

SZAKVÉLEMÉNY A KLINIKAI DOKUMENTÁCIÓRÓL

A CV247 készítményt jelenleg vizsgálják, megbízhatósága és hatékonysága még nem bizonyított

Készítette:

Dr Sebestény Andor BVSc, Dip. Bact, MRCVS, Hon. Prof. (Budapest)

**Hatóságilag megnevezett szakállatorvos felügyelő
A Cancer Research UK, valamint a
Ludwig Institute of Cancer Research Intézeteknél**

2006 Május

Problémafelvetés

Korábban már nagyon sokféle rákterápiát tanulmányoztak. A tanulmányozott módszerek között megtalálhatók fizikai elven működők, mint például a gamma-besugárzás, kémiai ágensek, úgy mint szintetikus előállított gyógyszerek alkalmazása, valamint a szervezet által termelt természetes anyagok (interferonok, tumor nekrozis faktorok, hormonok, növekedési faktorok és citokinek) felhasználása. Mindezen kezelési eljárásoknak azonban van egy közös hiányosságuk, mind a mai napig, mégpedig az, hogy hatásuk nemcsak a tumorszövetekre korlátozódik, hanem kiterjed az egészséges szövetekre is, különösen azokra, melyek nagy sebességgel termelődnek újra, mint például a csontvelő, a gyomor vagy a bél epitéliuma és a bőr. Ez sokféle mellékhatáshoz vezethet, amelyek lehetnek átmenetiek és kellemetlenek (például hajhullás, émelygés), de eredményezhetnek maradandó károsodást is, létfontosságú szövetekben és szervekben (például a májban vagy a vesében). Állatok esetében ezek a mellékhatások nagy mértékben korlátozzák a kezelés alkalmazhatóságát, mivel a tulajdonos (hiszen nem képes az állattal kommunikálni) túlértékelheti a kezelés okozta rosszulleteket és fájdalmakat, valamint tarthat attól, hogy alulértékeli ezeket, így bármely stádiumban szükségesnek ítélheti az euthánázia alkalmazását.

Állatok rákos megbetegedéseinek jelenlegi kezelési lehetőségei

Ha rákos megbetegedést diagnosztizálnak háziállatoknál vagy egyéb állatoknál, akkor jelenleg három lehetőség áll fenn:

- Eutanázia
- Hagyományos kezelés (műtét, kemo- vagy sugárterápia)
- Fenntartó kezelés (kizárólag erősítő szerek és fájdalomcsillapítók) a halál bekövetkeztéig vagy addig, amíg az eutanázia már a legeltökéltebb gazdák számára is elkerülhetetlennek tűnik.

Állatorvosi tapasztalat, hogy számos gazda az első lehetőséget választja, mert háziállatát nem kívánja kitenni az hagyományos kezelésekkkel elkerülhetetlenül együtt járó mellékhatásoknak és kockázatoknak, míg néhány eltökélt tulajdonos a harmadik lehetőséget választja ugyanezen okokból.

Egyéb kezelési lehetőségek

Azért, hogy megoldódjanak a mellékhatásokkal kapcsolatos problémák, számos különböző olyan kezelési módszert vizsgáló kutatás kezdődött el, amely kizárólag a tumorsejtekre hat. A legkézenfekvőbb elképzelés az, hogy fizikai ágensekkel, például roncsoló hatású gamma-sugárzással magát a tumort célozzák meg. Ez a lehetőség számos problémát vet fel: a pontos célzás kivitelezése és a sugárzás megfelelő mértékének meghatározása, valamint az összes tumorszövet megtalálása és felismerése. Ráadásul ezen szövetek közül egyesek már nagyobb területre is szétterjedhettek, és a nyirok-, vagy vérkeringés útján már eljuthattak a test távolabbi részeibe is. E problémákat a gyakorlatban számos diagnosztikai és vizsgálati

módszerrel igyekeznek megoldani. Ezen eljárások legtöbbször drága és bonyolult felszerelés, az eredmények elemzéséhez pedig magas szintű szakértelem szükséges.

Kifinomultabbak azok a módszerek, amelyek a gyógyszereket, toxinokat vagy egyéb hatóanyagokat (például génszakaszokat vagy javító enzimeket) olyan antitestekkel kapcsolják össze, amelyek egyértelműen felismerik a daganatos sejteket és hozzájuk kötődnek. További lehetőség olyan inaktivált ártalmatlan vírusok alkalmazása, amelyek a gyorsan osztódó sejteket részesítik előnyben, vagy éppen azt a szövettípust, amelyben a daganat keletkezett, így hatóanyagukat csak oda juttatják, ahol arra szükség van. Ezeket a módszereket folyamatosan finomítják, tökéletesítik, de még mindig számos nehézség merül fel alkalmazásuk során (az aktív hatóanyag korai leválása, hibás vagy sikertelen felismerés, a hatóanyag detoxifikációja az alkalmazás közben, rezisztens tumorsejtek kialakulása stb).

Folyamatosan jelennek meg alternatív módszerek is, ezek kifejlesztői általában úgy gondolják, hogy a tumor egy olyan állapot, amely a beteg egészéből ered és az beteg egészére is hat. Ezért az ezen nézeteket vallók szerint a kezelés, illetve a megelőzés során is ugyanezt a („holisztikus”) filozófiát érdemes követni. Ezt a megközelítést az olyan, a népegyeséget vizsgáló tanulmányok is alátámasztják, amelyek rávilágítanak az életmód, a környezet, a mérgező anyagok és az étkezési szokások szerepére.

Széles körben elfogadott tény, miszerint a szervezetben gyakran fordul elő, hogy az újratermelődő sejtek közül egyesek hibás, károsodott vagy egyéb módon megváltozott génszakaszokkal jönnek létre, és ezek közül néhány potenciális tumorsejt is lehet. Már meglévő sejtek is károsodhatnak in situ, külső (sugárzás, kémiai rákkeltők) vagy belső hatások miatt, amelyeket a szervezet anyagcseréjének bizonyos melléktermékei idézhetnek elő (endogén károsodás). Ezeket normális esetben felismerik és kiküszöbölik a szervezet védekező mechanizmusai, mint az immunválaszok, az ölü limfociták vagy a fagocita sejtek, illetve a sejten belül a speciális DNS-hibajavító enzimek, stb. (DNS-hibajavító mechanizmus még a primitív sejtekben is jelen van, pl. E. coli baktérium). Ezeknek a funkcióknak a hatékonyságát befolyásolja az alany általános egészségi állapota, egyéb biokémiai folyamatainak épsége, és egyéb specifikus tényezők jelenléte vagy hiánya. Egyetlen hiba előfordulása is a szervezet tumorsejt-felismerő vagy válasz-mechanizmusában tumor kialakulásához vezethet.

A CV247 kifejlesztésének okai

A CV 247 egy tumor kezelésére javasolt készítmény, amely főként a természetben előforduló anyagokat tartalmaz. A termék kifejlesztése azon az elméleten alapul, miszerint rákos megbetegedések esetén hiány lép fel a szervezetben bizonyos esszenciális, természetes eredetű anyagokból. Az volt a feltételezés, hogy ha pótoljuk ezeket az anyagokat, a CV 247 javulást idézhet elő az élet minőségében és számos esetben a tumor regresszióját is indukálhatja. A készítményt kezdetben olyan kutyákon kívánják alkalmazni, amelyeknél nincs lehetőség más kezelési módra, vagy amelyeknél a gazda engedélyezi a terápiát.

A CV247 készítmény négy jól elkülöníthető aktív összetevő kombinációja.

C Vitamin (aszorbinsav) Ph Eur

Mangán glükonát USP

Réz glükonát USP

Nátrium-szalicilát Ph Eur

A CV247 szájon át alkalmazandó oldat. Az adag, amely állatorvosi és klinikai használatra egyaránt alkalmas, olyan mennyiségeken alapszik, ami az egyes összetevők étrend-kiegészítőként történő alkalmazása során ajánlott, illetve a nátrium-szalicilát esetében a terápiás gyógyszerként történő használat során javasolt. Az adag 0,2 ml/kg és 0,39 ml/kg között változhat az alany súlyától, valamint attól függően, az alany az adagolási-táblázat mely területének felel meg egyes jellemzői alapján.

< 6,8 kg (15 font)	6,8-13,6 kg (15-30 font)	13,6-20,4 kg (30-45 font)	20,4-27,2 kg (45-60 font)	27,2-34 kg (60-75 font)	> 34 kg (> 75 font)
1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml

Így a maximális kilogrammonkénti adag az alábbiakat tartalmazza:

97,5 mikrogramm Mn (0,78 mg Mn-glükonát)
109,2 mikrogramm Cu (0,78 mg Cu-glükonát)
15,6 mg C vitamin
13,65 mg Na-szalicilát

Az egyes hatóanyagok komponensként való alkalmazásának tudományos alapja a farmako-toxicológiai szakvéleményben található, illetve az alábbiakban ismételtelen olvasható:

Mangán (Mn)

Állatoknál és embereknél is esszenciális nyomelem, szükséges a normális agyműködéshez és számos általános enzimatis reakcióhoz, többek között a hexokináz, a szuperoxid diszmutáz és a xantin-oxidáz reakcióihoz. A szuperoxid diszmutázok (SOD-ok) a test reaktív oxigén fajtákkal szembeni védekező mechanizmusának részei, és a réz/cink SOD valamint a MnSOD megváltozott mennyisége kapcsolatba hozhatók a soklépéses karcinogenezissel rágcsálókban és emberben egyaránt (Davis, 1999).

A SOD katalitikus reakciója a szuperoxid detoxikálása során magában foglal egy olyan redox-reakciót, amely vagy rezet (citoszolikus és extracelluláris Cu/Zn SOD), vagy Mn-t (mitochondriális MnSOD) használ. A SOD enzimek aktív helyén a szuperoxid redukálja vagy oxidálja a rezet, illetve a mangánt, melynek eredményeképp hidrogén-peroxid termelődik (amit aztán tovább alakít a kataláz, vagy a glutation-peroxidáz). Megállapították, hogy állati tumorokban a MnSOD mennyisége kevés (Markland, 1982), és mivel mind az Cu/ZnSOD, mind pedig az MnSOD alacsony szintje valószínűsíthetően összefüggésben áll a rákos megbetegedésre való hajlammal (Finley and Davis, 1999), a szervezet megfelelő Mn szintjének fenntartása fontos.

Kutatások kimutatták, hogy még csekély mértékű nyomelem hiány is képes jelentősen megváltoztatni az immunrendszer működését, és befolyásolja számos különböző tumor kialakulását és továbbfejlődését, amely a Cu és Mn esetében is igaz.

Réz (Cu)

A réz, akárcsak a mangánt és a cinket, kémiai tulajdonságaik alapján a periódusos rendszerben az átmeneti elemek közé sorolják. létfontosságú szerepére az állatokban és az emberekben először 1926-ban mutatták rá, miután patkányokban felfedezték, hogy szükséges a hemoglobin szintézishez (Mann, 2000).

A réz komplexeket képezhet, amelyekben a fém központi atomként szolgál, és ezért a funkciója nagyban függ a hozzá kapcsolódó biológiai ligandumoktól, főként enzimrendszerekben. A mangánhoz hasonlóan a Cu is különböző oxidációs állapotokat képes felvenni, ami lehetővé teszi, hogy a fém kulcsszerepet játsszon a sejtek fiziológiájában, például katalitikus kofaktorként az enzimatis redox-reakciók kémiájában, a mitokondriális légzésben, a vas felszívódásában, a szabadgyökök eliminálásában és az elasztin keresztkötevéinek létrejöttében.

A Cu fontossága annak tulajdonítható, hogy számos olyan enzim kofaktora, amelyek az oxidatív stressz elleni védelemben játszanak szerepet, és a rézhiány sebezhetővé teszi a sejtek anti-oxidánsokkal szembeni védelmi rendszerét, s ezáltal a sejtek fogékonyabbá válnak az oxidatív DNS károsodásra (Pan, 2000). A réz tartalmú szuperoxid diszmutáz (Cu/Zn SOD) a kutatások szerint kisebb mennyiségben fordul elő a malignus sejtvonalakban az egészséges szövetekhez viszonyítva (Marklund, 1982), valamint az alacsony réz/cink SOD és MnSOD szint összefüggésbe hozható a soklépéses karcinogenezissel, rágszálók és az ember esetében egyaránt (Davis, 1999). Patkányokban réz beadását követően kimutathatóan növekedett a májsejtekben mind a citoszolikus, mind a mitokondriális SOD aktivitás (Russanov, 1986). A réz-glükonátról azt állapították meg, hogy tumor-gátló tulajdonságokkal rendelkezik, ezért nagy dózisokban rákos megbetegedések kezelésére használják (Nieper, 1979).

A rézhiány tudvalevően gyengíti az immunműködést, mivel csökken a neutrofil granulociták és a T-limfociták termelése. A rézhiánnyal kapcsolatosan azt is tudjuk, hogy a mitogének által kiváltott immunválaszban gátolja a T-sejtek proliferációját (Stipanouk, 2000).

C-vitamin (aszorbinsav, AA)

A C-vitamint az emlőssejtekben a legfontosabb antioxidánsként tartják számon. A főemlősök kivételével az állatokban D-glükózból vagy D-galaktózból szintetizálódik a glükoron-sav útvonalon.

Erős redukálószerként a C-vitamin részét képezi a szervezet reaktív oxigénfajtákkal (reactive oxygen species, ROS) és szabadgyökökkel szembeni védelmének.

Az oxidatív stressz, akár a oxidánsok fokozott termelése, akár a fiziológiás antioxidáns rendszerek hibái miatt lép fel, rákot okozhat (Bjelakovic, 2004), ennél fogva az antioxidáns-tartalmú táplálék-kiegészítők alkalmazása széles körben elterjedt. Az aszorbinsav az egyetlen olyan tápanyag-kiegészítő, amelyet szinte minden rákos beteg használ (Block, 2003).

Azokban a sejtekben, amelyek részt vesznek az immunválaszban, normális esetben nagyon magas a C-vitamin koncentráció. Az öregkor és a krónikus rendellenességek, például a rák, összefüggésben állnak az immunrendszer gyengülésével és együtt járnak mind a vérplazma, mind a leukociták C-vitamin szintjének apadásával (Basu, 1996). A rák megelőzésében és kezelésében az aszorbinsav szerepe többek között az, hogy serkenti az immunrendszer működését (Head, 1998); konkrétan elősegítheti a kemotaxist, csökkentheti az allergiás reakciókat és növelheti az interferonok termelését (Anderson, 1981).

Számos, jóllehet nem ellenőrzött, embereken végzett epidemiológiai kutatás rámutatott mind az étrendben szereplő, mind pedig a kiegészítőként szedett aszkorbinsav fontos szerepére a különböző típusú rákbetegségek, többek között a húgyhólyag-, mell-, méhnyak-, kolorektális, nyelöcsövi, tüdő-, hasnyálmirigy-, prosztatata-, nyálmirigy- és gyomorrák, a leukémia, valamint a non-Hodgkins limfóma megelőzésében (Head, 1998).

Nátrium-szalicilát (SS)

A nátrium-szalicilát egy nem szteroid típusú gyulladásgátló szer (non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAID), amellyel kapcsolatban számos kutatási eredmény és publikáció áll rendelkezésre. Jelenleg nagy érdeklődés kíséri az NSAID-ket, mint lehetséges kemoterápiás hatóanyagokat.

Bár a nátrium-szalicilát és más NSAID-k képesek hatni a ciklooxygenáz (COX) aktivitástól és a prosztaglandin szintézistől függetlenül is (Tegeđer, 2001), a szalicilátokról általában ismeretes, hogy gyulladásgátló hatást tudnak kifejteni az arachidon-savból zajló proszتانoid szintézis közvetlen gátlása, valamint a COX enzimek inhibíciója révén. A COX 2 főleg a pro-inflammatorikus citokinok, növekedési faktorok és tumor promóterek által előidézett sejtaktiválódásra adott válaszban indukálódik, és ezért a gyulladással és a karcinogenezissel kapcsolatos patofiziológiai szerepe lehet.

Sikerült kimutatni, hogy azokban a tumorsejtekben, amelyek túlexpresszálják a COX-2-t, több PGE2 (prosztaglandin E2) szintetizálódik, ezáltal megemelkedik a PGE2-szint. Ennek eredményeképp olyan növekedési faktorok, mint például a VEGF (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor), szekrécója indul meg, amelyek serkentik az angiogenezist. A PGE2 számos limfocita-gátló hatással is rendelkezik, például szupresszálja a limfokin-aktivált ölösejtekét és a sejt-sejt mediált tumorsejt pusztulást is. Azt is feltételezik, hogy azok a sejtek, amelyek túlexpresszálják a COX gént, kapcsolatban állnak a transzformáló faktor-B2 csökkent mértékű expressziójával (ez a faktor felelős az epiteliális sejtek növekedésének gátlásáért). Ugyanakkor összefüggésben vannak az E-kadherin expresszió csökkenésével is, ami a sejtadhézióért felel, ezek következménye invázió és áttétképződés. A tumorok, amelyekben nagyobb mértékű a COX-2 expresszió, jobban ellenállnak a kemoterápiának és a sugárterápiának, és ezt a túlzott expressziót olyan ágensek növelik, amelyek aktiválják a tirozin-kináz közvetítette jelátviteli utakat.

Így tehát a COX 2 vagy a PGE2 gátlása anti-angiogén hatású lehet, és stimulálhatja a tumor-ellenes „immun-surveillance” mechanizmust (Simmons, 2001). Bár megállapították, hogy a szalicilátok az izolált COX 1-nek és COX 2-nek csak gyenge gátló szerepei, ép sejtekben a prosztaglandin (PG) szintézisnek erős inhibitorai, valamint a szalicilát, vagy annak metabolitjai szelektíven gátolhatják a PGE2 szintézist (Graham, 2003).

A COX 2 tumor hipotézist számos különféle kísérleti állatmodellben támasztották alá, de ez nem zárja ki más faktorok szerepét. A karcinogenezisben részt vesz például a COX 1, valamint az is tény, hogy a nátrium-szalicilát megakadályozza a nukleáris faktor kappá B aktiválódását, így a daganatos sejt apoptózisát okozhatja (Wu, 2001).

Az alkalmazott dózisok

A CV247 három összetevőjét általában étrendkiegészítőként használják, ezért javasolt napi adagjuk (recommended daily allowance; RDA), vagy egyéb hasonló

kategorizálásuk már publikált. Mindazonáltal az RDA az az átlagos, táplálékkal bevitt napi mennyiség, amit elegendőnek tartanak az egészséges egyének túlnyomó többségénél a tápanyag-szükségleteik kielégítéséhez. Azokban az esetekben, amikor hiány lép fel vagy a szint növelésére van szükség, mint például bizonyos krónikus betegségeknél, szükséges lehet ezen adagokat a javasoltnál jóval magasabb értékre emelni. Az alábbi adagolási szintek az embereknek és állatoknak javasolt mennyiségeken alapszanak.

C-vitamin

Az aszkorbinsavat széles körben alkalmazzák étrendkiegészítőként mind állatoknál, mind pedig embereknél.

Számos kutatás kimutatta, hogy az RDA-nál jóval magasabb C-vitamin adag szükséges a rákos megbetegedések elleni védelemhez (Fleischauer, 2001). Az eredmények arra utalnak, hogy a rák kezelésében a C-vitamint folyamatosan és korlátlan ideig kell alkalmazni (Cameron, 1991), és hogy hatékonyabb védelem alakul ki, ha más tápanyagokkal együtt, komplex keverékben kerül a szervezetbe (Byers, 1995).

Az aktuális RDA érték az aszkorbinsav esetében emberek számára 60 mg/nap (azaz 0,86 mg/kg egy átlagos 70 kg-os ember esetében), de ez az érték a skorbut megelőzéséhez elegendő 46 mg/nap mennyiségre alapul. Úgy tartják azonban, hogy a napi 90-100 mg-os beviteli mennyiség (1,43 mg/kg) sokkal megfelelőbb az egészséges emberek számára ahhoz, hogy csökkenjen a krónikus megbetegedések kockázata (Carr, 1999). Az adag 200 mg/nap mennyiségig (2,86 mg/kg-ig) növelhető az immun rendszer serkentése érdekében. Embereken végzett kutatások kimutatták, hogy napi 10 g C-vitamin (142 mg/kg) évekig szedhető káros mellékhatások nélkül (Bendich, 1995). A CV247 szedése 8-16 mg/kg C-vitamin bevitt jelent. Ez a mennyiség még nem káros az emberi szervezetre, és célja az immunológiai veszélyeztetett rákos betegek aszkorbinsav szintjének növekedése. Bár a legtöbb állat endogén módon szintetizálja az aszkorbinsavat, homeosztatikusan szabályozott mennyiségben, úgy tűnik, hogy a rákos megbetegedésben szenvedő állatoknál hasonló aszkorbinsav-hiány lép fel, mint az embereknél, és a 16 mg/kg-ig terjedő plusz C-vitamin bevétel nem károsítja a szervezetüket.

Réz glükonát

Rengeteg olyan réztartalmú állatgyógyászati termék kapható, amelyekben jóval nagyobb dózisban található réz, mint a mindennapi használatra tervezett CV 247-ben. Az állatok etetésére vonatkozó Táplálkozási Irányelvek szerint (Statutory Instrument 2000, 2481.) maximum 15-175 mg/kg rezet tartalmazhat a táp, az állat életkorától és fajtájától függően.

Emberek esetén nincsen meghatározott rézre vonatkozó RDA-érték, de a National Research Council (Nemzeti Kutatói Tanács) megállapította, hogy a becsült, biztonságos és kellő mértékű napi étrendi bevétel értéke (estimated safe and adequate daily dietary intake; ESADDI) maximum 3 mg (43 mikrogramm/kg egy átlagos, 70 kg-os ember számára). Általában a táplálkozási szokások még az egészséges emberek

számára sem biztosítanak elegendő rézet, ezért annak pótlása ajánlott. A réz-glükonátot a legbiztonságosabb réz-sónak tartják, és a napi, maximum 9 mg (130 mikrogramm/kg) bevitelével járó terápia hónapokon keresztül folytatható káros mellékhatások nélkül. A CV247 szedése 110 mikrogramm Cu/kg bevitt jelent, réz-glükonát formájában. Ez az adag még nem toxikus az állatok számára, de növeli a szervezetükben a réz mennyiségét, ami fokozza a Cu/Zn SOD aktivitást rézhiányos, rákbeteg állatoknál.

Mangán-glükonát

A normál napi mangán-bevitel egészséges kutyáknál körülbelül 5,1 mg minden kilogramm elfogyasztott kutyatápanyagban (szárazanyagra nézve). A Táplálkozási Irányelvek megadják a teljes táp maximális mangántartalmát mg/kg értékben. Mangán-karbonátból, -kloridból, -oxidból és -szulfátból 250 mg/kg a megengedett mennyiség. Ez több, mint a CV 247 készítmény napi ajánlott adagjában található mangán mennyisége.

A Salt Institute weboldala számos állat mangán-szükségletéről szolgál információkkal. Javaslatuk szerint a kutyák rendszeres teljes étrendje 50 ppm mangánszintet kell, hogy tartalmazzon.

Az előírt ESADDI mangán-mennyiség emberek számára 2-5 mg/nap (ez körülbelül 71 mg/kg egy átlagos, 70 kg súlyú egyén esetében), bár egy vizsgálatban megfigyelték, hogy az alanyoknál több, mint 10 mg/nap mangán elfogyasztása után sem jelentkeztek káros mellékhatások. A mangán-sók mérgező hatásai többnyire a parenterális bevitel következményeként lépnek fel, az állatok pedig orális bevitel esetén nagyfokú rezisztenciát mutatnak a mangán toxicitásával szemben. A CV247 készítményben található 100 mikrogramm/kg mangán mennyiség mellett jelen ismeretek szerint nem áll fenn mérgezés kockázata.

Bár a fém nyomelemek és a rák közötti kapcsolat kutatása során nem sikerült meghatározni a tumoros elváltozások esetében jelentkező nyomelemszükségleteket, a CV247 készítményben jelenlévő Cu és Mn mennyiségét úgy állapították meg, hogy az összhangban legyen ezen anyagok ismert tulajdonságaival és toxikológiai profiljával, valamint a rákos betegek (legyen szó akár állatokról, akár emberekről) számára valószínűsíthetően szükséges pótlás mértékével.

Nátrium-szalicilát

A nátrium-szalicilátot mind a klinikai, mind az állatorvosi gyógyszerkönyvek gyulladáscsökkentő szerként jegyzik. Embereknél a javasolt adag négyóránként maximum 650 mg, egyes esetekben pedig maximum 5,4 g/nap. Ez 77 mg/kg maximális napi adagnak felel meg (egy átlagos 70 kg súlyú ember számára), azaz hozzávetőlegesen 5-10-szerese annak a mennyiségnek, amit a CV247 tartalmaz. Úgy vélik, ez az adag mind állatok, mint emberek számára elegendő ahhoz, hogy mérgezés veszélye nélkül kiváltsa a kívánt terápiás hatást.

A készítmény alkalmazásának hatékonyságát alátámasztó adatok

A bemutatott adatok két forrásból származnak, ezek egyrészt a CV247 készítménnyel kapcsolatos farmakológiai és klinikai kutatások, másrészt pedig az egyes összetevők szakirodalmából származó információk. Az állatokra vonatkozó szakirodalmi farmakológiai adatokat a III. rész tartalmazza, míg az emberekkel végzett vizsgálatokból származó eredmények a IV. részben találhatók.

KLINIKAI FARMAKOLÓGIA

Két kísérletet végeztek annak megállapítására, hogy milyen tumorelles tulajdonságokkal rendelkezik a CV247.

1. Az egyik egy előzetes vizsgálta, amely arra irányult, hogy hogyan hat a CV247 a C57BL/6 egerekbe beültetett RMA thymoma sejtek növekedésére.

Összesen 50 hím C57BL/6 egérbe injekciót szubkután RMA thymoma sejteket, olyan dózisban, amely 100%-os valószínűséggel tumor kialakulásához vezet. 24 kísérleti egeret 0,1 ml CV 247-tel kezeltek, napi egyszeri kényszer etetéssel, míg 26, a kontrollcsoportba tartozó egér vizet kapott, szintén kényszer etetéssel. A kísérleti egerek az ivóvizükben is kaptak CV247-et minden nap 09.00-kor, 17.00-kor és 20.00-kor. Az összes egeret azonos étrenden tartották. A tumorok átmérőjét naponta kétszer mérték. Az egereket a 17. napon pusztították el, majd ezután a tumorokat kivágták és megmérték.

Nem volt jelentős különbség a kísérleti és a kontroll állatok között a korai időpontokban, de statisztikailag szignifikáns eltérés volt megfigyelhető a 17. napon a tumorok méretében (a medián 0,53 cm volt a kísérleti állatok esetében, míg 1,31 cm a kontrollcsoportnál, $p=0,012$), valamint a kimetszett tumorok súlyában (a medián 0,4 g volt a kísérleti csoportnál, míg 1,0 g a kontrollok esetében, $p= 0.0025$).

Ráadásul a 17. napon a CV247 készítménnyel kezelt állatok közül négy esetben túl kicsi volt a tumor a méréshez, ezzel szemben a kontrollcsoportban ez csak egyetlen állatnál fordult elő. Az egerek egy részénél több tumor is nőtt az injekciós tűszúrás nyomvonalában, ez azonban jelentősen gyakrabban fordult elő a kontrollcsoportban (10 egér), mint a kísérleti állatoknál (1 egér). Három kontroll egérnél a tumort nem lehetett kimetszeni, mert az a mélyebben fekvő szövetekbe is beágyazódott.

Nem észleltek a CV247 készítménynek tulajdonítható mellékhatást.

Csoport	Méret (cm)	Méret (cm)	Méret (cm)	Súly (g)
	13. nap	15. nap	17. nap	17. nap
CV247	0,22	0,39	0,63	0,46
Kontroll	0,23	0,69	1,14	0,92

Ezen ellenőrzött kísérlet során felhasznált CV247 dózisok mérhetően hatást gyakoroltak az egerekben az RMA thymoma növekedésére. A CV 247 nem előzte meg, de a kontrollcsoporttal összevetve gátolta a tumor növekedését a kezelt állatoknál.

2. Kísérlet, amely a CV247 és összetevőinek rákellenes hatását mérte fel szingenikus tumort hordozó C57BL egerek esetében.

A vizsgálat a CV247, valamint összetevői különböző kombinációinak tumorellenes aktivitását mérte fel LL2/LLc1 daganatokat hordozó C57BL egereken. A Lewis tüdő karcinóma (LLc) egy nagy áttétképző hajlammal bíró és gyógyszerrezisztens, egérfélékben kialakuló nem-kissejtes tüdőrák (NSCL). A készítmény és összetevői által kifejtett hatást kezeletlen, tumoros kontroll állatok állapotával vetették össze. Pozitív kontrollként Gemcitabint (Gem) használtak, ami egy igen aktív tumorellenes hatóanyag. A kezelések több, mint két hétig tartottak.

A daganatok makroszkópikus megfigyelése a kimetszés során felfedte a daganatok közti szerkezeti különbségeket az egyes kezelési csoportoknál. Azok a daganatok, amelyeket CV247-tel és SS + AA + Mn keverékkel kezeltek, folyadékkal telinek és szivacsosnak bizonyultak, szemben a kezeletlen kontrollcsoportnál és az egyéb összetevőkkel kezelt állatoknál előforduló tumorokkal. A Gemcitabinnal kezelt daganatok valamivel kisebbek voltak és nem tartalmaztak annyi folyadékot. A SS+AA+Mn kombináció mutatott bizonyos mértékű, a daganat méretét (növekedését) visszaszorító hatást, viszont lényeges különbség volt megfigyelhető a tumor súlyát illetően a CV247 készítménnyel kezelt, a Gemcitabint kapott állatok és a kezeletlen kontrollcsoport között. Ez a súlycsökkenés a Gemcitabin esetében volt a legkifejezettebb, és, bár nem szignifikánsan, de jelentősebb volt a CV247 készítmény, mint csupán egyes összetevői, mindenekelőtt a nátrium-szalicilát alkalmazása során. A mikroszkópikus vizsgálat alapján kevésbé vonhatók le következtetések. A kezeletlen egerekkel összevetve mindegyik kezelési mód hasonló, határozott, bár nem szignifikáns javulást eredményezett az intratumorális nekrozis terén, az intratumorális gyulladást tekintve azonban nem.

Intratumorális nekrozis – csoportok átlagolt adatai

Kezeletlen	1,7
Gemcitabin	1,11
SS + AA + Mn	1,25
SS + AA	1,37
CV247	1,2

Ez a kutatás rámutatott arra, hogy a CV247 potenciális tumorellenes hatású szer lehet. A daganat végső súlycsökkenése egy olyan tumor-redukáló mechanizmusra utal, melynek hatása nem feltétlenül áll összefüggésben a tumor térfogatával. Feltételezhető, hogy beindul egy immunfolyamat, ami a tumor magjának károsodását eredményezi, és így csökkenti az LL2/LLc1 karcinómák súlyát (méretét azonban nem). Az LL2/LLc1 sejtvonal különösen agresszív, ami magyarázatul szolgálhat arra, hogy a Gemcitabin mért nem mutatott szignifikáns hatékonyságot ebben a modellben.

Farmakokinetika

A CV247 farmakokinetikai értékelése egy célállat biztonságossági vizsgálat keretein belül. A kísérlet során Beagle kutyák 26 héten keresztül, szájon át kapták a készítményt.

A nátrium-szalicilát farmakokinetikai értékelését végezték el a fajta tolerancia vizsgálatának részeként, amely a Huntingdon Life Sciences laboratóriumaiban folyt. Emellett bizonyos időközönként mérték a mangán és a réz szintjét, hogy bármilyen, a CV247 ismételt adagolásának betudható változást értékelni tudjanak.

Minden kísérleti állat 26 héten keresztül kapott szájon át, napi egyszer CV 247 készítményt. A kísérleti állatok a készítményből vagy 0,44 ml/kg/nap, vagy 0,88 ml/kg/nap mennyiséget kaptak.

Minden csoportban vérmintákat (5 ml) vettek a vena jugularis-ból vagy cephalica-ból, két hím és két nőstény állattól a 6., a 13. és a 26. héten, az adag beadása előtt, valamint a beadása után 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 és 24 órával.

Az adatok farmakokinetikai feldolgozása arra enged következtetni, hogy a nátrium-szalicilátra vonatkozó szisztémás expozíció rátája és mértéke megnőtt a kutyákban az adagok emelésével, bár a növekedés kisebb mértékű volt, mint a C_{max} eléréséhez szükséges arányos dózis emelkedés. Az AUC (area under the concentration curve - a plazma-koncentráció görbe alatti terület) növekedése arányosnak tűnt az 1. napi és a 6. heti adagemeléssel, de kissé nagyobbak bizonyult a 13. és 26. heti adagnövelésnél. A nátrium-szalicilátra vonatkozó szisztémás expozíció rátája (C_{max}) és mértéke (AUC₂₄) a nőstény kutyák esetében általában hasonló volt a hím egyedek mutatóihoz. Az adagok ismételt orális bevitele után (a 6., a 13. és a 26. héten) a nátrium-szalicilátra vonatkozó szisztémás expozíció mértéke (AUC) a kutyák esetében általában alacsonyabb lett, vagy hasonló maradt, mint az első dózis után, kivéve azon nőstényeknél, amelyek 30,8 mg/kg/nap adagot kaptak a 13. és 26. héten, amikor is az expozíció nagyobb volt, mint az első napon.

Következtetésként elmondható, hogy a nátrium-szalicilátra vonatkozó szisztémás expozíció mértéke lineáris (dózis független) kinetikát mutat a 15,4-30,8 mg/nap dózis-intervallumban kutyák esetében.

A vérplazma réz- és mangánszintjét a tanulmány során adott időközönként vizsgálták. A rézmennyiség növekedése volt megfigyelhető a kan kutyáknál mind a magas, mind az alacsony dózist kapó csoportokban az 1. naptól kezdve, a 6. és a 26. héten keresztül. Alacsony dózis mellett a mangánszint növekedését állapították meg mindkét nemnél, az 1. naptól a 26. hétig. Magas dózis hatására a mangánszint növekedése mindkét nemnél az 1. naptól kezdve a 6., a 13. és a 26. héten keresztül volt kimutatható. Mindazonáltal az egyéni eredmények változóak voltak, és a szintek növekedése nem tekinthető szignifikánsnak.

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Két vizsgálatot végeztek kutyákon a CV247 készítménnyel kapcsolatban

A CV247 alkalmazhatóságának klinikai vizsgálata kutyák rákos megbetegedéseinek kezelésében

A kutatás célja az volt, hogy megállapítsa, a rákkal diagnosztizált kutyáknál hogyan reagál a betegség a CV247-re, hogyan hat a szer a kutyák életminőségére, és mennyire tolerálják az állatok a készítményt.

A nyílt elrendezésű vizsgálat során 6 hónapon keresztül értékelték a CV247 hatásosságát és tolerálhatóságát 50, rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő kutyánál.

A kísérletben csak olyan kutyák vehettek részt, amelyeknek a vizsgálat kezdetekor előrehaladott, kontrollálatlan daganatos megbetegedésük volt, ideális esetben szövettani eredményekkel alátámasztva. A CV247 készítményt fecskendő segítségével, szájon át adták be, mennyisége az alany súlyától függött. A kezelést naponta megismételték addig, amíg vagy a gazda kívánta annak megszakítását, vagy a kutató javasolta a betegség előrehaladta miatt, vagy meghalt az állat. Bár a megfigyelési időszak 6 hónapig tartott, a kutyák tovább is kaphatták a kezelést, korlátlan ideig, ha a javulásuk folytatódott. A kutyák gazdáinak gondoskodniuk kellett arról, hogy az állatok egy olyan étrendet tartsanak, amely tápanyagokban, vitaminokban és ásványi anyagokban gazdag, viszont amennyire lehet, nem tartalmaz mesterséges színezéket, ízesítő- és tartósítószeret.

Az elsődleges hatásosság-felmérést a kutatók egy 10-es skálájú életminőség-értékelő pontrendszer segítségével végezték. Ez egyrészt a kutatók megfigyelésein, másrészt pedig a tulajdonosok által kitöltött, az életminőségre vonatkozó kérdőíven alapult. Ez utóbbi kérdőív olyan kérdéseket tartalmazott, amik az állat általános testi megjelenésére és aktivitására irányultak.

1. Nagyon rossz állapot. Tompa, kedvetlen és haldokló
2. Nagyon rossz állapot. Enyhe javulás az 1. pontban leírtakhoz képest.
3. Átlagosnál rosszabb állapot. Eszik, iszik
4. Átlagosnál rosszabb állapot. Enyhe javulás az 3. pontban leírtakhoz képest.
5. Átlagos (kielégítő). Jó étvágya van.
6. Átlagosnál jobb állapot. Az 5. pontban leírtak, emellett az állat élénk.
7. Átlagosnál jobb állapot. Enyhe javulás az 6. pontban leírtakhoz képest.
8. Jó. Aktív, jó terhelési toleranciával
9. Nagyon jó. Az egészségi állapot visszaáll a korábbi szintre.
10. Kiváló. Az egészségi állapot meghaladja a betegség előtti szintet.

A tumor regressziót vagy progressziót figyelemmel kísérték, illetve mérték. Amikor nem volt mérhető, a tumor állapotát a tünetekben beálló változások alapján ítélték meg. A várható élettartamot szubjektív módon állapították meg, mégpedig a diagnózis időpontjának, az állat korának és a betegség súlyosságának figyelembe vételével.

A vizsgálatok befejeztével egy független állatorvos szakértő átfogó értékelést készített a tumor állapotáról minden egyes állat esetében, és megállapította, hogy a betegség súlyosbodott, stabilizálódott, vagy enyhült. Az elemzés során az életminőségben megfigyelt változások mértékét 3 kategóriába sorolták: nincs változás, szignifikáns változás és erősen szignifikáns változás. Szignifikánsnak 2 alkalommal mutatkozott az életminőségben bekövetkezett változás a kutatás megkezdésétől a befejezésig/megszakításig, míg erősen szignifikánsnak 4 esetben bizonyult az eltérés. Nemkívánatos események előfordulását is dokumentálták, a tulajdonosok önkéntes beszámolóit, valamint a kutatók célzott kérdéseire adott válaszok alapján.

Összesen 53, számos különböző típusú rákbetegségben szenvedő kutyát vontak be a vizsgálatokba (25 nőtényt és 26 kant, két állat nemét nem jegyezték fel), amelyek átlagéletkora 9,8 év volt (a legfiatalabb 3, míg a legidősebb 17 éves volt). A CV247 kezelés teljes időtartama 1 és 30 hónap között változott, az átlagidőtartam 7,4 hónap volt állatonként.

Az életminőséget 48 állatnál értékelték a kutatás megkezdésekor. Ötven kutyánál végezték el a felmérést a vizsgálat befejeztével, a 6. hónapban, vagy annál vagy korábban, ha a kezelést meg kellett szakítani. Egyik kutyának sem volt rosszabb az

életminősége a kísérlet befejezésekor vagy megszakításakor. 15 állatnál nem állapítottak meg javulást (28%), míg 38 (72%) kutya életminősége szembevető javulást mutatott, ezek közül 29 esetben (55%) 4-es, vagy ennél magasabb szintre emelkedett. Nem volt egyértelműen kimutatható, hogy van-e összefüggés az egyes ráktípusok és a reakciók között, bár több karcinómás kutya esetében erősen szignifikáns volt a javulás (4-es vagy magasabb szint) az élet minőségében, az egyéb rákbetegségekkel küzdő állatokkal összevetve.

Az elsődleges és másodlagos végpont adataiból származó kombinált értékeket a kutatók analizálták, majd ezt követően egy szakállatorvos függetlenül ellenőrizte és megerősítette azokat, és megállapított egy összesített patológiai választ a CV247 kezelésre vonatkozóan, amely az alábbiak szerint foglalható össze:

a betegség súlyosbodott (rosszabbodott)	15 (28%)
a betegség stabilizálódott	25 (47%)
a betegség enyhült (állapotjavulás)	13 (25%)

Ezen nyílt elrendezésű kutatás célja az volt, hogy értékelje a CV247 tulajdonságait rosszindulatú daganatos betegséggel küzdő kutyák kezelésében, különös tekintettel arra, hogy milyen hatása van az életminőségre, valamint a betegség stabilizálására hat hónapos terápia esetén.

Összesen 53, súlyosbodó rosszindulatú daganatos betegséggel küzdő kutyát vontak be a kutatásba, amelyek mindegyikénél követelmény volt a szövettanilag alátámasztott diagnózis. Ez a diagnózis a legtöbb esetben rendelkezésre állt, de ha mégsem, akkor a kutató állatorvosoknak kellett szakszerűen megítélniük az állat állapotát klinikai jelek és tünetek alapján, lehetőség szerint klinikai tesztekkel (hematológia, biokémia, röntgen, CT, ultrahang stb.) alátámasztva, hogy a már súlyos beteg állatoknak ne okozzanak további traumát. Mind karcinómával, mind pedig egyéb ráktípussal küzdő kutyákat bevontak a kutatásokba. A tulajdonosok nem minden esetben tudták megoldani, hogy kéthetente vizsgálatra vigyék az állatokat, ezért nem minden kutyánál sikerült ilyen gyakorisággal felvenni bizonyos adatokat.

A kutatások elsődleges célja az volt, hogy értékelje a vizsgálatba bevont kutyák életminőségében bekövetkezett változásokat. Az állatok mindegyikének mérsékelt vagy rossz kilátásai voltak a vizsgálat kezdetén, számukra gyakran az eutanázia lett volna az egyetlen megoldás a fölösleges szenvedések elkerülésére. Feltételezhetően a tulajdonosok többségének az volt a legfontosabb elvárása a kezeléssel kapcsolatosan, hogy mérsékelje az állatok szenvedését és javítsa közérzetüket. Kutyák esetében az ilyen változások könnyen észlelhetők, az életminőségre vonatkozó kérdőíveket pedig, amelyeket a tulajdonosoknak rendszeres időközönként ki kellett tölteniük, úgy állították össze, hogy a gazdák az ilyen változásokat minél pontosabban azonosítani tudják. A kitöltött kérdőívek, valamint az állapot javulásának bármely más klinikai jelei alapján a kutatók minden egyes állathoz hozzárendeltek egy életminőség-értéket, a már említett 10 pontos skála alapján. A vizsgálat megkezdésekor, illetve befejezésekor kapott értékek arra engednek következtetni, hogy a kutatásba bevont kutyák több, mint 70%-ánál a CV247 elősegítette az életminőség javulását. Néhány esetben igen jelentősen, még ha csak arra a rövid időre is, amíg az állatok még éltek. Mindazonáltal sok kutyánál hónapokon keresztül szemmel látható volt ez az állapotjavulás, és bár az élettartam meghosszabbodásával nem számoltak a kutatás megkezdésekor, ez sok állatnál mégis bekövetkezett.

A kutatás céljai szempontjából jóval fontosabb volt annak megállapítása, hogy milyen mértékben tudta a készítmény stabilizálni a betegséget. Ezt a kutatók mérték fel,

számításba véve az életminőségben beállt változásokat és a tumor regressziót. Utóbbi bizonyos időközönként meghatározták, mind fizikai mérésrel, a tumor kitapintásával, és/vagy a klinikai tünetek alapján. Azt, hogy milyen mértékben sikerült stabilizálni a betegséget, ezt követően egy független állatorvos szakértő állapította meg, melynek eredményei rámutattak arra, hogy a kísérletbe bevont, CV247-tel kezelt kutya közül 15 esetben (28%) súlyosbodott, 25 állatnál (47%) stabilizálódott, 13 kutyánál (25%) pedig enyhült a betegség. Nem volt kimutatható egyértelmű összefüggés az eredmények, valamint a kutyák fajtája, neme, életkora, betegségének típusa, vagy kilátásai között. A javasolt étrendet a kísérlet ideje alatt a tulajdonosok minden kutya esetében szigorúan betartották, azonban ezen kutatás vizsgálatai nem terjedtek ki arra, hogy ez mennyiben befolyásolta az eredményeket.

A CV247 készítményt embereken is vizsgálták és azt állapították meg, hogy minimális mellékhatásai lehetnek, amelyek általában enyhe gyomor- és bélrendszeri panaszokra korlátozódnak. A kutatás során nem számoltak be nemkívánatos eseményről.

A CV247 alkalmazhatóságának nyílt elrendezésű klinikai vizsgálata kutyák rákos megbetegedéseinek kezelésében

A nyílt elrendezésű vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsa, milyen mértékben alkalmas a CV247 daganatos kutyák (és macskák) kezelésére. A kutatásba összesen 51 kutyát vontak be. Ebben a kísérletben is minden egyes esetet független állatkórházak, állatorvosok és laboratóriumok ellenőriztek és diagnosztizáltak.

Sok különböző paramétert követtek nyomon a kutatás során, a kezelés hatásosságát pedig az alábbiak szerint értékelték:

1. A tumor regressziója vagy gyógyulása sebészeti beavatkozást követően
2. Az előrejelzésekhez képest meghosszabbodott élettartam.
3. A hátralévő élet minősége.
4. Összesített sikerfaktor.

A tumorregresszió mértékét megfigyelés, mérés, vagy mindkettő alapján állapították meg

A minden egyes kutyánál független szakértők által megállapított várható élettartam, illetve a valódi élethossz közötti különbség alapján határozták meg az előrejelzésekhez képest meghosszabbodott élettartam mértékét.

Az életminőséget az első tanulmányban leírtakkal megegyező hierarchikus skála alapján határozták meg.

Minden mért eredményt, a tumorregresszió mértékét, a várható élettartamot és az életminőséget figyelembe véve, szubjektív módon megállapították a kezelés összesített hatásosságát.

A kezelés időtartama 0,5 és 25 hónap között változott.

A kezelés időtartama (hónapokban)	Kutyák száma
0,5-3	20

4-6	12
7-9	9
10-12	2
>12	7

Nemkívánatos események előfordulásáról nem számoltak be.

Az 51 kutatásba bevont kutya közül 38-nál (74,5%) mutatkozott növekedés a várt élettartamot illetően, az előrejelzésekben megállapított „reális kilátásokat” meghaladóan. A várható élettartamon túli átlagos élettartam 44,2 hét volt az összes kutyanál, minden tumortípus esetében. Az élettartam átlagos meghosszabbodása a karcinómás kutyák esetében 27,2 hét volt, amely kevesebb, mint a szarkómával küzdő állatoknál (55,4 hét). A szarkómás kutyák átlagos élettartam növekedése nagyobb mértékű volt, ha a tumor a lágy szöveteket támadta meg (70,3 hét), mint a keményszöveti daganattól szenvedők esetében (10,7 hét).

Összesen 17 daganatnál volt megfigyelhető a regresszió, amint az az alábbi táblázatban is látható.

tumor típusa	összes meglévő	összes regrediált
szarkóma	21	5 (24%)
karcinóma	24	9 (38%)
limfóma	3	2 (66%)
melanóma	2	1(50%)

Az eredmények alapján az is megállapítható, hogy bizonyos esetekben a tumor nem regrediált, a mérete sem csökkent, de nem is fejlődött tovább.

Az 51 kezelt kutya közül 2 esetben nem álltak rendelkezésre megfelelő adatok, azonban mindössze 4 állat életminőségében nem volt tapasztalható pozitív változás, a maradék 45 (88%) kutya állapota viszont javulást mutatott.

A 8-as vagy afölötti érték (jó vagy jobb) a kutyák többségénél a normális életmódnak felelt meg, míg a 10-es érték kiválónak számított, és olyan életminőséget jelzett, amely korábban nem volt tapasztalható az állatnál.

Az alábbi táblázatban azok az esetek találhatók, amelyek 8-as, vagy afölötti értéket kaptak a CV247 készítménnyel történő kezelés során.

	Életminőség jó vagy jobb (8, 9 és 10)	Életminőség Kiváló (10)	Minta mérete
Kutyák	34 (66,6%)	6 (11,8%)	51

Az állatorvosokból álló bizottság testületileg összeült, és megvizsgálta a kutatás összes kóresetét, hogy megbecsüljék a kezelés általános hatásosságát. A megállapításait a következő táblázat tartalmazza.

	Siker	Minősített siker	Sikertelenség (nem meggyőző)
Kutyák	19 (37,3%)	18 (35,3%)	13 (1) (27,5%)

A bemutatott adatokból levonható az a következtetés, miszerint a CV 247 a legtöbb rákbetegségben szenvedő kutya életminőségére pozitív hatással volt. Tumor-ellenes hatása számos kutyánál megfigyelhető volt, bár úgy tűnt, hogy jóval hatékonyabb a lágyszövetekből származó, vagy azokat támadó daganatokkal szemben, mint a keményszövetek (például csontok) esetében.

Az esetek többségében az volt megfigyelhető, hogy az állatok élethossza meghaladta a diagnózis során jóslt időtartamot. Ezen felül javult az állatok életminősége is.

A CV247 nagyon biztonságos kezelési módszernek tűnik, az alkalmazása során nemkívánatos eseményekről nem számoltak be.

A megbízhatóság és hatásosság átfogó elemzése kutyák esetében

Összesen 104 kutyát kezeltek a CV247 készítménnyel 0,5 - 30 hónapon (átlagosan 6,9) keresztül 2 klinikai vizsgálat keretében. Nemkívánatos eseményekről nem számoltak be.

A kutyák számos különböző típusú daganatos megbetegedésben szenvedtek, gyakran nagyon rossz egészségi állapottal és életminőséggel párosulva. A legtöbbjük kilátásait mérsékeltnak vagy rossznak ítélték. Bár a korábbi elemzés számos végpontot vizsgált, jelen esetben mindkét kísérletben a életminőség volt az elsődleges végpont. Ebből a szempontból összehasonlítva a kezelés elején és végén készített értékeléseket, jelentős számú állat esetében mutatható ki egyértelmű állapotjavulás. Ez arra enged következtetni, hogy figyelemreméltó pozitív hatása lehet a CV247 terápiának, még ha csak korlátozott időtartamra is. Néhány kutya esetében olyan mértékű javulás következett be, amelynek következtében az életminőségük visszaállt a megbetegedésüket megelőző szintre. Ezek közé tartozott az összes olyan állat, amelyek esetében az életminőségben bekövetkezett változást legalább 7-es vagy ennél magasabb értékkel jellemezték, azaz a kutatásba bevont kutyák 29%-a, amint az az alábbi táblázatban is látható:

Az életminőségben bekövetkezett változás értékelése	Összes kutya (1. kísérlet)	Összes kutya (2. kísérlet)	ÖSSZESEN
9	0	3	3
8	2	11	13
7	11	3	14
6	6	4	10
5	5	5	10
4	6	4	10
3	6	6	12
2	3	6	9
1	1	3	4
0	8	4	12
nincs adat	5	2	7
ÖSSZESEN	53	51	104

Egyéb klinikai adatok

A CV247-et rákban szenvedő emberek kezelésében is alkalmazták, valamint egy előkísérlet és egy retrospektív értékelés tárgya volt, miután „nevesített betegeken” kipróbálták. A készítmény két jelenleg folyó klinikai kísérletnek is tárgya. A rendelkezésre álló adatokat az alábbi összefoglaló tartalmazza.

Befolyásolja a CV247 alkalmazása, megfelelő étrenddel együtt, az életminőséget és a rosszindulatú daganat fejlődését ? (CV247-2 tanulmány)

A kísérlet célja annak megállapítása volt, hogy a CV247 milyen tumor-ellenes hatásokkal rendelkezik.

Összesen 37, súlyosbodó rosszindulatú betegséggel küzdő beteget vontak be a kutatásokba, közülük 11 alany kolorektális-, 2 petefészek-, 14 prosztatata- és 10 páciens egyéb típusú rákban szenvedett. Bár a Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) mérőskála szerint egyetlen beteg esetében sem mutatkozott szembetűnő javulás, a terápia időtartamát tekintve a klinikai haszon markerének, összesen 15 beteget kezeltek 6 és több, mint 22 hónap közti időintervallumban. A pontos adatok az alábbi táblázatban találhatóak.

Rák típusa	Betegek száma	Átlagéletkor	Tartomány	Időtartam	Tartomány
Kolorektális	11	62 év	43-73	4 hónap	2-7
Prosztatata	14	73 év	58-79	7,8 hónap	2-22+
Egyéb	10	54 év	50-82	4,6 hónap	1-10
Petefészek	2	57 év	57-58	14 hónap	9-19
Összesen	37	67 év	43-82	6 hónap	1-22+

A biomarkerek stabilizálódása mindenekelőtt hét prosztatatarákos, és egy petefészekrákos betegnél igazolta a klinikai hasznot. Az különösképpen figyelemre méltó volt, hogy a progresszív prosztatatarákkal küzdők közül négyen a kutatás után is folytatták a CV247 terápiát, és hogy négyükből hárman nem kaptak azt megelőzően semmiféle kezelést a betegségükre. A CV247-t a betegek jól tolerálták, a gyógyszerre vonatkozó mellékhatás profil igen kedvezőnek bizonyult. Nem lépett fel komoly mellékhatás. 12 beteg halt meg a kutatás közben, közülük heten kolorektális rákban. A halálesetek a betegség következményei voltak, és nem állnak kapcsolatban a kísérleti gyógykezeléssel.

A CV247 és a nátrium-szalicilát alkalmazhatóságának összehasonlítása korai stádiumban lévő, súlyosbodó prosztatatarákos betegek kezelésében, egy fázis II-es, randomizált, kettős vak vizsgálat keretében (CV247-3-as tanulmány)

Az NCRN (National Cancer Research Network) által támogatott, jelenleg folyamatban lévő kutatás célja, hogy felmérje a CV247 tumorelles határait korai stádiumban lévő, súlyosbodó prosztatatarákkal küzdő betegek nagy létszámú csoportjában. További célkitűzése a vizsgálatnak, hogy összevesse a CV247-re, valamint a nátrium-szalicilátra önmagában jellemző tulajdonságokat, így mód nyílik

megbecsülni a réz, a mangán és az aszkorbinsav hozzáadásából származó speciális előnyöket.

A kísérlet egy fázis II-es, randomizált, kettős vak vizsgálat. A kutatásba azok a betegek kapcsolódhattak be, akiknek progresszív a betegségük, és egy 3 hónapos időszakban kétszer egymás után mérve PSA koncentrációjuk növekedése magasabb, mint 20% . A betegeket kivizsgálták az 1., 4., 7., 10. és 12. hónapban, hogy megállapítsák a készítmény esetleges mérgező hatásait, majd ezt követően minden 3. hónapban, hogy felmérjék annak biztonságosságát és hatásosságát. Azoknak a pácienseknek, akik még mindig súlyosbodó betegséggel küzdenek a 4. hónapban, vagy később, felajánlják a CV247 készítményt (nyílt fázis), az eredeti gyógyszeres terápiától és a West Anglia Cancer Network Guidelines irányelveiben összefoglalt hagyományos kezelési módoktól függetlenül. A lehetőség igénybe vételéről a betegek dönthetnek kívánságaik, illetve betegségük súlyossága alapján.

Ezidáig 101 beteget vontak be a kutatásokba. 31%-uk állapota 12 vagy ennél több hónapra stabilizálódott a CV247 készítmény, illetve a nátrium-szalicilát hatására. Azok a betegek, akik felhagytak a kezeléssel, általában a 4. hónapban tették ezt meg. Közülük több, mint 80% kapott korábban más típusú kezelést, elsősorban sugár- vagy hormonterápiát, esetleg mindkettőt.

Nem számoltak be olyan nemkívánatos eseményről, amely a kísérleti gyógyszernek lett volna tulajdonítható.

Befolyásolja-e a CV247-es készítmény az olyan rákos betegek életminőségét és a rosszindulatú daganat fejlődését, akik a hagyományos kezelésen túl vannak? Nyílt, prospektív, II. fázisú vizsgálat. (CV 247-4 tanulmány).

Ez egy jelenleg is zajló, nyílt jelölésű, prospektív, II. fázisú vizsgálat, amelynek során közel 40, diagnosztizáltan progresszív rákbetegségben szenvedő páciens állapotát mérik fel, havi **gyakorissággal**. A kutatásba bevont betegek vagy túl vannak már a hagyományos terápiákon, vagy pedig visszautasították az ilyen típusú kezeléseket.

Az elsődleges cél az Életminőség értékelése, a The European Organisation for the Research and Treatment of Cancer QLQ - C30 (EORTC QLQ - C 30) mérőskála 3. verziós kérdőívének segítségével, valamint annak felderítése, hogy a hat hónapon keresztül előzetes megfigyelés alatt álló, előrehaladott rákbetegséggel küzdő betegek szervezete milyen mértékben tolerálja a CV247 készítményt.

A kutatásból származó adatok kiértékelése információt ad arról, hogy a beteg tünetei, és/vagy életminősége javultak, stabilizálódtak vagy rosszabbodtak-e. Az eredményeket összevetik hasonló betegek tapasztalatokon alapuló, várt eredményeivel. A

kezelés, és publikált megfigyelések. Eddig 34, számos különböző típusú rákbetegségben szenvedő páciens vontak be a kutatásokba, akik közül 9 folytatja a kezelést a 6 hónapos időszakon túl is.

A kezelés során egy időközi elemzés az alábbi eredményekkel járt:

16 beteg (47%) esetében megszakították a terápiát (közülük 8 1 hónapon belül)

18 beteg (53%) folytatta a kezelést (3-an 1 hónapig, 7-en több, mint 6 hónapig)

21 beteg 2 vagy több hónapig vett/vesz részt a kutatásban

Azon páciensek közül, akik esetében félbeszakadt a kísérlet, négyenél nemkívánatos esemény következett be (gyomorrontás, rossz szájíz, felfúvódás), ketten meghaltak,

10 pedig vagy nem tartotta be a megállapodást (nem jelent meg egynél több klinikai vizsgálaton), vagy súlyosbodtak a tünetei, vagy kórházi ápolásra szorult.

Készítettek egy időközi felmérést az életminőségben bekövetkezett változásokat illetően, vagyis megállapították az EORTC kérdőív alapján az általános egészségi állapotra és életminőségre vonatkozó összesített értékeket. Azon betegek esetében, akik kettő vagy hónapja vettek részt a kutatásban, ha az életminőségre vonatkozó érték az utolsó klinikai vizsgálaton legalább 2 ponttal magasabb volt a kutatás kezdetéhez képest, azt javulásnak tekintették. Ha a két vizsgálat között +/-1 pontos eltérés volt, azt úgy értékelték, hogy nem történt változás (stabilizálódás), míg ha minimum 2 pontos csökkenés következett be, azt az állapot romlásának ítélték. Az eddigi eredmények a következők:

Javult (az utolsó vizsgálat értéke 2-vel több a kezdetinél) 9 (41%)
 Változatlan (az utolsó vizsgálat értéke +/-1 a kezdetihez képest) 12 (55%)
 Romlott (az utolsó vizsgálat értéke 2-vel kevesebb a kezdetinél) 1 (5%)

A CV247 biztonságosságának és hatásosságának retrospektív elemzése „nevesített betegek” esetében

Egy 5 éves időszakban 109, 14-85 év közötti beteget kezeltek a CV247 készítménnyel, méltányossági alapon, egy palliatív terápiára specializálódott orvos felügyelete alatt, akik rendszerint havonta vagy kéthavonta minden egyes pácienszt megvizsgált.

31 páciens esetében nem értek el eredményt a kezeléssel 3 hónap után sem, mert a betegségük túlságosan előrehaladott állapotban volt, és nem tudtak eljutni a vizsgálatokra.

A fennmaradó 78 betegből 48-an (61%) 3 hónap és 1 év közötti időtartamig álltak CV247 kezelés alatt, 13 páciens (17 %) kapott CV247-t 1-2 éven át, 17 beteg pedig (22 %) 2 vagy több éven át szedte a készítményt.

Rák típusa	Betegek száma	3 hónap vagy kevesebb	6 hónap vagy több	12 hónap vagy több
tüdő	20*	7	11 (55%)	7 (35%)*
mezotelióma	4	1	2 (50%)	2 (50%)
petefészek	12	6	4 (33%)	0 (0%)
prosztatata	16	2	10 (63%)	6 (38%)
bél	11*	3	7 (64%)	1 (9%)*
mell	15	6	7 (47%)	4 (27%)
vese	7*	1	3 (43%)	2 (29%)*
hasnyálmirigy	5	1	3 (60%)	2 (40%)
nyelőcső	4	3	0 (0%)	0 (0%)
egyéb	17	4	10 (59%)	5 (29%)
ÖSSZESEN	109*	34 (31%)	57 (52%)	27 (25%)*

* Egy bélrákban és egy veserákban szenvedő beteg esetében áttét képződött a tüdőben, és bár őket beleszámították a tüdő-, a bél- illetve a veserákkal küzdők közé egyaránt, a végösszegben nem szerepelnek kétszer.

Az egyéb ráktípusok között pajzsmirigy-, húgyhólyag-, máj-, endometriális-, méhnyakrák, szarkóma, gyomorrák, asztrocitóma, epehólyagrák és glioblasztóma található.

Egy 10-fokozatú skálarendszert szerkesztettek annak megállapítására, hogy hogyan reagálnak a betegek a CV247 terápiára. A 48 beteg közül, akiket 3 hónap és 1 év közötti időtartamban kezeltek CV247-tel, 31-en (65%) 6-os vagy efölötti fokozatot értek el, azaz a várakozásokat felülmúlva szignifikáns tünetenyhülés, vagy állapotstabilizálódás volt tapasztalható, amit csak ritkán eredményeznek egyéb kezelési módszerek (például szteroidok, sugárkezelés). A 30 páciens mindegyike, akiket 1 évig vagy ennél tovább kezeltek CV247 készítménnyel, 6-os vagy efölötti fokozatot ért el. A 78 beteg közül, akik 3 hónapnál hosszabb ideig szedték a CV247-t, 21 páciensnél (27%) a betegség stabilizálódásának, regressziójának, illetve néhány esetben teljesen megszűnésének jelei mutatkoztak. Összességében 60 beteg (77%) esetében volt megfigyelhető a tünetek enyhülése, ami a betegség stabilizálódására utal. A legmeglepőbb reakciók rosszindulatú tüdőrákban szenvedő betegek esetében jelentkeztek, akik közül számos páciens két évig vagy ennél hosszabb ideig is élt, kiváló életminőségben.

Az egyéb tünetek közül a fájdalom és az általános energiaszint terén mutatkozott a legjelentősebb javulás a vizsgálat során.

Minimális jelentőségű nemkívánatos esemény fordult csak elő a kísérlet alatt. A gyógykezelést csak egyetlen személy szervezete tolerálta rosszul, aki már a legvégső stádiumban volt, és általánosságban nehézségekkel küzdött az evés és ivás terén. Két beteg tapasztalt enyhe émelygést vagy gyomorrontást, és hagyta abba a kezelést, annak ellenére, hogy egyik tünet sem volt súlyos.

A szkennelést és a vérvizsgálatokat illetően a sorozatos, objektív ellenőrzések hiányában nehéz egyértelmű következtetést levonni arra vonatkozóan, hogy a tünetek enyhülése a betegség stabilizálódásának jele. Ennek ellenére a CV247 készítménnyel 3 hónapnál tovább kezelt páciensek jelentős hányadánál a tünetek enyhültek és az általános életminőség javult. Számos betegnek pedig jelentősen meghosszabbodott az élettartama, meghaladva az előrejelzésekben jóslatokat. Fontos megjegyezni, hogy abban a csoportban, ahol 21 beteg kivételesen jó eredményeket mutatott, sokan sohasem kaptak hagyományos kemoterápiás vagy sugárkezelést. A csoport fennmaradó része pedig már abbahagyta a hagyományos terápiát, amikor megkezdődött a CV247 készítménnyel való kezelés.

A biztonságosság és hatásosság átfogó elemzése emberek esetében

A már befejezett és a még folyamatban lévő, emberekkel végzett kutatásokba összesen 281, számos különböző típusú rákbetegségben szenvedő beteget vontak be, és kezeltek a CV247 készítménnyel 1-60 hónapig

Rák típusa	nevesített betegek	CV247-4	CV247-3	CV247-2	ÖSSZESEN
tüdő és mezotelióma	24	7	-	-	31
petefészek	12	3	-	2	17
prosztatata	16	7	101	14	138
kolorektális	11	2	-	11	24

mell	15	7	-	2	24
egyéb	31	8	-	8	47
ÖSSZESEN	109	34	101	37	281

A négy fent említett kutatásból kettő még folyamatban van, így még nem vonhatók le következtetések, például a hatásosság mértékével kapcsolatban, de a terápia kezdetén végzett megfigyelések arra utalnak, hogy néhány betegnél pozitív változás tapasztalható, többek között meghosszabbodott élettartam, jobb életminőséggel. Az előtanulmányok során megfigyeltek és a nevesített betegekkel kapcsolatos tapasztalatok alapján úgy tűnik, hogy a rák bizonyos típusai, különösen a tüdő- és prosztaták, jobban reagálnak, mint más típusúak, habár a mintaszám túl kicsi ahhoz, hogy bizonyítékként szolgáljon. Mindazonáltal a jelek arra mutatnak, hogy a kísérletet megelőzően kezelésben, főként kemo- és sugárterápiában részesült betegek szervezete kevésbé reagál a CV247 készítményre.

A CV247 készítménnyel kapcsolatban nem jeleztek komoly nemkívánatos reakciókat. Az egyedüli nemkívánatos esemény, ami a CV247 készítménynek tulajdonítható, alkalmanként előforduló hasi panasz, többek között gyomorirritáció, puffadás és émelygés, melyek nagy része enyhe természetű.

A CV247 ÖSSZETEVŐIRE VONATKOZÓ, SZAKIRODALOMBÓL SZÁRMAZÓ FARMAKOLÓGIAI ÉS KLINIKAI ADATOK

Mangán

A mangán állatoknál és embereknél is esszenciális nyomelem, ami szükséges a normális agyműködéshez és számos általános enzimatis reakcióhoz, többek között a hexokináz, a szuperoxid-diszmutáz és a xantin-oxidáz működéséhez. A szuperoxid-diszmutázok (SOD-ok), amelyek a test reaktív oxigén fajtákkal szembeni védekező mechanizmusának képezik részét, és a réz/cink SOD valamint a MnSOD megváltozott mennyisége kapcsolatba hozhatók a soklépéses karcinogenezissel rágszálókban és emberben egyaránt (Davis, 1999).

A mangánhiányos állatokra jellemző az inzulintermelés károsodása, módosulások a lipoprotein metabolizmusban, az oxidánsokkal szembeni védelem gyengülése, zavarok a növekedési faktorok anyagcseréjében, és, a fejlődés korai szakaszában, kifejezett rendellenességek a csontváz szerkezetében (Keen, 1999). Embereknél az elméleti, átlagos, táplálékkal bevitt Mn mennyiségét, amely a pozitív egyensúly fenntartásához szükséges, 3,5 mg/nap, vagy 50 mikrogram/kg értékben határozták meg (Freeland-Graves, 1988).

A normál napi mangán-bevitel egészséges kutyák esetében körülbelül 5,1 mg minden elfogyasztott kilogramm elfogyasztott kutyatápban (szárazanyagra vonatkoztatva). A Táplálkozási Irányelvek (Feeding Stuff Regulations) megadják a komplett táp maximális mangántartalmát mg/kg értékben. Mangán-karbonátból, -kloridból, -oxidból és -szulfátból 250 mg/kg a megengedett mennyiség. Ez több, mint a CV 247 készítmény napi javasolt adagjában található mangán mennyisége.

Felszívódás

A homeosztatis mechanizmusok, amelyekben elsősorban a májnak van szerepe, limitálják a gyomor-bél traktusból felvett mangán hozzáférhetőségét.

Patkányokban a táplálékból történő mangán-felvételt számos dózisfüggő folyamat szabályozza, beleértve az epével történő exkréciót, a bélben zajló felszívódást és kiválasztást (Anderson, 1999). A patkányok rostgazdag étrenden tartása szemmel láthatóan mind a mangán, mind pedig a réz felszívódását csökkentette, bélsárban történő kiválasztódását pedig szignifikáns mértékben fokozta, a hatás mértéke függött az alkalmazott magas rosttartalmú táplálékkiegészítő típusától (Gralak, 1996).

A Mn a bélből kétértékű formában szívódik fel, majd a kapuvénában komplexeket képez a vérplazma proteinekkel, például a gamma-2 makroglobulinnal, amelyeket a máj hatékonyan vesz fel. A mangán Mn^{3+} ionná is oxidálódhat, a coeruloplazmin által. A háromértékű mangán a transferrin vasszállító fehérjéhez kötődik, amely komplexet a máj nehezebben tud felvenni (Andersen, 1999).

Az emberben a felszívódás egy kétfázisú beviteli mintázatot követ: a kiinduló átmeneti fázis után stabil egyensúlyi állapotok jellemzik. A bevétel és a Mn koncentráció viszonya telítési kinetikát mutatott. A transzport jellemzők stabil egyensúlyi állapotokban két komponenst mutattak: telíthető és nem telíthető, ami azt eredményezi, hogy csökken a felszívódás hatékonysága, ha a táplálék mangántartalma nő. Kétségtelen, hogy hatékony mechanizmusok tartják fenn a Mn homeosztázisát, függetlenül annak mennyiségétől vagy az étrendtől, és ez arra enged következtetni, hogy a Mn nagy mennyiségben (például 20 mg/nap) sem hat mérgezően egy egészséges felnőtt szervezetére (Finley, 2003).

Kimutatták, hogy a táplálékkal bevitt nagy mennyiségű vas gátolja a Mn felszívódását (Davis, 1992), míg a mangán felvételét a vashiány pozitívan szabályozza és a DMT-1 (kétértékű fém transzporter) közvetíti. Ez utóbbi egy vas által szabályozott faktor, amiről ismert, hogy szerepet játszik a táplálékkal bevitt vas felszívódásában (Heilig, 2005). A kutatások azt mutatták, hogy a vas státusza viszont nem befolyásolja a mangán felszívódását, ezzel szemben a szérum ferritin koncentrációja szorosan összefügg a felszívódott Mn-mennyiséggel (Finley, 1999).

Embereknél a frakcionális Mn-felszívódás számottevően nagyobb mértékű anyatejből, mint tehéntejből vagy szója alapú tápszerből (Davidsson, 1989), csak kalcium hozzáadása eredményezett szignifikáns csökkenést a Mn abszorpciójában (Davidsson, 1991). Az aszkorbinsav nincs hatással a Mn felszívódására (Davidsson, 1995).

Megozslás

A felszívódást követően a Mn valószínűleg a gamma-2 makroglobulinhoz kötődik, ami elszállítja a májba. Mivel a Mn képes Mn^{3+} ionná oxidálódni, képes kötődni a transferrinhez, ami tovább szállítja más szövetekbe.

Feltételezték, hogy a transferrin mind a vas, mind pedig a Mn mobilizáló fehérjéje. Mutáns transferrin hiányos (hypotransferrinemic - Hp) egér modellen felfedezték, hogy a transferrin hiánya összefügg a rendellenesen nagy mennyiségű Mn májban való felhalmozódásával, bár a szívbe, agyba és szegycsontra történő eloszlására nincs hatással. Ez arra utal, hogy létezik egy másik transzport mechanizmus is (Dickinson, 1996). Megállapították, hogy a Mn képes átjutni a vér-agy gáton, valószínűleg egy telíthető, kétértékű Mn transzport segítségével, illetve egy transferrinnel összekapcsolt Mn transzportrendszer révén egyaránt. (Takeda, 2000). Farmakokinetikai kutatások kimutatták, hogy a mangán-só típusa szintén meghatározza az agyba történő Mn transzport mértékét: a Mn-klorid nagyobb arányban jut az agyba, mint a szulfát-só, a mangán-foszfát szállítás mértéke pedig ennél is kisebb (Erikson, 2002).

Felfedezték, hogy patkányok esetében a bevitel formája vagy útja a Mn koncentrációt a májban nem befolyásolja, de a kéregállományban és a kisagyban a Mn koncentráció szignifikánsan növekedett kényszeretetés után, az intraperitoneális vagy az intratracheális úton történt bevitelhez képest (Roels, 1997).

A központi idegrendszerben a Mn elsősorban az asztrocitákban halmozódik fel (Aschner, 1999).

Kimutatták, hogy a patkányok agyában a megoszlás mértéke fokozatosan csökken a 15. naptól a 60. napig. A Mn biológiai felezési idejét 51-74 nap között határozták meg. A leghosszabb a felezési idő a hipotalamusz magvaiban és a talamuszban. (Takeda, 1995).

Anyagcsere és kiválasztás

A Mn homeosztázis elsődleges szerve a máj. Amikor a Mn a májba kerül, vagy gyorsan bejut a mitokondriumokba, és beépül a mitokondriális SOD-kba, vagy a lizoszómákba kerül. A lizoszómális Mn ezt követően aktív transzporttal az epébe kerül, és az epehólyagban olyan mennyiségben koncentrálnak, ami 150-szer nagyobb a plazmában találhatóánál (Stipanuk, 2000). Megfigyelték, hogy a kiválasztódás mértéke embereknél egyéenként jelentősen különbözik (Davidsson 1989a). Normális körülmények között nagyon kevés Mn ürül a vizelettel vagy a bőrön keresztül.

A még növekedésben lévő patkányokról, egerekről és macskákról felvett adatok arra utalnak, hogy a Mn eliminációs folyamata egy érési perióduson megy keresztül, a felnőtt kiválasztási mintázat az elválasztás időszakában alakul ki (Fechter, 1999). Az Mn^{2+} ionnal összehasonlítva az Mn^{3+} ion esetében lassabb a kiválasztódás mértéke, és valószínűleg hajlamosabb felhalmozódni a szövetekben (Aschner, 1999).

Klinikai tapasztalatok a mangánnal kapcsolatban

Habár általában táplálékkiegészítőként alkalmazzák, a mangán-sók klinikai használatával kapcsolatban nem publikáltak hivatalos tanulmányokat, kivéve egy vizsgálatot, melynek tárgya a réz-glükonát, erre az alábbiakban található utalás.

Réz

A réz (Cu), a mangánhoz és a cinkhez hasonlóan, kémiai szempontból az átmeneti fémek közé sorolják a periódusos rendszerben, és a testben a harmadik leggyakrabban előforduló nyomelemként tartják számon, ahol számos helyen megtalálható (Mann, 2002). A réz komplexeket képezhet, amelyekben a fém központi atomként szolgál, és ezért a funkciója nagyban függ a hozzá kapcsolódott biológiai ligandumoktól, különösen a gerincesek enzimrendszereiben. A mangánhoz hasonlóan, a Cu is különböző redox-állapotokat képes felvenni, amelyek lehetővé teszik, hogy a fém kulcsszerepet játsszon a sejtek fiziológiájában, mint katalizáló kofaktor az enzimek redox-folyamatainak kémiájában, a mitokondriális légzésben, a vas felszívódásában, a szabadgyökök eliminálásában és az elasztin kereszt kötéseinek kialakításában. A réz fontos a neuroszekrécióban is (Hartter, 1988).

Réz homeosztázis

Ha főlegben vannak jelen, a szabad Cu ionok kárt okozhatnak a sejtalkotókban, az igen reaktív hidroxil-gyökök képződése következtében. Emiatt emlősökben különböző mechanizmusok fejlődtek ki, amelyek minimalizálják a szabad Cu-ionok és a káros Cu-komplexek szintjét, és ez azzal jár együtt, hogy fenn kell tartani az érzékeny egyensúlyt a felvétel és a leadás között, ami meghatározza a sejten belüli Cu mennyiségét. A májnak döntő szerepe van számos esszenciális fém nyomelem, köztük a réz homeosztázisában is, amelyet számos protein koordinál. Ezek a fehérjék többek között a glutation, a metallotionein, a membrán-kötött Cu-transzportáló P típusú ATP-ázok, a Menkes és a Wilson proteinek, valamint a Cu chaperonoknak nevezett citoplazmatikus szállító fehérjék, amelyek biztosítják a bizonyos sejt-kompartimentumokba történő transzportot. Ezek a homeosztatiszikus mechanizmusok megakadályozzák mérgező mennyiségű Cu felhalmozódását (Schuemann, 2002).

Ennek következtében, bizonyos genetikai feltételeket leszámítva, a réznek valószínűleg nincsenek káros hatásai emlősökben, és nem felelős a genomikus instabilitásért, beleértve a DNS töredezését és/vagy módosulását, mutáció indukciót, apoptózist, vagy más toxikus hatást (Linder, 2001).

Rézhiány

A Cu fontossága annak tulajdonítható, hogy kofaktorként jelentős szerepet tölt be számos enzim működésében, mint a citokróom-oxidáz és különösen a SOD, amelyek az oxidatív stressz elleni védelemben vesznek részt, és amelyek hiánya sebezhetővé teszi a sejtek anti-oxidánsokkal szembeni védelmi rendszerét, s ezáltal e sejtek fogékonyabbá válnak az oxidatív DNS károsodásra (Pan, 2000). A réz/cink SOD és MnSOD csökkent mennyisége összefüggésbe hozható a soklépéses karcinogenezissel, rágcsálókban és emberben egyaránt (Davis, 1999). A rézhiánnyal kapcsolatban ismert továbbá, hogy károsítja az immunrendszer működését.

Számos réztartalmú állatgyógyászati szer létezik, amelyek jelentősen nagyobb dózisban tartalmazznak rezet, mint a CV 247 javasolt napi adagja.

A Táplálkozási Irányelvek (Feeding Stuffs Regulations), (Statutory Instrument 2000, 2481.), szerint maximum 15-175 mg/kg rezet tartalmazhat a táp, az állat életkorától és fajtájától függően. Állat modelleken és önkéntesekkel végzett kutatások eredményei arra utalnak, hogy a megfelelő Cu bevitel, amivel elkerülhető a Cu hiány és/vagy mérgezés, 10 és 50 mg/kg között változik, testtömegre vonatkoztatva (Aggett, 1999).

Felszívódás

Emberek esetében a táplálékból származó Cu biológiai hozzáférhetősége körülbelül 65-70%, ami hozzávetőlegesen 1 mg/nap nettó abszorpciót jelent. A réz felszívódhat a gyomorban és a vékonybél teljes hosszában, de az abszorpció túlnyomórészt az éhbélben zajlik. A szakirodalom szerint a réz bélben való felszívódását a cink gátolja (Sandstead, 1995), fiatal nők esetében pedig a B6

vitamin kimerülés gátolja a Cu abszorpciót (Turnlund, 1991). Kalcium tartalmú táplálék-kiegészítők növelik a Cu visszatartást, míg az aszkorbinsavval kapcsolatban ismert, hogy gátolja a Cu felszívódását (Kies, 1989), habár ez dóziszfüggő (Jacob, 1987). A réz felszívódása energiafüggő, és befolyásolja a Cu vegyérték-állapota, a Cu 2+ kedvezőbb forma, mint a Cu 1+ (Ferruzza, 2000).

Megállapították, hogy patkányoknál a plazma-koncentráció a szájon át bevitt Cu-oxid esetében alacsonyabb, mint Cu-szulfát és Cu-lizin komplex orális beadását követően (Rojas, 1996).

A réz a növényi táplálékból hasonlóképpen szívódik fel, mint az állati eredetűből (Johnson, 1988), bár az abszorpció a gyomor-bél traktusban a monogasztrikus állatok esetében eltér a kérődzők mechanizmusától (Nederbragt, 1984).

A táplálékból származó ^{67}Cu biológiai felezési ideje emberek esetében körülbelül 13-33 nap (Johnson, 1992). Gasztro-intesztinális tünetek előfordulhatnak, körülbelül 3 mg Cu/L teljes vérkoncentráció mellett (Barceloux, 1999).

Disztribúció

A Cu, miután felszívódott a vérplazmába, elsősorban az albuminhoz kötődik, ami transzportálja a májba, ahol a caeruloplazminal képez komplexet. A komplex azután bekerül a vérkeringésbe, ami elszállítja a perifériás szövetekbe is. A sejtekbe történő Cu felvétel mechanizmusa a következő: a caeruloplazmin-Cu komplex sejt felszíni receptorhoz kötődik, ezután a Cu szabad fémként kerül felvételre (Percival, 1990). A sejten belüli Cu kezdetben főleg kis molekulású peptidokhoz, például a glutationhoz kötődik, azt követően pedig átkerül a nagy molekulatömegű proteinekhez, például a metallothioneinre és az SOD-kra (Ferruzza, 2000).

Anyagcsere és kiválasztás

A réz anyagcsereje eltérő lehet a különböző fajokban: a patkányok és a tehenek például jelentős mértékben eltérő Cu anyagcsere mintázatot mutatnak (Blincoe, 1992). Normális körülmények között a táplálékból származó Cu kevesebb mint 3%-a ürül ki a szervezetből a vizelettel vagy a bőrön keresztül. Habár egy kis mennyiségű Cu távozik úgy a szervezetből (különösen ha magas a Cu bevitel), hogy közvetlenül a bél sejtjei választják ki, a réznek majdnem a teljes mennyisége az epével ürül ki, olyan komplex formájában, ami nem képes visszaszívódni. Emberek esetében az epével 0,5-1,3 mg/nap Cu választódik ki.

Patkányokkal végzett kísérletek 2 elkülönülő útvonal létezését igazolták az epével történő Cu-kiválasztás során: az egyik lassú, kapacitás limitált, amely független a glutationtól, a másik egy gyorsabb, glutationfüggő út (Houwen, 1990).

Réz-glükonáttal kapcsolatos klinikai tapasztalatok

A Cu-glükonátot rézhiánnyal kapcsolatos hematológiai rendellenességek kezelésére használják, 9 mg/nap dózisban adagolva, 6 hónapon keresztül (Bartner, 2005). Alkalmazzák továbbá arra, hogy valamilyen mikrotápelem

kiegészítő összetevőjeként elősegítse a vér antioxidáns státuszának szabályozását komoly traumát szenvedett betegek esetében (Berger, 2001). A Cu-glükonát egyéb klinikai felhasználási területein hatóanyag-koktélok alkotóelemeként alkalmazzák, többek között melanóma kezelésében (De Oliveria, 1998).

A réz-glükonát alkalmazhatóságát az enyhe hátfájás kezelésével kapcsolatban is vizsgálták, 12 héten át adagolt, 10 mg/napos dózisban (Pratt, 1985). A réz-glükonáttal kapcsolatban megállapították, hogy tumorgátló tulajdonságokkal rendelkezik, és nagy dózisokban rákos eredetű tumorok közvetlen kezelésére használják (Nieper, 1979), bár ezzel kapcsolatban részletes adatok nem hozzáférhetőek.

A réz-glükonátot mangán-glükonáttal kombinálva is alkalmazzák. Egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatot végeztek 97 betegen, akik esetében a fenti kombinációt a mellbimbó szoptatás eredetű berepedezésének helyi kezelésében alkalmazták. A kísérlet során kiderült, hogy a 14 napnál nem régebbi berepedések kezelésében a kombináció alkalmazása 5 nap után szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, mint a placebo (Dreno, 1997). A kombináció alkalmazhatóságát felületi sérülések kezelésével kapcsolatban is vizsgálták (Mallet, 1994).

C-vitamin

A C-vitamin természetes vegyület, sok gyümölcs és zöldség tartalmazza. Lényegében kétféle vegyületből áll, az L-aszkorbinsavból (MW 176) és ennek oxidált származékából, az L-dehidro-aszkorbinsavból. Habár a szervezetben a C-vitamin legnagyobb része redukált formában van jelen, az aszkorbinsav és a dehidro-aszkorbinsav egyaránt biológiailag aktív, és oxidáció vagy redukció (redox-reakció) révén kölcsönösen átalakíthatóak egymásba, az aszkorbinsav-oxidáz, valamint a glutation-dehidrogenáz enzimek közreműködésével. Az aszkorbinsav egy 6 szénatomos laktongyűrű, ami sok állatban D-glükózból, vagy D-galaktózból szintetizálódik a glükuronsav útvonalon keresztül. Mindazonáltal számos faj, beleértve az embert és a főemlősöket, nem képes aszkorbinsavot szintetizálni, mert hiányzik a májukból a gúlonolakton-oxidáz, a bioszintetikus út terminális enzime. Következésképpen ezeknek az állatoknak a táplálékkal kell aszkorbinsavat juttatniuk a szervezetükbe a túléléshez. Az aszkorbinsav erős redukálószer és így számos biokémiai funkcióval rendelkezik. Az aszkorbinsav dehidro-aszkorbinsavvá oxidálódik egy rövidéletű köztes terméken, aszkorbinsav szabadgyökön vagy monodehidro-aszkorbinsavon keresztül, ami a szervezet antioxidáns védelmének részét képezi a reaktív oxigénfajták (reactive oxygen species; ROS) és a szabadgyökök ellen. Következésképpen a C-vitamint az emberi plazma és az emlős sejtek legfontosabb vízoldható antioxidánsaként tartják számon (Duarte, 2005).

Az aszkorbinsav fontos szerepet játszik számos reakcióban, többek között a monooxigenázok, illetve dioxygenázok reakcióiban, amelyek működésükhöz molekuláris oxigént és kofaktorként Fe^{2+} -t vagy Cu^{2+} -t is igényelnek. Az aszkorbinsavnak lényegében két szerepe van: az oxigén redukálásához szükséges elektronok közvetlen forrása, vagy védő ágensként megőrzi a Fe és a Cu redukált állapotát.

A C-vitamin nagy koncentrációban van jelen az emlősök mellékvese-velőjében. A dopamin-béta-monooxigenáz kofaktora, hidrogendonorként, ez az enzim katalizálja a noradrenalin szintézisét a neuronokban és a mellékvese-velőben. Ez

a monooxygenáz rendszer rezept tartalmaz, aminek fontos szerepe van a C-vitamin működésében, elektronokat kap az aszkorbinsavtól, miközben Cu^{+} -ná redukálódik.

A C-vitamin emlősökben összesen 8 enzim elektrondonorja. Három a kollagén hidroxilációban, kettő a karnitin bioszintézisében vesz részt, egy-egy pedig a noradrenalin bioszintéziséhez, peptid hormonok amidálásához, valamint a tirozin anyagcseréjéhez szükséges.

Az immunválaszban részt vevő sejtekben nagyon magas a C-vitamin koncentrációja. Az öregkor és a krónikus rendellenességek, mint a rák, összefüggésben állnak az immunrendszer gyengülésével és együtt járnak mind a vérplazma, mind a leukociták C-vitamin szintjének csökkenésével (Basu, 1996).

Az aszkorbinsav széles körben használatos táplálék-kiegészítőként, emberek és állatok esetében egyaránt, és számos készítmény formájában elérhető. A tabletták általában 50-1500 mg vitamint tartalmaznak.

Felszívódás

A felszívódás embereknél a szájüregben, a gyomorban és a vékonybélben történik. A gyomor-bél traktusban a felszívódás egy karrier-mediált aktív transzport rendszeren keresztül zajlik, amely telítődhet és ez magyarázatul szolgálhat arra a tényre, hogy az étkezési C-vitamin felszívódása csökken a bevitel növekedésével (Hornig, 1980). Embereknél a szájon át történő, növekvő bevitel hatására a C_{\max} platót ér el, ami arra utal, hogy a plazma C-vitamin koncentrációja szigorúan kontrollált orális bevitel esetén (Padayatty, 2004).

Disztribúció

Embereknek és állatoknak a felszívódást követően az aszkorbinsav a vérplazmába kerül. Az aszkorbinsavat egy karrier protein transzportálja, ami Na^{+} és energiafüggő, míg a dehidro-aszkorbinsav szállítása ennél 10-20-szor gyorsabb, valamint Na^{+} és energiafüggetlen (Welch, 1995). Mivel vízoldható és nem köti meg a protein, az aszkorbinsav hamar egyensúlyba kerül a sejten belüli és sejten kívüli sejtalkotókban. A C-vitamin a szervezetben főként redukált formában, mint aszkorbinsav, van jelen, az oxidált forma kevesebb, mint 10 százalék. Az aszkorbinsav és a dehidro-aszkorbinsav transzport a szubsztrát hozzáférhetőségétől függ. Amikor oxidánsok keletkeznek, dehidro-aszkorbinsav jön létre, ami a sejtekbe szállítódik és aszkorbinsavvá redukálódik. Az extracelluláris aszkorbinsav oxidáció és az ezt követő sejten belüli redukció ciklusa az aszkorbinsav újrahasznosítása, és főként akkor zajlik, amikor diffúzibilis oxidánsok vannak jelen, és a megnövekedett sejten belüli aszkorbinsav felhasználható az oxidánsok semlegesítésére.

Anyagcsere és kiválasztás

Emberekben a C-vitamin anyagcsereje során a dehidro-aszkorbinsav irreverzibilisen diketogulonsavvá hidrolizál, ami ezt követően oxálsavvá, majd treonsavvá oxidálódik. Ezen anyagcseretermékek kis mennyiségű aszkorbinsav-2-szulfáttal együtt a vizeletben választódnak ki, a metabolizálatlan aszkorbinsavval együtt.

Akárcsak ezen metabolitok, úgy a C-vitamin kiválasztása is történhet lioxonsav, xilonsav valamint xilóz formájában, amelyek a diketogulonsav dekarboxilációt követően képződő lebontási termékei. Ráadásul a C-vitamin kis hányada (kevesebb, mint 2%-a) CO₂-dá metabolizálódik, ami a légzés során távozik. Tengerimalacoknál ellenben a C-vitamin 60%-70%-a választódik ki CO₂-ként. A C-vitamin teljes anyagcseréjét a bevitel mennyisége határozza meg. Élettani szinten kevesebb, mint 10% választódik ki aszkorbinsavként és körülbelül 90% metabolitként, habár ennek az ellenkezője is előfordulhat, ha nagy mennyiségű C-vitamin jut be a szervezetbe.

C-vitaminnal kapcsolatos klinikai tapasztalatok

Az oxidatív stressz rákot okozhat (Bjelakovic, 2004), és ezért az antioxidáns-kiegészítők használata széles körben elterjedt. Az aszkorbinsav, amelynek hiánya gyakran megfigyelhető a rákos betegeknél (Head, 1998), az egyetlen táplálék-kiegészítő, amit széles körben alkalmaznak a rákban szenvedő páciensek (Block, 2003).

Skót és japán kutatások azt állapították meg, hogy a nagy mennyiségben bevitt C-vitamin jótékony hatással lehet a végső stádiumban lévő rák kezelésében (Head, 1998), és a túlélés esélyének növelésében (Block, 2003), habár e felfedezések vitatottak, mivel összességében ellenőrizetlen kísérletekből és nem hivatalos beszámolókból származnak. Mindazonáltal számos epidemiológiai kutatás rámutatott mind a táplálékkal bevitt, mind pedig a kiegészítőként szedett aszkorbinsav fontosságára számos különböző ráktípusok megelőzésében (Head, 1998).

Egy nyílt vizsgálat során a túlélési görbék elemzésekor kiderült, hogy a C-vitaminnal kezelt betegek között kb. egyharmad arányban fordult elő haláleset a kontrollokhoz viszonyítva (Cameron, 1976), míg egy másik kutatás azt mutatta, hogy azon rákos betegek esetében, akik aszkorbinsav pótlást kaptak, az összesített túlélés mediánja majdnem kétszeres volt a kiegészítést nem kapott csoporthoz képest (Cameron, 1991). Mindamellett a Mayo Clinic végzett egy kettős vak vizsgálatot, amelynek során előrehaladott stádiumban lévő rákos betegek nagy dózisban (10 g/nap) kaptak C-vitamint, és ennek hatását vetették össze ízesített laktóz placebó alkalmazásával. Ez a kutatás azonban nem támasztotta alá a fent említett felfedezéseket (Creagan, 1979), és bár számos kísérleti eredmény utal jótékony hatására, legtöbbjük alapján nem vonható le egyértelmű következtetés azzal kapcsolatban, hogy a C-vitamin hatékony a rák kezelésében.

Azonban feltételezhető, hogy a vitamin a tumorsejtek elpusztítását főként autoskízis indukálásával idézi elő (Taper, 2001). Felfedezték, hogy a C- és a K3-vitamin autoskízist indukálhat úgy, hogy az előbbi a savas, az utóbbi az alkalikus DN-ázokat aktiválja (ismert, hogy ezek állatoknál és embereknél minden nem nekrotikus tumorsejtben elégtelen mennyiségben vannak jelen), a sejthalál korai szakaszában (Verrax, 2003). Számos kutatás bizonyította, hogy a C-vitamin hatékonyan véd a rák fejlődésével szemben, és mint kemoprotektív szer használható a hagyományos kemoterápia mellett, kiegészítőként alkalmazva.

Megfigyelték, hogy a táplálékkal történő magas C-vitamin bevitel hatással van a *Helicobacter pylori* és a gyomorrák közötti összefüggésre. A közelmúltban, veszélyeztetett csoportokon végzett kutatások eredményei arra utalnak, hogy az

aszcorbinsavnak protektív hatása van a gyomorrák kialakulásával szemben, melynek meghatározó rizikófaktora a *H pylori* (Feiz, 2002).

In vitro és állatokkal végzett kísérletek eredményei arra utalnak, hogy a C-vitamin pozitív hatással van a mellrákra (Kurbacher, 1996). Megvizsgálták továbbá, hogy hogyan hat az aszcorbinsav humán emlőtumor xenograftok növekedésére. Azt tapasztalták, hogy az aszcorbinsav gátolja a tumor fragmentek növekedését, amelyeket immunkompetens egerekben, a vesetok alá ültettek be. A táplálékkal bevitt aszcorbinsav nem volt hatással a növekedésre. Gátolta azonban a növekedést, amikor a C-vitamint tartalmazó étrendet kiegészítették réz szulfáttal, ami arra utal, hogy a réznek additív vagy szinergista hatása van C-vitaminnal együtt adagolva (Tsao, 1988).

Megállapították, hogy az antioxidáns vitaminokkal történő kezelés csökkenti az adenómák kiújulási gyakoriságát a vastagbélben (Roncucci, 1993). Ugyanakkor megvizsgálták a C-vitamin nagy dózisú (10 g/nap) alkalmazását az előrehaladott kolorektális rák kezelése során, ahol azonban hatástalannak bizonyult. (Moertel, 1985).

A rákos betegek többsége valamilyen kiegészítő gyógyszerrel kombinálja a hagyományos terápiát (Drisko, 2003). Felmerült annak lehetősége, miszerint az antioxidánsok redukálhatják az oxidatív szabadgyököket, amelyeket a sugárkezelés és a kemoterápia néhány fajtája hoz létre, ezáltal csökkenthetik a terápia hatékonyságát. A kutatási eredmények áttekintése azonban azt mutatta, hogy az antioxidánsok pótlása önmagában jótékony hatással van számos ráktípusra, és sem állatokkal, sem emberekkel végzett kísérletek során nem tapasztaltak csökkenést a sugár- és kemoterápia hatékonyságában antioxidáns kiegészítő kezelés miatt. Valójában az eredmények arra utalnak, hogy számos rákbetegség terápiás gyógyszerének hatékonysága megnövekedett, valamint a nemkívánatos események előfordulása csökkent, amikor antioxidáns szereket is alkalmaztak (Lamson, 1999).

Javallott, hogy a C-vitamin és K3-vitamin kombinációját adjuváns terápiaként alkalmazzák. Ez egerekkel végzett kutatások azon eredményein alapul, miszerint a kombináció alkalmazása szelektíven elősegítette a tumor mind kemo- mind pedig sugárterápiás kezelését (Buc, 2002).

Úgy tűnik, a C-vitamin növeli a méhnyak karcinómás sejteinek gyógyszerérzékenységét azáltal, hogy stabilizálja a P53-at (Reddy, 2001).

Az akut mieloid leukémia kezelésének vizsgálata során felfedezték, hogy az aszcorbinsav fokozza az arzén-trioxid apoptikus hatását, amely gyógyszer a betegek nagy százalékában remissziót idéz elő (Bachleitner, 2001).

Egy kísérletben, amelynek előrehaladott mellrákkal küzdő betegek voltak az alanyai, az aszcorbinsav pozitív hatását mérték fel, mint kemoszenzibilizátor a polikemoterápiában. Felfedezték, hogy azoknál a betegeknél, akik táplálék-kiegészítőként aszcorbinsavat kaptak, szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a mellben lévő daganat átlagos mérete és a rákos sejtek DNS tartalma (Goel, 1999).

Nátrium-szalicilát (SS)

A szalicilátok tulajdonságai jól ismertek; a szalicilsav sóit gyulladásgátló gyógyszerként alkalmazzák több, mint 100 éve. Ezek a sók valójában a szalicilsav (SA) előanyagai. A nátrium-szalicilátot számos gyógyszerkönyv, az

Európai, a Japán, az USA Gyógyszerkönyv, valamint a BP Vet jegyzi gyulladásgátló szerként.

Az SA szubsztrátja a máj citokróm P450 CYP2E1 enzimének (Wu, 2001), és interakcióba léphet egyéb olyan NSAID-kkel és más gyógyszerekkel, amelyek erősen kötődnek a plazma proteinekhez. A szalicilátokat véralvadásgátló szerekkel együtt csak kellő körültekintéssel szabad alkalmazni.

Farmakokinetika

Csincsilláknál egy intraperitoneális SS injekció beadását követően 2-4 órával tetőzött a szalicilát-koncentráció a szérumban és a perilimfában. A tisztulás megközelítőleg 16 órával később fejeződött be (Boettcher, 1990).

A szalicilát biológiai felezési ideje és a megoszlás látható mértéke patkányoknál növekedést mutatott vemhesség esetén, az intravénás injekció beadása után, de az abszolút teljes klirenszben nem tapasztaltak változást (Dean, 1989).

Egy másik, patkányokkal végzett kísérlet során bebizonyosodott, hogy a fiziológiás állapot és a tápláltsági szint befolyásolhatja a szalicilát farmakokinetikáját (Varma, 1984).

Egy másik vizsgálat részeként SS-re vonatkozóan végeztek farmakokinetikai kutatást kutyákon, annak kiderítésére, hogy mennyire biztonságos a célállatra nézve. Ennek a leírása a CV247 készítményről szóló részben szerepel. Az adatok farmakokinetikai elemzése rámutatott, hogy ha a kutyák rendszeresen kapnak nátrium-szalicilátot, a vizsgált dózisok esetén lineáris (mennyiségfüggetlen) kinetika mutatható ki.

Emberekkel végzett farmakokinetikai kutatások során kiderült, hogy egy átlagos férfi vagy női alany esetében az SS abszolút biológiai hozzáférhetősége 100%, egy oldat formában alkalmazott, 9 mg/kg-os adag orális bevitelét követően. A szalicilsav t_{max} értéke eltért a két nemnél, a C_{max} azonban nem különbözött; nem volt különbség a disztribúció látható mértékében, a vérplazma klirenszben és az AUC-t illetően sem (Miaskiewicz, 1982). Az SS szájon át történő bevitelét követően az SA plazma-koncentráció átlagos csúcserőrtéke dóziszfüggőnek tűnik (Cerletti, 1984), de a t_{max} érték hamarabb elérhető kisebb mennyiség bevitelkor (Seymour, 1984).

Egyetlen adag SS orális bevitelét követően a vizeletből visszanyert SA és metabolitjainak mennyisége lényegében megfelelt a bevitt adagnak, az alanyok életkorától függetlenül (Abdallah, 1991). Egy másik kísérletben, amelynek során az alanyok egyetlen adag SS-t kaptak szájon át, megfigyelték hogy az AUC_{inf} érték nem állt összefüggésben az életkorral és nembeli különbségek sem mutatkoztak. A tisztulás mértékét csak az albumin koncentráció befolyásolta, mint az látható az életkor növekedésével járó klirensz csökkenésben, amikor is a szalicilát kisebb mennyisége kötődik szérumproteinekhez, melynek eredményeképp lassabban ürül ki a testből (Netter, 1985).

Felszívódás

Az SA felszívódása a gyomorban kezdődik passzív diffúzióval. Az abszorpciót modellező, patkányokkal végzett kutatások során kiderült, hogy a gyomor mirigyes és nem mirigyes részei eltérő koncentráció-szinteket mutattak a szájon át történő bevitt követően (Brune, 1977). A vékonybél szalicilát-felszívását

patkány izolált vékonybél hámszövetében vizsgálták, és felfedezték, hogy az abszorpció 15 percen belül elérte az egyensúlyt egy olyan mechanizmus révén, ami valószínűleg nem egyszerű diffúzió (Suzuka, 1988).

Disztribúció

A felszívódás után az SA koncentrációfüggő, plazmaprotein kötésbe kerül. (Dromgoole, 1981). Mivel csak a nem kötött hatóanyagok alkalmasak a disztribúcióra, a szabad hatóanyagok szintjének emelkedése a disztribúció mértékének növekedéséhez vezet. In vivo kimutatták, hogy a felszívódott SS magas koncentrációja figyelhető meg a gyomor mirigyes régiójában, a vese tubulusaiban és gyulladt szövetekben, valószínűleg azért, mert az SA gyenge sav, és hajlamos felhalmozódni olyan sejtekben, amelyeket savas folyadék vesz körül (Brune, 1977). A szalicilátot ionizált formáját legfőképpen az emberi vörösvérsejtek veszik fel (Nishihata, 1984).

Anyagcsere

Az SA lineáris, telíthető folyamatok révén metabolizálódik. A glükuronsavval acil-, vagy fenil-glükoronidokat, illetve a glicinnel szalicilursavat képezhet (szalicilglicin, o-hidroxihippurát). Ezenkívül hidroxiláció révén 2,3 hidroxibenzoésav és gentizinsav (2,5-dihidroxibenzoésav) keletkezhet, ami vagy lebontásra kerül, vagy a glicinnel gentizursavat képez. Antioxidáns gátlószerekkel végzett kísérletek azt mutatták, hogy a szuperoxid-diszmutáz, a hem-protein inhibitorok és a glutation megakadályozza a gentizinsav képződését (Davis, 1989). A szalicilursav képződése a kedvezőbb anyagcsereút, de az előállítás kapacitása, akár csak a szalicil-fenil-glükoronid esetében, limitált. Ennek következtében a többi metabolit lebontása növekszik, ha a szervezetben található SA mennyisége meghaladja a 600 mg-ot. A szalicilátra vonatkozó teljeskörű elimináció kis dózisok esetén elsőrendű kinetikát mutat, ha pedig nagy mennyiségben van jelen, nullad és elsőrendű kinetika szerint zajlik. Ennélfogva az eliminációs plazma felezési idő a dózissal párhuzamosan növekszik. A plazmakoncentráció nem arányosan növekszik, ami akkor a legkifejezettebb, ha tekintetbe vesszük a csökkent proteinkötő kapacitás következtében jelen lévő szabad, plazmában található SA mennyiségét (Levy, 1980). Ilyen kapacitás-limitált metabolizmus esetén az SA felezési idejének 3,5-ről több mint 30 órára történő emelkedése figyelhető meg. Az SA anyagcsere nem lineáris mivolta hosszú távú, nagy dózisú szalicilát-terápia esetén bír nagy jelentőséggel, habár megfigyelték, hogy háromnapos kezelést követően az SA valószínűleg serkenti a saját metabolizmusát, ami összefüggésben áll a plazmaszint csökkenésével, és a szalicilursav vizeletben való kiválasztódásának megközelítőleg 50%-os megnövekedésével (Dromgoole, 1981).

Kiválasztás

Az SA és metabolitjai főként a vizelettel ürülnek ki a szervezetből, bár a vesében zajló kiválasztás nagymértékben függ a pH-tól. A pH emelkedés hatására önmagában a SA exkréciója növekszik, mivel csak a nem ionizált molekulák képesek újra felszívódni. Számos állatfaj esetében megfigyelt tény, hogy a lúgos vizelet növeli a SA klírenszt a vesében (Roch-Ramel, 1979).

Kecskék és marhák esetében a szájon át és intravénásan történt SS bevitt követően vizsgálták az SA eliminációját. Megállapították, hogy ezeknél a fajoknál csupán az eredeti vegyület és a glicinnel képzett metabolit, a szalicilurin-sav volt a vizeletben megtalálható (Short 1990).

Nátrium-szaliciláttal kapcsolatos klinikai tapasztalatok

A szalicilátok szerepe különböző betegségek kezelésében széles körben kutatott. A szalicilátok szinte minden modellben gyulladáscsökkentő hatást mutattak, pontosabban gátolják az arachidonsavból zajló prosztanoid szintézist az által, hogy a ciklo-oxigenáz (COX) enzimek inhibitorai, vagy – az SA esetében – erőteljesen befolyásolják az arachidonát anyagcseréjét a lipoxigenáz útvonalon keresztül. Az SS-nek és az Aszpirinnek hasonló gyulladásgátló potenciállal bír, és kísérleti körülmények között mindkét hatóanyag dózisfüggő PGE2 koncentráció-csökkenést idéz elő gyulladásban.

Az NSAID-kkal kapcsolatban napjainkban felmerült annak lehetősége, hogy kemoterápiás gyógyszerként alkalmazhatóak, mivel feltételezhetően apoptózist képesek indukálni, valamint gátolhatják az angiogenezist, és így a tumor növekedését anoxiás állapot előidézésével akadályozhatják meg, ezért számos vizsgálat irányul ezek felderítésére. A COX-szelektív és nem szelektív NSAID-k egyaránt gátolják az angiogenezist, közvetlen hatást gyakorolva a hámsejtekre, többek között a mitogén aktivált protein (MAP) kináz (ERK2) inhibíciója révén (Jones, 1999). A feltételezéseket, miszerint a NSAID-k tumor-ellenes hatásukat a COX-2 gátlásán keresztül fejtik ki, számos kísérleti állat modell eredményei támasztják alá, de nem zárható ki más tényezők szerepe sem, mint például a COX 1 karcinogenezisben betöltött funkciója, vagy az a tény, hogy az SS megakadályozza a nukleáris faktor kappa B aktiválódását, és apoptózist okozhat (Wu, 2001).

KÖVETKEZTETÉS

A CV247 készítményt a rák kezelésére fejlesztették ki, és különösen az olyan, progresszív rákbetegséggel diagnosztizált kutyák közérzetének javítására lehet alkalmas, amelyek kilátásai rosszak, életminőségük jelentősen leromlott és melyek számára az eutanázia tűnne az egyetlen lehetőségnek. Ez utóbbi sok kutyatulajdonos számára nem elfogadható alternatíva, akik elsősorban olyan biztonságos terápiát keresnek a kutyájuk számára, amely javítja az állat közérzetét és amelynél esetleg fennáll a lehetőség, hogy a betegség regrediál és megnövekszik a várt élettartam. A készítmény várja a hatósági jóváhagyást, ami igazolja a CV247 közérzet javító hatását, és azt, hogy ez a kiegészítő gyógykezelés szilárd tudományos elveken alapul és összes hatóanyaga hozzájárul a rákbetegség kezeléséhez. A réz és a mangán egyaránt esszenciális nyomelem, megtalálhatóak a szuperoxid-diszmutázban, amelynek megváltozott mennyisége összefüggésbe hozható a karcinogenezissel. Ezen kívül mindkét elem hiánya módosíthatja az immunfunkciókat. A C-vitamin az emlősök sejtjeiben megtalálható legfontosabb antioxidáns és lényeges faktor a rákkal szembeni immun-surveillance-ban, míg a nátrium-szalicilát egy elismert gyulladásgátló szer, kemoterápiás szerként jótékony hatása lehet COX enzim gátló tulajdonságai miatt. A készítményben alkalmazott dózisok elegendőek ahhoz,

hogy pótolják a rákos betegek kimerített tartalékait anélkül, hogy a mérgezés veszélye fennállna, C-vitaminból pedig annyit tartalmaz, ami nem gátolja a réz felszívódását.

Az elképzelést megerősítő első bizonyítékok egér limfóma modellen végzett, a készítmény rákellenes potenciálját vizsgáló kísérletekből származnak, amelyek során igazolták a szer hatásosságát. Ezt alátámasztotta – jöllehet, csak csekélyebb mértékben – egy szingenikus Lewis tüdőrák modellen végzett vizsgálat, habár ez utóbbi eredményeit valószínűleg negatívan befolyásolta az alkalmazott tumorsejtvonal agresszív jellege. Fontos eredménye az utóbbi kísérletnek, hogy rávilágított arra, miszerint a megfelelő hatás eléréséhez az egyes összetevők önmagukban történő alkalmazása nem elegendő, azok kombinációjára van szükség. Megállapították, hogy a CV247 készítmény lassítja a rák fejlődését, de nem gyógyítja azt. A CV247-t mindkét kutatás során biztonságosnak találták.

A CV247-es készítményt kutyák és emberek esetében tanulmányozták. Az összesen 140 kutyával végzett két nyílt vizsgálat meggyőző bizonyítékokkal szolgált – habár nem ellenőrzött körülmények között – arról, hogy az kezelt állatok életminősége több, mint 70%-ban javult. A kezelés időszaka néhány esetben rövid volt, és mindkét kísérlet kimenetele erősen függött attól, hogy a kutyatulajdonosok mennyire tartják be a protokollban előírtakat, de számos esetben, - mindegyiket független ellenőrzésnek vetették alá - az életminőség javult, nem egyszer magasabb szintre, mint ami azelőtt volt megfigyelhető, hogy az állat (észrevehetően) megbetegedett. Ezen kívül a tumor regressziójára és a várható élettartam meghosszabbodására utaló bizonyítékokkal is szolgáltak a vizsgálatok. Semmiféle jel nem utalt arra, hogy bármelyik ráktípus jobban reagált volna a CV247 készítményre, de a kemény szöveteket érintő szarkóma tűnt a szerre legkevésbé fogékonyak. A jövőbeni kutatások során célszerű minden esetben kontroll csoportot is alkalmazni, valamint informatívabb lehet a tumortípusok kevésbé diverz populációjának vizsgálata egy kísérleten belül. A vizsgálatok megcáfolhatatlanul bizonyították a készítmény biztonságosságát. A teljesség kedvéért az emberekkel végzett kutatásokból származó adatokat is megemlítettük, habár két kísérlet még folyamatban van, így a hatásosságra vonatkozóan csak kevés eredmény gyűjthető össze. Mindazonáltal az biztosan kijelenthető, hogy egyes betegek állapotára pozitív hatással volt a CV247 készítmény, vagy, a prosztatárákkal kapcsolatos, jelenleg is zajló vizsgálat esetében annak egyik összetevője, a nátrium-szalicilát. A javulási periódus időtartama figyelemre méltó volt, és a pozitív változás mértéke meghaladta azt, ami ilyen betegpopuláció esetén várható lenne. A kutatások, amelyekbe ez idáig 281 beteget vontak be, szintén jelentős mértékben megerősítették a CV247 biztonságosságára vonatkozó adatokat, mivel ezek során kevés nemkívánatos esemény fordult elő; legfőképpen gyomor-bél eredetűek.

Az egyes összetevőkre vonatkozó klinikai tapasztalatok és farmakológia kiterjedt szakirodalmi háttérrel bírnak. Különös figyelmet érdemelnek a homeosztatisz mechanizmusok, amelyek elsősorban a májban működnek, és amelyek limitálják a rézre, valamint a mangánra vonatkozó szisztémás expozíciót, és így minimálisra csökkentik e két összetevő okozta mérgezés kockázatát. A készítmény alkalmazásakor körültekintően kell eljárni a Bedlington Terrier és a Doberman Pinscher típusú kutyák kezelése során, melyek genetikai okokból sokkal érzékenyebbek a réz-toxikózisra, ezen kívül más kockázati tényezőt nem tapasztaltak. Kutyákon krónikus toxicitással kapcsolatos vizsgálatokat végeztek,

melyek keretében a nátrium-szalicilát farmakokinetikai elemzésére is sor került. Megállapították, hogy a szisztémás expozíció lineáris kinetikával jellemezhető. Az egyes összetevőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatok kiterjednek mind a C-vitaminra, mind a nátrium-szalicilátra, mindkettőről megállapították, hogy potenciális kemoterápiás szerek, más-más hatásmechanizmussal. Mindazonáltal a hatásosságra vonatkozóan limitált bizonyítékok állnak rendelkezésre, és a C-vitamin esetében nagyrészt epidemiológiai vagy nem ellenőrzött adatokból származnak, habár a nagy dózisú, intravénás C-vitamint sikerrel alkalmazták különféle tumorok kezelésére.

A rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy összességében szükség van olyan típusú kezelésre, mint a CV247 terápia, amely javítja a közérzetet és növeli a élettartam meghosszabbodásának esélyét a súlyosbodó rákbetegséggel diagnosztizált kutyák esetében. A CV247 négy aktív összetevőből áll, amelyek közül elméletileg mindegyik közreműködik a rák kezelésében. Mind kutyákkal, mind pedig emberekkel kapcsolatos tapasztalatok azt mutatják, hogy a CV247-nek figyelemre méltó pozitív hatása van, bármiféle olyan mellékhatások nélkül, melyek általában velejárái a jelenleg elterjedt, rákos megbetegedéseket kezelő eljárásoknak, és amelyek miatt sok állattulajdonos utasítja el a terápiát, vagy dönt az azonnali, esetleg idő előtti eutanázia mellett. Egy megfelelően ellenőrzött igazoló vizsgálat szükséges lehet a hatásosság cáfolhatatlan bizonyításához, ahol azonban az emberekkel végzett kutatásokhoz képest komolyabb limitációkat kell megszabni az olyan változók ellenőrzésében, mint például a fajta, nem, ivartalanítás, életkor, tápláltság, rák típusa és a kutyatulajdonos együttműködése. Az utóbbi többek között azt jelenti, hogy az állatok tulajdonosai sok esetben az eutanázia mellett döntenek, vagy nem jelennek meg rendszeresen az ellenőrző vizsgálatokon, és visszautasítják az esetleg szükséges posztmortem vizsgálatát az állatnak.

Kétségtelen, hogy az életminőséget illetően sok kutya állapotára pozitív hatással lehet a CV247 készítmény, ha elérhetővé válik számára ez a kezelési mód.

IRODALOMJEGYZÉK

A publikációk adatait, amelyekre a fenti összefoglaló hivatkozik, a dokumentum IV. részének végén található irodalomjegyzék tartalmazza.

INFORMÁCIÓK A SZAKÉRTŐRŐL

Sebestény Andor BVSc, Dip.Bact., MRCVS, állatorvosként végzett 1960-ban a Bristol University-n és azóta mind részidőben, mind pedig teljes munkaidőben praktizál. 1964 óta a laboratóriumi állatok hatóságilag megnevezett szakállatorvosi felügyelője az Imperial Cancer Research Fund-nál (most: CR UK), ahol jelenleg állatorvos-patológus szakértő. Emellett ő a Ludvig Institute of Cancer Research hatóságilag megnevezett szakállatorvosi felügyelője 1988-tól. Sebestény Andor több, mint 30 cikket publikált az egészségügy és a rákkutatás területén, és eredményeit több, mint 60 nemzeti és nemzetközi találkozón ismertette. Nemrég kinevezték a Laboratóriumi Állatok Tudományának Tiszteletbeli Professzorának a Budapesti Állatorvostudományi Egyetemen.