

Milislav Čutović¹

PRIMENA ZEOLITA-KLILOPTILOLITA KAO BALNEOLOŠKOG AGENSA

Sažetak: Prirodni zeoliti su kristalni alumosilikati nastali iz vulkanskih stena. U medicinske svrhe koristi se kristalni zeolit, klinoptilolit koji deluje kao autioregulator. Deluje izrazito antitoksično, antioksidantno, imunomodulatorno, puferski, hemostatski, antifungicidno, antivirocidno i antidijareično. Efikasno uklanja teške metale i mikotoksine iz organizma, povećava TAS, posebno kod obolelih od malignih bolesti i dijabetesa, reguliše acidobazni status krvi, smanjuje bol u mišićima i vezivnom tkivu, zaustavlja dijareju i eksterna krvarenja, smanjuje gljivične infekcije, antagonizuje efekte hepatitis virusa B i C, smanjuje mamurluk, ubrzava oporavak, podstiče zarastanje rana. Dodavanje zeolita prirodnim peloidima popravlja im kvalitet i čini ih efikasnijim u lečenju i rehabilitaciji reumatskih bolesti, posttraumatskih stanja, degenerativnih i neurodegenerativnih oboljenja.

Cljučne reči: klinoptilolit, balneologija, antioksidanti, antitoksini, imunomodulatori

Summary: Natural zeolites are crystalline aluminosilicates of volcanic origine. It has potent antitoxic, antioxidant, immunomodulating, buffering, antiinflammatory, analgetic, hemostatic, antifungal, antibacterial and antiviral effects, that exhibits in human body. Clinoptilolite effectively removes heavy metals and mycotoxins from the body, increases the antioxidant status, especially in patients with malignant disease and diabetes mellitus, sets the acid-base status of the blood to the physiological levels, reduces pain in muscles and connective tissue, stops diarrhea and external bleeding, reduces fungal infection, antagonize the effects of hepatitis B and C viruses, reduces drowsiness, speeds recovery and stimulates wound healing. Zeolite addition to the natural peloides improves their quality and makes them more effective in the treatment and rehabilitation of rheumatic diseases, posttraumatic conditions, and neurodegenerative diseases.

Key words: zeolite, balneoclimatology, antioxidant, antitoxic, immunomodulators

¹ Milislav Čutović, Klinika za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, Sokobanjska br. 13, Beograd.

1. Uvod

Zeoliti su prirodni alumosilikatni materijali vulkanskog porekla. U medicinske svrhe koristi se isključivo *kristalni zeolit, klinoptilolit* [4]. Klinoptilolit može dati medicinski korisne efekte samo ukoliko je *aktiviran*. Aktivacija prirodnog zeolita-klinoptilolita postiže se tribomehaničkom aktivacijom zeolita (TMAZ), koja predstavlja mikronizaciju mineralne sirovine vrtložnim usitnjavanjem, čime se vrši promena fizičko-hemijskih svojstava prirodnog zeolita. Izlaganje temperaturi je neophodno zbog određenog stepena dehidrataisanja, a tribomehanički postupak omogućava dobijanje jako sitnih čestica (od $< 2 \mu\text{m}$ do $50 \mu\text{m}$, mikrona) uz očuvanu kristalnu strukturu, čime se znatno uvećava aktivna apsorptivna površina, elektrostatski naboj, kapacitet jonske izmene i pojačava stabilnost jonskih veza u odnosu na neaktivirani zeolit [2, 17, 29].

Strukturu klinoptilolita predstavlja kristalna rešetka čiji skelet sačinjavaju tetraedri SiO_4 i AlO_4 između kojih se formiraju šupljine i kanali veličine $0,4 \mu\text{m}$ (što odgovara veličini 1 molekula) napunjeni vezanim jonima K^+ , Na^+ , Ca^{++} i dr. Ovi katjoni se lako izmenjuju sa drugim jonima, a naročito sa teškim metalima, kao što su kadmijum, živa, cezijum, nikel i arsen, koji na taj način mogu biti izbačeni iz organizma [33]. Zahvaljujući takvoj strukturi ima izraženu moć adsorpcije, koja u organizmu sa prethodno pomenutom jonskom razmenom čini funkcionalnu celinu [17].

Zeolit-klinoptilolit je prirodna netoksična supstanca koja se u potpunosti izlučuje iz organizma.

Srbija je bogata ovim mineralom i trenutno se eksploatišu nalazišta kod Vranjske Banje i Brusa.

Primena zeolita u današnje vreme široko je rasprostranjena u poljoprivredi i veterini, a u poslednje 2 decenije i u humanoj medicini. U medicinskoj praksi klinoptilolit se najčešće koristi kao dodatak ishrani, ponegde kao pomoćno lekovito sredstvo, a na Kubi je registrovan i kao lek u gastroenterologiji [26, 27].

3. Primena zeolita u medicinskoj praksi

Postoje brojni zapisi još iz starog Egipta i antičke Grčke o primeni lekovitih glina. To su svakako bile alumo-silikatne gline koje su upijale vodu i štetne jone.

Na osnovu podataka iz dostupne literature, među kojima su zapaženiji radovi kubanskih (Rodriguez-Fuentes G.) i hrvatskih (Pavelić K., Ivković S. i dr.) istraživača, a u odsustvu sopstvenog iskustva, mišljenja smo da apsolutno zaslužuju pažnju sledeći efekti: *detoksikacioni, antikancerski, antioksidativni, imunomodulativni i imunostimulativni, acidobazni, hemostatski, virocidni, anticidni i antidijarejični*.

4. Dejstvo klinoptilolita na maligne ćelije i imuni sistem

Maligne ćelije su znatno kiseliije od zdravih koje ih okružuju.

Usisavajući vodonik u svoju kristalnu rešetku, klinoptilolit ga inaktivira [33]. Time smanjuje prethodno visoku kiselost u okolini kancerskih ćelija sprečavajući njihovu reprodukciju i nagoneći i njih u proces apoptoze [5].

Klinoptilolit lokalnom stimulacijom epitelnih ćelija intestinalnog trakta šalje signale koji dovode do inhibicije protein kinaze B (stimulator onkogeni), što zauzvrat dovodi do aktiviranja supresora tumora (antionkogeni), kao što su proteini p21, p27 i p53 [8, 14]. Ovo *imunostimulativno* delovanje su Pavelić i saradnici izučavali na miševima [24], dokazavši da jednokratna intraperitonealna primena klinoptilolita kod miševa dovodi do značajnog povećanja broja makrofaga koji su produkovali anjon superoksid, što se odražavalo i sistemski na aktivaciju kaskade citokina i T-ćelija u slezini, dovodeći do aktiviranja B i T limfocita kod smanjenog imuniteta [24, 31].

Na snažno *imunomodulatorno* dejstvo klinoptilolita ukazali su rezultati Ivkovića i saradnika [13], koji su kod bolesnika sa imunodeficijencijom ili karcinomima ustanovili da posle peroralne primene tokom 6–8 nedelja dolazi do statistički značajnog povećanja broja CD4+, CD19+ i HLA-DR+ limfocita i statistički značajnog smanjenja broja CD56+ ćelija.

Ovaj uticaj klinoptilolita na uspostavljanje optimalnog imunološkog statusa u humanoj kliničkoj praksi doprinosi poboljšanju opšteg stanja organizma i njegovih odbrambenih snaga.

5. Antioksidativni efekat klinoptilolita

Poremećena redoks ravnoteža u organizmu izaziva brojna oboljenja kao što su neurodegenerativna, kardiovaskularna, maligna, dijabetes melitus, cerebrovaskularna, oštećenja jetre i bubrega, ubrzano starenje i brojna druga [19].

Klinoptilolit u ljudskom organizmu deluje snažno *antioksidantno*. Kod zdravih osoba povećava vrednosti TAS-a za 26,2% [11]. Povećanje TAS-a uočeno je i kod bolesnika sa malignim oboljenjima i dijabetesom koji su tretirani zeolitom, pa ga u tom pogledu mnogi smatraju najjačim antioksidantom koji se primenjuje peroralnim putem [14]. Ispoljava antioksidantni efekat jači za 8 do 12 puta od vitamina A, C i E flavonoida i melatonina [14, 15].

Antioksidantni efekat klinoptilolit ostvaruje kao izuzetno snažan adsorbent slobodnih radikala.

Peroralnom primenom kod miševa klinoptilolit je dovodio do smanjene peroksidacije lipida u jetri [24].

Antioksidativno delovanje klinoptilolit ispoljava i putem aktivacije enzima superoksid-dizmutaze (SOD) [6].

Posle jednokratne intraperitonealne primene u miša klinoptilolit u potpunosti inhibira stvaranje snažnog prooksidanta azot-suboksida (NO) [24]. Snažnom antioksidantnom dejstvu može se pripisati i njegovo antitumorsko delovanje [8, 14].

Snažan antioksidativni potencijal klinoptilolitu omogućava i značajan detoksikacioni efekat. Njegovi kristali deluju poput kaveza, uvlačeći u sebe štetne materije, koje su, po pravilu, pozitivno naelektrisane, i čvrsto ih vezujući. U ovom procesu se odvija i jonska izmena, pa se esencijalni katjoni tipa Ca, Mg, K, Cu, Zn, Fe i dr., koji se već nalaze u rešetki kristala, razmenjuju sa pozitivno naelektrisanim toksinima iz organizma. Novoformirana veza između kristalne rešetke klinoptilolita i toksina je veoma čvrsta, tako da omogućava kompletno izlučivanje toksina iz organizma.

6. Klinoptilolit kao hemostatik

Vezujući za sebe i do 20% vode on dehidrira krv koncentrišući metabolite plazme. Pri tome negativno polarizovana rešetka klinoptilolita lakše aktivira unutrašnje kaskade koagulacije krvi, uključujući faktore XII i XI u sadejstvu sa prekalikreinom, kininogenom i jonima kalcijuma [20].

7. Antacidno i antidijarejično dejstvo klinoptilolita

Klinoptilolit postiže *antacidni* efekat efikasan isto koliko i ranitidin. Objašnjenje ovog dejstva leži u sposobnosti klinoptilolita da reverzibilno za sebe vezuje jone vodonika u digestivnom traktu, pri čemu smanjuje aciditet a da pri tome tu sredinu ne čini previše alkalnom. Nakon ispitivanja, na Kubi je *registrovan lek* Neutacid, generički klinoptilolit, u obliku tableta [26].

Rodriguez-Fuentes-ova i saradnici [27] ispitali su efikasnost klinoptilolita kod dijarealnog sindroma na ljudima, što je poslužilo kao osnova za registraciju klinoptilolita kao *leka za dijareju* u obliku tableta pod zaštićenim nazivom enterex.

8. Ostala dejstva klinoptilolita

Pažnju zaslužuje još i *virocidno* i *hepatoprotektivno* dejstvo klinoptilolita kod obolelih od B i C hepatitisa i *antilaktatno* delovanje kod sportista.

9. Način primene i doziranje klinoptilolita

Načini primene. Uobičajeni načini primene klinoptilolita su *per oralna* i *spoljna primena*. Najčešće se upotrebljava klinoptilolit u *prahu* u obliku *kapsula* i *tableta*, a postoje i preparati u obliku *emulzije*.

Na kvalitet i efikasnost aktiviranog mikroniziranog klinoptilolita utiču: *količina klinoptilolita u aktiviranom preparatu, veličina čestica i jonoizmenjivački potencijal.*

Primena u prevenciji zahteva dnevni unos od 4 do 6 grama klinoptilolita (u bilo kom obliku) uz 600ml vode, u 2 do 3 dnevne doze, 30 minuta pre obroka u kontinuiranom trajanju od 45 do 60 dana godišnje.

U lečenju određenih bolesti klinoptilolit je korišćen uglavnom kao pomoćni način u lečenju malignih oboljenja, virusnog hepatitisa B i C, neurodegenerativnih bolesti (alchajmerova bolest, multipla skleroza, parkinsonizam), komplikovanog dijabetesa, trovanja teškim metalima, gastroduodenalnog ulkusa i dijareje [3, 8, 13, 14, 15, 23, 26, 27].

Spoljna primena klinoptilolita znatno je ređa od per-oralne i vrši se uglavnom sipanjem praha na otvorenu ranu, stavljanjem na ranu gaze impregnirane ili samo posute zeolitnim prahom, trljanjem zeolitnog praha ili penaste kreme po koži i dodavanjem zeolita u različita lekovita blata (peloide) koji se onda primenjuju u vidu kupki ili pakovanja, što je u poslednje vreme postala praksa u nekim našim banjama.

10. Indikacije i ostvareni efekti u kliničkoj primeni klinoptilolita

Primena klinoptilolita u cilju prevencije arterioskleroze, oksidativnog stresa, arterijske hipertenzije, dijabetes melitusa, kao i kod osoba izloženih dejstvu teških metala ili toksina, sklonih alkoholu i pušenju, veoma je preporučljiva u obliku dodatka (suplementa) ishrani.

Koristan je u održavanju dobrog *opšteg stanja* organizma, *usporavanju starenja* i *smanjenju rizika* od pojave malignih i drugih teških oboljenja.

Njegova *spoljna primena*, naročito u kombinaciji sa peloidima, utiče na mišićni tonus, popravljanje pokretljivosti, izgled i kvalitet kože.

U određivanju indikacija za *lečenje bolesnika* jedino se mogu uzeti u obzir iskustva i rezultati autora koji su koristili klinoptilolit uglavnom kao *pomoćnu terapiju*. Kao pomoćno lekovito sredstvo najčešće je korišćen kod različitih *malignih bolesti, virusnog B i C hepatitisa, komplikovanog dijabetesa, neurodegenerativnih bolesti (M.S., alchajmerova bolest, parkinsonizam i dr.), trovanja teškim metalima, gastroduodenalnog ulkusa i dijareje.*

11. Neželjena dejstva, interakcije sa drugim lekovima i kontraindikacije

Klinoptilolit je izvanredno podnošljiv i kod primene velikih doza i kod dugotrajne primene.

Klinoptilolit *može umanjiti* dejstvo drugih lekova pa se zato njegovo uzimanje preporučuje uvek u dovoljnom vremenskom razmaku pre drugih lekova.

Kontraindikacije za uzimanje klinoptilolita su: trudnoća, dojenje, deca do 3 godine, bolesnici na hemodijalizi i osobe sa transplantiranim organima.

12. Zaključak

Uvidom u dostupnu literaturu može se zaključiti da je klinoptilolit generalno neškodljiva materija i da su mu osnovna svojstva, koja bi mogla biti korisna za humanu upotrebu, i in vitro i pretklinički (eksperimentalno uglavnom na miševima) dobro izučena. Ovde treba istaći i velika iskustva veterinarske medicine stečene višedecenijskom raširenom primenom zeolita kod domaćih životinja i kućnih ljubimaca. Ono što nedostaje jesu kliničke studije i iskustva vezana za njegove efekte kod ljudi jer se stiče utisak da je većina dosad publikovanih studija rađena po porudžbini proizvođača raznih preparata na bazi zeolita i da iste nisu adekvatno dizajnirane. Najviše publikacija ove vrste ima iz oblasti malignih oboljenja, ali su one loše randomizirane kako po vrstama malignoma tako i po stadijumu bolesti, polu, uzrastu i načinu osnovnog lečenja, što onemogućava donošenje validnog i preciznijeg zaključka o efektima koji se mogu pripisati klinoptilolitu. Slična situacija je i kod virusnog B i C hepatitisa, M.S., parkinsonizma i alchajmerove bolesti.

Pozitivna iskustva i pristup kubanskih lekara, koja su rezultirala i registracijom 2 regularna leka, mogu poslužiti i kao argument i kao motiv da se ozbiljnije u kliničkoj praksi prate efekti klinoptilolita u različitim patološkim stanjima i na raznim stručnim nivoima lečenja (opšti, specijalistički, ambulantni, bolničko klinički), da se dobijeni rezultati analiziraju i publikuju.

Nadamo se da će i ovaj rad poslužiti kao podsticaj našim lekarima da se ne samo više posvete zeolitu, već i da prate njegove efekte i publikuju svoja iskustva.

Literatura

1. 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.
2. Bartha G., Zeolite clinoptilolite. Micronized Zeolite (MZ) 2007. http://www.holicistcancersolutions.com/zeolite_report.html.
3. 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.
4. Bošković B., Ugrešić N., Farmakološka upotreba zeolita klinoptilolita, *Med Data Rev*, 2010; 2(3): 221–231.
5. Burz C. et al., Apoptosis in cancer: Key molecular signaling pathways and therapy strategy. *Acta Oncologica* 2009; 48: 811–821.

6. Cefali EA., Nolan JC., McConnell WR., Walters DL., Pharmacokinetic study of zeolite A, sodium aluminosilicate, magnesium silicate and aluminium hydroxide in dogs. *Pharm. Res.* 12 (1995), pp. 270–274.
7. Clinoptilolite. In: *The mineral clinoptilolite 2009*, <http://www.galleries.com/minerals/SLIICATE/clinopti/clinopto.html>.
8. Čolić M., Pavelić K., Molecular mechanisms of anticancer activity of natural dietetic products. *J Mol Med* 2000; 78: 333–336.
9. Das KD., Maulik N., Conversion of Death Signal into Survival Signal by Redox Signaling. *Biochemistry (Moscow)* 2004; 69: 10–17.
10. Dejanović B., Oksidativni stres kod pacijenata otrovanih karbamazepinom, hlorpromazinom i diazepamom. Magistarski rad. Vojnomedicinska akademija, Beograd 2004: 1–100.
11. Đukić MM., Reaktivne hemijske materije. U monografiji: Oksidativni stres. Slobodni radikali, prooksidansi, antioksidansi. Mono i Manjana, Beograd 2008; 3–29.
12. Grce M., Pavelić K., Antiviral properties of clinoptilolite. *Micropor. Mesopor. Mater.*, 79: 165–169, 2005.
13. 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.
14. Ivković S., Žapčić D., Antioxidative Therapy: Nanotechnology product TMA – Zeolite reduces oxidative stress in cancer and diabetic patients. *Free Radic Biol Med* 2002; 33 (Suppl 2): 331.
15. Ivković S., Žabčić Z., The effect of tribo-mechanically activated zeolite (TMAZ) on total antioxidant status of healthy individuals and patients with malignant disease. *Free Radic Biol Med* 2002; 33 (Suppl 1); 454.
16. Katić M., Bošnjak B., Gall-Trošelj K., Dikić I., Pavelić K. A clinoptilolite effect on cell media and the consequent effects on tumor cells in vitro. *Front. Biosci.* 11: 1722–1732, 2006.
17. Kragović MM. i sar., Uticaj resorpcije organskog katjona na tačku nultog naelektrisanja prirodnog zeolita. *Hem. ind.* 63(4) 325–330, 2009.
18. Laviano A. et al., Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome when all you can eat eat yourself. *Clin Practice Oncol* 2005; 2: 158-165.
19. Mates MJ. et al., Intracellular redox status and oxidative stress: implications for cell proliferation, apoptosis, and carcinogenesis. *Arch Toxicol* 2008; 82: 273–299.
20. Ostomel AT. et al., Host-guest composites for induced hemostasis and therapeutic healing in traumatic injuries. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 55–67.
21. Pavelić K., Case studies of cancer patients in United States using TMAZ capsules in their treatment regimen. In *Project Laboratory Tests – Anticancer Research*. Ruđer Bošković Institute, Division of Molecular Medicine, Zagreb 1998: 11–12.
22. Pavelić K., Subotić B., Čolić M., Biomedical applications of zeolites. *Stud. Surf. Sci. Catal.* 135 :5309–5316, 2001.
23. Pavelić K. et al., Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. *J Mol Med* 2001; 78: 708–720.

24. 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.
25. Poljak-Blaži M., Katić M., Kralj M., Žarković N., Marotti T., Bošnjak B., Šverko V., Balog T., Pavelić K., In vitro and in vivo effect of natural clinoptilolite on malignant tumors. *Stud. Surf. Sci. Catal.* 135: 5309–5316, 2001.
26. Rodriguez-Fuentes G. et al., Antacid drug based on purified natural clinoptilolite. *Micro-porous and Mesoporous Materials* 2006; 94: 200–207.
27. Rodriguez-Fuentes G. et al., Enterex: Anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite. *Zeolites* 1997; 19: 441–448.
28. Ruddon R., *Sequelae of Cancer and its Treatment*. In: *Cancer Biology*. Oxford University Press, New York, 4th ed 2007: 472–486.
29. Sekulić TŽ. i sar., Kvalitet zeolita iz ležišta Vranjska Banja po klasama krupnoće. *Hem. ind.* 67(4) 663–669, 2013.
30. Simeonova PP., Toriumi W., Kommineneni C., Erkan M., Munson AE., Rom WN., et al., Molecular regulation of IL-6 activation by asbestos in lung epithelial cells: role of reactive oxygen species. *J. Immunol* 1997; 159: 3921–3928.
31. Ueki A., Yamaguchi M., Ueki H., Watanabe Y., Ohsawa G., Kinugawa K., Kawakimi Y., Hyodoh F. (1994), Polyclonale Aktivierung der T-Zellen durch Silicate in Vitro. *Immunologie*: 82: 3332–3335.
32. Valdes D. Supporting Documentation Waiora USA, Inc. Zeolite Supplement. Natural Cellular Defense® 2008. www.donnaivaldes.com/index.php/download_file/-/14.
33. White LC., Zeolite: Powerful New Supplement Rock. *New Horizons* 2006. <http://www.mwt.net/cdrbrewer/zeolite.htm>
34. Žarković N. et al., Anticancer and Antioxidant Effects of Micronized Zeolite. *Anticancer Research* 2003; 23: 1589–1596.