

LIPOVITAN DUO

v manažmente pacientov s chronickým pečevným ochorením a inými následkami závislosti od alkoholu

OLÚP, n. o. Predná Hora sa špecializuje na liečbu závislostí už viac ako štyridsať rokov. V našej praxi sa denne stretávame s pacientmi, ktorých stav si okrem terapie závislostí vyžaduje aj liečbu pridružených ochorení, ktoré sú rozvinuté najmä u pacientov so závislosťou od alkoholu. Liečba závislostí si vyžaduje komplexný prístup, ktorý okrem psychoterapie zabezpečí aj posilňovanie fyzickej kondície a terapiu sekundárnych následkov závislosti, ktorých prejavy (napr. bolesť) by mohli abstinujúceho pacienta ohroziť recidívou závislosti. Závažným následkom dlhodobého užívania alkoholu je poškodenie pečene rôzneho stupňa závažnosti od toxickej hepatitídy až po cirhózu pečene, alkoholová polyneuropatia DK a kognitívne poruchy. Liekom akoby „šitým“ na túto kombináciu somatických ochorení a psychických porúch je Lipovitan DUO, ktorého účinky sme skúmali u našich pacientov, závislých od alkoholu.

Vzhľadom na najčastejšie sa vyskytujúce sprievodné ochorenia, ako sú choroby pečene, poruchy metabolizmu lipoproteínov, alkoholická polyneuropatia a poruchy kongnitívnych funkcií sa nám javil Lipovitan DUO ako veľmi vhodný pre podpornú terapiu závislosti od alkoholu. Jeho zloženie je nasledovné : cholín 255 mg, silymarín 65 mg, inositol 50 mg, L-metionín 25 mg, vitamín E 5 mg, niacín 5 mg, kyselina pantoténová 3 mg, vitamín B1 1 mg, vitamín B2 1 mg, vitamín B6 1 mg, vitamín B12 3 µg.

Cholín je výživový doplnok podobný vitamínom (kedysi označovaný ako vitamín B8), donor metylovej skupiny, ktorý sa podieľa na mnohých fyziologických procesoch, normálnom metabolizme lipidov a syntéze neurotransmiterov. Je zapojený do metabolizmu homocysteínu cez svoj metabolit betaín. Štúdie na zvieratách ukázali, že cholín ovplyvňuje optimálny vývoj mozgu a kognitívne schopnosti v neskoršom veku u zvierat. Intervenčné štúdie s citicolinom (derivát cholínu) ukázali obmedzenie neurologického poškodenia po ikte a zlepšenie funkcie sietnice pri glaukóme. Cholín obsahujúce fosfolipidy, fosfatidylcholín a sfingomyelín, sú prekursori pre intracelulárne transmitters, diacylglyceroly a ceramid.

Silymarín je zmesou siedmich základných flavonoligandov – silybinu A, silybinu B, izosilybinu A, izosilybinu B, silychristinu, izosilychristinu, silydianínu a flavonoidu taxifolinu. Je výťažkom z rastliny Pestrec mariánsky (Silybum maria-

num). Silymarín po vstrebaní z tráviacej trubice rýchlo preniká do žlče, kde jeho koncentrácia dosahuje maximum asi za hodinu po podaní. Predĺžené trvanie hepatoprotektívneho účinku sa pripisuje enterohepatálnej cirkulácii silymarínu. Najväčšia časť podanej dávky silymarínu sa vylučuje stolicou. Má protektívny účinok na membrány a metabolizmus hepatocytov, má účinok pri vychytávaní radikálov a redukcii peroxidácie lipidov, stimuluje biosyntézu proteínov, podporuje regeneráciu hepatocytov po ich poškodení, má antifibrotické účinky a tiež virostatický účinok, avšak jednotlivé flavonoligandy sa vo svojom virostatickom potenciáli výrazne líšia. Silybin (silybinín) je najúčinnější zložka silymarínu, má vlastnosti inhibítora angiogenézy, regulátora bunkového cyklu a selektívneho promotora apoptózy nádorových buniek. Štúdie potvrdili pozitívnu úlohu silymarínu u rakoviny prostaty. Silybinín inhibuje karcinogenézu kože iniciovanú event. potencovanú UV žiarením a tvorbu metastáz u rakoviny prostaty. Silibinin je účinný proti rôznym druhom rakoviny prostredníctvom pôsobenia na proliferáciu, apoptózu, zápal, angiogenézu a metabolizmus nádorových buniek. Silymarín je indikovaný pri všetkých formách zápalu pečene, u toxicko-metabolických pečenných lézií, pri ochrane pečene pred hepatotoxickými látkami (tuberkulostatiká, antibiotiká a pod), pri chronickej hepatitíde, alkoholovej chorobe pečene, cirhóze pečene, otrave Amanitou phalloides a iných toxických poškodeniach, pri nádorových ochoreniach a hypercholesterolemii. Jeho popisované vedľajšie účinky sú minimálne, ojedinele ľahká dyspepsia alebo kožné reakcie.

Inozitol sa vyskytuje v bunkových membránach a hrá dôležitú pozitívnu rolu pri udržaní ich celistvosti. Obvykle je spojený s lipidmi a je dôležitou súčasťou steny pečenných buniek. Množstvo štúdií na vedeckých modeloch dokázalo, že môže pôsobiť antikancerogénne samostatne, alebo v kombinácii s inozitolhexa-fosfátom, ktorý je od neho odvodený. Po chemickej stránke ide o látku zo skupiny fosfolipidov, je to ester kyseliny fosforečnej a alkoholu inozitolu. Inozitolhexa-fosfát je známy tiež pod názvom kyselina fytinová, či pod skratkou IP6.

Metionín je nepolárna esenciálna aminokyselina, ktorá je nevyhnutnou súčasťou proteínov v živých organizmoch. Organizmus človeka ju nedokáže syntetizovať, preto je odkázaný na jej prísun potravou. Je zdrojom síry. Zvyšuje produkciu lecitínu v pečeni – tým pomáha znižovať hladinu cholesterolu. Zároveň znižuje obsah tuku v obličkách a v pečeni. Reguluje tvorbu amoniaku, zabraňuje dráždeniu močového mechúra tým, že znižuje množstvo amoniaku v moči. Je to prirodzená chelatačná látka pre ťažké kovy, má detoxifikačné a antioxidačné účinky. Má dôležitú úlohu pri syntéze karnitínu a melatonínu. V komplexe S-adenozylmetionín slúži ako koenzým mnohých metylačných enzýmov.

Vitamín E je najdôležitejší antioxidant v tele, potrebný pre normálne trávenie a metabolizmus polynenasýtených mastných kyselín (rastlinné oleje), ktoré chráni pred oxidáciou a umožňuje ich integráciu do bunkových a tkanivových membrán. Má účasť na inaktivácii voľných radikálov, toxických peroxidov a ďalších voľných radikálov, vytváraných pri bežnom metabolizme organických zlúčenín. Pôsobí ako prirodzené antikoagulans, má vplyv na imunitu, je dôležitý pre syntézu bielkovín a nervosvalový systém. Podporuje normálny rast a schopnosť tela odpovedať na stres, stimuluje normálny vývoj a primeraný tonus kostrového svalstva, srdcového svalu a svaloviny čriev. Má pozitívny vplyv na metabolický syndróm.

Ďalšie zložky preparátu sú vitamíny B 1, 2, 3, 5, 6, 12. Vitamín B 1 je vo fosforylovej forme koenzýmom karboxylázy. Jeho nedostatok zapríčiňuje poruchu metabolizmu sacharidov, neurologické poruchy - periférnu neuropatiu (suchá forma beri-beri), encefalopatiu a kardiálnu insuficienciu (vlhká forma beri-beri). Vitamín B 2 je súčasťou enzýmov dýchacieho reťazca. Vitamín B 3 je komplex niacínu + niacínamidu + komplexných amidov a esterov. Má označenie PP vitamín (pellagra-preventing factor). Niacín a nikotínamid sú prekurzormi NAD a NADP, ktoré sú koenzýmami vyše 400 enzýmov a vystupujú ako donory alebo akceptory elektrónov v oxidačno redukčných reakciách. Pozitívne pôsobí pri poruchách metabolizmu lipidov. Nedostatok vitamínu B3 spôsobuje ochorenie zvané pellagra, t. j. chorobu troch d (dermatitis, demencia, diarrhoe; pri neliečenej chorobe sa pripája štvrté d = death). Vitamín B 5 - kyselina pantoténová - je ochranným faktor pre stres a chronickú úzkosť. Jej nedostatok spôsobuje nespavosť, anémiu, zvracanie, kožné prejavy. Vitamín B 6 je termostabilný vo vode rozpustný alkohol. Vo fosforylovej forme je koenzýmom pre rad enzýmov v metabolizme aminokyselín, sacharidov a mastných kyselín. Je nevyhnutný pre syntézu hemu. Vitamín B 12 je koenzýmom homocysteínmetyltransferázy, jeho nedostatok má za následok defektnú syntézu DNA, megaloblastickú hemopoézu, subakútnu degeneráciu a demyelinizáciu zadných a postranných povrazcov miechy a periférnych nervov.

Metodika: v našej otvorenej štúdií sme sledovali účinok Lipovitanu DUO u pacientov závislých od alkoholu počas trojmesačnej ústavnej liečby, podávaného ako doplnok ku štandardnej liečbe, s vylúčením iných hepatoprotektív. Odporúčané dávkovanie Lipovitanu DUO je 1-0-0 bez viazanosti na závažnosť pridružených ochorení, ale zaujímalo nás, či vyššie dávky nebudú mať lepší účinok v zmysle rýchlejšieho ústupu prejavov ochorení, vzniknutých následkom alkoholizmu. Do štúdie boli zaradení pacienti s diagnózou F 10.25 - Poruchy psychiky a správania, zapríčinené užitím/užívaním alkoholu, aktívna závislosť, ktorí boli prijatí do OLÚP, n. o. Predná Hora na ústavnú liečbu závislosti od alkoholu. Pacienti boli vybraní na základe výsledkov vstupného laboratórneho screeningu – podmien-

kou boli prejavy zvýšenej biochemickej aktivity pečevných testov. Vylúčení boli pacienti s vírusovou hepatitídou (i v anamnéze) a so steatohepatitídou na podklade iného ochorenia (s výnimkou diabetu). Na základe informovaného súhlasu s výskumom a zverejnením dát boli zaradení pacienti rozdelení do dvoch súborov: N1 = 15 pacientov s dávkou Lipovitanu DUO 1-0-0 (z nich kompletnú liečbu absolvovali len 9 pacienti) a N2 : 15 pacientov s dávkou Lipovitanu DUO 1-0-1 (k nim z dôvodu možných predčasných odchodov z liečby boli priradení ďalší 9 pacienti; kompletnú liečbu absolvovali spolu 20 pacienti). Laboratórne vyšetrenia boli vykonané vo SValZ OLÚP, n. o. na prístroji Flexor Junior, USG vyšetrenia na prístroji DP - 2200. Sledovali sme nasledovné veličiny : laboratórne parametre : bilirubín, AST, ALT, GMT, ALP, TG, BMI, USG pečene pri vstupe a výstupe, dotazník SF 36 pri vstupe a výstupe a nežiaduce účinky výživového doplnku. Adherencia bola 100%, nakoľko výživový doplnok užívali pacienti pod dohľadom personálu.

Stanovili sme si nasledovné hypotézy:

- H1 : celkový pocit fyzického zdravia, fyzická kondícia, subjektívny pocit duševného zdravia a psychickej pohody pacientov budú lepšie po ukončení štúdie ako na jej začiatku.
- H2 : úprava laboratórných výsledkov na normálne hodnoty pri nižšom dávkovaní 1-0-0 nastane neskôr, ako pri vyššej dávke, t.j. 1-0-1.

Použili sme Dotazník SF 36, čo je krátka forma generického dotazníka k hodnoteniu zdravotného stavu populácie. V ČR je dotazník SF 36 využívaný k hodnoteniu indexu HRQL (health related quality of life – kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom) pri mnohých somatických ochoreniach napr. diabete, kardiologických ochoreniach, neurologických ochoreniach a ďalších. Je stále častejšie využívaný k hodnoteniu HRQL pri rôznych duševných ochoreniach či životných zmenách súvisiacich so zdravím. Dotazník obsahuje spolu 36 položiek rozdelených do 8 dimenzií. Každá položka (otázka) obsahuje niekoľko navrhnutých odpovedí na princípe škálovej stupnice. Jednotlivé dimenzie sú nasledovné : fyzické obmedzenia, telesná bolesť, všeobecné zdravie, vitalita, sociálne fungovanie, emočné problémy, duševné zdravie. Otázky v dotazníku boli podľa zmyslu rozdelené do 2 oblastí : psychickej zdravia a subjektívny pocit pohody (otázka č. 5, 6, 10, 11), somatickej zdravia a kondícia (otázka č. 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9). Odpovede boli vo vzťahu ku zdraviu rozdelené do 3 skupín: negatívne, indiferentné a pozitívne. Zvolili sme neparametrické testovanie štatistickej významnosti - Mann Whitneyov test. Pri spracovaní odpovedí sme použili program pre štatistickú analýzu dát SPSS.

Výsledky : porovnanie laboratórných výsledkov pri dávkovaní 1-0-1 ukázalo, že 73,6% všetkých patologických hodnôt laboratórných parametrov pokleslo už po prvom mesiaci podávania Lipovitanu DUO do referenčného rozmedzia. Patologické hodnoty bilirubínu poklesli u 75% pacientov do referenčného rozmedzia už po 1. mesiaci liečby, priemerná hodnota bilirubínu celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 54% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Zvýšené hodnoty ALT poklesli u 84,61% pacientov do referenčného rozmedzia po 1. mesiaci liečby a u 100% po dvoch mesiacoch liečby, priemerná hodnota ALT celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 32,8% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Patologické hodnoty AST poklesli u 80% pacientov do referenčného rozmedzia po prvom mesiaci liečby, u 93,33% po druhom mesiaci a u 100% po treťom mesiaci liečby. Priemerná hodnota AST celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 25,84% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Len 11,11% pacientov v štúdiu malo zvýšenú hodnotu ALP, patologické hodnoty poklesli u nich do referenčného rozmedzia po prvom mesiaci liečby. Priemerná hodnota ALP celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 85,18% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Patologické hodnoty GMT poklesli u 55% pacientov na do referenčného rozmedzia po prvom mesiaci liečby, po 2 mesiacoch sa upravili u 75% a po 3 mesiacoch u 90%. U dvoch pacientov zvýšená hodnota pretrvávala aj pri výstupnom vyšetrení, avšak aj u nich došlo ku výraznému zlepšeniu - poklesu cca na 25% z východiskovej hodnoty nameranej pri vstupnom vyšetrení. Priemerná hodnota GMT celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 10,42% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Priemerná hodnota triacylglycerolov na konci liečby poklesla na 81,33% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Nežiaduce účinky boli zaznamenané len u jedného pacienta - udával nafukovanie k večeru.

Porovnaním laboratórných výsledkov pri dávkovaní 1-0-0 sme zistili, že 75% všetkých patologických hodnôt laboratórných parametrov pokleslo už po prvom mesiaci podávania Lipovitanu DUO do referenčného rozmedzia, čo vyvrátilo hypotézu H2. Zistili sme, že aj pri nižšej dávke, t.j. 1-0-0, sa laboratórne hodnoty upravili už po mesiaci, t.j. rovnako, ako pri dávke 1-0-1, nie neskôr, čo poukazuje na skutočnosť, že už aj dávka 1-0-0 je účinná.

Patologické hodnoty bilirubínu poklesli u 100% pacientov do referenčného rozmedzia po prvom mesiaci liečby, priemerná hodnota bilirubínu celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 43,68% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Patologické hodnoty ALT poklesli u 71,42% pacientov do referenčného rozmedzia po prvom mesiaci liečby, priemerná hodnota ALT celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 33,1% priemernej hodnoty na začiatku lieč-

by. U dvoch pacientov pretrvávala zvýšená hodnota ALT počas celej liečby, ale u oboch klesli približne na tretinu z východiskovej hodnoty. Patologické hodnoty AST poklesli u 87,5% pacientov do referenčného rozmedzia po prvom mesiaci liečby, u 100% v treťom mesiaci liečby, priemerná hodnota AST celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 36,30% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Priemerná hodnota ALP celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 69,76% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Patologické hodnoty GMT poklesli u 33,33% pacientov do referenčného rozmedzia po prvom mesiaci liečby, u dvoch pacientov pretrvávali zvýšené hodnoty aj po troch mesiacoch, ale aj u nich došlo ku výraznému zlepšeniu – k poklesu východiskovej hodnoty u prvého na 13,5% a u druhého na 21,5% z pôvodnej hodnoty. Priemerná hodnota GMT celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 13,43% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Priemerná hodnota triacylglycerolov celého súboru pacientov na konci liečby poklesla na 76,0% priemernej hodnoty na začiatku liečby. Nežiaduce účinky boli zaznamenané len u jedného pacienta - udával únavu, zápchu, poruchy spánku.

Vyhodnotenie dotazníka SF 36 potvrdilo hypotézu H1: počet odpovedí vyjadrujúcich zdravotné problémy a zlú fyzickú kondíciu signifikantne poklesol zo 199 na začiatku na 91 odpovedí na konci štúdie. Počet odpovedí vyjadrujúcich psychické problémy a zlú psychickú pohodu signifikantne poklesol z 81 na začiatku na 26 odpovedí na konci štúdie. Pacienti udávali subjektívne vnímané zlepšenie kognitívnych funkcií – pamäti a pozornosti.

Výsledky štúdie na základe signifikantného zlepšenia sledovaných parametrov poukazujú na to, že Lipovitan DUO by mal byť indikovaný v terapii pridružených ochorení počas liečby závislosti od alkoholu. Obdobné štúdie v Českej republike (MUDr. J. Slíva, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK Praha, MUDr. Vítězslav Mejzlík, Diabetologická ambulancia Boskovice) prezentovali pozitívny prínos skúmaného výživového doplnku v liečbe pacientov s nealkoholovou tukovou chorobou pečene (NAFLD). MUDr. J. Slíva, Ph.D. prezentoval výsledky pilotnej štúdie s výživovým doplnkom s cieľom preskúmať synergický účinok jeho zložiek na pečeň pri jeho pravidelnom užívaní v dávke 1-0-0 počas 6 mesiacov u pacientov s NAFLD. S odstupom 6 mesiacov pravidelného užívania zaznamenal u pacientov signifikantný pokles hodnôt ALT o 31%, AST o 47%, ALP o 22%, GMT o 19% a bilirubínu o 38%, bol zaznamenaný tiež subjektívne udávaný ústup únavy. Lipovitan DUO bol všeobecne dobre znášaný.

Pozitívny vplyv Lipovitanu DUO na kognitívne funkcie bol zaznamenaný na základe pacientmi subjektívne udávaného pocitu zlepšenia kognitívnych funkcií - najmä pamäti a pozornosti. Výsledky štúdie potvrdili naše očakávania o vhodnosti indikácie Lipovitanu DUO u pacientov, závislých od alkoholu počas liečby závislosti, pretože pretrvávajúce ťažkosti, vyplývajúce z pridružených ochorení, znižujú úspešnosť liečby závislosti a zvyšujú riziko recidívy. Na škodu veci je, že sa nejedná o liek hrađený zo zdravotného poistenia, ale o výživový doplnok. Pacient, ktorý je veľa krát z dôvodu závislosti v zlej sociálnej situácii, si ho musí hradit sám a môže sa preto stať pre neho nedostupným.

ZHRNUTIE VÝSTUPOV PRE PRAX

Vzhľadom na vplyv jednotlivých zložiek Lipovitanu DUO na zlepšenie alkoholového poškodenia pečene, kognitívnych funkcií, alkoholovej polyneuropatie a poruchy metabolizmu lipidov, má jeho podávanie nezastupiteľný význam pri komplexnej podpornej medikamentóznej liečbe závislosti od alkoholu, čo potvrdilo sledovanie u pacientov v ústavnej protialkoholickej liečbe. Pravidelné užívanie výživového doplnku má však svoje opodstatnenie i u pacientov s nealkoholovým poškodením pečene ako NAFLH, NASH, s toxickým poškodením pečene rôznej etiológie, u pacientov s vírusovou hepatitídou, v geriatrickej pre hepatoprotektívny a nootropný účinok u pacientov vo vyššom veku, u ľudí vystavených zvýšenej fyzickej a psychickej záťaži, u pacientov počas chemoterapie a po jej ukončení, v rekonvalescencii po operáciách a závažných ochoreniach, pri prevencii vzniku a metastazovania tumorov, po iktoch s cieľom zlepšenia stavu, pri glaukóme a podobne. Pozitívny efekt liečby v našej štúdií sme pozorovali už pri dávkovaní 1-0-0.

LIPOVITAN® DUO

PRE STAROSTLIVOSŤ O VAŠU PEČEŇ



LIPOVITAN® DUO

obsahuje Cholín 255mg, SIM komplex (Silymarín 65mg, Inozitol 50mg, L-metionín 25mg), vitamín E 5mg a vitamíny skupiny B (B1, B2, B3, B5, B6, B12).

CHOLÍN

- ▶ iba 1 tbl. denne pokryje doporučenú dennú dávku cholínu^{a, b, c, d, e}
- ▶ prispieva k udržaniu normálnej funkcie pečene
- ▶ prispieva k normálnemu metabolizmu lipidov

SILYMARÍN

- ▶ prispieva k ochrane pečene pred nepriaznivými účinkami niektorých škodlivín, ako sú alkohol, priemyslové jedy aj niektoré chemické látky vrátane liekov^f

INOZITOL

- ▶ priaznivo ovplyvňuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a sérových triglyceridov^g

METIONÍN

- ▶ tvorí glutatín, ktorý odstraňuje nepotrebné a škodlivé látky von z tela^h

Dávkovanie: 1 tableta denne.

Lipovitan DUO je určený na dlhodobé užívanie.

Balenie: 30 tablet

^a Cho E, Zeisel SH, Jacques P, et al. Dietary choline and betaine assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 905-911. ^b Bidulescu A, Chambless LE, Siega-Riz AM, et al. Usual choline and betaine dietary intake and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007; 7:20. ^c Bidulescu A, Chambless LE, Siega-Riz AM, et al. Repeatability and measurement error in the assessment of choline and betaine dietary intake: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Nutr J.* 2009; 8:14. ^d Cho E, Willett WC, Colditz GA, et al. Dietary choline and betaine and the risk of distal colorectal adenoma in women. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 1224-1231. ^e Institute of Medicine, National Academy of Sciences USA: Choline. Dietary reference intakes for folate, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington D.C.: National Academy Press; 1998. p. 390-422. ^f Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res.* 2006 Nov; 124 (5): 491-504. ^g Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 2013 Oct; 95 (10): 1811-27. ^h Martinov MV, Vitvitsky VM, Banerjee R, Ataullakhanov FI. The logic of the hepatic methionine metabolic cycle. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Jan; 1804 (1): 89-96.

