

## **So sánh hiệu quả của thảo dược tăng cường miễn dịch (Dzherelo) khi sử dụng một mình hoặc kết hợp với phương pháp điều trị kháng virus đối với bệnh nhân nhiễm HIV chưa dùng thuốc**

Revaz Chkhetiany

Regional AIDS Center, Luhansk,  
Ukraine

E-mail: aids@gts.lg.ua

Vladimir Pylipchuk

EKOMED Company Ltd., Kiev,  
Ukraine

E-mail: ekomed@itpark.com.ua

Olga Argzanova and Nathalia Prihoda

Tuberculosis Hospital,  
Lisichansk, Ukraine

Ludmila Vihrova

Regional Hospital, Lisichansk,  
Ukraine

Elena Zagaynova and Galina Kutsyna\*

Luhansk Regional AIDS Center,  
50-years of Defense of Luhansk Street,  
Luhansk 91045, Ukraine

Fax: +00380-6454-347-106

E-mail: aids@gts.lg.ua

E-mail: galina@krem.lg.ua

\*Corresponding author

**Giới thiệu:** Thảo dược tăng cường miễn dịch Immunoxel (Dzherelo) đã được đánh giá trên 70 bệnh nhân nhiễm HIV, chia thành 3 nhóm: Nhóm thứ 1, nhóm chứng, nhận các phương pháp điều trị kháng virus tiêu chuẩn là zidovudine/lamivudine/efavirenz (AZT/3TC/EFV); nhóm thứ 2 sử dụng AZT/3TC/EFV + Immunoxel và nhóm thứ 3 chỉ sử dụng Immunoxel dạng uống, 2 lần/ngày. Ở tuần thứ 32 của quá trình theo dõi, số lượng tế bào CD4 tăng ở tất cả các nhóm, đạt được lần lượt là +102, +190, + 175 tế bào/mm<sup>3</sup> tương ứng. Tỷ lệ bệnh nhân đã trải qua các tác dụng phụ do thuốc nghiên cứu là 65%, 24% và 5%. Immunoxel làm giảm nhiễm độc gan ở những bệnh nhân sử dụng ART và được xác định bằng xét nghiệm chức năng gan. Giá trị ban đầu của ALT là 36, 62 và 72 U/L, kết luận của nghiên cứu cho thấy chỉ số này tăng lên 78 U/L ở nhóm A nhưng giảm xuống 38 và 31 ở nhóm B và C.

Immunoxel cũng đã đảo ngược các **tpn thương** liên quan đến AIDS. Tăng cân trung bình lần lượt là 1.4 , 6.9 và 5.1 Kg. Các kết quả chứng minh rằng Immunoxel là an toàn và tác dụng hữu ích ở các bệnh nhân nhiễm HIV.

**Keywords:** cachexia; hepatotoxicity; immune tolerance; immunotherapy; phytotherapy; transaminase.

Tài liệu tham khảo được thực hiện như sau: Chkhetiany, R., Pylipchuk, V., Argzanova, O., Prihoda, N., Vihrova, L., Zagaynova, E. and Kutsyna, G. (2007) ‘Comparative effect of an immunomodulator Immunoxel (DzhereloTM) when used alone or in combination with antiretroviral therapy in drug-naïve HIV-infected individuals’- So sánh hiệu quả của thảo dược tăng cường miễn dịch Immunoxel khi sử dụng một mình hoặc kết hợp với các phương pháp kháng virus ở bệnh nhân nhiễm HIV, Int. J. Biotechnology, Vol. 9, Nos. 3/4, pp.267–276

Ghi chú tiểu sử: Revaz Chkhetiany là người đứng đầu Trung tâm quốc gia về AIDS, Luhansk, Ukraine, chuyên môn của ông là các bệnh do virus

Vladimir Pylipchuk, PhD – Trưởng ban khoa học của EKOMED, Kiev, Ukraina, lĩnh vực chuyên môn của ông là sinh học phân tử, ông là tác giả của công nghệ độc quyền liên quan đến cấu trúc tinh thể lỏng từ các phân tử hữu cơ.

Olga Argzanova là Trưởng bộ môn Lao và bệnh Phổi tại Bệnh viện Lao, Lisichansk, Ukraine.

Nathalia Prihoda là Giám đốc bệnh viện Lao, Lisichansk, Ukraine.

Ludmila Vihrova là Hiệu Trưởng khoa dịch tễ học cơ bản của Bệnh viện quốc gia, Lisichansk.

Elana Zagaynova là chuyên gia trong lĩnh vực nghiên cứu truyền nhiễm HIV, trung tâm AIDS quốc gia, Luhansk, Ukraine.

Galina Kutsyna làm việc với Trường Đại học Y quốc gia và Trung tâm AIDS quốc gia, lĩnh vực chuyên môn của cô là sinh bệnh học của hệ miễn dịch trong nhiễm HIV, cô đã có hơn 40 bài xuất bản tại Ukraine và Châu Âu.

## 1. Giới thiệu

Các thuốc kháng virus, độc tính của thuốc và phải tuân thủ là mối quan tâm lớn trong quản lý lâm sàng của nhiễm HIV. Mặt khác, việc kích hoạt hệ miễn dịch gây ra do phản ứng miễn dịch với HIV, được công nhận là nguyên nhân chính của sự suy giảm tế bào CD4 T-cells và dẫn đến suy giảm miễn dịch (Appay et al., 2005). Thực tế, những cơn khi Châu Phi, vật chủ tự nhiên của virus HIV đã thích nghi với quá trình kháng thuốc bằng cách: ngăn chặn hoạt tính miễn dịch và do đó duy trì sức khỏe. Những vấn đề này là động lực cho việc nghiên cứu phương pháp điều trị mới có thể cung cấp câu trả lời. Giải pháp điều trị tối ưu nhất là một liệu pháp miễn dịch hiệu quả và an toàn có thể điều chỉnh đáp ứng miễn dịch thuận lợi với vật chủ.

Immunoxel là một tác nhân tăng cường miễn dịch dạng uống. Nó có chứa các chiết xuất từ cây thảo dược. Nghiên cứu trong ống nghiệm về các tế bào tuyến ức và tế bào biểu mô tuyến ức đã chứng minh rằng Immunoxel có thể tạo ra sự tổng hợp của các yếu tố tuyến ức trong huyết

thanh và các chất có hoạt tính giống với hoạt động của tuyến ức (Grinevich, 2001). Các thí nghiệm trên động vật đã chứng minh sự phục hồi chức năng nội tiết và trọng lượng của tuyến ức sau khi cắt một phần tuyến ức (Grinevich, 2001). Nó đã được sử dụng thành công trong quá khứ để điều trị các bệnh truyền nhiễm khác nhau có nguồn gốc từ virus như Herpes và virus Epstein-Barr. Sự lựa chọn liệu pháp miễn dịch cho nghiên cứu của chúng tôi đã được thực hiện trên cơ sở phân tích các bằng chứng trước đây, cho thấy xu hướng khôi phục đặc tính miễn dịch đã bị ức chế đối với bệnh nhiễm khuẩn mạn tính và các bệnh ác tính (Barabai et al, 2004; Chechitany, 2003, 2004; Grinevich 2001; Shapovalovi, 2004; Zeleniy, 2003). Hơn thế nữa, Immunoxel đã chứng minh hiệu quả trong điều trị các bệnh tự miễn dịch (Bodnar et al, 2002) Số liệu sơ bộ từ các thí nghiệm trước đây của chúng tôi ở những bệnh nhân nhiễm HIV đã cho kết quả đáng khích lệ (Kutsyna et al., 2003, 2004, 2005). Các kết quả đã chỉ ra rằng Immunoxel là an toàn, có thể tăng tổng số và tế bào lympho CD4 đồng thời làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng cơ hội (OI- Opportunistic Infections). Ngoài ra nó còn có tác động làm giảm tích tụ sự nhiễm độc gan của thuốc kháng Virus. Để đánh giá thêm các lợi ích lâm sàng của Immunoxel so với ART thông thường chúng tôi bắt đầu tiến hành thử nghiệm đa trung tâm tại 4 bệnh viện ở Ucraina. Tại đây chúng tôi đưa ra dữ liệu ban đầu trong 32 tuần, 3 nhóm thử nghiệm gồm 70 bệnh nhân HIV đã được điều trị với zidovudine (AZT), lamivudine (3TC) và efavirenz (EFV), (AZT/3TC/EFV) trong kết hợp với Immunoxel hoặc một mình Immunoxel, tương ứng với các nhóm A, B, C và D.

## 2. Nguyên liệu và phương pháp

### 2.1 Số lượng bệnh nhân

Trong thử nghiệm này 70 bệnh nhân nam hay nữ nhiễm HIV/AIDS đã được ghi danh. Hầu hết nhiễm virus viêm gan C (HCV) đồng nhiễm với tỷ lệ đáng kể, trong đó có lạm dụng rượu hoặc sử dụng ma túy. Rối loạn chuyển hóa và tổn thương gan cơ bản do nghiện rượu mạn tính, nhiễm virus và viêm gan đồng nhiễm là phổ biến trong nhóm nghiên cứu. Lúc bắt đầu nghiên cứu, 21% có nhiễm trùng cơ hội OI hoạt động và 72% có 3 hoặc nhiều hơn các thí nghiệm lâm sàng bất thường. Bệnh nhân được chia làm 3 nhóm, đặc điểm cơ bản của họ đã được so sánh. Tất cả người tham gia được sử dụng thuốc kháng virus. Mỗi cá nhân đều đồng ý tham gia và có thể rút khỏi cuộc nghiên cứu bất kỳ lúc nào. Các thử nghiệm tiếp tục cho đến khi bệnh nhân cuối cùng đạt đến 48 tuần điều trị.

### 2.2 Phác đồ điều trị

Sau khi kiểm tra ban đầu, bệnh nhân đủ điều kiện sẽ được chia ngẫu nhiên vào 3 nhóm: nhóm A quy định sử dụng: zidovudine (AZT) liều lượng 300mg hai lần mỗi ngày, lamivudine (3TC) 150 mg hai lần mỗi ngày và efavirenz (EFV) 600 mg mỗi ngày một lần. Nhóm B được nhận ART cùng với Immunoxel liều lượng là 50 giọt thêm vào một ly nước, sử dụng hai lần mỗi ngày. Nhóm C được sử dụng liệu pháp điều trị bằng IMMUNOXEL với liều lượng 50 giọt – 2 lần mỗi ngày. Sản phẩm bao gồm các loại thảo dược như Cây lô hội, Lá cây bạch dương, Cây Oregano, Cây nọc sởi, Dâu tây dại, Cây rế, Cây xa, Hoa cúc vạn thọ, Cây tầm ma, Cây đoan, Cây bách xù, Cây hắc mai biển, Cây mùi tây, Cây mã đề, Cây cam thảo, Cây mộc tặc, Nấm Chaga, Cây xô thơm, Quả tầm xuân, Nhân sâm Siberia, Cây hoa nón, Cỏ long nha Trung Quốc, Trà xanh, Kim tiền thảo, Cây nam việt quất, Cây ngải tây, Cây húng tây dại.

Các loại thảo dược trên được coi là chất an toàn theo FDA. Immunoxel (Dzherelo) đã được chấp thuận vào năm 1997 bởi Bộ Y Tế Ucraina dưới dạng chất bổ sung tăng cường miễn dịch.

### 2.3 Đánh giá

Các thông số như số lượng tế bào CD4, triệu chứng AIDS, tái phát và dấu hiệu mới của nhiễm trùng cơ hội (OI), tác dụng phụ và các thông số của thí nghiệm được đánh giá ở mức ban đầu và tại tuần thứ 12, 20, 32. Đối với bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng của tác dụng phụ đã được xét nghiệm 2 tuần một lần. Giá trị ban đầu cho các tế bào CD4 được xác định ở mức trung bình của cuối cuộc kiểm tra và giá trị ban đầu. Tuân thủ điều trị được xác định qua các lần kiểm tra. Tác dụng phụ được phân loại tùy theo mức độ và mối quan hệ của họ với các thuốc nghiên cứu. AIDS xác định tác dụng phụ (Như trong năm 1993 Trung tâm kiểm soát dịch bệnh cho các định nghĩa AIDS) đã được tái mã hóa theo các tương tự như tất cả các tác dụng phụ khác.

### 2.4 Phân tích thống kê

Kết quả chủ yếu của tính toán là số lượng tế bào CD4. Kế tiếp và mức độ tuân thủ, tỷ lệ của các thay đổi liên quan đến HIV, tác dụng phụ, xét nghiệm chức năng gan, tỷ lệ mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội hoặc đồng nhiễm, cải thiện lâm sàng và thay đổi trọng lượng cơ thể. Cuộc thử nghiệm được thực hiện để so sánh nhóm A với nhóm B và C trong tuần 12, 20, 32 và 48, bằng cách sử dụng tỷ lệ bệnh nhân. Tất cả các kiểm tra thống kê được thực hiện số lượng ITT Inten-To-Treat, bao gồm tất cả các bệnh nhân đã dùng ít nhất 1 liều thuốc nghiên cứu, bệnh nhân ngừng vì lý do nào đó được coi là thất bại điều trị. Kiểm tra được thực hiện trên điều trị OT (On-Treatment) trong đó bao gồm các bệnh nhân có sẵn tại thời điểm đó. Việc đánh giá an toàn bao gồm tất cả các bệnh nhân có ít nhất 1 an toàn cơ sở ban đầu.

## 3. Kết quả

### 3.1 Thay đổi ở số lượng tế bào CD4

Tăng đáng kể từ mức ban đầu được nhận thấy ở cả 3 nhóm tại mọi thời điểm đánh giá. Vào cuối tuần thứ 12 của nghiên cứu, tế bào CD4 đếm được thay đổi như sau: Nhóm A đạt 122 tế bào/mm<sup>3</sup>; nhóm B tăng không đáng kể là 10 tế bào/mm<sup>3</sup> và nhóm C là 36 tế bào/mm<sup>3</sup> nhưng không đáng kể. Số lượng CD4 đếm được tăng dần trong tất cả các nhóm, đạt 108, 85 và 103 tế bào/mm<sup>3</sup> trong 20 tuần và 102, 190 và 175 tế bào/mm<sup>3</sup> trong 32 tuần, cho tất cả nhóm A, B và C tương ứng (Phân tích OT). Có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm A so với nhóm B và C về sự thay đổi của CD4 từ ban đầu đến tuần thứ 12. Tại nhóm A, số lượng CD4 tăng đáng kể so với nhóm B, trong đó di động tính giảm (A so với B;  $p < 0.04$ ) và nhóm C, nơi CD4 tăng nhưng không đáng kể so với ban đầu (A so với C;  $p < 0.05$ ). Sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê của tế bào CD4 từ lúc ban đầu được chứng kiến ở nhóm B và C tại tuần thứ 20. Vào tuần thứ 32, sự tăng của CD4 tại hai nhóm này cao hơn nhóm A (B so với A;  $p < 0.05$  và C so với A;  $p < 0.05$ ). Nhóm C có 3 bệnh nhân ở giai đoạn cuối của AIDS và là người có mức độ thấp của tế bào CD4 đếm được ở mức ban đầu là 65, 64 và 128 tế bào/mm<sup>3</sup>. Sau khi điều trị, các CD4 tăng lên 80, 111 và 194 tế bào/mm<sup>3</sup> ở tuần thứ 12 và 165, 109 và 1171 tế bào/mm<sup>3</sup> ở tuần thứ 20. Song song với việc gia tăng số tế bào CD4, những bệnh nhân trải qua cải thiện lâm sàng tiến triển (Bảng 1)

**Table 1** Summary of patients at study initiation

<i>Characteristics</i>	<i>Arm A (N = 20)</i>	<i>Arm B (N = 30)</i>	<i>Arm C (N = 20)</i>
	<i>AZI/3TC/EFV 600/300/600mg daily N(%)</i>	<i>AZI/3TC/EFV + Immunoxel 600/300/600mg +100 drops daily N(%)</i>	<i>Immunoxel 100 drops daily N(%)</i>
Male	8(40%)	18(59%)	16(80%)
Female	12(60%)	12(41%)	4(20%)
Body weight (Mean ± SD)	64.2 ± 8.9kg	68.9 ± 7.6kg	67.3 ± 8.4kg
CD4 cell counts (cells/mm <sup>3</sup> )	361	421	462
Prior ART (%)	0	0	0
Patients with TB	7(35%)	7(23%)	9(45%)
Hepatitis C or B	9(45%)	11(33.3%)	12(50%)
Oral or oesophageal candidiasis	7(35%)	19(62.7%)	15(75%)
Herpes zoster	5(25%)	7(23%)	11(55%)
Laboratory abnormalities			
↓ Neutrophils	1(5%)	2(7%)	
↑ Aspartate aminotransferase	6(30%)	11(33%)	7(35%)
↑ Alanine aminotransferase	7(35%)	9(29%)	8(40%)
↓ Hemoglobin	2(10%)	2(7%)	1(5%)

### 3.2 Tác dụng phụ

Hơn 32 tuần điều trị khác biệt đáng kể đã được quan sát giữa nhóm A so với nhóm B về tổng thể các tác dụng phụ. Ít nhất một tác dụng phụ, trong đó có thể và có lẽ là liên quan đến các loại thuốc nghiên cứu đã được báo cáo trong 65, 24 và 5% bệnh nhân của nhóm A, B và C tương ứng. Hầu hết triệu chứng lâm sàng là triệu chứng tiêu hóa – tác dụng phụ thường xuyên nhất được báo cáo. Trong 32 tuần điều trị, tác dụng phụ phổ biến nhất được coi là có thể liên quan đến nghiên cứu thuốc cũng như những người có cường độ trung bình hoặc nặng được thể hiện ở Bảng 2. Có sự khác biệt rõ ràng giữa các nhóm hoặc tỷ lệ các tác dụng phụ: Mức độ tiêu chảy và buồn nôn cao hơn đáng kể trong nhóm A so với nhóm B. Ngược lại triệu chứng tiêu hóa không thấy xuất hiện ở nhóm C trong suốt thời gian nghiên cứu. Những lần xuất hiện đau đầu và mệt mỏi cũng cao hơn đáng kể ở nhóm A khi so sánh với nhóm B và các triệu chứng này không thấy ở nhóm C. 7 bệnh nhân (35%) ở nhóm A cho thấy các tác dụng phụ nghiêm trọng, được cho rằng có thể hoặc có lẽ gây ra bởi thuốc nghiên cứu. Trong số này 1 (5%) bệnh nhân từ chối tiếp tục điều trị và 6 (30%) bệnh nhân cần thuốc thay thế liên quan đến mệt mỏi, nôn và rối loạn tiêu hóa hoặc nhiễm độc gan. Nhóm B và C không có sự cố gián đoạn hoặc thay đổi điều trị. Không có khác biệt gì đáng kể trong 3 nhóm liên quan đến phát hiện trong phòng thí nghiệm

(Bảng 2): Tỷ lệ bệnh nhân với triệu chứng tác dụng phụ liên quan đến điều trị

<i>Adverse events</i>	<i>Arm A (N = 20)</i>	<i>Arm B (N = 30)</i>	<i>Arm C (N = 20)</i>
	<i>AZI/3TC/EFV 600/300/600mg daily N(%)</i>	<i>AZI/3TC/EFV + Immunoxel 600/300/600mg +100 drops daily N(%)</i>	<i>Immunoxel monotherapy 100 drops daily N(%)</i>
<b>Gastrointestinal system</b>			
Diarrhoea	6(30%)	2(7%)	
Nausea	7(35%)	2(7%)	
Vomiting	2(10%)		
Abdominal pain	7(35%)	3(10%)	
<b>Neurological disorders</b>			
Headache	3(15%)	1(3%)	1(5%)
Peripheral neuropathy			
<b>General disorders</b>			
Fatigue	11(55%)	3(10%)	1(5%)
<b>Laboratory abnormalities</b>			
↓Neutrophils*	2(10%)		
↑Aspartate aminotransferase**	5(25%)	1(3%)	
↑Alanine aminotransferase***	6(30%)	2(6%)	
↓Haemoglobin****	2(10%)		
↑Cholesterol *****	2(10%)		

\*Defined as a fall from 1000–1500/mm<sup>3</sup> to <500/mm<sup>3</sup> or from >1500/mm<sup>3</sup> to <749/mm<sup>3</sup>.

\*\*Defined as a rise from 1.25–2.5 ULN to >10 ULN or from 1.25 ULN to >5 ULN.

\*\*\*Defined as a rise from 1.25–2.5 ULN to >10 ULN or from 1.25 ULN to >5 ULN.

\*\*\*\* Defined as a reduction from normal levels < 9.0 g/dl.

\*\*\*\*\*Defined as a rise from normal levels >6.3 mmol/l.

### 3.3 Nhiễm trùng cơ hội hoặc đồng nhiễm

Trong thời gian báo cáo 32 tuần, nhiễm trùng cơ hội đã được quan sát ở cả 3 nhóm điều trị. OI được quan sát trong 6 (30%), 4 (13%) và 4 (20%) bệnh nhân ở nhóm A, B và C tương ứng (Bảng 3). Có một sự phân biệt rõ ràng ở các nhóm liên quan đến tần suất của OI và đồng nhiễm. Những vấn đề này cao hơn rõ rệt ở nhóm A so với nhóm B và C

**Table 3** Frequency of clinical OI or co-infection defined events during 32 weeks treatment period

<i>OI and co-infections</i>	<i>Arm A (N = 20)</i>	<i>Arm B (N = 30)</i>	<i>Arm C (N = 20)</i>
	<i>AZI/3TC/EFV 600/300/600mg daily N(%)</i>	<i>AZI/3TC/EFV+Immunoxel 600/300/600mg + 100 drops daily N(%)</i>	<i>Immunoxel 100 drops daily N(%)</i>
Oral/oesophageal candidiasis	4(20%)	2(7%)	2(10%)
Herpes	4(20%)	4(13%)	3 (15%)
Tuberculosis lungs	2(10%)	2(7%)	
Cachexia	3(15%)		
Hepatitis C	2 (10%)	1(3%)	

Trong số tái phát thường gặp nhất của nhiễm trùng cơ hội và đồng nhiễm là candida đường miệng hoặc thực quản 4 (20%), 2(7%) và 2 (10%), nhiễm trùng rộp 4 (20%), 4 (13%) và 3 (15%) bệnh nhân tại nhóm A, B và C tương ứng. Lao cấp tính được quan sát ở 2 (6%), 2 (7%) ở nhóm A và B. Tương tự, sự tái phát của viêm gan C được quan sát chỉ trong nhóm A và B, 2(10%) và 1(3%) tương ứng.

### 3.4 Tác dụng trên chứng năng gan

Hầu hết bệnh nhân tham gia nghiên cứu có bệnh lý về gan. Dấu hiệu tiến triển của quá trình viêm gan mạn tính do nhiễm virus kéo dài, nhiễm độc và rượu đã được đăng ký là giá trị trung bình của xét nghiệm chức năng gan (LFT – Liver Function Test). ALT hoặc AST cơ bản được đánh giá ở 7/20 (30%), 13/30 (43%), 11/20 (55%) bệnh nhân ở nhóm A, B và C tương ứng. Có nghĩa là giá trị ban đầu cho ALT là 36, 62 và 72 U/L tương ứng. Sự thay đổi tích lũy trung vị từ giá trị ALT ban đầu là +22, +18 và – 16 U/L tại tuần thứ 12, +30, -36 và -34 U/L tuần thứ 20 và + 42, -24, -41 U/L tuần thứ 32 tương ứng. Ở tuần thứ 32 giá trị ALT đã tăng lên 78 U/L trong nhóm A và giảm xuống 38 và 31 U/L tại nhóm B và C tương ứng. Khác biệt giữa nhóm B và C so với nhóm A trong giá trị ALT (B so với A;  $p < 0.05$ , C so với A;  $p < 0.03$ ). Trong nhóm C, chỉ số ALT giảm dần theo phương pháp điều trị và trở thành mức thấp đáng kể hơn so với ban đầu ( $p < 0.01$ ). Các xu hướng tương tự được quan sát với đánh dấu AST. Giá trị cơ bản trung bình của AST là 42, 49, 58 U/L cho nhóm A, B và C tương ứng. Tại tuần thứ 32, giá trị AST giảm tăng lên mức 68 U/L tại nhóm A và giảm xuống 42, 26 U/L tại nhóm B và C tương ứng. Số lượng bệnh nhân bị nhiễm độc gan liên quan tới ART là 6 (30%) , 2 (6%) trong nhóm A và B. Nhóm C không có trường hợp nhiễm độc gan nào được ghi nhận.

### 3.5 Tác dụng tăng trọng lượng cơ thể

Giá trị trọng lượng ban đầu là  $64.2 \pm 8.9$ ;  $68.9 \pm 7.6$ ;  $67.3 \pm 8.4$  kg cho nhóm A, B và C. Giữa các nhóm A, B và C : 7(35%), 11(33%), 6(30) bệnh nhân có suy kiệt. Khối lượng cơ thể tăng đều đặn trong quá trình điều trị, tăng thêm 1.4; 6.9 và 5.1 kg tại tuần thứ 32 đối với nhóm A, B và C tương ứng. Tăng cân khác nhau cho các bệnh nhân từ 0.5 -2kg lên 6-9 kg trong suốt quá trình điều trị. Vào cuối cuộc nghiên cứu, trọng lượng trung bình là  $65.6 \pm 7.3$ ;  $75.8 \pm 6.9$ ;  $72.4 \pm 8.6$  kg cho nhóm A, B và C tương ứng.

#### 4. Bàn luận

AIDS là một mối đe dọa đáng kể cho nhân loại và việc tìm kiếm các phương pháp điều trị chống HIV hiệu quả là hết sức quan trọng. Một số thuốc chống HIV hóa học đã được phát triển. Tuy nhiên, bên cạnh đó chi phí cao, có tác dụng phụ và độc tính liên quan với việc sử dụng hóa trị liệu. Các loại thuốc thảo dược đã thường xuyên được sử dụng như phương tiện thay thế hoặc thuốc hỗ trợ điều trị các cá nhân nhiễm HIV và bệnh nhân AIDS. Ngoài trừ vài trường hợp, có đủ bằng chứng để hỗ trợ các lợi ích của các loại thuốc có nguồn gốc từ thực vật (Liu et al., 2005). Tác động có lợi của cây thuốc cần được khẳng định bằng các thử nghiệm lâm sàng nghiêm ngặt, tốt nhất là so sánh chúng với ART chuẩn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi so với sự an toàn và hiệu quả của miễn dịch Immunoxel với tiêu chuẩn ART AZT/3TC/EFV hoặc sự kết hợp của AZT/3TC/EFV với Immunoxel sử dụng như là một điểm chính của sự thay đổi trong CD4 tế bào lympho. Sự gia tăng từ mức tế bào CD4 ban đầu được nhìn thấy trong cả 3 nhóm ở thời điểm đánh giá, trừ nhóm B tại tuần thứ 12. Tuy nhiên bệnh nhân điều trị bằng phương pháp ART tiêu chuẩn đạt số lượng các tế bào thấp nhất khi so sánh với nhóm B và C, đó là +102, +190 và +175 tế bào/mm<sup>3</sup>. Các thông số khác được xem xét là tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ, tần suất nhiễm trùng cơ hội và đồng nhiễm, xét nghiệm chức năng gan và hiệu quả ảnh hưởng đến trọng lượng cơ thể. Tỷ lệ mắc các tác dụng phụ mà có thể và có lẽ liên quan đến các loại thuốc nghiêm cứu, thấp nhất ở nhóm sử dụng Immunoxel (5%) trong khi so với nhóm tiêu chuẩn AZT/3TC/EFV là (65%). Điều thú vị là nhóm B – nhóm sử dụng AZT/3TC/EFV và Immunoxel có tỷ lệ thấp hơn đáng kể (24%) các tác dụng phụ và nhiễm độc gan mặc dù tiếp xúc với liều ART giống nhóm A.

Immunoxel dường như bình thường men gan cao. Tại giá trị ban đầu của điều trị, ALT là 36, 62 và 72 U/L nhưng tại tuần 32 thì giá trị AST đã tăng lên mức 78 U/L ở nhóm A nhưng giảm xuống 38 và 31 U/L tại nhóm B và C. Các tính chất của Immunoxel có tác dụng lớn trong việc kiểm soát chất độc của ART. Ngoài việc nhiễm độc gan do điều trị từ khoảng viêm gan nhẹ đến suy gan là một mối đe dọa đáng kể dưới hình thức viêm gan mạn tính, có nghĩa là HCV và HBV có nguy cơ cao hơn mắc bệnh và tử vong. Gần một nửa số bệnh nhân tham gia thử nghiệm đã được xác nhận nhiễm HCV. Tuy nhiên, bất chấp việc thiếu phương pháp điều trị viêm gan siêu vi cụ thể, bệnh nhân được cho sử dụng Immunoxel giúp bình thường hóa giá trị ALT và AST cao ban đầu mà không có sự tái phát. Ngược lại bệnh nhân sử dụng AZT/3TC/EFV có tỷ lệ tái phát viêm gan cao hơn. Các bệnh nhân trên phác đồ ART cùng bổ sung Immunoxel có chỉ số và chức năng gan tốt hơn. Những quan sát trên cho thấy Immunoxel có hoạt tính chống viêm.

Việc suy kiệt do AIDS là yếu tố chính góp phần vào tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Hiện nay, không có điều trị tiêu chuẩn cho tình trạng này, thậm chí còn kém kể cả ở nước có cơ sở y tế tiên tiến. Chế độ dinh dưỡng tốt có thể mang lại kết quả tích cực, tuy nhiên thành công của nó là không thể đoán trước. Sự tăng cân do sử dụng Immunoxel cao hơn đáng kể khi so sánh với bổ sung hoặc điều trị bằng ARV. Sở hữu trọng lượng đã thay đổi cho thấy kết quả đáng kể trong việc lựa chọn các phương pháp.

Kết quả thu được hỗ trợ thử nghiệm trước đó ở trên 200 bệnh nhân của chúng tôi. Trong các nghiên cứu trước, chúng tôi đã quan sát thấy sự gia tăng đáng kể của trọng lượng cơ thể, giảm thiếu máu và quá trình giảm bạch cầu cùng với sự gia tăng của tổng số tế bào Lympho và tế bào

CD4+ tiểu quần thể (Kutsyna et al., 2003, 2004, 2005). Những dữ liệu này thực hiện cùng nhau với những phát hiện khác cho thấy việc sử dụng Immunoxel là an toàn và hiệu quả cho quản lý lâm sàng khi nhiễm HIV.

Ở giai đoạn này, chúng tôi không chắc chắn chính xác về cơ chế hoạt động của Immunoxel. Có thể là Immunoxel ảnh hưởng đến sự nhân rộng của virus. Tuy nhiên, điều này chưa được xác minh trong nghiên cứu in vitro. Các hoạt động phổ rộng kháng virus, kháng khuẩn và chống khối u thể hiện trong thực tế lâm sàng cũng ngăn cản kết luận như vậy. Kết quả sơ bộ cho thấy Immunoxel có thể điều trị các chứng rối loạn tự miễn dịch trong nhiều loại bệnh (Barabai et al., 2004; Bodnar et al., 2002; Chechitany, 2003, 2004; Grinevich, 2001; Shapovalovi, 2004; Zeleniy, 2003). Nếu chúng ta xem xét rằng hệ thống miễn dịch của quá trình nhiễm HIV là một quá trình tự miễn, thì vai trò của Immunoxel như một bộ điều biến cho HIV (Appay et al., 2005; Bourinbaiar et al., 2006).

Hiện nay, một số phương pháp miễn dịch có sẵn, hoạt động trên nền tảng rằng AIDS là một bệnh tự miễn dịch. Cho đến nay các phương pháp điều trị đều thuộc phạm vi gọi là phương pháp vắc xin và liệu pháp miễn dịch có liên quan (Bourinbaiar et al., 2006). Rất ít được xác nhận đối với việc can thiệp miễn dịch dựa trên sẵn có khi nói đến sản phẩm từ thực vật. Hầu hết các nghiên cứu trong mối quan tâm này là các cây thuốc phương Đông mà một số chúng được sử dụng để điều trị các rối loạn tự miễn dịch như khi nạo phá thai thường xuyên (Chen et al., 2003). Tuy nhiên, chúng tôi không biết về bất kỳ ví dụ nào liên quan đến ứng dụng tự miễn dịch từ các loại thảo mộc khi điều trị bệnh truyền nhiễm, đặc biệt là HIV. Không phải tất cả thảo dược chuẩn bị có thể phù hợp với mục đích chỉ định. Thật vậy, một số thảo dược bổ sung đã chứng minh khả năng làm tăng tự miễn – hành động tương tự của Immunoxel (Lee and Werth, 2004). Mặt khác, nó sẽ là sai lầm khi phân loại Immunoxel giống như là một ức chế miễn dịch. Việc giảm tần suất nhiễm trùng cơ hội và các sự vắng mặt của các OI này đã chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng, cho thấy Immunoxel không làm ảnh hưởng đến khả năng miễn dịch tự nhiên. Những cân nhắc này hấp dẫn không chỉ từ quan điểm của miễn dịch mà còn trong việc tìm kiếm giải pháp điều trị hữu hiệu đối với các bệnh mà cho đến nay đã được lựa chọn.

Kết luận, Immunoxel cho thấy sự hoạt động lâm sàng phổ rộng có tác dụng rộng lớn. Nó làm giảm độc tính của thuốc và cải thiện hiệu quả của ART khi được sử dụng kết hợp cùng. Nghiên cứu sâu hơn được yêu cầu để xác định cơ chế hoạt động và lợi ích gắn liền với việc sử dụng nó.

## **Tài liệu tham khảo**

- Appay, V., Boutboul, F., Autran, B. (2005) ‘The HIV infection and immune activation: “to fight and burn”’, *Current Infectious Disease Report*, Vol. 7, pp.473–479.
- Bodnar, P.M., Mykhal'chyshyn, H.P., Reznichenko, V.M., Moshchych, O.P. and Pylypchuk, V.S. (2002) ‘Phytoconcentrates “Dzherelo” and “lizorm” in therapy of autoimmune thyroiditis’, *Lik Sprava*, Vol. 8, pp.127–129.
- Bourinbaiar, A.S., Root-Bernstein, R.S., Abulafia-Lapid, R., Rytik, P.G., Kanev, A.N., Jirathitikal, V. and Orlovsky, V.G. (2006) ‘Therapeutic AIDS vaccines’, *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 12, pp.2017–2030.

- Lee, A.N. and Werth, V.P. (2004) 'Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements', *Archives Dermatology*, Vol. 140, pp.723–727.
- Liu, J.P., Manheimer, E. and Yang, M. (2005) 'Herbal medicines for treating HIV infection and AIDS', *Cochrane Database Systematic Reviews*, 20 July, Vol. 3, CD003937.
- Barabai, V.A., Grinevich, Y.A. and Zhinchenko, V.A. (2004) 'Influence of immunotherapy on effectiveness of radiation treatment of tumor on immunomodulator Dzherelo example', *Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology*, Vol. 61, pp.67–70.
- Chechitany, R.B. (2003) 'Influence of plant derivative drug Dzherelo on cell signs of immunity among patients with chronically persistence herpetic infection with chronical fatigue syndrome', *Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology*, Vol. 53, pp.92–99.
- Chechitany, R.B. (2004) 'Influence of plant derivative drug Dzherelo on circulating immune complexes and their molecular content among patients with chronic persistent infection of mixed genesis (Epstein-Barr and herpetic)', *Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology*, Vol. 61, pp.130–134.
- Chen, Z., Li, Y. and Li, Y. (2003) 'Review of study on mechanism of traditional Chinese medicine in treating autoimmunity disease', *Zhong Yao Cai*, Vol. 26, pp.218–221.
- Grinevich, Y.A. (2001) 'Influence of phytoconcentrate "EcoMed" on immune system and body antitumor resistance', *Collection of Works: Modulated Medical Preventive Methods, Their Use in Medical Practice*, Vol. 1, pp.13–33.
- Kutsyna, G., Chechitany, R., Bascacov, I., Zagaynova, E. and Zaharova, I. (2005) 'Influence of a novel immunomodulator to the prevalence of new events opportunistic infections in untreated HIV– infected individuals', *Third European HIV Drug Resistance Workshop*, Athens, Greece, 4–7 April, Abstract #36.
- Kutsyna, G., Zagaynova, E. and Zaharova, I. (2004) 'Effects of a novel immunomodulator in HIV infected individuals', *Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*, Glasgow, UK, 14–18 November, Abstract #224.
- Kutsyna, G.A., Chechitany, R.B. and Zagaydanova, Y.G. (2003) 'Effects of immunomodulator Dzherelo on immune signs among HIV-infected', *Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology*, Vol. 53, p.56.
- Shapovalovi, I.O. (2004) 'Influence of plant derivative drug Dzherelo on signs of macrophage phagocyte system among teenagers, who had acute tonsillitis of viral etiology', *Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology*, Vol. 61, pp.135–144.
- Zeleniy, I.I. (2003) 'Effectiveness of phytoconcentrate Dzherelo on immune rehabilitation of patients with erysipiloid pustulous–necrotic complications', *Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology*, Vol. 53, pp.34–49