยาลูมีแฟนทรินมีโครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์คล้ายยามาลาเรียกลุ่ม Aryl amino alcohol เช่น ยาควินิน เมฟโฟลควิน และฮาโลแฟนทริน (Halo fantrine) มีค่าครึ่งชีวิต 3-6 วัน ส่วนยาอาร์ติมิเตอร์ มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรีย แต่มีอัตราเชื้อกลับ (Recrudescence) สูง และมีค่า oral bioavailability ต่ำเมื่อให้เป็นยาเดี่ยว⁽¹⁾ มีค่าครึ่งชีวิต 2-4 ช.ม. AL เป็นยาผสมที่มีฤทธิ์เสริมกัน (Synergistic) ทำให้เชื้อมาลาเรียลดลงอย่างรวดเร็ว จึงทำให้การหายป่วยอย่างรวดเร็ว ลูมีแฟนทรินจะกำจัดเชื้อที่ยังหลงเหลือ อยู่เพราะ มีช่วงครึ่งชีวิตยาวกว่ายาอาร์ติมิเตอร์ ช่วยป้องกันเชื้อกลับหรือเชื้อดื้อยาที่มักเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาอาร์ติมิเตอร์เป็นยาเดี่ยว ยาลูมีแฟนทรินมีฤทธิ์ทำลายเชื้อระยะไม่มีเพศ (Blood schizogony) ในกระแสเลือดของเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม ไวกเว็กซ์ และชนิดอื่น ๆ แต่ไม่มีฤทธิ์ทำลายเชื้อระยะมีเพศ (Gametocyte) แต่ยาอาร์ติมิเตอร์มีฤทธิ์ทำลายเชื้อทั้งระยะมีเพศและไม่มีเพศ⁽²⁾ ดังนั้นจึงสามารถลดการแพร่เชื้อมาลาเรียได้ด้วย แต่ยาทั้งสองตัวมีไม่ฤทธิ์ต่อเชื้อมาลาเรียระยะที่อยู่ในตับ จึงไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ (Radical cure) ยาทั้งสองตัวมี oral bioavailability ไม่ดี การดูดซึมแตกต่างกันระหว่างบุคคลและขนาดยา ซึ่งจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญในระยะเฉียบพลันของโรค^(3, 4, 5) ยาลูมีแฟนทรินมีคุณสมบัติเป็น lipophilic ค่า bioavailability จะเพิ่มขึ้นถ้าทานยาหลังอาหารที่มี

ไขมันสูง แม้ว่าคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ลูมีแฟนทรินจะคล้ายกับยาฮาโลแฟนทรินซึ่งเป็นยาที่มีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจ แต่ยาลูมีแฟนทรินไม่ทำให้เกิดผลเหล่านี้^(6,7) ผลจากทดลองในสัตว์ พบว่า Metabolite (DHA) ของยาอาร์ติมิเตอร์ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของยากลุ่มอาร์ติมิซินินมีผลต่อระบบประสาท⁽¹⁾

AL เป็นยารักษามาลาเรียที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวางทั่วโลก รวมทั้งได้ผ่านการทดลองใช้ทั้งในต่างประเทศ และในประเทศไทย ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียฟัลซิพารัมที่ไม่มีอาการแทรกซ้อน มากกว่า ร้อยละ 95 จนถึง ร้อยละ 100 Coartem® ได้รับการจดทะเบียนแล้วใน 83 ประเทศทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทยด้วย

จากการทำ Cochrane review⁽⁸⁾ พบว่า AL ขนาด 6-doses มีประสิทธิภาพดีกว่ายารักษามาลาเรียที่ไม่ใช่กลุ่มอาร์ติมิซินิน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม Artemisinin combination therapy (ATC) พบว่า AL ดีกว่า Atovaquone+Artesunate แต่ประสิทธิภาพ น้อยกว่า AM แต่ไม่แตกต่างจาก Dihydroartemisinin -naphthoquine-trimethoprim

ในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2551- 2555 ประเทศไทยเลือกใช้ยา AM เป็นยารักษาแรกสำหรับรักษาผู้ป่วยมาลาเรียฟัลซิพารัมชนิดเฉียบพลันที่ไม่มีอาการแทรกซ้อน ขนาดยาอาร์ติซิเน็ต 12 ม.ก. ต่อ ก. และ ยาเมฟโฟลควิน 25 ม.ก. ต่อ ก. แบ่งให้วัน 3 วัน อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในปีพ.ศ. 2551 เกือบเท่ากับ ร้อยละ 100 ทั่วประเทศ ต่อมาอัตราการรักษาหายลดลงในหลายจังหวัดเช่น จังหวัดระนอง ตาก ตราด และ กาญจนบุรี อัตราการรักษาหายลดลงอย่างต่อเนื่อง ในปี พ.ศ. 2554 มีอัตราการรักษาหายเท่ากับ ร้อยละ 87.5 , ร้อยละ 90.4 , ร้อยละ 73 และ ร้อยละ 92.7 ที่จังหวัดระนอง ตาก ตราด และกาญจนบุรี ตามลำดับ โครงการควบคุมไข้มาลาเรียของประเทศพยายามที่จะชะลอการดื้อยาผสมชนิดนี้ โดยได้ทดลองใช้ยามาลาโรน (Malarone) ซึ่งไม่ใช่

ยาในกลุ่มยาอาร์ติมิซินินบริเวณพื้นที่ด้านตะวันออกของประเทศที่มีอัตราการรักษาไม่หายสูงมาก พบว่ามีประสิทธิภาพสูง แต่การจะนำยานี้มาใช้ทั่วประเทศถูกจำกัดด้วยราคาที่สูงมาก

ทางด้านตะวันตกของประเทศติดกับชายแดนไทย-เมียนมาร์ สถานการณ์การลดลงของประสิทธิภาพยา AM ไม่มากเท่าชายแดนด้านไทย-กัมพูชา แต่ก็มีความล้มเหลวอย่างต่อเนื่อง ประกอบกับชายแดนด้านตะวันตก ยังมีผู้ป่วยมาลาเรียจำนวนมากกว่าด้านตะวันออก ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา AL ขนาดมาตรฐาน (6-dose regimen) เมื่อนำมาใช้ที่มัลลาเรียคลินิกในจังหวัดระนอง และจังหวัดตาก

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

โครงการวิจัยนี้ได้รับการพิจารณา และอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

1. การออกแบบการวิจัย สถานที่ศึกษา และการรักษา

การศึกษานี้เป็นการทดลองทางคลินิกแบบเปิด กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมาลาเรียที่จังหวัดระนอง และตาก ส่วนใหญ่มีอาชีพรับจ้างทำงานด้านเกษตรกรรม การแพร่เชื้อมาลาเรียในพื้นที่มักพบในที่สูงบริเวณที่เป็นป่าเขา และเป็นการแพร่เชื้อตามฤดูกาล พบผู้ป่วยมาลาเรียระหว่างเดือนพฤษภาคมถึงเดือนกรกฎาคม ยุ้งพาหะคือยุงก้นปล่องชนิด *Anopheles dirus* และ *Anopheles minimus* จังหวัดตากและจังหวัดระนองมีอัตราป่วย ด้วยโรคมาลาเรียอยู่ใน 10 อันดับผู้ป่วยมาลาเรียสูงสุดของประเทศ ประชากรเชื้อมาลาเรีย ของสองจังหวัดนี้ มีการดื้อยาต้านมาลาเรียหลายขนาน และมีการเคลื่อนย้ายประชากรตามแนวชายแดนไทย-เมียนมาร์เป็นสาเหตุของการแพร่เชื้อมาลาเรีย

ที่มัลลาเรียคลินิกจำนวน 2 แห่งในจังหวัดระนอง คือ มัลลาเรียคลินิกกระบี่ และมัลลาเรียคลินิกจปร และมัลลาเรียคลินิก 3 แห่งในจังหวัดตาก คือ

มัลลาเรียคลินิกแม่สอด มัลลาเรียคลินิกพบพระ และมัลลาเรียคลินิกท่าสองยาง ผู้วิจัยจะคัดกรองผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมโครงการ โดยมีหลักเกณฑ์ คือ เป็นผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียชนิด *Plasmodium falciparum* เพียงชนิดเดียวที่มีอาการเฉียบพลัน ไม่มีอาการแทรกซ้อน มีเชื้อมาลาเรียในกระแสเลือดจากการตรวจฟิล์มเลือดชนิดหนาที่ย้อมด้วยสีย้อมช้า มีจำนวนอยู่ระหว่าง 500 ถึง 100,000 ตัวต่อเลือด 1 ไมโครลิตร อายุ 12 ปีขึ้นไป มีไข้ อุณหภูมิร่างกายวัดทางปากมากกว่า หรือเท่ากับ 37.5 องศาเซลเซียส หรือมีประวัติมีไข้ภายใน 48 ชม. ที่ผ่านมามีอาการของมาลาเรียชนิดรุนแรงตามหลักเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก⁽⁹⁾ ไม่มีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคหัวใจ ไต ตับ ไม่มีประวัติได้รับยาต้าน มาลาเรียภายใน 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา ไม่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร ไม่มีประวัติการแพ้ยา ทั้งจังหวัดตากและระนอง อยู่ติดชายแดนไทย-เมียนมาร์ ผู้ป่วยมีทั้งชาวไทยและชาวเมียนมาร์ โดยชาวเมียนมาร์ ต้องเป็นผู้ที่พักอาศัยในเขตแดนไทยมากกว่า 6 เดือน เพื่อสะดวก ในการติดตามผลการรักษาให้ได้ครบ 42 วัน

ผู้ป่วยทุกรายที่มีคุณลักษณะเข้าเกณฑ์ การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ และยินยอมเข้าร่วมโครงการ ลงนามในใบยินยอม (ภาษาไทย เมียนมาร์ หรือ กะเหรี่ยง) หรือ พยานยินยอมลงนามในใบยินยอม เข้าร่วมโครงการ จะได้รับยา AL (Coartem®, Novartis) ขนาดตามน้ำหนักตัว โดยผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 35 ก.ก. ขึ้นไป จะได้รับยา AL (ใน 1 เม็ดประกอบด้วย อาร์ติเมเตอร์ 20 ม.ก. และลูมีแฟนทริน 120 ม.ก.) มื้อละ 4 เม็ด เข้าและเย็น ติดต่อกัน 3 วัน รวมเป็น 6 มื้อ และในวันสุดท้ายจะได้รับยาไพราควิน (Primaquine) 30 ม.ก. ส่วนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 25-34 ก.ก. จะได้รับยา AL มื้อละ 3 เม็ด

ถ้าผู้ป่วยอาเจียนยาออกมาภายใน 30 นาที จะให้ยาใหม่ขนาดเท่าเดิม แต่ถ้าอาเจียนหลัง 30 นาที จนถึง 1 ชม. จะให้ยาขนาดครึ่งหนึ่ง ถ้าผู้ป่วยยังคงอาเจียนอีก ให้หยุดการรักษาด้วยยา AL แล้วนำส่งโรงพยาบาล

ผู้ป่วยจะได้รับการซักถามและบันทึกอาการต่าง ๆ ก่อนได้รับการรักษา ประวัติการเจ็บป่วย และการได้รับยาอื่นร่วมด้วย และซักถามทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมารับการติดตามผลการรักษา

2. การติดตามผลการรักษา

ผู้ป่วยในการศึกษาคั้งนี้เป็นผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยได้รับยาเม็ดแรกที่มาลาเรียคลินิก แล้วได้รับยาที่เหลือนำกลับไปทานที่บ้าน โดยผู้วิจัยจะอธิบายวิธีการรับประทานยาให้ผู้ป่วยจนเข้าใจดี ผู้ป่วยจะต้องมารับการติดตามผลการรักษาในวันที่ 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35 และ 42 ถ้าผู้ป่วยไม่มารับการติดตามผลการรักษา เจ้าหน้าที่จากมาลาเรียคลินิกจะไปติดตามผู้ป่วยตามที่อยู่ที่ได้รับแจ้งไว้ แต่ละครั้งของการติดตามผลการรักษา ผู้ป่วยจะถูกเจาะเลือดเพื่อตรวจหาเชื้อมาลาเรีย เก็บเลือดในกระดาศกรงเพื่อตรวจสอบชนิดเชื้อว่าเป็นการติดเชื้อใหม่หรือเป็นเชื้อกลับ วัดอุณหภูมิร่างกาย และซักประวัติ เพื่อตรวจสอบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหรือไม่ ถ้าตรวจพบเชื้อซ้ำระหว่างการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาผสมอาร์ติเมต-เมโฟลควิน ซึ่งเป็นยามาตรฐานที่ใช้ที่มาลาเรียคลินิกตามนโยบายการรักษามาลาเรียของประเทศไทย ถ้าผู้ป่วยมีอาการรุนแรงจะถูกส่งไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลของรัฐที่ใกล้เคียง

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจหาเชื้อมาลาเรียในกระแสเลือด จะใช้วิธีการตรวจ หาเชื้อมาลาเรียในฟิล์มเลือดชนิดหนา และบางที่ย้อมด้วยสีย้อมช้า เมื่อตรวจพบเชื้อมาลาเรีย ฟัลซิพารัม จะต้องนับความหนาแน่นของเชื้อ โดยนับต่อเม็ดเลือดขาว 200 ตัว แล้วคำนวณความหนาแน่นของเชื้อต่อเลือด 1 ไมโครลิตร โดยใช้ค่าเม็ดเลือดขาว 6,000 ตัวต่อเลือด 1 ไมโครลิตร เป็นตัวเทียบจะนับความหนาแน่นของเชื้อเฉพาะระยะไม่มีเพศ การตรวจหาเชื้อมาลาเรียจะต้องตรวจอย่างน้อย 100 วงกลิ้ง (กำลังขยาย 1,000 เท่า)

การตรวจหาและนับความหนาแน่นของเชื้อ จะทำโดยจุลทัศน์กร 2 คน คนแรกเป็นจุลทัศน์กร

ที่มาลาเรียคลินิกและคนที่ 2 เป็นจุลทัศน์กรเชี่ยวชาญระดับ 1 หรือ 2 ตามมาตรฐานองค์การอนามัยโลก ผลการตรวจจะถือว่าถูกต้อง เมื่อจุลทัศน์กรทั้ง 2 คน ตรวจ การพบหรือไม่พบเชื้อและการวินิจฉัยชนิดของเชื้อตรงกัน และ การนับความหนาแน่นของเชื้อมาลาเรียแตกต่างกันไม่เกิน $\pm$ ร้อยละ 30 หากไม่ได้ผลตามนี้ จะต้องยืนยันโดยจุลทัศน์กรระดับ 1 หรือ 2 อีกคนหนึ่ง ห้องปฏิบัติการที่เข้าร่วมโครงการมีระบบประกันคุณภาพ การตรวจหาเชื้อมาลาเรียตามมาตรฐานของสำนักโรคติดต่อภายในโดยแมลง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ผู้ป่วยที่พบเชื้อซ้ำระหว่างการติดตามผลการรักษาห้องปฏิบัติการจะนำเลือดบนกระดาศกรงของผู้ป่วย ในวันที่ 0 และวันที่พบเชื้อไปตรวจหาความแตกต่างของยีน merozoite surface protein 1, merozoite surface protein 2 และ glutamate rich protein ตามวิธีมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก การแปรผลว่า เป็นเชื้อกลับ (Recrudescence) หมายถึง ผลการตรวจวันที่ 0 และวันที่พบเชื้อซ้ำมีความเหมือนกันอย่างน้อย 1 ตำแหน่งในแต่ละยีนที่ตรวจ

4. ผลการรักษา

ผลการรักษาจะใช้เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ปี 2003 ⁽¹⁰⁾ แบ่งผลออกเป็น Early treatment failure (ETF) เมื่อ 1) มีอาการของมาลาเรียชนิดรุนแรง ในวันที่ 1, 2 หรือ 3 และพบเชื้อมาลาเรียในกระแสเลือด 2) ความหนาแน่นของเชื้อในวันที่ 2 มากกว่าวันที่ 0, 3) พบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 3 และมีอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 37.5 องศาเซลเซียส หรือ 4) ความหนาแน่นของเชื้อในวันที่ 3 เท่ากับหรือ มากกว่าร้อยละ 25 ของเชื้อในวันที่ 0

Late clinical failure (LCF) หมายถึงมีอาการที่เป็นอันตรายหรืออาการของมาลาเรียชนิดรุนแรงหรือพบเชื้อมาลาเรียในกระแสเลือดและมีอุณหภูมิร่างกายมากกว่าหรือเท่ากับ 37.5 องศาเซลเซียส ระหว่างวันที่ 4-28 หรือ 42 และไม่ได้รับการแปรผลเป็น ETF มาก่อน

Late parasitological failure (LPF) หมายถึง ผู้ป่วยพบเชื้อซ้ำระหว่างวันที่ 4 และ 28 หรือ 42 โดยไม่มีอาการไข้ และไม่ได้รับการแปรผลว่าเป็น ETF หรือ LCF มาก่อน

Adequate clinical and parasitological response (ACPR) หมายถึงไม่พบเชื้อซ้ำภายใน 28 หรือ 42 วัน และไม่ได้รับการแปรผลว่าเป็น ETF, LCF หรือ LPF มาก่อน

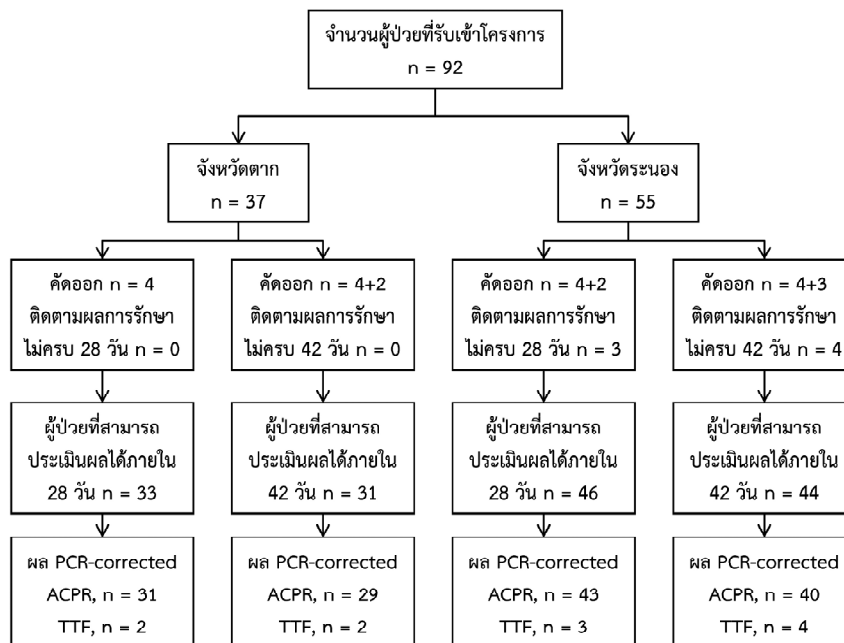
จำนวนผู้ป่วยที่รักษาไม่หายทั้งหมดเท่ากับ ETF+LCF+LPF ผู้ป่วยที่มีผลเป็น LCF และ LPF จะต้องตรวจยืนยันด้วย PCR ว่าเกิดจากการติดเชื้อใหม่หรือเป็นเชื้อกลับ

อาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดจะถูกบันทึกไว้ในแบบรายงานผู้ป่วย การประเมินผลอาการไม่พึงประสงค์จะใช้เกณฑ์ของ WHO-Uppsala Monitoring Center (<http://www.whoumc.org/>)

ผลการศึกษา

ระหว่างเดือนมกราคม ถึง เดือนสิงหาคม ปี

รูปที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่รับเข้าโครงการ ผู้ป่วยที่ถูกคัดออก ผู้ป่วยที่สามารถนำมาประเมินผลการรักษา จำนวนผู้ป่วยที่รักษาหาย (Adequate Clinical and Parasitological Response: ACPR) และจำนวนผู้ป่วย ทั้งหมดที่รักษาไม่หาย (Total Treatment Failure: TTF)



- คัดออกเนื่องจาก 1) parasitaemia > 100,000 หรือ parasitaemia < 500 2) พบเชื้อในภาวะระหว่างการติดตามผลการรักษา
- ACPR: Adequate Clinical and Parasitological Response
- TTF: Total Treatment Failure

TTF)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ เปรียบเทียบระหว่างจังหวัดระนองและ

จังหวัดตาก ไม่พบความแตกต่างของกลุ่มประชากรที่ศึกษาในเรื่องของ เพศ อายุ น้ำหนัก อุณหภูมิร่างกาย ความหนาแน่นของเชื้อมาลาเรีย และ การตรวจพบเชื้อ

มาลาเรียระยะมีเพศในกระแสเลือดก่อนได้รับการรักษา

	ระนอง (n=46) จำนวน (ร้อยละ)	ตาก (n=33) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
เพศ ชาย	35 (76.1)	28 (84.8)	0.619
อายุเฉลี่ย (SD)	33.2 (14.1)	31.7 (12.6)	0.203
น้ำหนักเฉลี่ย (SD)	57.9 (7.1)	55.5 (8.9)	0.821
อุณหภูมิเฉลี่ย (SD)	38.4 (1.1)	38.4 (0.9)	0.700
GM parasitaemia (95% CI)	12,590 (8,913-17,783)	11,220 (6,457-19,055)	
จำนวนผู้ป่วยที่พบ Gametocyte	5 (10.9%)	5 (15.2)	0.572

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ

SD: Standard deviation; GM parasitaemia: Geometric mean parasitaemia

ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือปวดศีรษะ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ซึ่งสามารถพบได้ในผู้ป่วยมาลาเรียทั่วไป อาการเหล่านี้หายไปใน 2-3 วัน ร้อยละ 52.2 และ 57.6 ของผู้ป่วยในจังหวัดระนองและตากสามารถ กำจัดเชื้อให้หมดไปจากกระแสเลือดได้ในตารางที่ 2

ภายในวันที่ 2 หลังเริ่มการรักษา และ ร้อยละ 87.0 และ 93.9 สามารถกำจัดเชื้อให้หมดไปภายในวันที่ 3 ส่วนการหายจากไข้ ร้อยละ 84.8 และ 66.7 มีอุณหภูมิร่างกายกลับสู่ปกติ (ต่ำกว่า 37.5 องศาเซลเซียส) ในวันที่ 2 และ ร้อยละ 93.5 และ 90.9 มีอุณหภูมิร่างกายกลับสู่ปกติ ในวันที่ 3 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของเวลาที่ใช้ในการกำจัดเชื้อและไข้ของผู้ป่วยจากจังหวัดระนองและจังหวัดตาก ($p>0.05$) ดังแสดง

ไม่พบเชื้อ/ไม่มีไข้ในวันที่	จังหวัดระนอง (n = 46) จำนวน (ร้อยละ)	ตาก (n = 33) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
Parasitaemia day2	24 (52.2)	19 (57.6)	0.634
Parasitaemia day3	40 (87.0)	31 (93.9)	0.310
Fever baseline	8 (17.4)	2 (6.1)	0.135
Day1	23 (50.0)	16 (48.5)	0.894
Day2	39 (84.8)	22 (66.7)	0.058
Day3	43 (93.5)	30 (90.9)	0.671

ตารางที่ 2

จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ไม่พบเชื้อและไม่มีไข้ในวันที่ 1-3 ของการรักษาและติดตามผลการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียที่เข้าร่วมโครงการ

ที่จังหวัดระนองและจังหวัดตาก

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบผลการ

รักษาผู้ป่วยในจังหวัดระนองและจังหวัดตาก ค่าอัตราการรักษาหาย (Adequate Clinical and Parasitological Response: ACPR) และค่าอัตราการรักษาไม่หายรวม (Total Treatment Failure: TTF) เป็นค่าที่ได้ปรับค่าโดยหักค่าการติดเชื้อใหม่ออกแล้วด้วยเทคนิค Poly-

merase Chain Reaction (PCR-corrected ACPR และ PCR-corrected TTF) ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายที่พบเชื้อซ้ำได้รับการยืนยันด้วย PCR แล้วว่าเป็นเชื้อกลับ (Recrudescence) ซึ่งอาจเป็นเชื้อดื้อยา เมื่อประเมินผลที่ 28 วัน พบว่าอัตราการรักษาหาย (ACPR) ของจังหวัดระนองและจังหวัดตากเท่ากับร้อยละ 93.5 (ร้อยละ 95 CI = ร้อยละ 82.5 - ร้อยละ 97.8) และร้อยละ 93.9 (ร้อยละ 80.3 - ร้อยละ 98.3) ส่วนการประเมินผลที่ 42 วัน พบว่าอัตราการรักษาหาย

ของ จังหวัดระนอง ลดลงแต่ของจังหวัดตากยังคงเท่าเดิม โดย ACPR (ร้อยละ 95 CI) ของจังหวัดระนองและจังหวัดตากเท่ากับร้อยละ 90.9 (ร้อยละ 78.8 - ร้อยละ 96.4) และร้อยละ 93.5 (ร้อยละ 79.3 - ร้อยละ 98.2) ตามลำดับ เมื่อทดสอบทางสถิติไม่พบความแตกต่างของอัตราการรักษาหายของผู้ป่วยจากทั้งสองจังหวัดนี้ ($p>0.05$)

การประเมินผลที่ 42 วัน ที่จังหวัดระนอง พบผู้ป่วย Early Treatment Failure (ETF) 1 ราย ผู้ป่วย Late Clinical Failure (LCF) 1 ราย และ Late Parasitological Failure (LPF) 2 ราย ที่จังหวัดตาก ไม่พบ ETF แต่พบ LCF 2 ราย (ตารางที่ 3)

ผล	ประเมินประสิทธิภาพที่ 28 วัน		ประเมินประสิทธิภาพที่ 42 วัน		p-value
	ระนอง	ตาก	ระนอง	ตาก	
จำนวนผู้ป่วยที่ประเมินผลได้	46	33	44	31	
ETF	1 (2.2%)	0	1 (2.3%)	0	28 วัน 0.399
LCF	0	2 (6.1%)	1 (2.3%)	2 (6.5%)	42 วัน 0.506
LPF	2 (4.3%)	0	2 (4.5%)	0	
TTF PCR-corrected (95% CI)	3 (6.5%) 2.2-17.5	2 (6.1%) 1.7-19.6	4 (9.1%) 3.6-21.1	2 (6.5%) 1.8-20.7	
ACPR-PCR corrected (95% CI)	43 (93.5%) 82.5-97.8	31 (93.9%) 80.3-98.3	40 (90.9%) 78.8-96.4	29 (93.5%) 79.3-98.2	

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพของยาอาร์ติเมเธอร์ - ลูเมฟานทรินในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียโลหิตวิทยาชนิดเฉียบพลันไม่มีการแทรกซ้อนเมื่อติดตามผลการรักษา 28 วัน และ 42 วัน

เปรียบเทียบระหว่างจังหวัดระนองและจังหวัดตาก

ในวันที่รับผู้ป่วยเข้าโครงการไม่พบความ

แตกต่างของการพบเชื้อระยะมีเพศของทั้ง 2 จังหวัด เชื้อระยะไม่มีเพศถูกกำจัดหมดไปภายใน 7 วัน และ

พบเชื้อระยะมีเพศในวันที่	จังหวัดระนอง (n = 46)	ตาก (n = 33)	P-value
0	5 (10.9)	5 (15.2)	0.572
7	2 (4.3)	1 (3.0)	0.763
14	0	0	
21	0	0	
35	3 (6.5)	0	0.135
42	1 (2.2)	0	0.394

ไม่พบเชื้อระยะไม่มีเพศระหว่างการติดตามผลการรักษา ยกเว้นผู้ป่วยพบเชื้อซ้ำ 3 ราย ที่พบว่ามีเชื้อระยะไม่มีเพศร่วมกับเชื้อระยะมีเพศ (ตารางที่ 4)

ตารางที่

4

จำนวนและร้อยละของผู้ที่พบเชื้อระยะมีเพศในการคัดเลือกผู้ป่วยรับประทันยา

วิจารณ์

มาลาเรียคลินิกในประเทศไทยแม้ว่าจะไม่มีความพร้อม เท่ากับโรงพยาบาลหรือสถานอนามัยของรัฐ แต่ก็มีความสำคัญต่อการควบคุมโรคมาลาเรีย ทำให้จำนวนผู้ป่วยมาลาเรียในประเทศไทยลดลงอย่างต่อเนื่อง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา AL เมื่อนำไปใช้รักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพาร์ม ที่มาลาเรียคลินิก ผลการศึกษาพบว่ายา AL มีประสิทธิภาพดี อัตราการรักษาหาย เมื่อติดตามผลการรักษา 28 และ 42 วัน เท่ากับร้อยละ 90.0-93.9 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของประสิทธิภาพยา AL รวมทั้งเวลาที่ใช้ในการกำจัดเชื้อให้หมดไปจากกระแสเลือดและเวลาที่ทำให้อุณหภูมิร่างกายกลับสู่ปกติ เมื่อใช้ยา AL ที่จังหวัดระนองหรือจังหวัดตาก เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการรักษาหายของผู้ป่วยที่จังหวัดระนองและจังหวัดตากในปี พ.ศ. 2553 ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาผสมอาร์ติซินิน-เมโฟโลควิน ขนาดยาอาร์ติซินิน 12 ม.ก.ต่อ ก.ก. และเมโฟโลควิน 25 ม.ก.ต่อ ก.ก. แบ่งให้ 3 วัน ซึ่งเท่ากับ ร้อยละ 91.5 และ 92.3 ที่จังหวัดระนอง และจังหวัด ตาก ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าอัตราการรักษาหายด้วย ยา AL ใกล้เคียงกับยาอาร์ติซินิน-เมโฟโลควิน ซึ่งเป็นยามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียฟัลซิพาร์มที่ไม่มีอาการแทรกซ้อนตามนโยบายยารักษามาลาเรียของประเทศไทย

การใช้ยาผสมอาร์ติซินิน-เมโฟโลควิน ซึ่งยาทั้งสองตัวไม่ได้รวมอยู่ในเม็ดเดียวกัน (Co-administered drug combination) ผู้ป่วยอาจเลือกรับประทันยาเฉพาะยาอาร์ติซินิน แต่ไม่รับประทันยาเมโฟโลควิน เพราะมีประสบการณ์แพ้ยาเมโฟโลควิน ผู้ป่วยจึงอาจได้รับยา ไม่ครบขนาดที่จะกำจัดเชื้อมาลาเรียให้หมดไปจากร่างกายเป็นสาเหตุให้เชื้อมาลาเรียสามารถพัฒนาตัวให้ดื้อยาอาร์ติซินินได้ คณะกรรมการนโยบายยารักษามาลาเรียของประเทศไทยจึงได้พิจารณาการใช้ยาผสมกลุ่ม

อาร์ติมิซินินไว้ในเม็ดเดียวกัน (Co-formulated Artemisinin-based combination therapy: ACT) เพื่อการคาดหวังให้ผู้ป่วยรับประทันยาครบทั้งสองชนิด เพื่อชะลอการดื้อยากลุ่มอาร์ติมิซินิน ผลจากการวิจัยครั้งนี้พบว่ายาผสม AL มีประสิทธิภาพดีใกล้เคียงกับยาผสม AM ที่ใช้อยู่จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ อย่างไรก็ตาม ยา AL มีราคาค่อนข้างแพงคือประมาณ US\$ 3.0 ต่อผู้ป่วย 1 ราย ก็อาจเป็นอุปสรรคที่สำคัญประการหนึ่งของการนำยาผสม AL ไปใช้ทั่วประเทศ

สิ่งที่น่ากังวลในการนำยา AL มาใช้รักษาผู้ป่วยมาลาเรียที่มาลาเรียคลินิก ซึ่งเป็นคลินิกผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยต้องนำยากลับไปรับประทันเองที่บ้าน การใช้ยา AL ต้องรับประทันวันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 3 วัน ปัญหาจึงเกิดขึ้นว่าผู้ป่วยจะรับประทันยาครบหรือไม่

การคัดกรองผู้ป่วยมาลาเรียชนิดรุนแรงนั้นมีเกณฑ์ตัวหนึ่งคือ การพบเชื้อมาลาเรียในกระแสเลือดมากกว่า 100,000 ตัวต่อเลือด 1 ไมโครลิตรหรือไม่ เจ้าหน้าที่มาลาเรียคลินิกจะต้องตระหนักในเรื่องนี้ และทำการนับเชื้อมาลาเรียอย่างถูกต้อง เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ไม่ว่าจะเป็นยาผสม AM หรือ ยาผสม AL ขนาดที่นโยบายยารักษามาลาเรียแนะนำให้ใช้เป็นขนาดยาสำหรับผู้ป่วยมาลาเรียฟัลซิพาร์มที่ไม่มีอาการแทรกซ้อนจากการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยที่มีเชื้อมาลาเรียในกระแสเลือดเกิน 100,000 ตัวต่อเลือด 1 ไมโครลิตร จำนวน 7 ราย ที่ถูกแยกออกจากการวิเคราะห์ข้อมูลภายหลังพบมี 5 ราย ที่รักษาหายด้วยยา AL ขนาด 6 doses ซึ่งเป็นขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ มี 2 รายที่พบว่า มีเชื้อกลับในวันที่ 21 นอกจากนี้ยังพบว่ามีผู้ป่วย 3 จาก 7 รายที่ยังคงพบเชื้อในวันที่ 3 หลังได้รับยา ซึ่งใน 1 ราย ความหนาแน่นของเชื้อในวันที่ 3 สูงถึงร้อยละ 20 ของเชื้อในวันที่ 0 จากข้อสังเกตนี้แสดงให้เห็นได้ว่าการที่ผู้ป่วยพบเชื้อกลับนั้น สาเหตุหนึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยมีความหนาแน่นของเชื้อในกระแสเลือดก่อนได้รับการรักษาสูงมาก ซึ่งขนาดยาที่ใช้ไม่เพียงพอที่จะทำลายเชื้อให้หมดไปได้

ผลการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่า AL มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียฟัลซิพาร์มชนิดเฉียบพลันที่ไม่มีอาการแทรกซ้อน

และมีความปลอดภัยสูง ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี จึงสามารถนำยา AL มาใช้เป็นทางเลือกยารักษาแรก ในการ รักษาผู้ป่วยมาลาเรียฟัลซิพารัมในประเทศไทยได้ แต่ต้องมีการติดตามเฝ้าระวังเรื่องผู้ป่วยจะรับประทานยา ครบขนาด หรือไม่เมื่อผู้ป่วยรับยาไปทานเองที่บ้าน

ข้อเสนอแนะ

ในขณะเดียวกันที่มีการศึกษาได้มีการศึกษา ยา Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHA-PPQ) ซึ่งเป็นยาผสมในเม็ดเดียวกัน เช่นเดียวกับ AL การศึกษา ทำที่จังหวัดตาก⁽¹¹⁾ พบว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ อัตรา การรักษาหายมากกว่าร้อยละ 95 แต่ยา DHA-PPQ มีราคาสูงกว่า (US\$ 1.5) การรับประทานยาที่ง่ายคือ รับประทานวันละครั้ง ติดต่อกัน 3 วัน ผู้วิจัยจึงขอเสนอว่า ควรจะมีการประเมินประสิทธิภาพยา DHA-PPQ เมื่อนำมาใช้ที่มลาเรียคลินิก เพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง ของการนำยาผสมในเม็ดเดียวกันมาใช้ในโครงการ ควบคุมไข้มาลาเรียของประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่มาลาเรียคลินิก ในจังหวัดระนอง และจังหวัดตาก ที่ช่วยคัดกรองผู้ป่วย และติดตามผู้ป่วยในพื้นที่ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่กลุ่ม มาตรฐานการตรวจวินิจฉัย สำนักโรคติดต่ออันตราย โดยแมลง ที่ช่วยงาน ตรวจด้านห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง การศึกษาวิจัยครั้งนี้สำเร็จลงด้วยความสามารถและ ความร่วมมือของเจ้าหน้าที่ดังกล่าวข้างต้น

เอกสารอ้างอิง

- Haynes RK. Artemisinin and derivatives: the future for malaria treatment? *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 719-726.
- Wernsdorfer WH. Coartemether (artemether and lumefantrine): an oral antimalarial drug. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 181-196.
- Ezzet F, Mull R, Karbwang J. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 553-561.
- Ezzet F, van Vugt M, Nosten F, Looareesuwan S, White NJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lumefantrine (benflumetol) in acute falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 697-704.
- White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 105-125.
- Bakshi R, Hermeling-Fritz I, Gathmann I, Alteri E. An integrated assessment of the clinical safety of artemether-lumefantrine: a new oral fixed-dose combination antimalarial drug. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 419-424.
- Bindschedler M, Lefevre G, Degen P, Sioufi A. Comparison of the cardiac effects of the antimalarials co-artemether and halofantrine in healthy participants. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 293-298.
- Omari A, Gamble C, Garner P. Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev* CD005564.
- World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94(Suppl. 1):1-90.
- WHO. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/RBM/HTM/2003.50) (<http://www.who.int/malaria/resistance>).
- Valecha N, Phyo AP, Mayxay M, Newton PN, Krudsoos S, Keomany S, et al. An open-label, randomized study of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine for