

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kurkuminy w ciężkich zaburzeniach depresyjnych: Randomizowane badanie kontrolowane

Jayesh Sanmukhani,^{1*} Vimal Satodia,² Jaladhi Trivedi,² Tejas Patel,¹ Deepak Tiwari,² Bharat Panchal,² Ajay Goel^{3,4} i Chandra Bhanu Tripathi¹

¹Wydział Farmakologii, Government Medical College, Bhavnagar, Gujarat, Indie

²Wydział Psychiatrii, Sir T General Hospital, and Government Medical College Bhavnagar, Gujarat, Indie

³Baylor Research Institute and Charles A Sammons Cancer Center, Baylor University Medical Center, Dallas, TX, USA

⁴Laboratorium Badawcze Nowotworów Żołądkowo Jelitowych, Baylor University Medical Center, Dallas, TX, USA

Kurkumina, substancja aktywna *Curcuma longa* Linn (Imbirowate), wykazała potencjalne działanie antydepresyjne w badaniach na zwierzętach. Celem niniejszego badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kurkuminy i fluoksetyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (MDD - major depressive disorder). 60 pacjentów, u których zdiagnozowano MDD, podzielono losowo w stosunku 1:1:1 na sześć tygodni maskowanego dla obserwatora leczenia fluoksetyną (20 mg) i kurkuminą (1000 mg), podawanymi osobno lub razem. Pierwszorzędownym parametrem skuteczności był odsetek odpowiedzi, mierzony według skali depresji Hamiltona, wersji 17-punktowej (HAM-D₁₇). Drugorzędownym parametrem skuteczności była średnia zmiana punktacji HAM-D₁₇ po upływie sześciu tygodni. Zaobserwowano, że kurkumina była dobrze tolerowana przez wszystkich pacjentów. Proporcja występowania odpowiedzi, zmierzona w skali HAM-D₁₇, była wyższa w grupie z kurkuminą i fluoksetyną podawanymi razem (77,8%), niż w grupach z samą fluoksetyną (64,7%) i samą kurkuminą (62,5%); jednakże dane te były statystycznie nieistotne (P = 0,58). Co ciekawe, średnia zmiana w punktacji HAM-D₁₇ pod koniec okresu sześciu tygodni była porównywalna we wszystkich trzech grupach (P = 0,77). Niniejsze badanie stanowi pierwszy kliniczny dowód na to, że kurkumina może być wykorzystywana jako skuteczny i bezpieczny środek w leczeniu pacjentów z MDD, bez jednoczesnych myśli samobójczych ani innych zaburzeń psychiatrycznych.

Copyright © 2013 John Wiley & Sons, Ltd.

Słowa kluczowe: kurkumina; antydepresant; symulacje badań klinicznych; ciężkie zaburzenia depresyjne; OUN

WPROWADZENIE

Depresja stanowi poważny globalny problem dotyczący zdrowia publicznego, prowadzący do znaczącego upośledzenia. Odpowiada ona za największą część problemów chorobowych, których wynikiem nie jest zgon, będąc powodem prawie 12% lat przeżytych w stanie niepełnosprawności w skali globalnej (Ustun i in. 2004). Wywołuje ona subiektywne cierpienie, zaburzenie zdolności funkcjonalnych, jest przyczyną wtórnych komplikacji umysłowych i somatycznych, może nawet prowadzić do samobójstw. Skuteczne leczenie poprzedzone trafną diagnozą może poprawić stan pacjenta (Cizza, 2011; Nutt, 2011). Pewien odsetek pacjentów z depresją

bardzo dobrze reaguje na różnego rodzaju terapie farmakologiczne i behawioralne, stosowane oddzielnie lub w skojarzeniu.

* Adres korespondencyjny: Jayesh Sanmukhani, Department of Pharmacology, Government Medical College, Bhavnagar, Gujarat, India; Ajay Goel, Gastrointestinal Cancer Research Laboratory, Baylor University Medical Center, Dallas, TX, USA.
E-mail: jayesh_sanmukhani@yahoo.co.in;
ajay.goel@baylorhealth.edu

W leczeniu farmakologicznym depresji obecnie stosuje się odwracalne inhibitory oksydazy monoaminowej A, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny oraz

nietypowe antydepresanty, takie jak mainseryna, tianeptyna, agomelatyna, bupropion, trazodon, nefazodon, maprotylina itp. Ponieważ jest to choroba nawracająca, leczenie musi być kontynuowane przez długi czas, czego skutkiem są znaczące i bolesne działania niepożądane. Mimo że dostępny jest szeroki wachlarz skutecznych klinicznie antydepresantów, kontynuuje się poszukiwania leków przeciwdepresyjnych o łagodnym profilu działań niepożądanych. Kurkumina jest jednym z takich związków, który posiada właściwości antydepresyjne i nie wywołuje istotnych działań niepożądanych.

Kurkumina jest substancją aktywną w roślinie *Curcuma longa* Linn - ostrzyż długi (Imbirowate), bardziej znanym jako azjatycka żółta przyprawa, kurkuma (Goel i in., 2008a; Goel i in., 2008b), która wykazuje działanie przeciwutleniające (Motterlini i in., 2000), przeciwzapalne (Motterlini i in., 2000), immunomodulujące (Varalakshmi i in., 2008), przeciwnowotworowe (Sharma i in., 2004) i neuroprotektoryjne (Xu i in., 2007). Kurkuma jest powszechnie znanym starożytnym lekarstwem stosowanym w hinduskiej medycynie ajurwedyjskiej. Jest także ważnym składnikiem Xiaoyao-san i Jieyu-wan, tradycyjnych chińskich leków ziołowych, które wykorzystywano w Chinach do skutecznego zwalczania zaburzeń związanych ze stresem i depresją (Xia i in., 2007). Stosowano je do leczenia objawów stresu psychicznego, bólu hipochondrycznego i manii. Działanie przeciwdepresyjne kurkuminy zostało przebadane w różnych zwierzęcych modelach depresji, takich jak test wymuszonego pływania, test zawieszenia za ogon, i model przewlekłego stresu (Yu i in., 2002; Xu i in., 2005; Xia i in., 2007; Xu i in., 2007; Kulkarni i in., 2008; Wang i in., 2008). Przypisuje się je dwóm zasadniczym efektom: neurogenezie w hipokampie (Xu i in., 2007) i wzrostowi poziomu serotoniny, dopaminy i noradrenaliny w mózgu, spowodowanemu inhibicją enzymu oksydazy monoaminowej (Xia i in., 2007; Kulkarni i in., 2008). Wykazano również, że kurkumina nasila działanie innych leków przeciwdepresyjnych, takich jak fluoksetyna, wenlafaksyna czy bupropion (Kulkarni i in., 2008). Co więcej, badania toksyczności kurkuminy wykazały, że można ją bezpiecznie przyjmować w bardzo dużych dawkach. Stwierdzono, że LD₅₀ wśród myszy wynosi 1500mg/kg przy podawaniu leku drogą dootrzewnową i ponad 2000 mg/kg drogą doustną. Wartość LD₅₀ u szczurów również przekracza 2000mg/kg (Srimal and Dhawan, 1973). Na podstawie wyników tych badań na zwierzętach kurkumina jest sprzedawana w Stanach Zjednoczonych przez Nutramedix jako antydepresant pod nazwą handlową Avea Mood (Kulkarni and Dhir, 2009; Kulkarni i in., 2009). Jednakże, ponieważ według naszej wiedzy nie istnieją żadne dowody klinicznej skuteczności kurkuminy, rozpoczęliśmy pierwsze randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, mające na celu porównanie skuteczności działania i bezpieczeństwa stosowania kurkuminy z fluoksetyną, i zbadanie

działania kurkuminy jako uzupełnienia fluoksetyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (MDD). W niniejszym artykule przedstawiamy dane dotyczące tego badania, porównującego działanie kurkuminy z działaniem fluoksetyny oraz ich połączenia u pacjentów chorujących na MDD.

MATERIAŁY I METODY

Deklaracja etyczna: Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską i Wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji - Zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej. Protokół został zatwierdzony przez Instytucjonalną Komisję Rewizyjną, Government Medical College, Bhavnagar, Gujarat (Indie). Badanie zostało zarejestrowane na clinicaltrials.gov (NCT01022632).

Tematy badań. W badaniu wzięli udział pacjenci poradni psychiatrycznej Sir Takhatsinhji General Hospital, szpitala trzeciego stopnia w Bhavnagar, Gujarat (Indie). Przed rozpoczęciem fazy przesiewowej, od wszystkich pacjentów uzyskano pisemną zgodę. Aby zakwalifikować się do randomizacji, pacjenci musieli mieć ukończone 18 lat, zdiagnozowane MDD według kryteriów Diagnostycznego i statystycznego podręcznika zaburzeń klinicznych, Wydanie czwarte (American Psychiatric Association, 1994), oraz wynik przekraczający siedem punktów w skali depresji Hamiltona, wersji 17-punktowej (HAM-D₁₇) (Hamilton, 1960). Aby móc wziąć udział w badaniu, pacjenci musieli też mieć opiekunów medycznych.

Z badania wykluczono pacjentów, którzy mieli myśli samobójcze, schizofrenię, zaburzenia schizoafektywne i inne zaburzenia psychotyczne, opóźnienie umysłowe lub upośledzenie poznawcze, chorobę dwubiegunową, trwający zespół lęku napadowego lub zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, inną niekontrolowaną chorobę organiczną, nietypowe wyniki badań laboratoryjnych, historię zaburzeń padaczkowych (innych niż gorączkowe), niestabilne zaburzenia funkcji tarczycy albo zdiagnozowaną alergię lub nadwrażliwość na badane leki. Wykluczono również pacjentów, u których nie wykazano żadnej odpowiedzi na co najmniej dwie odpowiednie kuracje przeciwdepresyjne, oraz tych, którzy przyjmowali jakieś antydepresanty albo nowe eksperymentalne leki w przeciągu ostatnich 30 dni, lub byli w trakcie psychoterapii przeznaczonej specjalnie do leczenia depresji. Od kobiet przyjętych do badania wymagany był negatywny wynik testu ciążowego przeprowadzonego przed rozpoczęciem badania oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie jego trwania.

Badane leki i ich dawki. Kurkuminę dostarczano w postaci kapsułek 500 mg (BCM-95 z Arjuna Natural Extracts, Kochi, Kerala, Indie). Każda kapsułka zawierała łącznie 88% kurkuminoidów (kurkumina,

bisdemetoksykurkumina, demetoksykurkumina) i 7% olejków eterycznych z kłączy *Curcuma longa* Linn. Fluoksetynę stosowano w postaci kapsułek 20 mg (Flunil-20®, Intas Pharmaceuticals, Indie). Kurkuminę stosowano w dawce 1000 mg na dobę. Wielkość dawki obliczono korzystając z danych medycyny chińskiej, w której do leczenia zaburzeń przypominających depresję wykorzystuje się 3-9g *Curcuma longa* na przeciętnego dorosłego o masie 70 kg. Fluoksetynę stosowano w stałej dawce 20 mg dziennie, ponieważ jej zwiększenie jest niezalecane przed upływem czterech-sześciu tygodni leczenia (Ruhe *i in.*, 2006).

Plan badań Badanie to było randomizowane, maskowane, z zastosowaniem trzech równoległych grup terapeutycznych, jak to zostało przedstawione na Rys. 1. Podczas wizyty przesiewowej wykonano pełne badanie psychiatryczne i fizykalne, dokonano oceny HAM-D₁₇ i funkcji życiowych, przeprowadzono badania laboratoryjne (hemogram, badania funkcji wątroby i nerek, sprawdzenie poziomu cukru we krwi oraz analiza moczu pod kątem zawartości cukru, ketonów i białek) i wykonano elektrokardiogram. Pacjenci spełniający wymagane kryteria byli randomizowani z wykorzystaniem programu służącego do losowego przydzielania (RANDO, wersja 1.0) do jednej z trzech grup: grupa I każdego dnia rano otrzymywała 20 mg fluoksetyny, grupa II przyjmowała 1000 mg dziennie (500 mg dwa razy dziennie) kurkuminy, a grupa III otrzymywała 20 mg dziennie fluoksetyny i 1000 mg (500 mg dwa razy dziennie) kurkuminy. Pacjenci zostali poproszeni o przyjmowanie kapsułek 500 mg kurkuminy po śniadaniu i kolacji w odstępie 12 godzin. W ciągu pierwszych dwóch tygodni badania jedyne leki, jakie były dozwolone, to paracetamol na ból głowy w dawce 500 mg dziennie i benzodiazepiny na bezsenność w takiej samej dawce jak diazepam, 5 mg dziennie. Badanie to było maskowane, tzn. badacze nie zostali poinformowani o tym, która terapia została przydzielona pacjentom, a pacjenci zostali pouczeni, by nie omawiali z badaczami swojego leczenia. Za przeprowadzenie badania fizykalnego oraz zebranie wywiadu medycznego obejmującego działania niepożądane odpowiedzialni byli badacze, którzy nie brali bezpośrednio udziału w ocenie skutków działania leków.

Skuteczność i bezpieczeństwo przyjmowania leków zostały ocenione po dwóch, czterech i sześciu tygodniach w przychodni. Pierwszorzędową miarą skuteczności był odsetek odpowiedzi, mierzony według skali HAM-D₁₇. Drugorzędową miarą skuteczności leku były: średnia zmiana punktacji HAM-D₁₇ po dwóch, czterech i sześciu tygodniach; współczynnik remisji według skali HAM-D₁₇; współczynnik odpowiedzi w skali CGI-I (clinical global impression-improvement) (Mortimer, 2007); punktacja w skali CGI-S (clinical global impression- severity of illness) (CGI-S) (Mortimer, 2007) oraz ogólna skuteczność na koniec badania. Dane do oceny

bezpieczeństwa przyjmowania leku obejmowały działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE - treatment emergent adverse events), wyniki pomiarów funkcji życiowych i badań fizykalnych przeprowadzanych podczas każdej wizyty. Wyniki badań laboratoryjnych, elektrokardiogram i opinie badaczy na temat ogólnej tolerancji zostały odnotowane na koniec badania. Wszyscy badacze zostali przeszkoleni w postępowaniu się skalami służącymi do oceny stanu zdrowia przez osobę prowadzącą badanie, aby poprawić jego wiarygodność. W trakcie badania nie wystąpiło żadne większe odstępstwo od protokołu ani jego naruszenie. Za remisję uznano całkowity spadek punktacji poniżej 7 w skali HAM-D₁₇, a odpowiedź zdefiniowano jako 50% spadek punktacji w skali HAM-D₁₇ w porównaniu do stanu początkowego. Za odpowiedź według skali CGI-I uznano wynik 1 lub 2 punkty na siedem (gdzie 1 oznacza „znaczną poprawę”, a 7 „znaczące pogorszenie”. Opinia badaczy na temat ogólnej skuteczności została podana jako: znakomita (zupełny lub prawie zupełny zanik objawów); dobra (istotne osłabienie objawów); przyzwoita (pewne osłabienie objawów) lub słaba (brak osłabienia objawów lub pogorszenie). Opinia badaczy na temat tolerancji leku została podana jako: znakomita (brak TEAE); dobra (TEAE niewymagające leczenia za pomocą dodatkowych leków); przyzwoita (TEAE wymagające leczenia za pomocą dodatkowych leków, ale nie powodujące konieczności przerwania leczenia lekiem badanym); lub słaba (TEAE powodujące konieczność przerwania leczenia lekiem badanym). Stopień podporządkowywania się pacjenta zaleceniom oceniano za pomocą liczenia kapsułek; pacjenta uznawano za niepodporządkowującego się jeśli pominął on dwie dawki leku w ciągu 14-dniowego okresu między wizytami.

Analiza statystyczna W stosunku do danych demograficznych zastosowano analizę opisową. W celu porównania parametrów skuteczności, u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy odbyli co najmniej jedną wizytę kontrolną, zastosowano analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT - intention-to-treat) z wykorzystaniem ostatniej obserwacji przeniesionej naprzód. Porównano parametry w punkcie początkowym dla trzech grup badawczych, wykorzystując test chi kwadrat dla zmiennych kategorycznych i analizę wariancji (ANOVA) dla zmiennych numerycznych. Spośród zmiennych dotyczących skuteczności, za pomocą testu chi kwadrat porównano współczynnik odpowiedzi i współczynnik remisji według skali HAM-D₁₇ oraz współczynnik odpowiedzi według skali CGI-I. W celu porównania zmian punktacji w skali HAM-D₁₇ na koniec drugiego, czwartego i szóstego tygodnia zastosowano jednoczynnikową analizę kowariancji. Punktacja według HAM-D₁₇ w punkcie początkowym służyła jako zmienna towarzysząca. Punktację CGI-S na

koniec badania również porównano wykorzystując analizę ANOVA, przy punktacji CGI-S w punkcie początkowym jako zmiennej towarzyszącej. Dane dotyczące bezpieczeństwa porównano za pomocą testu chi kwadrat. Dane wyrażono jako średnie dla zmiennych ciągłych i odsetki dla zmiennych kategoriowych przy przedziale ufności 95%. Istotność statystyczną dla wszystkich testów ustalono jako $P < 0,05$. Wszystkie analizy statystyczne wykonano za pomocą oprogramowania SPSS Statistics 17.0.

WYNIKI

Sześćdziesięciu pacjentów spełniało kryteria włączenia do badania i zostało zrandomizowanych, przy czym każda grupa badawcza liczyła 20 pacjentów. Wszystkie trzy grupy terapeutyczne były porównywalne pod względem danych demograficznych i cech klinicznych (Tabela 1). Łącznie 45 pacjentów zakończyło sześciotygodniowe badanie zgodnie z protokołem, przy czym nie wystąpiła istotna różnica we wskaźniku pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu przed czasem w poszczególnych grupach (fluoksetyna, 25% [11,2 - 46,8]; kurkumina, 20% [8,1 - 41,6]; fluoksetyna i kurkumina, 30% [14,5 - 51,9]; $P = 0,77$). Dziewięć pacjentów zrezygnowało z leczenia przed pierwszą wizytą kontrolną; tak więc do analizy ITT włączono 51 pacjentów ($n = 17$, fluoksetyna; $n = 16$, kurkumina; $n = 18$, fluoksetyna i kurkumina). Troje pacjentów uznano za niepodporządkowujących się zaleceniom tylko raz w okresie badania, dlatego też ogólna ocena w tym zakresie była znakomita.

Wynik oceny skuteczności

Proporcja występowania odpowiedzi w populacji ITT, zmierzona w skali HAM-D₁₇, była wyższa w grupie, której podawano kurkuminę i fluoksetynę w skojarzeniu (77,8%), niż w grupach z samą fluoksetyną (64,7%) i samą kurkuminą (62,5%); jednakże różnice te były statystycznie nieistotne ($P = 0,58$, Tabela 2)

Analiza drugorzędowych wyników oceny skuteczności również wykazała podobieństwo w tych trzech grupach (Tabela 2). Średnia zmiana punktacji w skali HAM-D₁₇ na koniec szóstego tygodnia, w porównaniu z punktem początkowym, wyniosła $-14,0$ ($-18,2$ - $-9,8$) dla grupy fluoksetyny, $-12,6$ ($-15,8$ - $-9,5$) dla grupy kurkuminy i $-14,8$ ($-17,6$ - $12,0$) dla grupy fluoksetyny i kurkuminy w skojarzeniu ($P = 0,77$). Wskaźnik remisji w skali HAM-D₁₇ był również podobny we wszystkich trzech grupach (fluoksetyna, 52,9% [30,9 - 73,8]; kurkumina, 37,5% [18,5 - 61,3]; fluoksetyna i kurkumina, 55,5% [33,7 - 75,4]; $P = 0,53$). Wyniki te pozostały niezmienione nawet po przeprowadzeniu analizy zgodnie z protokołem. Według opinii badaczy na temat ogólnej skuteczności, nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między trzema grupami terapeutycznymi ($P = 0,66$). U 70,5% [46,8 - 86,7] pacjentów w grupie z fluoksetyną,

75% [50,5 - 89,8] w grupie z kurkuminą i 83,3% [60,7-94,1] w grupie z fluoksetyną i kurkuminą odnotowano „znakomitą” lub „dobrą” skuteczność leku badanego, natomiast gdy brano pod uwagę skuteczność „znakomitą”, współczynniki te były równe, odpowiednio: 41,1% (21,6 - 63,9), 25% (10,1 - 49,5) i 38,8% (20,3 - 61,4).

Wyniki obserwacji bezpieczeństwa

U pięciu (27,8%; 12,5 - 50,8) pacjentów w grupie z fluoksetyną i kurkuminą, dwóch (11,7%; 3,3 - 34,3) w grupie z fluoksetyną i dwóch (12,5%; 3,5- 36,0) pacjentów w grupie z kurkuminą odnotowano TEAE. U pacjentów w grupie z fluoksetyną i kurkuminą odnotowano występowanie zapalenia żołądka (16,6%; 5,8 - 39,2), zawrotów głowy (5,5%; 0,9 - 25,9), uderzeń gorąca (5,5%; 0,9 - 25,9), nudności (5,5%; 0,9 - 25,9) i nadwrażliwości na światło (5,5%; 0,9 - 25,9). TEAE odnotowane u pacjentów w grupie z fluoksetyną to: zapalenia żołądka (5,8%; 1,0 - 26,9), owrzodzeń jamy ustnej (5,8%; 1,0 - 26,9), natomiast w grupie z kurkuminą występowało zapalenie żołądka (6,25%; 1,1 - 28,3) i nudności (6,25%; 1,1 - 28,3). U wszystkich pacjentów wystąpiły TEAE w stopniu łagodnym, a leki były tolerowane dobrze (Hartwig i in., 1992). Nie zaobserwowano różnic w funkcjach życiowych, wynikach badań fizykalnych, badań laboratoryjnych i kardiogramu w stosunku do punktu początkowego. W grupie z fluoksetyną (82,3%; 58,9 - 93,8) i kurkuminą (87,5%; 63,9 - 96,5) zaobserwowano wyższy odsetek „znakomitej” tolerancji leków niż w grupie, której podawano fluoksetynę i kurkuminę w skojarzeniu (66,6%; 43,7 - 83,7), jednak różnice te nie były statystycznie istotne ($P = 0,30$).

DYSKUSJA

Podane wyżej wyniki uzyskano w pierwszym randomizowanym, kontrolowanym badaniu kurkuminy w leczeniu MDD. Wskaźnik odpowiedzi dla fluoksetyny (64,7%) i kurkuminy (62,5%) według skali depresji wg Hamiltona, zaobserwowany w naszym badaniu, znajduje się w znanym zakresie, odnotowanym w badaniach z użyciem współcześnie przepisywanych antydepresantów (31,6%-70,4%) (Walsh i in., 2002) i jest wyższy od maksymalnego wskaźnika odpowiedzi, oczekiwanego przy użyciu placebo (12,5%-51,8%) (Walsh i in., 2002). Wskaźniki remisji dla fluoksetyny i kurkuminy były również zgodne z wartościami zaobserwowanymi we wcześniejszych badaniach (Thase i in., 2007). Po sześciu tygodniach leczenia nie stwierdzono istotnych różnic między kurkuminą i fluoksetyną jeśli chodzi o zmianę punktacji na skali HAM-D₁₇ w porównaniu z punktem początkowym. Chociaż w grupie otrzymującej oba leki w skojarzeniu zaobserwowano lepszy wskaźnik odpowiedzi niż dla każdego z leków oddzielnie, to różnica ta nie była statystycznie

istotna. Chociaż kurkumina wykazuje podobieństwo do fluoksetyny, maksymalna odpowiedź w przypadku kurkuminy była niższa niż dla fluoksetyny, co widać na podstawie niższego odsetka pacjentów, u których wystąpiła remisja po odpowiedzi na leczenie według skali HAM-D₁₇. U 62,7% pacjentów w grupie otrzymującej kurkuminę zaobserwowano odpowiedź na leczenie, a u 37,5% pacjentów wystąpiła remisja, natomiast w grupie otrzymującej fluoksetynę odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 64,7%, a remisja wystąpiła u 52,9%. Wyniki ogólnej oceny skuteczności pokazują, że odsetek pacjentów w grupie otrzymującej kurkuminę ze „znakomitą” odpowiedzią był niższy niż w grupie otrzymującej fluoksetynę (25% dla kurkuminy; 43% dla fluoksetyny), natomiast po uwzględnieniu łącznie odpowiedzi „dobrych” i „znakomitych”, odsetek pacjentów był podobny w obu grupach (75% dla kurkuminy; 70,5% dla fluoksetyny).

Działanie przeciwdepresyjne kurkuminy zostało przebadane w różnych zwierzęcych modelach depresji; stwierdzono, że jest ono porównywalne z fluoksetyną, imipraminą, amitriptyliną i bupropionem (Yu i in., 2002; Xu i in., 2005; Xia i in., 2007; Kulkarni i in., 2008; Wang i in., 2008). Kurkumina powoduje wzrost poziomu serotoniny, noradrenaliny i dopaminy w mózgu poprzez inhibicję enzymu MAO (Yu i in., 2002; Xu i in., 2005; Xia i in., 2007; Kulkarni i in., 2008; Wang i in., 2008). W różnych metaanalizach wykazano, że inhibitory MAO, np. moksobemid, dają wskaźnik odpowiedzi ~58% (Lotufo-Neto i in., 1999). W przypadku kurkuminy w niniejszym badaniu zaobserwowano podobny wskaźnik odpowiedzi, jak w przypadku inhibitorów MAO, natomiast w porównaniu z innymi okazała się ona bezpieczna nawet w dawkach ponad-terapeutycznych. Wykazano ponadto w różnych modelach zwierzęcych, że połączenie kurkuminy z innymi antydepresantami synergistycznie zwiększa poziom serotoniny i wzmacnia działanie antydepresyjne (Kulkarni i in., 2008). Kurkumina ponadto zwiększa neurogenezę w hipokampie u szczurów poddanych przewlekłemu stresowi poprzez modulowanie osi HPA i up-regulację receptorów 5-HT_{1A} i BDNF w hipokampie (Xu i in., 2007). Hamuje ona szlaki aktywacyjne NF-κB odporności wrodzonej, zapobiegając w ten sposób uwalnianiu IFN-α i innych cytokin. Cytokiny te prowadzą do deregulacji osi HPA, metabolizmu neuroprzekazników monoamin i neurplastyczności. Dlatego też kurkumina może być skuteczna w leczeniu depresji poprzez oddziaływanie na wczesnym etapie jej patogenezy (Lao i in., 2006; Raison and Miller, 2011). Zaletą kurkuminy jako antydepresantu jest jej łagodny profil zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi antydepresantami. Kurkumina jest bezpieczna nawet w dawkach do 8 g na dobę (Singh and Aggarwal, 1995). Również w naszym badaniu zaobserwowano jej dobrą tolerancję. W grupie otrzymującej oba leki w skojarzeniu zaobserwowano wyższy wskaźnik TEAE, jednak różnica ta nie była statystycznie istotna. Wzrost wskaźnika zdarzeń niepożądanych może być

spowodowany interakcjami farmakodynamicznymi między fluoksetyną i kurkuminą, powodującymi nadmiernie wysoki poziom serotoniny i noradrenaliny w zakończeniach nerwowych. Chociaż istnieje możliwe ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w przypadku podawania kurkuminy i fluoksetyny w skojarzeniu, u żadnego z pacjentów w naszym badaniu w grupie otrzymującej oba leki nie zauważono jego objawów.

Problemem w stosowaniu kurkuminy jest jej niska dostępność biologiczna. Użyty przez nas produkt zawierał również kurkuminoidy i olejki eteryczne, co powodowało siedmiokrotne zwiększenie jego czasu retencji i biodostępności (Antony i in., 2008). Chociaż badanie to nie było zaślepienie, to jednak było ono zamaskowane ze względu na obserwatorów, tzn. badacze nie zostali poinformowani o tym, która terapia została przydzielona pacjentom. Wielkość próby w niniejszym badaniu była niewielka i zostało ono zaplanowane jako badanie wstępne w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kurkuminy u pacjentów z depresją.

Ponieważ stwierdzono dobrą skuteczność i łagodny profil bezpieczeństwa kurkuminy podczas stosowania u pacjentów z depresją, powinna ona być poddana dalszym badaniom w monoterapii i w skojarzeniu z fluoksetyną oraz innymi antydepresantami przy udziale większej liczby pacjentów, o dłuższym czasie trwania i większych dawkach w celu wykrycia mniejszych, klinicznie istotnych różnic w wynikach leczenia.

W niniejszym badaniu wystąpiły pewne ograniczenia, które mogą wpływać na wnioski z niego wypływające. Jednym z ograniczeń jest to, że nie włączono do niego grupy, której podawano placebo. Było to spowodowane względami etycznymi, ponieważ było to pierwsze, pilotażowe badanie, którego celem było określenie skuteczności kurkuminy u pacjentów z MDD. Po drugie, liczba pacjentów była mała. Liczba pacjentów była celowo mała, ponieważ badanie było tylko badaniem pilotażowym oraz dlatego, że kurkumina nie była wcześniej badana pod kątem takich wskazań klinicznych i chcieliśmy uniknąć czynienia szkody uczestnikom. Główny nacisk położyliśmy na uzyskanie dowodów, że kurkumina jest co najmniej równie skuteczna jak standardowe terapie i może je, przynajmniej częściowo, zastąpić. W konkluzji należy stwierdzić, że jest to pierwsze randomizowane badanie kliniczne, które udowodniło wyraźnie, że kurkumina może być wykorzystywana jako skuteczny i bezpieczny środek w leczeniu pacjentów z MDD, bez jednoczesnych myśli samobójczych ani innych zaburzeń psychotycznych. Poza tym, biorąc pod uwagę skuteczność leczniczą samej kurkuminy, badanie to podkreśla potrzebę badań na dużą skalę, które pozwoliłyby na ocenę tego bezpiecznego środka pochodzenia naturalnego jako potencjalnie możliwego do zastosowania w monoterapii u pacjentów z depresją.

Podziękowania

Autorzy dziękują rządowi stanu Gujarat za wsparcie finansowe realizacji niniejszego badania. Autorzy dziękują również firmie Arjuna Natural Extracts Limited za udostępnienie kapsułek kurkuminy. Badanie uzyskało wsparcie w postaci grantu na projekt

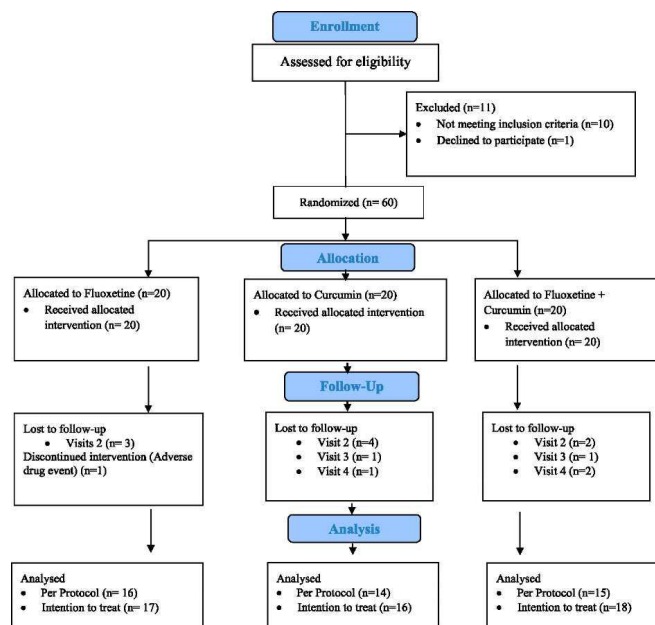
pilotażowy z Ministry of Health and Family Welfare, Government of Gujarat, Indie.

Konflikt interesów

Autorzy nie złożyli oświadczeń w sprawie konfliktu interesów.

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental health disorders (4th ed). Washington DC.
- Antony B, Merina B, Iyer VS, Judy N, Lennertz K, Joyal S. 2008. A Pilot Cross-Over Study to Evaluate Human Oral Bioavailability of BCM-95CG (Biocurcumin), A Novel Bioenhanced Preparation of Curcumin. *Indian J Pharm Sci* 70: 445-449.
- Cizza G. 2011. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. *Dialogues Clin Neurosci* 13: 73-87.
- Goel A, Jhurani S, Aggarwal BB. 2008a. Multi-targeted therapy by curcumin: how spicy is it? *Mol Nutr Food Res* 52: 1010-1030.
- Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. 2008b. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 75: 787-809.
- Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
- Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. 1992. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 49: 2229-2232.
- Kulkarni S, Dhir A, Akula KK. 2009. Potentials of curcumin as an antidepressant. *ScientificWorldJournal* 9: 1233-1241.
- Kulkarni SK, Bhutani MK, Bishnoi M. 2008. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology (Berl)* 201: 435-442.
- Kulkarni SK, Dhir A. 2009. Current investigational drugs for major depression. *Expert Opin Investig Drugs* 18: 767-788.
- Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, et al. 2006. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 6: 10.
- Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. 1999. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A: moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 20: 226-247.
- Mortimer AM. 2007. Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 50: s7-14.
- Motterlini R, Foresti R, Bassi R, Green CJ. 2000. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 28: 1303-1312.
- Nutt DJ. 2011. Highlights of the international consensus statement on major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 72: e21.
- Raison CL, Miller AH. 2011. Is Depression an Inflammatory Disorder? *Curr Psychiatry Rep* 13: 467-475.
- Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. 2006. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *Br J Psychiatry* 189: 309-316.
- Sharma RA, Euden SA, Platten SL, et al. 2004. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 10: 6847-6854.
- Singh S, Aggarwal BB. 1995. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) [corrected]. *J Biol Chem* 270: 24995-25000.
- Srimal RC, Dhawan BN. 1973. Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol* 25: 447-452.
- Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, Swindle RW, Xu J, Detke MJ. 2007. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 27: 672-676.
- Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. 2004. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 184: 386-392.
- Varalakshmi C, Ali AM, Pardhasaradhi BV, Srivastava RM, Singh S, Khar A. 2008. Immunomodulatory effects of curcumin: in-vivo. *Int Immunopharmacol* 8: 688-700.
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. 2002. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 287: 1840-1847.
- Wang R, Xu Y, Wu HL, et al. 2008. The antidepressant effects of curcumin in the forced swimming test involve 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Eur J Pharmacol* 578: 43-50.
- Xia X, Cheng G, Pan Y, Xia ZH, Kong LD. 2007. Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the mouse forced swimming test. *J Ethnopharmacol* 110: 356-363.
- Xu Y, Ku B, Cui L, et al. 2007. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Res* 1162: 9-18.
- Xu Y, Ku BS, Yao HY, et al. 2005. The effects of curcumin on depressive-like behaviors in mice. *Eur J Pharmacol* 518: 40-46.
- Yu ZF, Kong LD, Chen Y. 2002. Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. *J Ethnopharmacol* 83: 161-165.



Wykres 1. Ilustracja planu badania, łącznie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, randomizacją, podziałem sposobów leczenia, badaniami kontrolnymi i analizą danych.

Enrollment	Rekrutacja do badania
Assessed for eligibility	Pacjenci ocenieni pod kątem spełnienia kryteriów włączenia
Excluded (n = 11)	Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniu (n = 11)
Not meeting inclusion criteria (n = 10)	pacjenci niespełniający kryteriów włączenia (n = 10)
Declined to participate (n = 1)	Pacjenci, którzy odmówili wzięcia udziału w badaniu (n = 1)
Randomized (n = 60)	Pacjenci randomizowani (n = 60)
Allocation	Przydział
Allocated to Fluoxetine (n = 20)	Pacjenci przydzieleni do grupy przyjmującej fluoksetynę (n = 20)
Received allocated intervention	Pacjenci, którzy otrzymali przydzielony lek (n = 20)
Allocated to Curcumin (n = 20)	Pacjenci przydzieleni do grupy przyjmującej kurkuminę (n = 20)
Received allocated intervention	Pacjenci, którzy otrzymali przydzielony lek (n = 20)
Allocated to Fluoxetine + Curcumin (n = 20)	Pacjenci przydzieleni do grupy przyjmującej fluoksetynę i kurkuminę (n = 20)
Received allocated intervention	Pacjenci, którzy otrzymali przydzielony lek (n = 20)
Follow-up	Badania kontrolne
Lost to follow-up	Pacjenci, którzy nie wzięli udziału w badaniu kontrolnym
Visit 2 (n = 3)	Wizyta nr 2 (n = 3)
Discontinued intervention (Adverse drug event) (n = 1)	Przerwane podawanie leku (Działanie niepożądane w trakcie podawania leku) (n = 1)
Lost to follow-up	Pacjenci, którzy nie wzięli udziału w badaniu kontrolnym
Visit 2 (n = 4)	Wizyta nr 2 (n = 4)
Visit 3 (n = 1)	Wizyta nr 3 (n = 1)
Visit 4 (n = 1)	Wizyta nr 4 (n = 1)
Lost to follow-up	Pacjenci, którzy nie wzięli udziału w badaniu kontrolnym
Visit 2 (n = 2)	Wizyta nr 2 (n = 2)
Visit 3 (n = 1)	Wizyta nr 3 (n = 1)
Visit 4 (n = 2)	Wizyta nr 4 (n = 2)
Analysis –	Analiza
Analysed	Pacjenci poddani analizie
Per protocol	Zgodnie z protokołem
Intention to treat (n = 17)	W grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (n = 17)

Table 1. Baseline characteristics of patients randomized in the study

	Group 1: Fluoxetine (n=20)	Group 2: Curcumin (n=20)	Group 3: Fluoxetine and curcumin (n=20)	P value
Age (years), mean (95% CI)	33.6 (28.9 – 38.3)	37.8 (31.9 – 43.8)	40.4 (34.1 – 46.7)	0.21 [‡]
Sex, n (%)				
Male (95% CI)	10 (50) (29.9 – 70.0)	5 (25) (11.3 – 46.8)	6 (30) (14.6 – 51.9)	0.22 [§]
Females (95% CI)	10 (50) (29.9 – 70.0)	15 (75) (53.1–88.8)	14 (70) (48.1 – 45.5)	
Previous episode of depressive illness, n (%)				
Yes (95% CI)	4 (20) (8.0 – 41.6)	4 (20) (8.0 – 41.6)	2 (10) (2.8 – 30.1)	0.62 [§]
No (95% CI)	16 (80) (58.4 – 91.9)	16 (80) (58.4 – 91.9)	18 (90) (69.9 – 97.2)	
Duration of current episode (months), mean (95% CI)	5.1 (0.05 – 10.1)	8.0 (2.3 – 13.6)	5.0 (1.4 – 8.6)	0.61 [‡]
Baseline HAM-D17* total score Mean (95% CI)	21.0 (17.6 – 24.4)	19.3 (16.4 – 22.1)	21.9 (18.9 – 24.8)	0.43 [‡]
Baseline CGI-S [†] score, Mean (95% CI)	4.2 (3.8 – 4.6)	4.1 (3.8 – 4.4)	4.2 (3.9 – 4.5)	0.96 [‡]

*Hamilton Depression Rating Scale, 17-item version

[†]Clinical Global Impression-Severity of Illness

[‡]Analysis of variance

[§]Chi-square test

Table 2. Results summary of primary and secondary efficacy outcome variables in ITT patients

Efficacy variable	Group 1: Fluoxetine (n=17)	Group 2: Curcumin (n=16)	Group 3: Fluoxetine and curcumin(n=18)	P value
Response rate, HAM-D17* scale, n (%) (95% CI)	11 (64.7) (41.3 – 82.7)	10 (62.5) (38.6 – 81.5)	14 (77.8) (54.7 – 91)	0.58
Change in HAM-D17* score from baseline, mean (95% CI) End of second week	-9.7 (-13.3 to -6.0)	-7.5 (-10.4 to -4.6)	-9.5 (-12.6 to -6.4)	0.76¶
Adjusted mean†	-9.3 (-12.0 to -6.6)	-8.1 (-10.9 to -5.3)	-9.3 (-11.9 to -6.7)	
End of fourth week	-12.7 (-16.7 to -8.7)	-9.2 (-12.6 to -5.8)	-12.6 (-15.4 to -9.8)	0.33¶
Adjusted mean†	-12.2 (-14.7 to -9.7)	-10.0 (-12.5 to -7.4)	-12.3 (-14.7 to -9.9)	
End of sixth week	-14.0 (-18.2 to -9.8)	-12.6 (-15.8 to -9.5)	-14.8 (-17.6 to -12.0)	0.77¶
Adjusted mean†	-13.6 (-16.3 to -10.9)	-13.3 (-16.1 to -10.5)	-14.6 (-17.2 to -11.9)	0.53
Remission rate, HAM-D* scale, n (%) (95% CI)	9 (52.9) (30.9–73.8)	6 (37.5) (18.5 – 61.3)	10 (55.5) (33.7 – 75.4)	0.41
Response rate on CGI-I‡, n (%) (95% CI)	10 (58.8) (36.0 – 78.4)	8 (50.0) (28.0 – 72.0)	13 (72.2) (49.1 – 87.5)	
CGI-S§ score, mean (95% CI)	2.2(1.5 – 2.8)	2.4 (1.9 – 2.8)	2.2 (1.6 – 2.7)	
Adjusted mean†	2.1 (1.6 – 2.6)	2.4 (1.9 – 2.9)	2.2 (1.7 – 2.9)	0.74¶

*Hamilton Depression Rating Scale, 17-item version

†Values represent means adjusted for baseline values

‡Clinical Global Impression-Improvement

§Clinical Global Impression-Severity of Illness

||Chi-square test

¶Analysis of Covariance