

## Ekstrakt z ostryżu długiego może łagodzić objawy zespołu jelita drażliwego u dorosłych pacjentów, u których nie stwierdzono innych chorób: badanie pilotażowe

DR RAFE BUNDY,<sup>1</sup> DR ANN F. WALKER, DR RICHARD W. MIDDLETON,<sup>2</sup> ORAZ DR JONATHAN BOOTH<sup>3</sup>

### ABSTRAKT

**Cele:** Ocena wpływu ekstraktu z ostryżu długiego (*Curcuma longa*) na objawy zespołu jelita drażliwego (irritable bowel syndrome – IBS) u dorosłych pacjentów, u których nie stwierdzono innych chorób.

**Schemat:** Częściowo zaślepienie, randomizowane badanie pilotażowe, obejmujące dwie dawki.

**Pacjenci:** Pięciuset (500) ochotników poddano badaniom przesiewowym pod kątem zespołu IBS, wykorzystując kryteria rzymskie II. Dwustu siedmiu (207) odpowiednich ochotników przydzielono losowo do dwóch grup.

**Działania:** Jedna lub dwie tabletki ze standaryzowanym ekstraktem z ostryżu długiego przyjmowane raz dziennie przez 8 tygodni.

**Ocena wyników:** Częstość występowania zespołu IBS, jakość życia związana z występowaniem objawów (IBS quality of life – IBSQOL) oraz skuteczność oceniana przez samych pacjentów.

**Wyniki:** Częstość występowania zespołu IBS zmniejszyła się istotnie w obu grupach między okresem przesiewowym i początkiem terapii (41% i 57%), z dalszym istotnym spadkiem osiagającym 53% i 60% między początkiem terapii a jej zakończeniem; podane wyniki dotyczą odpowiednio grupy przyjmującej jedną tabletkę i grupy przyjmującej dwie tabletki ( $p < 0,001$ ). Analiza przeprowadzona po badaniu wykazała, że wskaźnik bólu/dyskomfortu w okolicach brzucha zmniejszył się o 22% i 25% odpowiednio dla grupy przyjmującej jedną i dwie tabletki, przy czym różnica zbliżyła się do poziomu istotności ( $p = 0,071$ ). Zanotowano znaczącą poprawę we wszystkich wynikach IBSQOL z wyjątkiem jednego, w zakresie 5%-36% w obu grupach, w przybliżeniu dwie trzecie pacjentów zgłosiło złagodzenie objawów po terapii, a także nastąpiła korzystna zmiana w funkcjonowaniu jelit, opisywanym przez samych pacjentów. Nie odnotowano żadnych istotnych różnic pomiędzy dwoma grupami.

**Wnioski:** Ostryż może pomagać w łagodzeniu objawów zespołu IBS. Do potwierdzenia tych odkryć konieczne jest teraz przeprowadzenie badań kontrolowanych placebo.

### WSTĘP

Zespół jelita drażliwego (IBS) to najczęściej występująca choroba gastroenterologiczna (Olden, 2002). Jest to schorzenie funkcjonalne, cechujące się występowaniem takich objawów, jak ból brzucha, zmienione funkcjonowanie jelit oraz zmiana częstotliwości wypróżniania się (Camilleri, 2001). Istnieją także dowody potwierdzające, że jakość życia związana ze zdrowiem jest istotnie niższa u pacjentów cierpiących na zespół IBS w

porównaniu z osobami zdrowymi, stanowiącymi grupę kontrolną (El-Serag i in., 2002).

Przyczyny zespołu IBS są niejasne. Proponowane hipotezy obejmują infekcję i stosowanie antybiotyków – jedno i drugie może prowadzić do zmian w mikroflorze jelita grubego. Ostatnio pojawiły się sugestie, że u podłoża niektórych objawów może leżeć łagodne zapalenie błony śluzowej jelita (Barbara i in., 2002).

Nie ma ogólnie przyjętego leku na zespół IBS. Związki fitochemiczne w formie ziołowych środków leczniczych

<sup>1</sup> Wydział Żywności Człowieka im. Hugh Sinclaira, Uniwersytet w Reading, Reading, Wielka Brytania.

<sup>2</sup> Lichtwer Pharma (UK) Ltd., Marlow, UK.

<sup>3</sup> Wydział Gastroenterologii, The Royal Berkshire Hospital, Reading, Wielka Brytania.

oferują alternatywne metody leczenia; przykładem jest olejek miętowy (Pittler i Ernst, 1998). Wykazano, że ekstrakt z liści karczocha zwyczajnego (artichoke leaf extract, ALE) również łagodzi objawy u pacjentów z niestrawnością, której przyczynę zidentyfikowano jako IBS (Bundy i in., 2004; Walker i in., 2001).

Ostryż długi (*Curcuma longa*) był tradycyjnie stosowany w hinduskim, chińskim i zachodnim ziołolecznictwie w takich schorzeniach, jak niestrawność, ból brzucha czy rozstrzeń.

Ostryż i jego ekstrakty, a w szczególności kurkumina, wykazują działanie przeciwzapalne, żółciopędne, przeciwdrobnoustrojowe oraz wiatropędne, które byłoby korzystne w zaburzonym funkcjonowaniu przewodu żołądkowo-jelitowego (gastrointestinal, GI) (Mills i Bone, 2000). Ostatnie badania wskazują, że ostryż hamuje ekspresję zarówno cyklooksygenazy-2, jak i indukowalnej syntazy tlenu azotu (oba te enzymy pośredniczą w procesie zapalnym) poprzez wspólny szlak molekularny (Surh i in., 2001).

Celem niniejszego badania pilotażowego była ocena wpływu suplementacji ostryżem na częstość występowania zespołu IBS, jakość życia (QoL) związaną z występowaniem objawów oraz na skuteczność ocenianą przez samych pacjentów; uczestnikami były osoby dorosłe, u których nie stwierdzono innych chorób.

## MATERIAŁY I METODY

### Ochotnicy

Dzięki artykułom w gazetach i czasopismach wydawanych na terenie Wielkiej Brytanii zwerbowano pięciuset (500) potencjalnych ochotników, którzy dostrzegali u siebie objawy zespołu IBS przez okres przynajmniej 3 miesięcy. Respondenci, którzy zostali wykluczeni z udziału w badaniu, to osoby, które: nie spełniały obowiązujących kryteriów rzymskich II dotyczących zespołu IBS (na podstawie uproszczonego formatu modułowego); obecnie cierpią z powodu poważnej patologii narządu, kamieni żółciowych, zespołu przewlekłego zmęczenia; przyjmują leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; a także kobiety w ciąży i karmiące. Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem badania dostarczyli podpisany formularz świadomej zgody i potwierdzili, że mogą w każdej chwili i z dowolnego powodu się wycofać. Badanie to zostało zatwierdzone przez Komisję Etyki i Badań Uniwersytetu w Reading (Reading, Wielka Brytania) oraz przez Lokalną Komisję Etyki Badawczej w West Berkshire.

### Schemat badania

Badanie miało następujący schemat: częściowo zaślepienie, randomizowane, obejmujące dwie dawki, z wynikami ocenianymi na podstawie kwestionariuszy wysyłanych pocztą.

Osoby zakwalifikowane do badania zostały przydzielone losowo do dwóch grup za pomocą programu MINIM (London Hospital Medical College, Wielka Brytania) bez względu na płeć, wiek oraz typ zespołu IBS; jedna grupa otrzymywała dziennie przez 8 tygodni 72 mg (1 tabletkę), a druga – 144 mg (2 tabletki) standaryzowanego ekstraktu z ostryżu długiego (Cynara™ Turmeric, Lichtwer Pharma (UK) Ltd., Marlow, Wielka Brytania). Osoby trzeciej, niezwiązanej z badaniem, zajęły się kodowaniem grup

badawczych. Ochotnicy byli świadomi, że są dwie grupy, ale nie wiedzieli, do której z nich należą.

Tabletki zostały wysłane do ochotników pocztą razem z instrukcjami, jak przyjmować lekarstwo (jedna lub dwie tabletki każdego dnia podczas śniadania), a także z kopiami dwóch kwestionariuszy umożliwiających określenie wyników badania. Kolejne kwestionariusze zostały przesłane pod koniec terapii. Kwestionariusze te zostały zwrócone pocztą.

Kwestionariusz umożliwiający określenie pierwszorzędowych wyników badania został opracowany na podstawie kryteriów rzymskich II dotyczących zespołu IBS w wszechstronnym integrującym formacie (Drossman, 1999). Drugorzędowe wyniki oceniono na podstawie kwestionariusza dotyczącego jakości życia (QoL) z IBS (Hahn i in., 1997). Kolejny kwestionariusz umożliwił ochotnikom opisanie doświadczonego złagodzenia objawów wynikającego z podjętej terapii oraz opisanie wszelkich działań niepożądanych.

### Analiza statystyczna

Wielkość próby została obliczona tak, aby możliwe było wykrycie istotnej różnicy między dwiema grupami na podstawie spadku częstości występowania zespołu IBS wynoszącego 25% w przypadku przyjmowania jednej tabletki i 50% w przypadku przyjmowania dwóch ( $\alpha = 0,05$  i  $\beta = 0,80$ ), z dopuszczalną liczbą pacjentów rezygnujących z badania wynoszącą 25%. Taka metoda została opracowana na podstawie innych badań przeprowadzonych na grupie badawczej z zastosowaniem ekstraktu z liści karczocha zwyczajnego (Bundy i in., 2004; Walker i in., 2001), ponieważ nie istniały wcześniej dane dotyczące ostryżu i zespołu IBS. Analizę wyników przeprowadzono w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat, ITT). Do wykrycia różnic między niezależnymi próbami wykorzystano test Manna-Whitney'a, a do wykrycia różnic między powiązаныmi próbami zastosowano test Wilcoxon dla par obserwacji; analizy przeprowadzono w programie SPSS 11.0 dla systemu Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

## WYNIKI

### Ochotnicy

Do dwóch grup przydzielono losowo dwustu siedmiu (207) ochotników. Przepływ ochotników przez poszczególne etapy został przedstawiony szczegółowo na Rys. 1, zgodnie z zaleceniami Zbioru standardów opracowywania raportów z badań (Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT) (Moher i in., 2001). Ponad 70% ochotników stanowiły kobiety, większość miała więcej niż 50 lat, a średni współczynnik masy ciała w obu grupach wynosił 26.

### Wyniki pierwszorzędowe

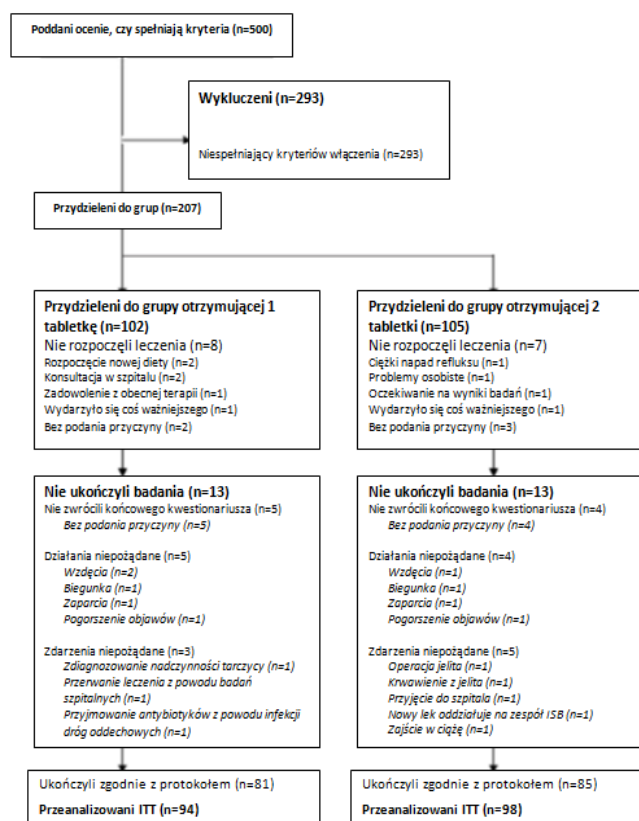
Częstość występowania zespołu IBS na początku terapii była znacząco niższa niż w okresie przesiewowym, z 41% ( $n = 39$ ) spadkiem w grupie przyjmującej jedną tabletkę i z 57% ( $n = 56$ ) spadkiem w grupie przyjmującej dwie tabletki ( $p < 0,001$ ). Po kuracji ekstraktem z ostryżu nastąpił dalszy spadek częstości występowania zespołu IBS, osiągający 53% w grupie otrzymującej pojedynczą dawkę i 60% w

grupie otrzymującej dawkę podwójną ( $p < 0,001$ ; Rys. 2), przy czym różnica ta nie jest istotna po uwzględnieniu wartości z początku terapii.

Ten niespodziewany spadek częstości występowania IBS między okresem przesiewowym a początkiem terapii spowodował, że trudniejsze stało się ukazanie w badaniu różnicy między dwiema grupami. Z tego powodu, cała grupa ITT została poddana po badaniu nieplanowanej wcześniej analizie wskaźników bólu/dyskomfortu w okolicach brzucha (jedno z kluczowych kryteriów rzymskich II dotyczących zespołu IBS). Zaobserwowano istotne obniżenie wyników, wynoszące odpowiednio 22% i 25% dla grupy otrzymującej jedną i dwie tabletki ( $p < 0,001$ ), przy czym różnica między grupami zbliżała się do poziomu istotności ( $p = 0,071$ ).

### Wyniki drugorzędowe

Wartości IBSQOL na początku terapii były zbliżone w obu grupach. Po terapii odnotowano istotną poprawę we wszystkich domenach (poza jedną), wynoszącą od 5% do 36%.



**RYS. 1.** Przepływ ochotników przez badanie, na podstawie zaleceń Zbioru standardów opracowywania raportów z badań. AE – zdarzenia niepożądane (adverse events); ITT - w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat).

Sześćdziesiąt siedem procent (67%) ochotników z grupy otrzymującej pojedynczą dawkę i 70% z grupy

otrzymującej dawkę podwójną zgłosiło znaczące lub niewielkie złagodzenie objawów zespołu IBS po kuracji. W jednej i drugiej grupie tylko jedna osoba zgłosiła pogorszenie objawów.

Zaledwie 9% i 10% ochotników odpowiednio z grupy otrzymującej jedną i dwie tabletki zgłosiło na początku badania normalne funkcjonowanie jelit; wartości te znacząco wzrosły do 29% i 32% ( $p < 0,001$ ).

Nie zanotowano istotnych różnic między grupami w żadnym z wyników drugorzędowych.

### Działania niepożądane

Nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych. Powszechne łagodne działania niepożądane obejmowały wzdęcia, które dotknęły około jednej czwartej pacjentów oraz suchość w ustach. Działania niepożądane były przyczyną wycofania się z badania w przypadku dziewięciu pacjentów (Rys. 1).

## DYSKUSJA

Niniejsze badanie pilotażowe miało na celu ocenę wpływu standaryzowanego ekstraktu z ostryżu długiego na objawy zespołu IBS u pacjentów, u których nie stwierdzono innych chorób. Ochotnicy dobrze stosowali się do zaleceń, a my uważamy, że wpływ na to miało dokładne wyjaśnienie im, po co przeprowadzane jest to badanie oraz sprawienie, że poczuli się wartościowi jako jego uczestnicy.

Zaproponowano kilka możliwych przyczyn niespodziewanego spadku częstości występowania zespołu IBS między okresem przesiewowym a początkiem terapii.

Po pierwsze, objawy zespołu IBS mogły samoistnie ulec złagodzeniu w ciągu trwającego przeciętnie 3 miesiące okresu między badaniami przesiewowymi, a rozpoczęciem kuracji (Talley i in., 1992). Po drugie, kwestionariusz przesiewowy był wypełniany mniej więcej miesiąc przed świętami Bożego Narodzenia, w okresie często stresującym, przez co objawy mogły ulec pogorszeniu.

Po trzecie, oczekiwanie na udział w badaniu mogło wywołać poprawę u niektórych osób.

Istnieją również wątpliwości dotyczące różnic między dwiema wersjami kwestionariuszy rzymskich II użytych w okresie przesiewowym i na początku terapii. Wygląda na to, że prawidłowość formatu modułowego kwestionariusza, wykorzystanego do przesiewania nie została ustalona, a chociaż format integrujący, zastosowany na początku i na końcu terapii, jest oparty na uzasadnionym narzędziu, nie przeszedł on dokładnych badań (N.J. Talley, kontakt osobisty).

Spadek częstości występowania zespołu IBS między okresem przesiewowym a początkiem terapii sprawił, że uzyskane dane nie są zrównoważone, a co za tym idzie, zmalała moc statystyczna badania. Pomiar zmiany we wskaźniku bólu/dyskomfortu w okolicach brzucha w pełnym zestawie danych ITT umożliwił nam zwiększenie mocy statystycznej i przeanalizowanie zmian z wykorzystaniem zrównoważonych liczb dotyczących obu grup. Obiecujące wydaje się odkrycie, że istnieje tendencja

<sup>1</sup> Wydział Żywności Człowieka im. Hugh Sinclaira, Uniwersytet w Reading, Reading, Wielka Brytania.

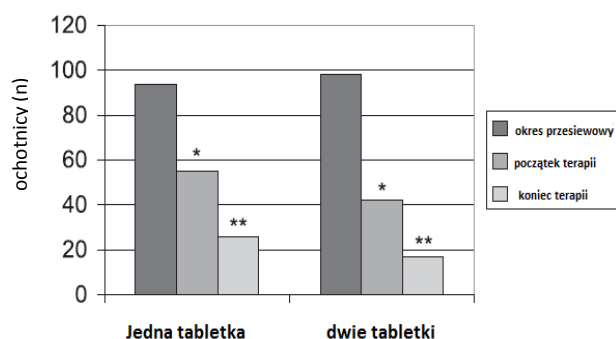
<sup>2</sup> Lichtwer Pharma (UK) Ltd., Marlow, UK.

<sup>3</sup> Wydział Gastroenterologii, The Royal Berkshire Hospital, Reading, Wielka Brytania.

w kierunku istotnej poprawy tego wskaźnika w grupie otrzymującej dwie tabletki w porównaniu z tą, która otrzymywała tylko jedną tabletkę.

Wartości uzyskane z kwestionariusza IBSQOL były podobne w obu grupach do tych, które były zgłaszane wcześniej (Hahn i in., 1997). Znacząca poprawa zaobserwowana w niniejszym badaniu w obu grupach jest zachęcająca.

Pacjenci obu grup opisywali terapię jako skuteczną, jeśli chodzi o łagodzenie objawów zespołu IBS oraz zwykłe funkcjonowanie jelit. Istnieje jednak obawa, że wpływ na poprawę zaobserwowaną w toku niniejszego badania miał efekt placebo. Jednakże uważa się, że jednym z najważniejszych aspektów leczenia zespołu IBS jest nawiązanie dobrej i długotrwałej relacji lekarz-pacjent, która jest uznawana za „równie ważną jak każde lekarstwo” (Maxwell i in., 1997). Aby zminimalizować ten efekt, w żadnym momencie niniejszego badania nie było osobistego kontaktu między badaczami a ochotnikami.



\* $P < 0,001$  między okresem przesiewowym a początkiem terapii

\*\* $P < 0,001$  między początkiem a końcem terapii

**RYS. 2.** Częstość występowania zespołu jelita drażliwego (IBS) w okresie przesiewowym, na początku terapii i po 8 tygodniach leczenia ekstraktem z ostryżu długiego (*Curcuma longa*) w dwóch grupach pacjentów z zespołem IBS, otrzymujących jedną lub dwie tabletki.

Warto także przypomnieć, że etiologia zespołu IBS jest złożona, w związku czym mało prawdopodobne jest, że jedna terapia będzie miała wszechstronne działanie (tj. nie ma uniwersalnego lekarstwa).

Jasne jest, że kuracja ostryżem była korzystna w wielu przypadkach, do tego stopnia, że jeden z pacjentów z grupy otrzymującej dwie tabletki zgłosił zdecydowaną poprawę po 9 latach bycia „więźniem we własnym domu, ponieważ nie mogłem odejść zbyt daleko od toalety...”. Tak jak w przypadku każdej złożonej choroby, istnieją osoby reagujące na daną terapię i takie, które na nią nie reagują.

W wyniku niniejszego badania pilotażowego otrzymano obiecujące rezultaty, co oznacza, że wskazane byłoby przeprowadzenie badania klinicznego kontrolowanego placebo w celu dalszego przeanalizowania wpływu ekstraktu z ostryżu na łagodzenie objawów zespołu IBS.

## PODZIĘKOWANIA

Jesteśmy wdzięczni ochotnikom, którzy wzięli udział w badaniu, a także firmie Lichtwer Pharma (UK) Ltd. za dostarczenie ekstraktu z ostryżu długiego (Cynara™ Turmeric) oraz za sfinansowanie stypendium dr Bundy.

Jesteśmy także wdzięczni paniom Ruba Carroll, Jan Luff i Jessica Hope za ich pomoc.

## Bibliografia

- Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? Gut 2002;51(Suppl 1):I41-I44.
- Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Marakis G, Booth JCL. Artichoke leaf extract improves symptoms of irritable bowel syndrome and quality of life in otherwise healthy volunteers suffering concomitant dyspepsia: A subset analysis. J Altern Complement Med 2004;10:667-669.
- Camilleri M. Dyspepsia, irritable bowel syndrome, and constipation: Review and what's new. Rev Gastroenterol Disord 2001;1:2-17.
- Drossman DA, ed. ROME II: The Functional Gastrointestinal Disorders, 2nd ed. McLean, VA: Degnon Associates Inc, 1999.
- El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: A systematic review. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1171-1185.
- Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:547-552.
- Maxwell PR, Mendall MA, Kumar D. Irritable bowel syndrome. Lancet 1997;350:1691-1695.
- Mills S, Bone K. Principles and Practice of Phytotherapy. London: Churchill Livingstone, 2000
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001;357:1191-1194.
- Olden KW. Diagnosis of irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002;122:1701-1714.
- Pittler MH, Ernst E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: A critical review and metaanalysis. Am J Gastroenterol 1998;93:1131-1135.
- Surh YJ, Chun KS, Cha HH, Han SS, Keum YS, Park KK, Lee SS. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: Down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation. Mutat Res 2001;480-481:243-268.
- Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. Am J Epidemiol 1992;136:165-177.
- Walker AF, Middleton RW, Petrowicz O. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a post-marketing surveillance study. Phytother Res 2001;15:58-61.