

*Opšti pregled/
Opšti pregled*

FARMAKOTERAPIJSKA UPOTREBA
ZEOLITA KLINOPTILOLITA*

Correspondence to:

Prof. dr Bogdan Bošković

Vladimira Popovića 36,
11070 Novi Beograd

E-mail: bogdanboskovic@gmail.com

PHARMACOTHERAPEUTIC USE
OF ZEOLITE CLINOPTILOLITE*

Bogdan Bošković¹ Nenad Ugrešić²

¹Vladimira Popovića 36, 11070 Novi Beograd
bogdanboskovic@gmail.com

²Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*Rad po pozivu Urednika. Stavovi u radu izneti od strane autora ne moraju istovremeno da se podudaraju i sa stavovima Uredništva časopisa.

Apstrakt

Ključne reči

Zeolit-klinoptilolit,
Terapijska upotreba,
Maligna oboljenja,
Dijareja, peptički
ulkus, hemostatsko
sredstvo

Key words

Zeolite-clinoptilolite,
therapeutic use, malignant diseases,
diarrhea, peptic ulcer,
hemostatic agent.

Prirodni Zeoliti su kristalni alumosilikati poreklom iz vulkanskih stena sa jedinstvenim adsorptivnim, katjon-izmenjivačkim i katalitičkim svojstvima. Klinoptilolit, vrsta Zeolita je dijetetski suplement registrovan za primenu u Srbiji, zemljama Evropske Unije i SAD, kao i u mnogim drugim zemljama širom sveta. Klinoptilolit je 100% prirodan, netoksičan je i inertan kada se uzme per os. U humanoj praksi, uklanja teške metale i mikotoksine iz organizma. Zaustavlja akutnu dijareju kod alimentarne intoksikacije. Inaktivira slobodne radikale i povećava antioksidativni status kod zdravih osoba, kod bolesnika sa malignim oboljenjima i bolesnika sa diabetes mellitus-om. Puferiše pH krvi na fiziološki nivo. Zaustavlja eksterna krvavljenja. Smanjuje bol mišića uzrokovan mlečnom kiselinom kao posledice povećane fizičke aktivnosti. Smanjuje gljivične infekcije stopala. Ublažuje neželjena dejstva hemoterapije/radioterapije. Antagonizuje efekte Hepatitis virusa B i C. Stabilizuje i reguliše imuni sistem. Smanjuje mamurluk. Kod nekih bolesnika sa karcinomom značajno poboljšava kvalitet života, može da dovede do produženja preživljavanja, smanjuje masu tumora, a dovodi čak i do potpunih, dugotrajnih remisija. Na Kubi je registrovan kao lek za terapiju dijareje alimentarnog porekla i kao antacid za lečenje peptičkog ulkusa. U ličnu opremu vojnika armije SAD uveden je kao hemostatik za sprečavanje gubitka krvi kod mehaničkih povreda u ratu, a inkorporiranjem jona srebra u molekulu klinoptilolita, obezbeđena je i antibakterijska aktivnost, odnosno sprečavanje infekcija rane.

UVOD

Zeolitima se u poslednje vreme i u svetu i u našoj zemlji pridaje sve veći medicinski značaj. To je upravo i razlog zašto je povremeno neophodna i reevalucija njihovog statusa na tom području, što je i cilj ovog prikaza.

Da bi prikaz bio što pregledniji, a time i funkcionalniji, podeljen je na sledeća poglavlja: (1) opšti podaci o zeolitima, (2) utvrđeni problemi i racionalnost razvoja klinoptilolita, (3) mehanizam terapijskog dejstva, (4) indikacije, (5) doziranje i način primene, (6) farmakokinetika, (7) klinička efikasnost, (8) neželjena dejstva, (9) kontraindikacije i (10) interakcije.

1. Opšti podaci o Zeolitima

Zeoliti su prirodni mikroporozni silikatni materijali. Po sastavu su aluminijum-natrijum (Al-Na) ili aluminijum-kalcijum (Al-Ca) silikati, koji se u prirodi nalaze u vulkanskim stenama i u okeanima. Izraz *zeolit* potiče od švedskog mineraloga Cronstedt-a. On je 1756. godine brzim grejanjem stilbita ustanovio da nastaje velika količina pare od adsorbirane vode, pa je od grčkih reči *zeo* koja znači ključati i *lithos* stena, skovao izraz *zeolit*. Odnosno, stena koja ključa (1).

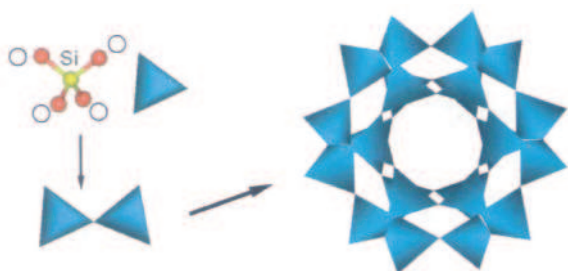
Generički naziv leka je klinoptilolit, a zaštićeni nazivi preparata koji su u našoj zemlji registrovani kao dijetetski suplementi u obliku kapsula (2) su Strong Zeolit® (3) i

Megamin® (4). Empirijska formula klinoptilolita je $(Ca, K_2, Na_2, Mg)_4 Al_8 Si_{40} O_{96} \times 24 H_2 O$ (5). CAS broj: 12173-10-3.

Hemijski sastav klinoptilolita dat je u Tabeli 1 (6), a njegova kristalna struktura na Slici 1.

Tabela 1. Hemijski sastav klinoptilolita

Oksid i voda	Težinski, %
SiO ₂	50-55
Al ₂ O ₃	9.3-11.4
Fe ₂ O ₃	2.2-2.8
Na ₂ O	0.8-1.1
K ₂ O	2.9-4.3
MgO	0.8-1.2
CaO	13.7-17.2
MnO	0.07-0.90
TiO ₂	0.14-0.22
Voda (8000C)	14-16



Slika 1. Struktura kristala klinoptilolita

Prirodan je, praktički netoksičan i u potpunosti se izlučuje iz organizma. Stoga je Američka Agencija za Hranu i Lekove (FDA-Food and Drug Administration) klinoptilolit još pre 40 godina svrstala u grupu **GRAS**, generalno prepoznatu kao sigurnu za upotrebu-“**Generally Recognized As Safe**” (7).

U medicinske svrhe, koristi se kristalni zeolit, **klinoptilolit**. On se dobija posebnim postupkom nazvanim **Tribomehanička Aktivacija Zeolita (TMAZ)**. TMA spada u nanotehnologiju. Zasniva se na postupku dezintegracije čvrstih čestica Zeolita putem vrtložnog ubrzavanja, kontrolisanog trenja i sudaranja među česticama materijala koji su predmet obrade (4). Tribomehanička aktivacija je ustvari mikronizacija mineralnih sirovina vrtložnim usitnjavanjem. Time se menjaju fizičko-hemijska svojstva prirodnog Zeolita, pri čemu su najvažnija ona da se tom prilikom dobija oko osam puta manja veličina čestica. Njihovom analizom ustanovljeno je da je veličina svih čestica klinoptilolita bila manja od 20 μm, a čak kod 98% manja i od 4.3 μm (8). Uz tri puta veću aktivnu površinu (1.8 m²/g) od Zeolita, veći elektrostatski naboj, veći kapacitet jonske izmene i čvršće vezivanje (fiksiranje) svojih jona od neaktiviranog Zeolita (8).

Klinoptilolit je kristalne strukture. Kristalna rešetka je sastavljena od tetraedara SiO₄ i AlO₄ koji čine skelet kristala,

između kojih se nalaze kanali i šupljine u kojima su vezani joni K⁺, Na⁺ i Ca²⁺, koji se lako izmenjuju sa drugim jonima u sredini u kojoj se nalaze. Tako npr., ti pozitivni katjoni mogu lako da budu zamenjeni sa teškim metalima kao što su kadmijum, živa, nikl, cezijum (Cs) i arsen, te da na taj način budu uklonjeni iz organizma (9, 10).

Specifična težina aktivisanog zeolita znosi 2.2-2.5 g/cm³, poroznost 32% - 40%, a promer efektivnih pora 0.4 nm. Najveći afinitet ima prema Cs, a zatim prema NH₄⁺, olovu, kalijumu, natrijumu i drugim katjonima sa pozitivnim nabojem (5).

Klinoptilolit se danas u svetu daleko najviše upotrebljava kod bolesnika sa malignim oboljenjima. Stoga bi bio dat kratak osvrt na jedno od viđenja maligne ćelije s jedne, i oksidativnog stresa, kao i imunog sistema, s druge strane kao međusobno uzročno-posledično povezanih faktora.

2. Utvrđeni problemi i racionalnost razvoja klinoptilolita

Maligna ćelija, oksidativni stres i imuni status organizma usko su povezani (11). Treba odmah na početku napomenuti da su o malignoj ćeliji u svetu napisani brojni tomovi, koji je prikazuju sa različitih aspekata, ali za to u okviru ovog prikaza nema prostora. Umesto toga, maligna ćelija bila bi prikazana samo u odnosu na mehanizam dejstva klinoptilolita. I to onako kako su je videli stručnjaci koji imaju velika iskustva u toj oblasti, a što je rezimirao von Sass (12) u studiji Megamin (13). Naime, oni su malignu ćeliju videli kao ciljno mesto dejstva klinoptilolita, pa su u tom sklopu i pokušali da iznađu racionalne osnove za njegovu primenu kod malignih oboljenja.

U tom sklopu, **maligna ćelija** popularno rečeno ne ispunjava prirodne potrebe u smislu služenja zdravlju organizma (13). Ona postaje autonomna i može neograničeno da se deli, jer ne podleže programiranoj smrti (14). Šta više, ako se izolovane maligne ćelije čuvaju pod određenim uslovima koji su već dugo poznati, a zatim prenesu u hranljivu podlogu, one se beskonačno dele. Odnosno, besmrtno su. Za razliku od njih, zdrave ćelije u organizmu imaju svoj vek trajanja, posle čega dolazi do apoptoze, odnosno do programirane (uređene) smrti. Svaka ćelija se u tim uslovima razgrađuje na sastavne molekule, koje se onda u organizmu recikliraju prema njegovim potrebama.

Jedna od glavnih karakteristika maligne ćelije je da se ona vraća u primitivniji, ali zato u veoma efikasan način preživljavanja (12). Takvo „atrofično“ stanje moguće je samo u vodi. A da bi preživela u vodi, ćelija mora da se degeneriše i da smanji pH okoline na pH približan vodi. A to je 7.0. Međutim, pH krvi i okolne sredine iznosi 7.4, a njegova fluktuacija makar i od 0.1 može da dovede do velikih problema. Drugim rečima, to znači da maligne ćelije imaju niži pH od zdravih ćelija koje ih okružuju. Kada maligna ćelija stvori „kiselu sredinu“ u poređenju sa zdravim ćelijama organizma, počinje od organizma domaćina samostalno i nekontrolisano da se deli, proizvodeći nove ćelije čiji je pH već isuviše nizak. To pak sa svoje strane dovodi do neograničenog rasta tumora i njegovih metastaza (12, 15).

Prema tome, problem je što kada takva ćelija jednom postane abnormalna, više nikada ne može da proizvodi normalne, zdrave ćelije, što znači da tumor bez spoljne intervencije sve više raste. Spoljna intervencija u slučaju karcinoma za sada se svodi na pravovremeno hirurško odstranjivanje,

sa čime se često zakasni, pa tumor postaje inoperabilan. Druga rešenja su citostatici, odnosno „ćelijski otrovi“ i radioterapija. To zbog neselektivnosti dejstva tih vrsta terapije oštećuje i zdrave ćelije.

Zato se sadašnja terapija malignoma sastoji u „odstranjanju“ i „destrukciji“, dok su druge vrste terapije sve do pojave klinoptilolita bile neuspešne ⁽¹²⁾. A o tome kako klinoptilolit, potpuno prirodna i praktično netoksična supstancija deluje kod malignih oboljenja, biće reči u poglavlju „Mehanizam dejstva“.

Oksidativni stres. Danas se smatra da su slobodni radikali glavni uzrok pojave patoloških stanja organizma. Utvrđeno je da je čak 90% od ukupnih različitih bolesti uzrokovano poremećajima ćelijskih funkcija, tj. oštećenjima ćelija direktnim ili indirektnim delovanjem slobodnih radikala ⁽⁹⁾.

Slobodni radikali su atomi, molekuli ili joni koji sadrže jedan ili više nesparenih elektrona u poslednjoj molekularnoj, odnosno atomskoj orbitali. Zato se oni u organizmu i ponašaju kao jaki oksidacioni agensi. Reaguju sa svim klasama biomolekula u organizmu - lipidima, proteinima i DNK - deoksiribonukleinskom kiselinom- i oštećuju vitalne ćelijske funkcije. Prema tome, kada se usled prekomernog stvaranja i/ili neadekvatnog uklanjanja slobodnih radikala naruši redoks homeostaza ćelije, razvija se oksidativni stres ^(11, 16).

Oksidativni stres može imati različito poreklo i razvoj i osnovna podela mu je na **endogenu** i **egzogenu** genezu tog procesa. U prvom slučaju stvara ga sam organizam, dok je u drugom slučaju npr. posledica izloženosti ksenobiotičkim lekovima, aditivima, pesticidima, teškim metalima, jonizujućem ili UV zračenju. Ćelije ljudskog organizma u tim uslovima stvaraju daleko više slobodnih radikala kiseonika i drugih reaktivnih materija nego što to mogu svojim kapacitetom da ih neutrališu ⁽¹¹⁾.

Posebno osetljiva mesta za dejstvo slobodnih radikala su ćelijski proteini i lipidi membrana. Kao posledica toksičnosti slobodnih radikala stvaraju se različiti proizvodi lipidne peroksidacije koji učestvuju u remećenju strukturnog i funkcionalnog integriteta bioloških membrana i opšteg regulaciono-adaptacionog sistema ćelije. Tako npr., kod lakih i teških trovanja nekim često korištenim lekovima u humanoj praksi (kao što su diazepam, hlompromazin i karbamazepin) dolazi do značajnog povećanja indeksa lipidne peroksidacije, odnosno do smanjenja totalnog antioksidativnog statusa (TAS) organizma ⁽¹⁷⁾. Lipidna peroksidacija nezasićenih masnih kiselina izaziva zatim disregulaciju fluidnosti i propustljivosti ćelijskih membrana, kao i poremećenu ne samo prezentaciju, već i funkciju membranskih receptora u odnosu na fiziološke neurotransmitere, a time i poremećaj transmembranske komunikacije. Bez sumnje, oštećenje bioloških membrana medijatorima oksidativnog stresa u uslovima insuficijentne antioksidativne zaštite je izrazito destruktivan autokatalitički i progredijentan proces.

Posledice toga su brojna oboljenja, kao što su neurodegenerativna, kardio- i cerebrovaskularna, maligna, diabetes mellitus, oštećenja jetre i bubrega, ubrzano starenje i niz drugih ⁽¹¹⁾. Tako npr., oksidativni radikali i Ca_2^+ kod hipoksije mogu da dovedu i do teških oštećenja kardiomiocita, uključujući i njihovu nekrozu ⁽¹⁸⁾. Oštećenje ćelija u organizmu u uslovima oksidativnog stresa odvija se i destabilizacijom membrana mitohondrija, i to preko citohroma C i aktivacije kaspaze 9, koja zatim aktivira „egzekucione“ kaspaze 3, 6 i 7 ⁽¹⁴⁾.

I upravo kod stanja oksidativnog stresa, koji ustvari predstavlja „biološko rđanje“ organizma, klinoptilolit deluje snažno antioksidativno i kao adsorbent slobodnih radikala. U prilog ovome govore rezultati Žarkovića i sar ⁽¹⁹⁾ koji su ustanovili da klinoptilolit u potpunosti inhibira nastanak proteinskih konjugata 4-hidroksinanenola (produkta peroksidacije lipida sa velikim afinitetom za proteine) u stromi Walker 256 karcinoma pacova *in vivo*, kao posledice oksidativnog stresa izazvanog primenom citostatika doksorubicina. Zatim, primenjen tokom 28 dana u miševa (100 mg/miš dnevno, p.o.), klinoptilolit je dovodio do smanjene peroksidacije lipida u jetri ⁽²⁰⁾. Ima mišljenja da on to svoje antioksidativno dejstvo ispoljava putem aktivacije superoksid dismutaze (SOD), enzima zaduženog za neutralizaciju slobodnih radikala u ćeliji.

O snažnom antioksidativnom dejstvu klinoptilolita govore i rezultati Pavelića i sar ⁽²⁰⁾ da on posle jednokratne i.p. primene u miša u potpunosti inhibira stvaranje snažnog prooksidanta NO. Istovremeno, snažnom antioksidativnom dejstvu klinoptilolita, odnosno neutralisanju slobodnih radikala, moglo bi da se pripiše i njegovo antitumorsko dejstvo ⁽²¹⁾.

Imuni sistem. Klinoptilolit igra značajnu ulogu u aktivaciji supresora tumora (antionkogeni), kao što su npr. p21, p27 i p53 što je svojstvo i nekih drugih snažnih antioksidanata ⁽²¹⁾. Prema nalazima Pavelića i sar ⁽²⁰⁾, limfociti iz limfnih čvorova miševa koji su p.o. sa hranom tokom 28 dana konzumirali klinoptilolit, dovodili su do značajno povećane reakcije alogenog kalema protiv domaćina (graft-versus-host) nego limfociti kontrolnih životinja. To je upravo i razlog zašto se klinoptilolit ne sme primenjivati kod osoba sa transplantacijom organa ⁽³⁾. Posle jednokratne i.p. primene u miševa, klinoptilolit je dovodio do značajnog povećanja broja makrofaga, kao i do njihove produkcije superoksid anjona. To se u daljem toku odražavalo i sistemski na aktivaciju kaskade citokina i T-ćelija u slezini. U tom pogledu, kod smanjenog imuniteta, klinoptilolit aktivira B i T limfocite ⁽⁹⁾.

U prilog snažnom imunomodulatornom dejstvu Zeolita govore i rezultati Ivkovića i sar ⁽⁵⁾, koji su kod bolesnika sa imunodeficijencijom ili karcinomima ustanovili da klinoptilolit posle p.o. primene tokom 6-8 nedelja dovodi do statistički značajnog povećanja broja CD4+, CD19+ i HLA-DR+ limfocita, kao i do statistički značajnog smanjenja broja CD56+ ćelija. Tako izraženo imunomodulatorno dejstvo klinoptilolita može u mnogome da pojača efekte onkološke terapije kod bolesnika sa malignim oboljenjima, koji su u tom kliničkom ispitivanju i ustanovljeni. Po istim autorima, klinoptilolit u nanogramskim do pikogramskim koncentracijama stimuliše 10% do 30% T-ćelija u organizmu, dok se kod konvencionalnog vezivanja antigena peptida za receptore T-ćelija, aktivira samo 0.001% do 0.0001% tih ćelija.

U svakom slučaju, uspostavljanje optimalnog imunološkog statusa kod primene klinoptilolita moglo bi u humanoj praksi značajno da doprinese poboljšanju opšteg stanja organizma i njegovih odbrambenih sposobnosti ^(13, 22).

3. Mehanizam delovanja klinoptilolita

Pored prethodno navedenih efekata, klinoptilolit deluje i tako što reverzibilno vezuje, odnosno inaktivira jone vodonika u intestinalnom traktu. Time on smanjuje ne samo lokalni aciditet kod ljudi ⁽²³⁾, već i aciditet krvi. Odnosno, pomera pH organizma prema alkalnoj sredini, ali tako da ga ne može učiniti „isuviše alkalnim“ ⁽²⁴⁾. Klinoptilolit time

smanjuje prethodno visoku kiselost u okolini kancerskih ćelija, povećava antoksidativnu sposobnost organizma i smanjuje nivo slobodnih radikala⁽¹⁰⁾. Na taj način, u normalnom pH krvi i okoline, kancerske ćelije više ne mogu da se reprodukuju, već i one podležu apoptozi, odnosno programiranom izumiranju^(12, 25).

Silicijumski deo molekule je električki neutralan. Međutim, aluminijumski blok nosi negativni naboj, pa snažno vezuje jone sa pozitivnim nabojem, u koje spada i jon vodonika⁽¹⁰⁾. Zato ga klinoptilolit jednostavno "usisava" u svoju kristalnu strukturu i time inaktivira. Pored toga, pošto ne prelazi u sistemsku cirkulaciju⁽²⁶⁾, klinoptilolit deluje lokalno preko signala koji nastaju stimulacijom epitelnih ćelija intestinalnog trakta. Na taj način u organizmu dolazi do inhibicije protein kinaze B (koja deluje stimulatивно na onkogene), što za uzvrat dovodi do indukcije p21, p27 i p53 tumor supresor proteina, odnosno antionkogena. Drugim rečima, klinoptilolit deluje i imunostimulatивно^(21, 27).

Klinoptilolit u organizmu ljudi deluje snažno antioksidativno. Primenjen kod zdravih osoba tokom 4 nedelje, klinoptilolit je povećao TAS (totalni antioksidativni status) za 26.2% u odnosu na kontrolne vrednosti pre tretmana. Povećanje vrednosti TAS-a ustanovljeno je i kod bolesnika sa malignim oboljenjima⁽²⁸⁾. U tom pogledu, za 8-12 puta je jači od poznatih antioksidanata kao što su vitamini A, C i E, flavonoidi i melatonin, pa ga stoga Lelas⁽⁹⁾ svrstava među najjače antioksidanse u svetu koji se primenjuju peroralnim putem.

Ako sve to zajedno i ne dovodi do izlečenja, a do njega je u nekoliko slučajeva i došlo i to kod teških inoperabilnih metastaza karcinoma jetre i pluća posle primene klinoptilolita^(9, 27), onda u svakom slučaju dovodi do značajnog podizanja odbrambenih sposobnosti organizma i do poboljšanja kvaliteta života kod bolesnika sa malignim oboljenjima^(9, 12, 25, 29).

Kada je u pitanju mehanizam antikancerskog dejstva klinoptilolita, onda tu ima i jedna nedoumica. Naime, jedna od brojnih razlika zdrave i maligne ćelije je i u tome što zdrava ćelija sadrži enzim katalazu koja razlaže snažni prooksidans vodonik peroksid (H_2O_2) na vodu i kiseonik, a te molekule onda odmah redistribuira u okolinu, pa stoga H_2O_2 za zdravu ćeliju nije ni toksičan. Nasuprot tome, maligna ćelija ne sadrži taj enzim, pa je zato H_2O_2 svojom dodatnom molekulom kiseonika i ubija. Drugim rečima, to znači da su slobodni radikali veoma značajni za antikancersko dejstvo citostatika, a njih upravo klinoptilolit neutrališe. No zadržimo se još malo na mehanizmu dejstva citostatika. Tu postoji jedna velika grupa poznata pod nazivom alkilirajući agensi. U nju spadaju cisplatin, ciklofosamid, dakarbazin, heksametilmelamin, hlorambucil, ifosfamid, melfalan, mehloretamin, nitrozoureje, oksaliplatin, prokarbazin, temozolamid i tiotepa⁽³⁰⁾. Oni upravo deluju tako da supstituišu alkilne grupe zamenom za proton u organizmu, npr. kod nukleinskih kiselina (DNK i RNK), proteina, aminokiselina i nukleotida. Zato njihovo antineoplastično dejstvo u velikoj meri i zavisi od slobodnih radikala. Jedno od rešenja kod kombinovane primene navedenih citostatika i klinoptilolita, neki autori vide u tome da se klinoptilolit obustavi na dva dana pre i na dva dana posle njihove primene.

Šta su mogući odgovori na ovu nedoumicu. Ima ih dva. Jedan od njih je da klinoptilolit kod bolesnika sa malignim oboljenjima efikasno deluje menjanjem pH organizma u

okolini kancerskih ćelija, čime se sprečava njihova dalja deoba sa posledičnim izumiranjem⁽¹²⁾, dok svojim imunostimulativnim dejstvom aktivira ekspresiju antionkogena⁽²¹⁾ i povećava nivo prirodnih ćelija-ubica (natural killer cells) i citotoksičnih limfocita⁽²⁵⁾. Na taj način ta dva povoljna dejstva klinoptilolita mogu da ponište njegova moguća negativna dejstva na neutralizaciju slobodnih radikala.

Kod sportista izloženih velikom fizičkom opterećenju, klinoptilolit deluje tako da neutralisanjem mlečne kiseline smanjuje bol u mišićima, čemu doprinosi i smanjenje nivoa slobodnih radikala i regulacija pH krvi, pomerajući ga prema optimalnom nivou od 7.35-7.45, a kod radnika profesionalno izloženih teškim metalima njihovim kaptiranjem, odnosno „uklještavanjem“ i izbacivanjem iz organizma.

Kod dijarealnog sindroma, klinoptilolit deluje tako da adsorbuje i time inaktivira žučne kiseline, jednog od najvažnijih uzročnika akutne dijareje, adsorbiruje alfatoksin B₁, mikotoksine prisutne u hrani koji dovode do teških intoksikacija ljudi praćenih akutnom dijarejom, a selektivno adsorbuje i glukozu u g-i traktu koja deluje kao nadražujući faktor na njegovu sluznicu⁽³¹⁾. Pored toga, na modelu stres ulkusa kod pacova, klinoptilolit deluje direktno protektivno. U tom pogledu bio je jednako efikasan kao i ranitidin⁽³²⁾, jedan od najviše upotrebljivanih antagonista H₂ receptora u humanoj praksi u terapiji hiperaciditeta i gastro-duodenalnog ulkusa.

Kao hemostatik, klinoptilolit deluje tako da kontaktnom aktivacijom kaskade dovodi do ubrzane koagulacije krvi i utopljanja povređenog tkiva. Klinoptilolit može da veže za sebe veliku količinu vode (i do 20%), čime dehidrira krv posle iskrvarenja i koncentriše metabolite plazme. Pri tome, polarna mreža alumosilikata klinoptilolita predstavlja idealnu površinu za aktivaciju unutrašnje kaskade koagulacije krvi, uključujući Faktore XII i XI, u zajednici sa prekalkreinom, kininogenom i jonima Ca₂⁺. Istovremeno, dodatkom molekuli klinoptilolita jona srebra u *ppb* (partes per billion) koncentraciji, ostvaruje se snažno antibakterijsko dejstvo i time sprečava infekcija rane⁽³³⁾.

4. Terapijske indikacije

Indikacije za primenu klinoptilolita veoma široko variraju, što će se u kasnijem tekstu videti na primerima oboljenja kod kojih je preparat primenjivan. Zato bi one u ovom delu bile prikazane prema izvorima koji ih navode u svojim preporukama u vidu informacija za pacijente, a to su:

Megamin med⁽²²⁾: (preparat je obogaćen mineralno-vitaminskim kompleksom, ali u osnovi dejstva je klinoptilolit). Preporučene indikacije: *gastrointestinalne bolesti*: ulcerozni kolitis, unutrašnji hemoroidi, prestanak bola i regulacija stolice i crevne peristaltike; *bolesti jetre*: pomaže poboljšanju opšteg stanja, reguliše enzimski sistem jetre, hepatitis, mononukleoza; *bolesti hematopoetskog sistema*: normalizacija poremećenih vrednosti kod anemije i bolesti bele krvne loze; *bolesti CNS-a i neuromuskularni poremećaji*: smiruje tremor, reguliše tonus skeletnih mišića, omogućuje normalno kretanje, smanjuje spazam mišića i patološke reflekse; *virusna i bakterijska oboljenja*: ublažava virusne i bakterijske infekcije; *kardiovaskularne bolesti*: reguliše nivo holesterola i triglicerida, pridonosi regulaciji krvnog pritiska i ritma srca (tahikardija, ekstrasistole); *maligne bolesti*: smanjuje potrebu za korištenjem analgetika i narkotika, uklanja

ascites iz trbušne šupljine, normalizuje sedimentaciju krvi, povećava nivo gvožđa u krvi, ublažavaju se neželjena dejstva hemioterapije (povraćanje, mučnina, gubitak apetita, gubljenje na težini, opadanje kose); pomaže nestanku gljivica u ustima i jednjaku, kao posledice hemioterapije; *šećerna bolest*: pomaže u regulaciji nivoa šećera u krvi, kao i u sprečavanju komplikacija šećerne bolesti (pozitivno utiče na mikrocirkulaciju).

Megamin ⁽⁴⁾: klinoptilolit je indikovano za apsorpciju teških metala, amonijaka, radionuklida, mikotoksina i deaktivaciju slobodnih radikala u ćelijama organizma. Najmoćniji je prirodni antioksidans i detoksikans, apsorbens, stimulans imunog sistema, antiflogistik. Reguliše nivo šećera i masnoća u krvi, pH krvi, sprečava razvoj arterioskleroze, pomaže kod povišenog krvnog pritiska, kod problema sa prostatom, sprečava komplikacije dijabetesa, smanjuje bol, smanjuje ukočenost mišića, poboljšava pokretljivost zglobova, zaustavlja proliv, ublažava simptome hepatitisa i simptome nekih karcinoma, smanjuje nagomilavanje mlečne kiseline, snabdeva organizam neophodnim mikroelementima, čini kožu lepšom (nutrikozmetik), pomaže kod gljivičnih oboljenja kože.

Preporučuje se: celokupnoj populaciji za eliminaciju štetnih materija iz organizma koje potiču iz hrane prepune hemije, pušačima, konzumentima alkoholnih pića, osobama koje žive u zagađenoj sredini, kao i osobama koje su izložene štetnom zračenju spoljašnje sredine, za poboljšanje metabolizma i opšteg stanja organizma, kao prevencija za virusne i upalne infekcije, kod stanja iscrpljenosti, umora, malaksalosti, bezvoljnosti i stresa, i uz terapiju citostaticima.

Strong Zeolit ⁽³⁾: klinoptilolit detoksikuje (čisti organizam), oslobađa organizam od slobodnih radikala, teških metala, mikotoksina, pesticida, aditiva iz hrane, metabolita lekova; jača odbrambene sposobnosti organizma-povećava nivo antioksidanasa u organizmu; zaustavlja dijareje nastale kod trovanja hranom; značajno podiže odbrambene sposobnosti organizma i poboljšava kvalitet života kod bolesnika sa malignim oboljenjima i hroničnim virusnim i gljivičnim infekcijama; omogućuje lakše podnošenje štetnih efekata hemioterapije i zračenja; osetno unapređuje psihofizičke i zdravstvene sposobnosti sportista-zbog eliminacije nagomilane mlečne kiseline.

White ⁽¹⁰⁾: klinoptilolit zaustavlja dijareju kod trovanja hranom, vezuje mikotoksine stvarajući stabilne komplekse, povećava nivo antioksidanata u organizmu, vezuje slobodne radikale u organizmu, pomaže alkalizovanju pH, zaustavlja spoljna krvarenja, vezuje radioaktivna jedinjenja, smanjuje bol u mišićima izazvan mlečnom kiselinom, smanjuje gljivične infekcije stopala, smanjuje mamurluk, kod nekih karcinoma pasa smanjuje tumore, popravljajući opšte stanje, produžava život, smanjuje neželjena dejstva hemioterapije/zračenja, inaktivira efekte hepatitisa virusa, stabilizuje i reguliše imuni sistem, kod nekih humanih karcinoma (onih koji reaguju na interferone i interleukine, melanoma, renalnih ćelija, pluća, astrocitoma), kod bolesnika može doći do produženog preživljavanja, smanjenja tumora, pa čak i do potpune, dugotrajne remisije.

Mehanizam povoljnog dejstva klinoptilolita kod fizičkih napora, npr. kod intenzivnih treninga atletičara zasniva se na sposobnosti neutralizacije povećane količine mlečne kiseline u organizmu, a kod osoba profesionalno izloženih

teškim metalima na njihovoj kaptaciji i za 12 do 15 puta povećanoj eliminaciji iz organizma ⁽³⁴⁾.

Pored toga, klinoptilolit je 1995. godine na Kubi registrovan kao lek ⁽³⁴⁾, i to kod terapije dijarealnog sindroma ⁽³¹⁾ i hiperaciditeta i gastro-duodenalnog ulkusa ⁽²³⁾, dok ga je armija SAD u sklopu kompleta za individualnu prvu pomoć uvrstila u ratnu sanitetsku opremu vojnika. Indikacije su mu zaustavljanje krvarenja do pružanja kvalifikovane medicinske pomoći i sprečavanje bakterijskih infekcija rane jonima Ag inkorporiranim u klinoptilolit ⁽³³⁾.

U navedenim izvorima ima i ponavljanja, ali su oni značajni u celini, jer ukazuju na današnje preporuke pacijentima u raznim delovima sveta u korišćenju klinoptilolita.

5. Terapijske doze

Zavisno od stepena težine poremećaja: 1 do 2 kapsule (sa 500 mg preparata) tri puta dnevno ⁽⁴⁾, ili 2 do 4 kapsule (sa 440 mg preparata) tri puta dnevno, pola sata pre jela, sa 200 ml tečnosti ⁽³⁾. U zavisnosti od indikacije i težine oboljenja, Rudeš ⁽²⁹⁾ je kod malignoma propisivao prve sedmice 6 kapsula i 2 g praha, druge sedmice 10 kapsula i 3 g praha, a treće sedmice 14 kapsula i 4 g praha dnevno, vremenski duže od godinu dana. Još veće doze propisivao je Stiplošek ⁽³⁵⁾, i to kod bolesnika sa malignim oboljenjima 30 kapsula dnevno. Bolesnici sa malignim oboljenjima koje je lečila Lelas ⁽⁹⁾, uzimali su 16 kapsula (sa 500 mg preparata) i po 4 kavene kašike praha dnevno, tokom tri godine.

Prema podacima White-ove ⁽¹⁰⁾, kod bolesnika sa malignim oboljenjima doze klinoptilolita iznosile su 12-16 g, odnosno 24 do 32 kapsule dnevno, tokom pet do šest godina.

6. Farmakokinetika

Resorpcija. Ispitivanje resorpcije klinoptilolita vršeno je na pacovima ⁽²⁶⁾, koji su tokom 40 dana konzumirali hranu sa 50% klinoptilolita, što odgovara dozi od 12.1 g/pacov ⁽⁹⁾. Krv za određivanje klinoptilolita uzimana je iz repne vene i vene porte. Kao marker absorpcije klinoptilolita u sistemsku cirkulaciju služilo je određivanje silicijuma, kao njegove sastavne komponente. Ustanovljeno je da se nivo silicijuma u krvi pacova tretiranih klinoptilolitom nije razlikovao od njegovog nivoa u krvi kontrolnih (netretiranih) životinja. Zaključak autora stoga je da se klinoptilolit posle p.o. primene u pacova ne absorbuje u sistemsku cirkulaciju. Isto tako, pregledom histoloških preparata sluznice tankog i debelog creva pacova ustanovljeno je da klinoptilolit ne prodire ni u te ćelije.

I po mišljenju Pavelića ⁽³⁶⁾, koji spada među najpoznatije istraživače u domenu medicinske primene klinoptilolita u svetu, realno je pretpostaviti da posle peroralne primene klinoptilolit ne prelazi u sistemsku cirkulaciju, već da se jednostavno izluči fecesom. Na nedavno pitanje da li ima podataka da se klinoptilolit ipak resorbuje i da prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, što bi se moglo naslutiti iz nekih nalaza da on ispoljava efekte i na CNS, odgovor je usledio da to tek treba istražiti. Međutim, imajući u vidu napred navedenu veličinu mikročestica klinoptilolita, odgovor je da bi to izvesno i moglo biti ⁽²⁴⁾.

Ali, dok se ne dokaže suprotno, a kako za sada izgleda treba verovati nalazima na pacovima, jer su doze klinoptilolita bile veoma visoke, a vreme primene tokom 40 dana dovoljno da se dokaže da li klinoptilolit posle p.o. primene

prodire u sistemsku cirkulaciju ili ne. Odgovor je bio da ne. U prilog tome govore i nedavni zbirni podaci prema kojima je posle upotrebe tečnog preparata klinoptilolita, koji je sadržavao 95% čestica veličine do pet mikrona, u humanoj plazmi nađeno samo 1.03 pg/dL. To je ustvari praktički samo tek nešto malo više od ništa ⁽³⁴⁾.

Distribucija. Za sada u literature nema podataka o distribuciji klinoptilolita kod eksperimentalnih životinja i ljudi. Razlog tome je jednostavan: klinoptilolit posle p.o.primene ne prelazi u sistemsku cirkulaciju, pa prema tome nema ni njegove distribucije u organe i tkiva organizma.

Metabolizam. U dostupnoj literaturi nema podataka o metabolizmu klinoptilolita. Veštački i humani želudačni sok ne menjaju fizičko-hemijske karakteristike klinoptilolita ⁽²³⁾. Kod ispitivanja rastvorljivosti klinoptilolita u modelnom želudačnom soku, nije ustanovljen rastvoreni aluminijum u njemu, pa stoga nema ni straha od toksičnog dejstva aluminijuma iz preparata klinoptilolita za humanu upotrebu ⁽¹⁰⁾.

Izlučivanje. Osim napred navedenog stava Pavelića ⁽³⁶⁾ da se klinoptilolit skoro u potpunosti izlučuje fecesom, u literature nema drugih podataka o njegovom izlučivanju iz organizma.

7. Klinička efikasnost

Klinička efikasnost klinoptilolita ispitivana je kod niza oboljenja, kao što su maligna, diabetes melitus, neka neurodegenerativna oboljenja (npr. multipla skleroza, Morbus Parkinsoni, Alzheimer) i kod nekih drugih, npr. teških sistemskih oboljenja i diabetes melitusa ⁽³⁷⁾. Ali se njihov najveći broj odnosio na maligna oboljenja i hronični virusni hepatitis B ili C. Ta istraživanja obavljana su u Austriji, Belorusiji, Hrvatskoj, Nemačkoj, Sloveniji, Švajcarskoj i SAD ⁽⁹⁾, kao i u Srbiji ⁽²⁵⁾. Pored toga, klinoptilolit je klinički ispitan i kod gastrointestinalnih (g-i) poremećaja, kao što su dijarealni sindrom ⁽³¹⁾ i hiperaciditet sa posledičnom dispepsijom ili gastro-duodenalnim ulkusom ⁽²³⁾. Upravo, na osnovu tih ispitivanja, klinoptilolit je pod zaštićenim nazivima Enterex® , odnosno Neutacid® kod navedenih indikacija na Kubi registrovan kao lek.

Obzirom na ukupni broj bolesnika koji je jedan od najrelevantnijih pokazatelja efikasnosti svakog leka, pa i klinoptilolita, u okviru ovog rada bila bi prikazana efikasnost preparata kod bolesnika sa malignim oboljenjima i hroničnim virusnim hepatitisom B ili C, kao i kod bolesnika sa g-i poremećajima.

Efikasnost klinoptilolita kod bolesnika sa malignim oboljenjima i hroničnim virusnim hepatitisom B ili C i teškim sistemskim oboljenjima

Najveći broj bolesnika- 280, od čega je detaljnije opšte stanje praćeno kod 134 ^(9, 27) potiče iz Hrvatske. Bolesnici u terminalnoj fazi bolesti bili su podeljeni u četiri grupe: tumori mozga (n = 21), primarni karcinom pluća (n = 40), malignomi digestivnog trakta u terminalnoj fazi sa izrazitom kaheksijom (n = 53) i hronični virusni hepatitis B ili C (n = 20). Treba posebno istaći da je kaheksija kod bolesnika sa navedenim malignim oboljenjima bila veoma česta. To je posebno važno, jer kaheksija ima veliki uticaj na mortalitet i značajno utiče na kvalitet života bolesnika ⁽³⁸⁾, a često je izraženija nego što bi se to moglo pripisati veličini tumora ⁽³⁹⁾.

Zajedničko za bolesnike svake od tih grupa bilo je da su oni veoma dobro reagovali na terapiju klinoptilolitom, ali su pri tome postojale i neke grupne specifičnosti za svaku od njih. Tako npr., kod bolesnika sa malignomima mozga, 3-4 sedmice po primeni preparata, dolazilo je do progresivnog poboljšanja motorike prethodno nepokretnih bolesnika, a neki su posle dva meseca mogli da čitaju novine i da gledaju televiziju. Kod bolesnika sa karcinomom pluća, posle 3-4 nedelje dolazilo je do poboljšanja opšteg stanja, smanjenja bola, poboljšanja disanja i povećanja pokretljivosti. I kod bolesnika sa malignomima digestivnog trakta takođe je ustanovljena povećana pokretljivost, ali i poboljšanje apetita i dobitak na telesnoj težini. Specifično pak za bolesnike sa hroničnim virusnim hepatitisom B ili C posle dve sedmice tretmana, bilo je iščezavanje umora i flatulencije, dok je posle mesec dana dolazilo i do smanjenja prethodno veoma visoko povišenih nivoa transaminaza u serumu. U najvećem broju slučajeva dolazilo je i do negativizacije, odnosno do eradikacije virusne DNK ili RNK u krvi, a kod bolesnika sa dekompenzovanom cirozom, još i do povlačenja ascitesa. I to već sedam dana od početka terapije sa šest kapsula dnevno.

U tom pogledu, karakterističan je slučaj jednog bolesnika sa hroničnim virusnim hepatitisom B, koji je tokom 25 godina patio zbog lošeg kvaliteta života. Posle 12 dana intenzivnog lečenja klinoptilolit kapsulama, kvalitet njegovog života dramatično se poboljšao ⁽¹⁰⁾.

U drugoj seriji kliničkih ispitivanja klinoptilolit kapsula u Splitu ⁽³⁷⁾, više od 66 bolesnika sa malignim i drugim teškim oboljenjima bilo je podeljeno u tri grupe. U grupi jedan (n = 55) bili su bolesnici sa karcinomom dojke, karcinomom pluća i pleure, karcinomom prostate, primarnim karcinomom jetre, karcinomom ovarijuma, karcinomom mozga i drugim, manje brojno zastupljenim malignomima. U grupi dva, od osam bolesnika nalazili su se oni sa teškim sistemskim oboljenjima (lupus, kolagenoze, fibroza pluća), a u trećoj grupi (bez navođenja njihovog broja) bolesnici sa diabetes melitusom, neuropatijom, miozitisom i tri bolesnika sa hroničnim virusnim hepatitisom B ili C.

Terapijski efekat preparata ispoljio se već posle tri dana, i to u vidu poboljšanja opšteg stanja uz poboljšanje rada srca i povećanje kapaciteta pluća. Pored toga, kod njih su u tom roku bila izlečena i prateća gljivična oboljenja usne šupljine, larinksa i ezofagusa. Biohemijski parametri kod bolesnika prve grupe prethodno veoma poremećeni, normalizovani su. Kod bolesnika sa primarnim karcinomom jetre došlo je do izrazitog poboljšanja opšteg stanja, uz povlačenje ascitesa i povećanje telesne težine. Kod bolesnika sa hroničnim virusnim hepatitisom B ili C, došlo je do normalizacije prethodno izrazito povišenih vrednosti transaminaza, smanjenja laktacidoze i poboljšanja opšteg stanja.

U sledećem kliničkom ispitivanju, lekari poliklinike Svećnjak iz Zagreba ⁽⁹⁾ su 32 bolesnika sa raznim vrstama malignoma (metastatski melanom, tumori jetre, mikrocelularni karcinom bronha, karcinom prostate, tumor mokraćne bešike i hepatocelularni karcinom) podelili u dve jednake grupe. Oni su klinoptilolit kapsule (uz dodatak praha) uzimali tokom tri godine. Pri tome, 16 bolesnika odlučilo se za monoterapiju klinoptilolitom, a 16 su ga koristili kao adjuvantnu (prateću) terapiju standardnim hemoterapeutcima i zračenju. Obe grupe bolesnika uzimale su po 16 kapsula klinoptilolita i četiri kafene kašike praha dnevno.

U grupi sa monoterapijom klinoptilolitom, do potpune remisije došlo je kod 13 (81%) bolesnika, a kod tri (19%) do delimične remisije, uz stabilizaciju bolesti. Nasuprot tome, kod bolesnika sa kombinovanom terapijom, do potpune remisije došlo je kod 50%, a do delimične remisije takođe kod 50% bolesnika, kod kojih je došlo do stabilizacije tumora i uspostavljanja kontrole nad tokom bolesti.

Klinoptilolit kapsule su tokom 1998. godine primenjene kod 58 bolesnika, podeljenih u tri grupe (33): ⁽¹⁾ bolesnici sa operabilnim malignomima (n = 40), one sa inoperabilnim stadijem oboljenja (n = 12), i (3) bolesnike sa simptomatskim oboljenjima (n = 6). Doze preparata u teškim slučajevima kretale su se i do 30 kapsula dnevno. U međuvremenu je pod primenom klinoptilolita umrlo 20 bolesnika, dok je terapiju nastavilo 35 bolesnika.

Karakteristično za umrle osobe bilo je to što su oni uz primenu klinoptilolita na iznenađenje svojih lekara opšte prakse, čiji su prethodno bili pacijenti, a koji su samo pratili njihovu terapiju, živeli duže nego što su to oni (lekari) očekivali na osnovu poznavanja njihovog stanja pre tretmana.

Klinoptilolit je kod bolesnika sa malignim oboljenjima primenjivan i u SAD ⁽³⁶⁾. Lečeno je više bolesnika, a ovde se navode dva karakteristična slučaja. Tako je npr., kod jednog bolesnika dobi 53 godine pre 1.5 godinu prilikom operacije kamena u bubregu ustanovljen karcinom bubrega, kao i njegove metastaze u jetri. Karcinom je bio inoperabilan, a lekari koji su vodili bolesnika su smatrali da zbog poodmaklog stadijuma bolesti ne treba primenjivati ni hemioterapiju. Opšte stanje bolesnika naglo se pogoršavalo. Izgubio je 15 kg na težini i mogao je bez odmaranja da hoda samo nekoliko koraka. Odmah je započeto sa primenom klinoptilolita (osam kapsula dnevno). Posle nedelju dana, vratila se normalna, prvobitno žuta boja kože, bolesnik je nadoknadio prethodno izgublenu telesnu težinu, a bez odmora i osećaja umora, mogao je da hoda i 1.5 km.

Još impresivniji je slučaj muškarca dobi 68 godina, kod kojeg su godinu dana posle operacije karcinoma kolona, kompjuterizovanom tomografijom (CT) utvrđene metastaze na jetri i plućima.

U februaru 1998. ustanovljene su inoperabilne metastaze na desnom plućnom krilu (19x13 cm) i na jetri (promera 6 cm). Sa uzimanjem klinoptilolita (jedna kapsula na svakih pola sata tokom dana) započeo je maja 1998. Oktobra iste godine, odnosno posle devetomesečne terapije, ultrazvučnim ispitivanjem ustanovljeno je da su metastaze u jetri potpuno iščezle, što je rentgenskim snimkom potvrđeno i za metastazu na plućima. U međuvremenu, bolesnik je prestao i sa večernjom upotrebom morfina ili drugih opijata koje je prethodno upotrebljavao ⁽³⁶⁾.

Posebna pažnja u toku ovih kliničkih ispitivanja bila je posvećena kvalitetu života bolesnika. Poboljšanje tog kvaliteta ispoljavalo se u vidu boljeg emocionalnog stanja, veće pokretljivosti, smanjenja ili prestanka bola, obavljanju svakodnevnih aktivnosti, boljem apetitu, povećanju telesne težine i regulaciji stolice. Kod bolesnika koji su bili na hemioterapiji, učestalost mučnine i povraćanja bila je reda, bolje su se pridržavali terapije, a oporavak posle zračenja bio je brži.

Posmatranjem grupe od 120 bolesnika sa malignim oboljenjima ili hroničnim virusnim hepatitisom B ili C tokom 14 meseci i kontinuirane upotrebe klinoptilolita, ustanovljeno je sledeće:

- Roborantno dejstvo utvrđeno je već posle 3-5 dana tretmana, pri čemu je pozitivan odgovor dobijen kod najmanje 70% bolesnika

- Podnošenje standardne terapije bilo je bolje, uz poboljšanje opšteg stanja

- Kod virusnih oboljenja hroničnog hepatitisa B ustanovljeno je smanjenje virusnog titra u krvi bolesnika, a kod onih sa hroničnim virusnim hepatitisom C, regeneracija jetre i negativizacija, odnosno eradikacija virusa iz organizma ⁽⁹⁾.

Veoma su interesantni i rezultati kliničkih ispitivanja Rudeša ⁽²⁹⁾ u Austriji, datih u obliku prikaza slučajeva (Case Report Study). On je u periodu od 1999-2001 godine klinoptilolit kapsulama lečio 16 bolesnika sa malignim oboljenjima. Uglavnom se radilo o karcinomima glave i vrata, primarne ili recidivne geneze. Kod recidivne geneze u tri slučaja bolesnici su imali izražene egzulcerativne, kraterformne metastaze u limfnim čvorovima vrata. Prapatna pojava osim jakih bolova, smrada (radi nekroze) bilo je i povremeno jače krvarenje. To se nije maglo zaustaviti hirurškim putem, jer bi obiman zahvat na kahetičnim organizmima bio fatalan, a primenjeni kompresivni zavoji sa konvencionalnim sredstvima bili su bez rezultata. Krvarenje je u pravilu prestajalo jedan sat po primeni klinoptilolita praha, koji je jednostavno nanošen na sterilnu gazu, a zatim na krvareću rascvetalu i nekrotizovanu metastazu. Krvarenje se sledećih dana više nije javljalo, posebno ako se kod hospitalizovanih bolesnika previjanje vršilo dva puta dnevno. U roku od 7-10 dana metastaze su se u pravilu smanjivale na polovinu, a biološki mlađe manje metastaze su i nestajale.

U pravilu svi bolesnici od malignoma – karcinoma usne šupljine, tonzila, jezika, donje i gornje vilice, hipofarinksa, larinksa i metastaza na vratu kod nepoznatih primarnih izvora – dobijali su na telesnoj težini od 1-3 kg u periodu od 2. do 6. meseci tretmana, i to nezavisno od hemioterapije koja je kod nekih bolesnika istovremeno primenjivana.

Posebnu pažnju zaslužuje slučaj bolesnika L.F., rođenog 1929. godine, sa klinički, histološki i tumor markerima verifikovanim uznapređovalim (G2) karcinomom larinksa promera 3x2 cm, koji je ispunjavao više od polovine lumen larinksa. Pored toga, bili su povećani i brojni limfni čvorovi trigonum caroticum-a i uzduž krvno-nervnog spleta vrata levo. Planiranu laringektomiju i predloženu postoperativnu hemioterapiju (cisplatin + 5 FU) bolesnik je odbio. Umesto toga, on je počeo sa uzimanjem klinoptilolita (6 kapsula i dva g praha dnevno prve sedmice, 10 kapsula i 3 g praha druge, i 14 kapsula i 4 g praha treće sedmice i na dalje), uz jednomesečnu kontrolu. Tumor je pri svakoj kontroli bio sve manji, a posle osam meseci bio je jedva primetljiv i iznosio je oko 4x4 mm. Fonatorna funkcija je od teške promuklosti pri prvom pregledu postala skoro potpuno normalna. Istovremeno, došlo je i do normalizacije nivoa svih prethodno povećanih tumor markera. Bolesnik se subjektivno i objektivno osećao jako dobro i stalno je pod tretmanom klinoptilolitom.

Potpuna remisija, odnosno ovakva regresija prethodno uznapređovalog karcinoma larinksa i njegova kontrola, ukazuju na visoku efikasnost klinoptilolita kod navedenog veoma teškog malignog oboljenja. Klinoptilolit je posebno dobar efekat ispoljavao kod starijih osoba i kada je sa tretmanom započinjano što ranije. U tom pogledu naročito je pomagao bolesnicima sa malignim oboljenjima koji su istovremeno primali hemioterapiju i zračenje.

Kada je u pitanju obilno krvarenje usled ratnih povreda, izvanrednu hemostatsku sposobnost klinoptilolita koristi i armija SAD. I to tako što je u ratnu sanitetsku opremu svakog vojnika kao lično sredstvo male težine i velike površine uvela klinoptilolit. Sredstvo se primenjuje direktno na ranu, zaustavlja krvarenje i time sprečava smrtni ishod usled gubitka krvi do momenta ukazivanja lekarske pomoći. Ovo je tim značajnije ako se ima u vidu da je više od 50% gubitaka u vidu ranjavanja ili smrtnog ishoda na bojištu posledica nekontrolisanog krvarenja. Klinoptilolitu su u tom impregniranom sredstvu dodati još i joni srebra u ppb koncentracijama koji deluju snažno antibakterijski, sprečavajući stalno prisutnu opasnost od infekcije rane (33).

Sumirajući stavove Ivkovića i saradnika iz Nemačke u abstraktu jednog saopštenja, White (10) ističe i njegov najznačajniji deo koji glasi: „Klinička iskustva pokazuju da TMAZ (čija je aktivna komponenta klinoptilolit) može da bude posebno aktuelan kod tumora za koje se zna da reaguju na imunoterapiju sa interferonima i interleukinima, kao što su melanom, karcinom bubrega, karcinom pluća i astrocitom stepena II i III. Značajno poboljšanje Karnofsky indeksa ustanovljeno je kod 40 bolesnika sa karcinomom pluća i kod 21-dnog bolesnika sa glioblastomom, i to posle četiri sedmice lečenja sa 12-16 g TMAZ-a dnevno. Neki bolesnici sa melanomom stadija III ili IV ili sa karcinomom pluća preživeli su bez pogoršanja bolesti pet, odnosno šest godina, kada je tretman TMAZ-om bio dugotrajan i u velikom dozama“.

U celini gledano, rezultati navedenih kliničkih ispitivanja efikasnosti klinoptilolita kod bolesnika sa malignim oboljenjima veoma su pozitivni. Međutim, iz njih je moglo da se izvuče i mnogo više, da su ona vršena ne na tolikom, već na mnogo manjem broju malignih oboljenja, ali sa mnogo većim brojem bolesnika po jednom malignomu, kao i da su ta ispitivanja bila kontrolisana, odnosno uporedna. Ovako su bolesnici „rasuti“ na veliki broj malignih oboljenja, što je i smanjilo njihovu kritičnu masu za potpuniju procenu efikasnosti klinoptilolita. Međutim, obzirom da se radi o kategorijama najtežih bolesnika i tako dobijeni rezultati su u svakom slučaju impresivni.

Paralelno sa kliničkim ispitivanjem efikasnosti klinoptilolita kod bolesnika sa malignim oboljenjima na klinikama u Villach-u (Filahu) u Austriji, ispitan je i uticaj klinoptilolita na totalni antioksidativni status (TAS) (9). U tom sklopu, zdrave, odrasle osobe (n = 30), oba pola su tokom četiri nedelje uzimale po 12 kapsula sa 400 mg klinoptilolita dnevno. Nivo TAS-a određivan je pre i dve i četiri nedelje po uzimanju kapsula. Rezultati su prikazani na Tabeli 2.

Rezultati Tabele 2 pokazuju da je TAS bio povećan posle dve i posle četiri sedmice od uzimanja klinoptilolita. Međutim, statistički značajna razlika u odnosu na pretretman postignuta je posle četiri (p < 0.05), ali ne i posle dve sedmice (n.s.). To povećanje nivoa posle četiri sedmice u odnosu na kontrolu iznosilo je 26.2%. Takođe, statistički značajna razlika koja nije postignuta posle dve nedelje u odnosu na kontrolu, javila se u toku sledeće dve nedelje, kada je ta razlika između druge i četvrte sedmice postala statistički značajna (p < 0.05). To drugim rečima znači da je dejstvo klinoptilolita na TAS vremenski zavisno, i da se sa produženjem upotrebe preparata to dejstvo pojačava. Statistički značajno povećanje nivoa TAS-a posle primene

klinoptilolita tim je značajnije, ako se ima u vidu mišljenje autora da je ono za 8-12 puta veće od onog koje se dobija kod primene nekih drugih snažnih antioksidanasa, kao što su npr. vitamini A, C (3%) i E (2%), flavonoidi i neka druga jedinjenja (9).

Klinoptilolit je ispitivan u odnosu na TAS i kod bolesnika sa diabetesom (9). Primenjen u dozi od osam kapsula dnevno tokom mesec dana, vrednosti TAS su sa 1.28 mol/L pre tretmana, bile povećane na 1.47 mol/L posle tretmana. Istovremeno, pri tome je ustanovljeno i da su na tretman bolje reagovali bolesnici sa insulin nezavisnim, od onih sa insulin zavisnim diabetesom.

U tom kontekstu su i rezultati Ivkovića i Žabčića (28), koji su ispitali uticaj klinoptilolita na TAS krvi i kod odraslih bolesnika oba pola sa malignim oboljenjima (n = 18) u poređenju sa zdravim, odraslim osobama oba pola (n = 22). Ustanovljeno je da je klinoptilolit doveo do značajnog povećanja nivoa TAS-a kod svih ispitanika. Istovremeno, praćenjem kliničkog toka bolesti, uočeno je da klinoptilolit, primenjen kao adjuvans ili roborans, poboljšava opšte stanje bolesnika, dovodeći do njihovog lakšeg i bržeg oporavka.

Klinička ispitivanja efikasnosti nekih dijetetskih suplemenata u simptomatskoj terapiji bolesnika sa malignim oboljenjima u terminalnoj fazi, bez pratećeg onkološkog tretmana, obavljena su i u Specijalnoj bolnici za internu medicinu Nova Vita u Beogradu (25).

U ispitivanje je uključeno 138 bolesnika oba pola, dobi od ispod 30 pa do preko 70 godina sa terminalnom fazom karcinoma kolona (13%), dojke (15%), pluća (27%) i drugih organa (55%). Od preparata, peroralno su tokom 40-60 dana uzimani Immunarc forte (sa germanijumom kao jednim od sastavnih komponenti), Amason Megamin i Cuba Galen. Parametri posmatranja bili su kvalitet života, biohemijski testovi, regresija tumora i neželjena dejstva.

Tabela 2. Srednje vrednosti i statistička značajnost totalnog antioksidativnog statusa (TAS) u zdravih osoba (n = 30) posle uzimanja kapsula klinoptilolita

Vreme posmatranja	Vrednosti TAS ± SD (mmol/L)	Poboljšanje (%)	P
Pre tretmana	1.32 ± 0.14	-	-
Posle dve nedelje	1.39 ± 0.15	6.3 ± 12.6	n.s.
Posle 4 nedelje	1.67 ± 0.28	26.2 ± 17.6	< 0.05
Dve : četiri nedelje	1.39 ± 0.15 :	1.67 ± 0.28	19.9 < 0.05

Ustanovljeno je da je do poboljšanja kvaliteta života za 1-2 stepena standardne međunarodne skale za tu vrstu posmatranja došlo kod 95% bolesnika. To se ispoljavalo u vidu poboljšanja apetita, smanjenja nesаницe, poboljšanja psihičkog stanja, smanjenja kašlja i smanjenja osećaja gušenja. Do poboljšanja biohemijskih parametara došlo je kod 36% bolesnika, do poboljšanja funkcije jetre kod 30%, i do regresije tumora (najčešće jetre) kod 13% bolesnika. Ovo su veoma interesantni rezultati, koji zaslužuju punu pažnju.

Klinička efikasnost klinoptilolita u obliku tečnog preparata u SAD ispitana je i kod atletičara, kao i kod radnika koji su radili u rudniku uglja. U prvom slučaju, jedna grupa atletičara (n = 527) je za vreme napornih treninga redovno upotrebljavala standardne doze klinoptilolita, dok druga grupa nije. Ustanovljeno je da je kod 80% ispitanika iz grupe sa klinoptilolitom dolazilo do manje pojave bola u toku treninga, kao i do sposobnosti da se duže trenira, uz daleko brži oporavak posle treninga. U slučaju radnika u

rudniku uglja (n = 40) koji su bili izloženi teškim metalima, uzimanjem klinoptilolita tokom 84 dana došlo je do povećanog izlučivanja teških metala iz organizma za 12 do 15 puta, uz istovremeno poboljšanje opšteg stanja⁽³⁴⁾.

Klinička ispitivanja efikasnosti klinoptilolita na gastrointestinalni (g-i) trakt kod bolesnika sa dijarealnim sindromom i hiperaciditetom

Dijarealni sindrom. Imajući u vidu prethodne pozitivne rezultate drugih autora u suzbijanju dijarealnog sindroma kod domaćih životinja primenom preparata koji su sadržavali klinoptilolit, Rodriguez-Fuentes-ova i sar⁽³¹⁾ ispitali su njegovu efikasnost kod tog sindroma i na ljudima. Ispitivanja su izvršena u skladu sa propisima kubanske Agencije za kontrolu kvaliteta lekova. Ti rezultati, uz ostala predklinička i laboratorijska ispitivanja poslužili su kao deo dokumentacije za registraciju klinoptilolit tableta od 900 mg, kao leka na Kubi za navedenu indikaciju, pod zaštićenim nazivom Enterex®.

Ispitivanja su izvršena na četiri grupe bolesnika sa: (1) akutnom dijarejom nepoznate etiologije, (2) akutnom dijarejom izazvane poznatim uzročnicima, (3) neuropatskom dijarejom kod bolesnika sa diabetes melitusom, i (4) sa akutnom dijarejom uzrokovanom alimentarnom intoksikacijom.

1. *Efikasnost Enterex® tableta kod bolesnika sa akutnom dijarejom nepoznate etiologije.* Lek je odraslim bolesnicima oba pola (n = 30) davan u dozi od dve tablete na svaka četiri sata. U roku kraćem od 12 sati, dijareja je prestala kod 56.3% muškaraca i kod 100% žena, dok je preostalih 43.7% muškaraca izlečeno u roku od 12-24 sata. Prema tome, efikasnost Enterex® tableta kod bolesnika sa akutnom dijarejom neidentifikovane etiologije bila je potpuna, odnosno 100%-tna.

2. *Efikasnost Enterex® tableta kod bolesnika sa dijarejom poznate etiologije.* U ovom kliničkom ispitivanju uzročnici oboljenja kod bolesnika (n = 73) bili su Shigella, Entamoeba histolytica i Giardia lamblia. Ustanovljeno je da je za manje od 24 sata do izlečenja došlo kod 98.6% bolesnika, dok je jedan bolesnik (1.4%) izlečen u roku od 24 sata. A ukupno uzeto, lek je i ovde, kao i kod prethodne kategorije bolesnika, bio potpuno, odnosno takođe 100%-tno efikasan.

3. *Efikasnost Enterex® tableta kod bolesnika sa neuropatskom dijarejom uzrokovanom diabetes melitusom.* Ispitivanje je bilo uporedno (klinoptilolit n = 36) sa difenoksilatom ili atropinom (n = 12). U prva 24 sata klinoptilolit (tokom 10 sati na svaki sat uzastopno po jedna tableta, ukupno = 9 g) bio je efikasan kod 32 (88.8%) bolesnika i bez neželjenih dejstava, a difenoksilat ili atropin kod devet (75%) bolesnika, uz pojavu neželjenih dejstava. Prema navodima autora, u nastavku ovih kliničkih ispitivanja, Enterex® tabletama izlečeno je više od 200 bolesnika sa ovom vrstom neuropatske dijareje.

4. *Efikasnost Enterex® tableta kod bolesnika sa dijarejom kao posledice alimentarne intoksikacije.* U ispitivanje je uključeno 434 bolesnika. U vremenu kraćem od 24 sata izlečeno je 328 (75.6%), a u roku od 24-36 sati ostalih 106, što je činilo 100% izlečenih.

Ukupno uzeto, rezultati izlečenja bolesnika sa dijarealnim sindromom razne etiologije primenom Enterex® tableta od 100% zaista su impresivni.

U prilog ovome treba dodati i najnoviji podatak da iako ne deluje baktericidno, klinoptilolit pomaže da lokalna sredina bude nepodesna za boravak i razmnožavanje bakterija, pomažući i čišćenju okoline (. . . "help to clean environment")⁽²⁴⁾. To svakako može da bude značajno i za terapijsku efikasnost preparata kod dijarealnog sindroma infektivne etiologije.

Antacidno dejstvo tableta Neutacid® (klinoptilolit) tableta. Na osnovu rezultata tri klinička, kao i niza predkliničkih ispitivanja, na Kubi je registrovan lek pod zaštićenim nazivom Neutacid® sa aktivnom komponentom klinoptilolitom⁽²³⁾. Terapijske indikacije su mu hiperaciditet izazvan gastričnom dispepsijom i gastro-duodenalni ulkus kao posledica hiperaciditeta. Ispitivanja su se u prvoj fazi odnosila na interakciju između veštačkog i humanog želudačnog soka i klinoptilolita. Pri tome je ustanovljeno da ti sokovi ne utiču na hemijski sastav ni na strukturu klinoptilolita, a da on pak sa svoje strane inaktivira višak HCl *in vitro*, kao i da sačuvljava strukturu stabilnost pepsina. U sledećoj fazi vršena su predklinička ispitivanja na pacovima, pri čemu je ustanovljena neutralizaciona sposobnost klinoptilolita i u odnosu na HCl *in vivo*.

Posle toga, sprovedena su tri kliničke studije, u kojima su Neutacid® tablete za žvakanje ispitane kod bolesnika sa hiperaciditetom. Rezultati su bili veoma povoljni. Neutacid® tablete bile su ne samo veoma efikasne, već i dobro podnošljive. Nije bilo žalbi bolesnika na opstipaciju ili na naknadno potenciranje (rebound) oslobađanje želudačne kiseline, jer je struktura pepsina bila u potpunosti očuvana.

Upravo i ovde se treba ponovo pozvati na najnovije podatke Anonimus-a⁽²⁴⁾, u kojima se u odnosu na hiperaciditet navodi . . . "da će sposobnost klinoptilolita da se reverzibilno vezuje za jone vodonika doprineti smanjenju aciditeta u digestivnom traktu. . . a da pri tome nikada ne može tu sredinu da učini previše alkalnom". Ustvari, mehanizam dejstva klinoptilolita najslikovitije je nedavno dat u opisu samog preparata⁽⁴⁰⁾. Naime, tu se klinoptilolit prikazuje kao kuća koju čine vrata, prozori, zidovi i krov, koji su nepokretni, dok se u njoj nalaze nameštaj, voda, molekuli i joni, koji mogu da izađu iz kuće i da u nju ponovo uđu. U ovom slučaju, joni vodonika jednostavno "ušetaju" u kanale klinoptilolita, tu budu vezani, a zatim iz organizma izbačeni putem stolice, kako se klinoptilolit inače i izlučuje.

8. Neželjena dejstva

Osnovno svojstvo klinoptilolita je da je izvanredno podnošljiv⁽³⁴⁾.

U najvećem broju radova^(9, 31, 35, 39), navodi se da su klinoptilolit kapsule bile izvanredno podnošljive i kod dugotrajne primene i kod primene velikih doza preparata. Odnosno, da ni kod jednog bolesnika nisu zapažena njegova neželjena dejstva.

Međutim, u jednom od tih radova⁽³⁷⁾, neželjena dejstva klinoptilolit kapsula su se u pojedinačnim slučajevima ispoljavala u vidu znojenja, povećanja telesne temperature, pojačanog mokrenja i glavobolje, a kod nekih bolesnika sa karcinomom jetre i u vidu dijareje. Naravno da navedena neželjena dejstva klinoptilolit kapsula svakako treba uvažiti. No, pri tome treba imati u vidu i činjenicu da je kod ovako teških bolesnika sa terminalnom fazom malignih oboljenja kod kojih je preparat i ispitan, do neželjenih dejstava

moglo da dođe i usled teškog stanja bolesnika zbog osnovne bolesti. U svakom slučaju, opisana neželjena dejstva treba imati u vidu kod primene klinoptilolit kapsula, a njihova još šira primena u narednom periodu daće i više podataka u ovom pogledu.

9. Kontraindikacije

Trudnoća, dojenje, deca dobi do tri godine, bolesnici na hemodijalizi i osobe sa transplantiranim organima ^(3,4).

10. Interakcije i inkompatibilnost sa drugim lekovima

Može umanjiti dejstvo drugih, istovremeno p.o. uzimanih lekova, pa se upotreba klinoptilolita preporučuje ujutro, pre njihovog uzimanja ⁽³⁾.

Abstract

Natural Zeolites are crystalline aluminosilicates of volcanic rocks origin with unique adsorption, cation-exchange, and catalytic properties. Clinoptilolite, the type of Zeolite, is dietary supplement approved for the use in Serbia, European Union, USA and in the most other world-wide countries. It is 100% natural, non-toxic and inert when ingested. In humans, removes heavy metals and mycotoxins from the body and stops diarrhea from food poisoning. Binds with free radicals and raises antioxidant level in healthy individuals, in patients with malignant diseases and in patients with diabetes mellitus. Buffers pH of blood to physiological alkalinity and stops external bleeding. Reduces muscle pain from lactic acid increased by strenuous physical activity. Reduces fungal foot infections and side effects of chemotherapy/radiotherapy. Inactivates the effects of Hepatitis B and C viruses. Stabilizes and regulates immune system. Reduces hangovers. In some human cancers patients greatly improves the quality of life and may experience prolongation of survival, decrease in tumors, or even complete, long-term remission. It is approved as an antidiarrheal and as an antacid (anti peptic ulcer) medicine in Cuba. In the USA army, soldiers are currently outfitted with clinoptilolite as hemostatic agent to prevent loss of life from traumatic hemorrhage with antibacterial effect provided by incorporated silver ions, preventing thus wound infections.

LITERATURA

1. Wikipedia. Zeolite (2009)
<http://en.wikipedia.org/wiki/zeolite>
2. Miletić I, Šobajić S. Zeolit kapsule. U: Dijetetski suplementi na tržištu Srbije. BB-Soft, Beograd: 2010.
3. Strong Zeolit®. Uputstvo za upotrebu kapsula. Elephant Co., Beograd 2010.
4. Megamin® (2010). Proizvod TMA tehnologije. Katalog proizvoda Energetix d.o.o., Zemun 2010.
<http://www.energetix.rs/megamin.php>
5. Ivković S et al. Dietary Supplementation With the Tribomechanically Activated Zeolite Clinoptilolite in Immunodeficiency: Effects on the Immune System. *Adv Ther* 2004; 21: 135-147.
6. Pavelić K et al. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. *J Mol Med* 2001; 78: 708-720.
7. Bartha G. Zeolite clinoptilolite. *Micronized Zeolite (MZ) 2007*.
http://www.holicisticcancersolutions.com/zeolite_report.htm
8. Hegeduši V, et al. The application of TMAZ for the preparation of dietetic products. U: Megamin®, Dietetic product. Dokumentacija firme Elephant Co., Beograd 2000; 23-25.
9. Las. 3. Zeoliti: rezultati predkliničkih i kliničkih ispitivanja. Dokumentacija firme Elephant Co., Beograd 2008; 8-43.
10. White LC. Zeolite: Powerful New Supplement Rock. *New Horizons* 2006.
<http://www.mwt.net/čdrbrewer/zeolite.htm>
11. Mates MJ et al. Intracellular redox status and oxidative stress: implications for cell proliferation, apoptosis, and carcinogenesis. *Arch Toxicol* 2008; 82: 273-299.
12. Sass. MEGAMIN and mutating cells. U: Megamin® - 2000. Dokumentacija firme Elephant Co., Beograd: 1-6 i 22-23.
13. Megamin. Megamin® Dietetic product. Dokumentacija firme Elephant Co., Beograd 2000; str. 1-30.
14. Burz C et al. Apoptosis in cancer: Key molecular signaling pathways and therapy strategy. *Acta Oncologica* 2009; 48: 811-821.
15. Pavelić K. What doctor should know about MEGAMIN and TMAZ. U: Megamin®, Dietetic product. Dokumentacija firme Elephant Co., Beograd 2000; 19-20.
16. Đukić MM. Reaktivne hemijske materije. U monografiji: Oksidativni stress. Slobodni radikali, prooksidansi, antioksidansi. Mono i Manjana, Beograd 2008; 3-29.
17. Dejanović B. Oksidativni stres kod pacijenata otrovanih karbamazepinom, hlorpromazinom i diazepamom. Magistarski rad. Vojnomedicinska akademija, Beograd 2004: 1-100.
18. Das KD, Maulik N. Conversion of Death Signal into Survival Signal by Redox Signaling. *Biochemistry (Moscow)* 2004; 69: 10-17.
19. Žarković N et al. Anticancer and Antioxidant Effects of Micronized Zeolite. *Anticancer Research* 2003; 23: 1589-1596.
20. Pavelić K et al. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic ability. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 128: 37-44.
21. Čolić M, Pavelić K. Molecular mechanisms of anticancer activity of natural dietetic products. *J Mol Med* 2000; 78: 333-336.
22. Megamin med.
http://www.proteka.hr/biljni_proizvodi.asp?prodID=67 Proteka, Zagreb 2007.
23. Rodriguez-Fuentes G, et al. Antacid drug based on purified natural clinoptilolite. *Microporous and Mesoporous Materials* 2006; 94: 200-207.
24. Anonimus. Liquid cellular zeolite FAQ 2. Even More Questions You Might Be Concerned About. Kopija članka sa interneta 2010.
25. Ilić N et al (2007). The Effects of Preparations IMMUNARC FORTE, AMASON MEGAMIN and Cuba Galen on the Life Quality of the Oncology Patients in the Extensive Disease without the Oncology Therapy. Rad autora Specijalne bolnice za internu medicinu Nova Vita, Beograd 2007: 1-7. Dokumentacija autora.
26. Antić A. Da li tribomehanički aktivirani Zeolit (TMAZ) ulazi iz crijeva u cirkulaciju te kakvi su mu učinci u miševa s presađenim tumorima. Diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta, Zagreb 1999: 1-35.
27. Ivković S. Report about the experiences (results) of observation at the giving of TMAZ orally in the form of capsules. U: Megamin®, Dietetic product. Dokumentacija firme Elephant Co., Beograd 2000: 25-26.
28. Ivković S, Žabčić Z. The effect of tribomechanically activated zeolite (TMAZ) on total antioxidant status of healthy individuals and patients with malignant disease. *Free Radic Biol Med* 2002; 33 (Suppl 1); 454.
29. Rudeš D. Praćenje utjecaja megamina (TMAZ-a) u adjuvantnim terapijama kod malignih i drugih bolesti. *Case Report Studija*. Dokumentacija firme Elephant Co., Beograd 2001: 1-31.
30. Boehnke-Michaud L et al. Dietary supplements in patients with cancer: Risks and key concepts, part 1. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64: 369-381.
31. Rodriguez-Fuentes G, et al. Enterex: Anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite. *Zeolites* 1997; 19: 441-448.
32. VMA: Ispitivanje gastroprotektivnog dejstva PRIRODNOG ZEOLITA U PRAHU kod pacova. Izveštaj Odeljenja za eksperimentalnu toksikologiju i farmakologiju NCKT VMA.
Dokumentacija firme Elephant Co., Beograd 2007: 1-5.
33. Ostomel AT, et al. Host-guest composites for induced hemostasis and therapeutic healing in traumatic injuries. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 55-67.
34. Valdes D. Supporting Documentation Waiora USA, Inc. Zeolite Supplement. *Natural Cellular Defense®* 2008.
www.donnavaldes.com/index.php/download_file/-/14
35. Stiplošek M. When MEGAMIN should not be taken? U Megamin®, Dietetic product. Dokumentacija firme Elephant Co., Beograd 2000: 28-30.
36. Pavelić K. Case studies of cancer patients in United States using TMAZ capsules in their treatment regimen. U Projektu Laboratory Tests – Anticancer Research. Ruder Bošković Institute, Division of Molecular Medicine, Zagreb 1998: 11-12.
37. Tocilj J. Clinical observations at the taking of dietetic preparation MEGAMIN. U: Megamin®, Dietetic product. Dokumentacija firme Elephant Co., Beograd 2000: 20-22.
38. Laviano A et al. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome when all you can eat yourself. *Clin Practice Oncol* 2005; 2: 158-165.
39. Ruddon R. *Sequelae of Cancer and its Treatment*. U: *Cancer Biology*. Oxford University Press, New York, 4th ed 2007: 472-486.
40. Clinoptilolite. U: The mineral clinoptilolite 2009.
<http://www.galleries.com/minerals/SLIICATE/clinoptilolite.htm>

(U slučaju tri ili više autora, navedeno je ime samo prvog autora)