

# Fitopreparati s kurkumom u ljekarničkoj praksi

---

Bačić-Katinić, Jadranka

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:079261>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Jadranka Bačić-Katinić

**FITOPREPARATI S KURKUMOM U  
LJEKARNIČKOJ PRAKSI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

**POSILIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ:  
FITOFARMACIJA S DIJETOTERAPIJOM**

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Specijalistički rad obranjen je dana 22. veljače 2019. na  
Zavodu za farmakognoziju, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo
2. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević
3. dr. sc. Josipa Cvek

Rad ima 85 listova.

## **Predgovor**

Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević, na Zavodu za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

*Srdačno zahvaljujem prof. dr. sc. Sandi Vladimir - Knežević na pomoći i suradnji pri izradi ovog rada.*

*Rad posvećujem svojim roditeljima, mojim prvim i najvećim učiteljima.*

# SAŽETAK

## FITOPREPARATI S KURKUMOM U LJEKARNIČKOJ PRAKSI

### **Cilj istraživanja**

Cilj ovog specijalističkog rada je pregled podataka o kliničkim studijama na kojima se temelji medicinska primjena biljne droge *Curcumae longae rhizoma* i kitički osvrt na fitopreparate u ljekarničkoj praksi u pogledu njihove učinkovitosti i sigurnosti.

### **Materijal i metode**

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuju pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi. U pretraživanju su korištene bibliografske baze podataka kao što su: Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline, Cocharen Library i Lexicomp. Važan izvor informacija bile su i monografije Europske agencije za lijekove.

### **Rezultati**

Kurkuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) je zeljasta trajnica azijskog porijekla, s jakim podankom koji se primjenjuje u medicinske svrhe te kao začim i prirodna boja. U narodnoj medicini kurkuma se koristi kroz stoljeća u različitim dijelovima svijeta. Kurkuminoidi i eterično ulje bogato seskviterpenima su glavne aktivne sastavnice kurkuminog podanka. Tradicionalnu primjenu podupiru brojna neklinička i klinička istraživanja. Prema Europskoj agenciji za lijekove, fitopreparati s kurkumom su tradicionalni biljni lijekovi s indikacijom za poboljšanje protoka žuči i za ublažavanje simptoma loše probave poput osjećaja težine, nadutosti i usporene probave. No, na hrvatskom tržištu su dostupni jedino kao dodaci prehrani, najčešće bez naznačenih zdravstvenih tvrdnji. Ljekarnik se svakodnevno susreće s problemima doziranja dodataka prehrani s kurkumom te nedostatkom informacija o njihovoj standardizaciji i kontroli kvalitete.

### **Zaključci**

U svom profesionalnom radu ljekarnici se trebaju oslanjati na rezultate kliničkih istraživanja te neprestano usvajati relevantna stručna znanja kako bi mogli odabrati pogodan fitopreparat i prilagoditi dozu za određenog pacijenta te doprinijeti njihovoj učinkovitoj i sigurnoj primjeni.

## SUMMARY

### TURMERIC PHYTOPREPARATIONS IN PHARMACY PRACTICE

#### **Objectives**

The aim of this work was to present the data on the conducted clinical studies of *Curcuma longa* rhizoma and a critical review of phytopreparations in pharmacy practice regarding their efficacy and safety.

#### **Material and methods**

Research in this paper is a theoretical one and includes a detailed overview of the available professional and scientific data on the topic. Relevant bibliographic database such as Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline and Cocharen Library are searched. The European Medicines Agency monographs were also important information sources.

#### **Results**

Turmeric (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) is a perennial herbaceous plant of Asian origin, with a strong rhizome used for medicinal purposes and as a spice and natural dye. In folk medicine, turmeric has been used over the centuries in different parts of the world. Curcuminoids and essential oil rich in sesquiterpenes are the main active components of turmeric rhizome. The traditional use is supported by a numerous preclinical and clinical studies. According to the European Medicines Agency, turmeric phytopreparations belong to traditional herbal medicinal products used for the relief of digestive disturbances, such as feelings of fullness, slow digestion and flatulence. But, on the Croatian market they are available as food supplements, most often without any health claim labeled. Pharmacists are faced with the problems about dosage of turmeric products and lack of data on their standardisation and quality control.

#### **Conclusion**

In their professional work, pharmacists should rely on the results of clinical research and acquire relevant knowledge continuously to be able to select suitable phytopreparation and dosage for a particular patient as well as contribute to their effective and safe use.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	1
1.1. Botanički podaci o kurkumi .....	1
1.2. Fitokemijski sastav kurkume .....	3
1.3. Tradicionalna primjena kurkume .....	4
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	7
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	8
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	10
4.1. Odabrana neklinička istraživanja kurkume .....	10
4.2. Odabrana klinička istraživanja kurkume .....	14
4.2.1. Učinak kurkume na gastrointestinalni sustav .....	14
4.2.2. Učinak kurkume na upalu i oksidacijski stres .....	21
4.2.3. Učinak kurkume na artritis .....	27
4.2.4. Bioraspoloživost kurkuminoida .....	37
4.3. Interakcije fitopreparata s kurkumom i lijekova .....	46
4.4. Regulatorni status fitopreparata s kurkumom .....	49
4.5. Monografija <i>Curcuma longa</i> L., rhizoma .....	51
4.6. Fitopreparati s kurkumom/kurkuminom na hrvatskom tržištu .....	56
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	67
<b>6. LITERATURA</b> .....	69
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	79

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Biljna vrsta *Curcuma longa* L. (*C. domestica* Valetton, kurkuma) pripada porodici Zingiberaceae. Potječe iz južne Azije, a danas se uzgaja u tropskim i suptropskim područjima diljem svijeta. Poznata je začinska biljka te je dugo prisutna u tradicionalnim sustavima liječenja u Indiji, Kini i Indoneziji, gdje se koristi kod probavnih, jetrenih, kožnih i upalnih bolesti (1). Oficinalnu biljnu drogu čini osušeni podanak ove vrste pod nazivom *Curcumae longae rhizoma*. Droga se definira kao cijeli, kuhanjem ili na pari obrađen, osušen kurkumin podanak, s uklonjenim korijenjem i vanjskom korom. Kurkuminoidi su osnovne bioaktivne sastavnice, među kojima se ističe kurkumin i demetoksikurkumin. U zemljama Europske unije fitopreparati s kurkumom se mogu registrirati kao tradicionalni biljni lijekovi za bolji protok žuči i ublažavanje probavnih tegoba (2). Brojna neklinička istraživanja govore u prilog tradicionalnoj primjeni ove droge te ukazuju na njezin veliki terapijski potencijal, međutim, nedostaju kliničke studije koje bi to sa sigurnošću potvrdile. Unatoč tomu, primjena fitopreparata s kurkumom u stalnom je porastu.

## 1.1. Botanički podaci o kurkumi

Rod *Curcuma* L. (Zingiberaceae) sadrži više od 100 biljnih vrsta, među kojima je najpoznatija *Curcuma longa* L. To je višegodišnja biljka koja može narasti do 1,5 m visine iz gomoljastog podanka. Ima sjajne, velike, duguljaste ili široko lancetaste listove s dugom peteljkom. Gusti klasasti cvatovi sastavljeni od svijetložutih cvjetova pojavljuju se u središnjem dijelu biljke nakon što su listovi potpuno izrasli (slika 1). Glavni podanak je okruglast, 5 cm dug i 3 cm širok, s vodoravnim ožiljcima od listova. Ispod glavnog podanka razvija se korijenje koje mjestimično zadeblja i poprima cilindričan oblik. Podanak je izvana žućkast, a u unutrašnjosti narančast do crvenkastosmeđ (slika 2). Gomoljasti podanci se iskapaju, zatim čiste i obrade u



pari ili kratko prokuhaju (2, 3). Kurkuma potječe iz južne Kine, a danas se opsežno uzgaja u Indiji, zapadnom Pakistanu, Kini i Indoneziji, ali i u nekim afričkim zemljama te na karipskim otocima Javi i Haitiju (3).



Slika 1. *Curcuma longa* L.

<https://jerry-coleby-williams.net/2014/04/10/pretty-and-productive-plants-for-brisbane/turmeric-curcuma-longa-1/>

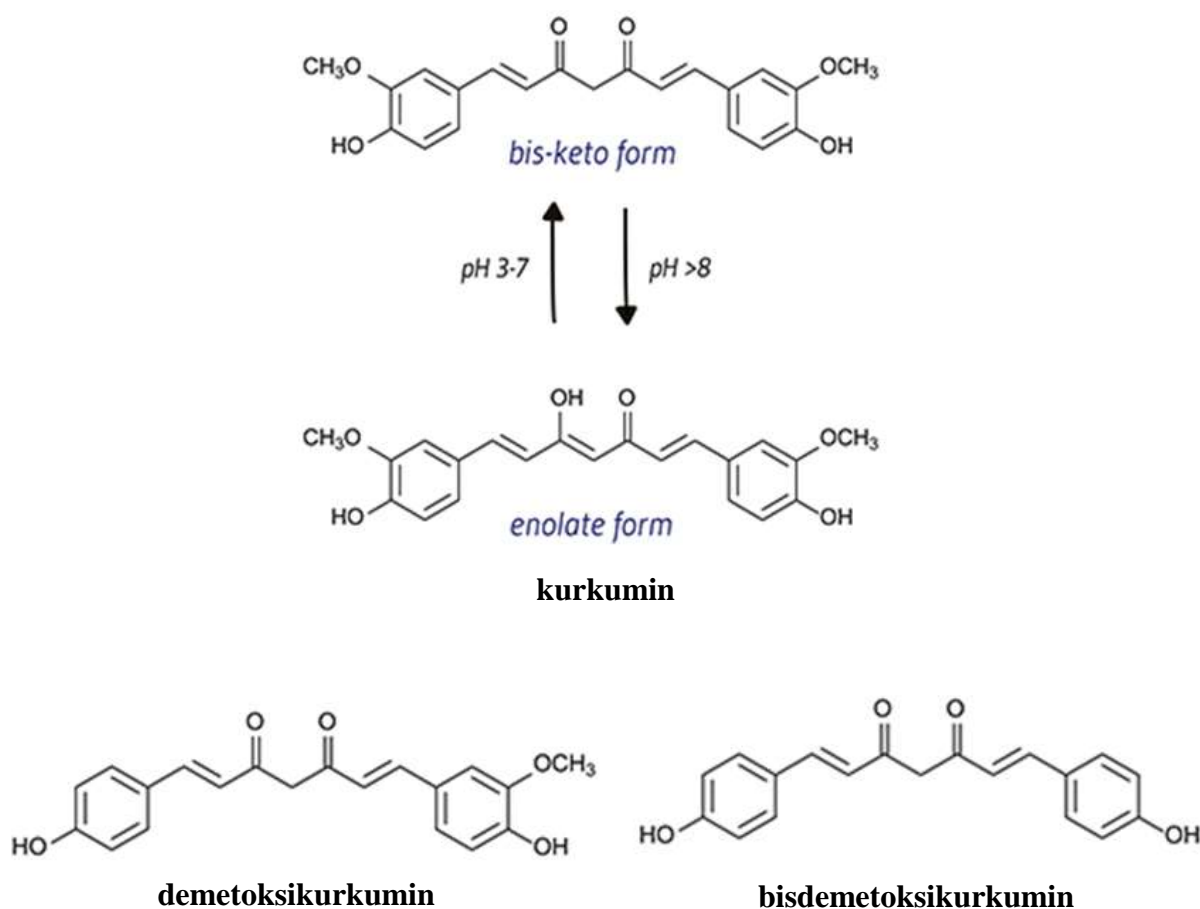


Slika 2. Kurkumin podanak

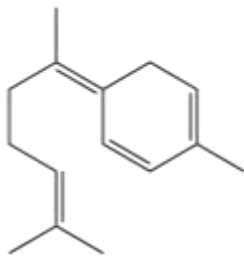
<http://www.superlife.com/turmeric/>

## 1.2. Fitokemijski sastav kurkume

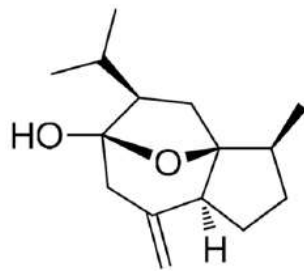
Kurkumin podanak sadrži 3-5% kurkuminoida, smjese dicinamoilmetanskih derivata kao što je kurkumin, demetoksikurkumin i bisdemetoksikurkumin (slika 3). Pored navedenih fenolnih sastavnica podanak sadrži 3-5% eteričnog ulja bogatog seskviterpenima među kojima prevladavaju zingiberen, kurkumol,  $\alpha$ - i  $\beta$ -turmeron. (slika 4). U manjim količinama prisutni su polisaharidi arabinogalaktani, ukonani A-D. Kurkumin podanak sadrži također ostale ugljikohidrate, proteine i minerale. Kurkumin je najzastupljeniji kurkuminoid (4, 5). Pojavljuje u dva strukturna izomera (slika 3), od kojih je keto tautomer zastupljeniji u neutralnim i kiselim uvjetima te u čvrstoj fazi, dok je enolni tautomer zastupljeniji u lužnatim uvjetima (6, 7).



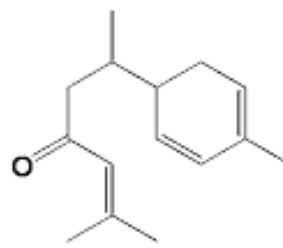
Slika 3. Strukturna obilježja kurkuminoida (7)



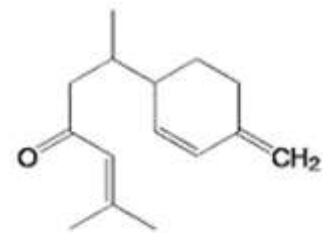
**zingiberen**



**kurkumol**



**$\alpha$ - i  $\beta$ -turmeron**



Slika 4. Glavne sastavnice kurkuminog eteričnog ulja (8)

### 1.3. Tradicionalna primjena kurkume

Kurkumin podanek u Indiji se koristi kao začim. Zbog izgleda i boje, kurkuma je u Europi nazvana indijski šafran. Druga poznata imena jesu *Haridra* (Sanskrit, Ayurveda), *Jianghuang* (kineski) i *Kyoo* ili *Ukon* (japanski). Osim što je začim, kurkuma služi kao izvor pigmenata za dobivanje boje te za konzerviranje hrane zbog antioksidacijskih svojstava. Koristi se također u medicinske i kozmetičke svrhe. U tradicionalnoj Ayurvedskoj medicini kurkuma je dobro poznata u liječenju mnogih bolesti vezanih za respiratorni sustav (astma, alergije, bronhijalna hiperaktivnost, kašalj, sinusitis), jetru, anoreksiju, reumatizam i dijabetičke rane. Postoji duga povijest primjene kurkume u liječenju artritisa zbog protuupalnog djelovanja, a poznati je lijek za cijeljenje rana. U Ayurvedskoj medicini, pasta od kurkume se koristi u liječenju čireva i svraba. Prema Ayurvedi ljekovitost kurkume temelji se na ljutom, gorkom i oporom okusu te energiji koja zagrijava. Ljuto uništava bakterije i parazite, njihove toksine, stimulira krvotok i čitav proces probavljanja hrane. Gorko djeluje protiv trovanja, kožnih i krvožilnih bolesti, svih upalnih stanja, dok oporo steže i zacjeljuje (unutrašnja i vanjska krvarenja, zacjeljivanje rana, jačanje zubi i desni, dijareja). Kurkuma zagrijava tijelo, uklanja ukočenost u zglobovima i mišićima, stimulira metabolizam, čisti energetske kanale i pojačava sjaj kože (9).

Kurkuma ima široku primjenu i u tradicionalnoj kineskoj medicini. Uvrštena je u Kinesku farmakopeju i u Japanski biljni medicinski kodeks. Osim u Kini i Japanu, koristi se i u Koreji. U tradicionalnoj kineskoj medicini, kurkuma služi u liječenju amenoreje i stanja koja izazivaju bol u abdomenu i bubrezima. Primjenjuje se oralno ili topikalno kao vodeni dekoka. Zbog protuupalnih svojstava koristila se kod uganuća i nateknuća u drevnoj hinduističkoj medicini (10, 11). Kurkuma se spominje u zapisima Marka Pola tijekom njegova puta u Kinu i Indiju 1280. godine. Europljane su arapski trgovci prvi puta upoznali s kurkumom u 13.

stoljeću. Za vrijeme britanske vladavine u Indiji nastao je poznati *curry* prah koji predstavlja mješavinu kurkume s drugim začinima (9).

### **Kurkuma u Ayurvedi**

U sanskrtu postoji veliki broj sinonima za kurkumu koji često upućuju na neka njena korisna i ljekovita svojstva. Kurkuma se pod nazivom *haridra* pojavljuje u najstarijim tekstovima o Ayurvedi kao što su *Charaka Samhita* i *Sushruta Samhita*. U njima se, primjerice, spominje kao sredstvo za mršavljenje i protiv otrova, lijek za kožne bolesti i protiv svrbeža, za probavu, ginekološke bolesti i dr. Kurkuma je prisutna i u kasnijim ajurvedskim knjigama i priručnicima kao lijek za široki spektar oboljenja i zdravstvenih tegoba. Sistem ajurvedske medicine oslanja se uglavnom na složene lijekove u kojima je kurkuma glavna ili važna sastavnica, premda je dostupna i kao samostalni lijek.

Kao analgetik, kurkuma je indicirana u bolnim traumatskim stanjima kao i za bolove nastale zbog upale. Popularni pripravak za pomoć kod uganuća je pasta kurkume dobivena miješanjem praha kurkume s malo vapana i salitre, a nanosi se u vrućem stanju. Dekokt kurkume se smatra učinkovitim za uklanjanje boli kod gnojnog konjuktivitisa. Prašak kurkume pomiješan s gašenim vapnom je tradicionalni protuupalni lijek za topikalnu primjenu. Smatra se da miješanje s vapnom poboljšava topljivost kurkuminoida u vodi, a tako i učinak. Prema Ayurvedi, kurkuma liječi ulkuse, poboljšava ten, liječi kožne bolesti i ublažava svrbež. Nadalje, smatra se snažnim iscjeljujućim sredstvom, pa se koristi od vjerskih rituala do liječenja rana te u prevenciji infekcija. Svježi sok se primjenjuje protiv parazita. Pasta od kurkume, listova malabarskog oraha i kravljeg urina pripremala se u svrhu liječenja svraba. Za tretiranje vodenih kozica i velikih boginja služi kurkuma pomiješana sa sezamovim uljem ili se nanosi čisti prah. Od drevnih vremena kurkuma je poznata po antidijabetičkim svojstvima. Tako se spominje kao izvrstan lijek za šećernu bolest u kombinaciji s amlom (indijski ogrozd). Zbog protuupalnog i antipurulentnog djelovanja primjenjuje se u liječenju

različitih bolesti dišnog sustava poput astme, bronhitisa ili kašalja. Prah kurkume pomješan s toplim mlijekom daje se kod obične prehlade i alergijskog rinitisa. Ajurveda koristi kurkumu i kod bolesti mokraćnog sustava, uključujući bubrežne kamence i infekcije. Od davnina se ističe u liječenju žutice i drugih bolesti vezanih uz jetru. Smatra se da uklanja toksične sastojke iz hrane i štiti od njihovih negativnih učinaka. Nadalje, u probavnom sustavu djeluje kao karminativ i ublažava nastajanje plinova u crijevima. Važna je sastavnica lijekova protiv proljeva, a pripisuju joj se brojni pozitivni učinci na gastrointestinalni sustav. Ajurvedski leksikoni spominju kurkumu kao *arbudahara*, sredstvo koje liječi tumore i tumorske posljedice. U drevnim tekstovima se ističe kao lijek koji će pomoći kod povećanih vratnih žljezda. Smatra se također da blagotvorno djeluje na središnji živčani sustav. Prema jednoj ajurvedskoj školi, kurkuma pomješana s medom i maslom poboljšava intelektualne sposobnosti. Ističe se i njezina učinkovitost u snižavanju kolesterola te druga kardioprotektivna svojstva (9, 12).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Medicinsku primjenu fitopreparata s kurkumom podupiru brojna neklinička i klinička istraživanja, međutim, dosadašnje znanstvene spoznaje ne daju dovoljnu snagu kliničkih dokaza. Istovremeno na tržištu raste broj preparata s kurkumom za različite indikacije. Stoga je cilj ovog specijalističkog rada dati pregled dosadašnjih kliničkih istraživanja droge *Curcumae longae* rhizoma te se kritički osvrnuti na fitopreparate u ljekarničkoj praksi u pogledu njihove učinkovitosti i sigurnosti.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Istraživanja u okviru ovoga specijalističkog rada teorijskog su karaktera i uključuju pregled dostupne literature o suvremenim znanstvenim istraživanjima biljne vrste *Curcuma longa* L. U pretraživanju su korištene elektronske bibliografske baze podataka kao što su: Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline, Cocharen Library i Lexicomp. Važan izvor informacija bile su i monografije Europske agencije za lijekove. Prikupljeni podaci su proučeni i sistematično prikazani, a obuhvaćaju fitokemijske podatke o kurkumi te relevantna neklinička i klinička istraživanja.



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Odabrana neklinička istraživanja kurkume

Na modelu izolirane i perfuzirane jetre štakora ustanovljeno je da lipofilna frakcija kurkuminog etanolnog ekstrakta povećava protok žuči i stimulira stvaranje žučnih kiselina, dok preostali etanolni ekstrakt samo povećava protok žuči (13). U uvjetima *in vitro* vodeni kurkumin ekstrakt i izolirani kurkumin inhibirali su lipidnu peroksidaciju na liposomima i peroksidima izazvanom oštećenju DNA (14). Kurkumin, demetoksikurkumin i bisdemetoksikurkumin pokazali su izražena antioksidacijska svojstva mehanizmom hvatanja slobodnih radikala i inhibicijom lipidne peroksidacije (15, 16). Istraživanja u različitim *in vitro* modelima su pokazala da kurkumin štiti hepatocite štakora, humane i mišje eritrocite (17) te da posjeduje hepatoprotektivna svojstva (18). Ustanovljeno je i protuupalno djelovanje kurkumina kroz inhibiciju ciklooksigenaze u humanim trombocitima i 5-lipooksigenaze u neutrofilima štakora (19). Vodeni kurkumin ekstrakt, izolirani kurkumin te vodeni ekstrakt bez kurkumina pokazali su antimutagena svojstva (13).

U uvjetima *in vivo* na modelu štakora peroralno primijenjeno kurkumino eterično ulje (300 mg/kg) poticalo je protok žuči 17% više u odnosu na kontrolu u prvom satu nakon primjene, dok je kurkumin u istoj dozi smanjio taj protok (13). Nasuprot tome, intraperitonealno primijenjeni kurkuminoidi (25 mg/kg) su značajno povećali protok žuči (70-120%) u prva dva sata (20, 21). Druga animalna studija je pokazala da intravenozno primijenjen kurkumin (25 i 50 mg/kg) uzrokuje 100%-tno povećanje protoka žuči te pojačava izlučivanje bilirubina (50%) i kolesterola (13%) (22).

Citoprotektivno djelovanje kurkumina istraženo je na miševima koji su ga 14 dana oralno dobivali u dozi 250 mg/kg. Ustanovljeno je da inhibira lipidnu peroksidaciju induciranu u različitim organima (23). Nadalje, suplementacija kurkumina od 1% kroz 10 tjedana značajno je smanjila lipidnu peroksidaciju u jetri štakora (24). Oralno primijenjen kurkumin u dozi 30 mg/kg kroz 10 dana smanjio je induciranu lipidnu peroksidaciju u jetri i serumu štakora, aspartat i alanin aminotransferaze te laktat dehidrogenaze (25). Kurkumin je također u dnevnoj dozi 150 mg/kg (8 tjedana) smanjio oksidacijski stres izazvan etanolom u štakora, uzrokujući povećanje glutationa i smanjenje lipidne peroksidacije (26).

Ustanovljeno je protuupalno djelovanje različitih ekstrakata kurkume i kurkumina na modelu šape štakora. Učinak vodenog ekstrakta u dozi 40 mg/kg bio je usporediv s 5 mg/kg indometacina. Na modelu izazvanog edema uške miša topikalno primijenjen kurkumin (1-5  $\mu$ M) značajno je inhibirao upalni proces (13).

U uvjetima *in vivo* dokazana su i antitumorska svojstva vodenog kurkuminog ekstrakta, kurkumina i preostalog ekstrakta nakon njegove izolacije, primijenjenih u miševa u dozi od 3 mg. Zabilježeno je značajno smanjenje formacija mikronukleusa u koštanoj srži. Nadalje, ustanovljena je smanjena incidencija i napredovanje tumora u prednjem trbuhu nakon njihove oralne primjene (1-3 mg/dan) (27). Suplementacija kurkuminog podanka od 5% kroz 4 tjedna značajno je smanjila incidenciju tumora na modelu tumora u prednjem dijelu trbuha u miševa i tumora sluznice usne šupljine u hrčka (28). Suplementacija (0,2-5%) komercijalnog kurkumina standardiziranog na 77% kurkumina, 17% demetoksikurkumina, 3% bisdemetoksikurkumina kroz 3 tjedna smanjila je incidenciju i veličinu tumora prednjeg trbuha, duodenuma i kolona u

miševa (29). Topikalna primjena kurkumina (1, 3 i 10  $\mu\text{M}$ ) zajedno s 12-O-tetradekanoilforbol-13-acetatom (TPA), dva puta tjedno kroz 20 tjedana, smanjila je broj tumora izazvanih s TPA (30).

Na modelu štakora dokazan su antiulcerogena svojstva jednokratne oralne doze 500 mg/kg kurkuminog etanolnog ekstrakta koja su usporediva s indometacinom. Ustanovljeno je da vodeni (132 mg/kg) i metanolni ekstrakt (155 mg/kg) smanjuje gastričnu sekreciju (13).

Kurkumin je u dozama 100-400 mg/kg apliciran štakorima tijekom 6 mjeseci. Ustanovljeno je da ima povoljan utjecaj na usporavanje procesa starenja kroz smanjenje upalnih parametara (31).

Ispitano je neuroprotektivno djelovanje kurkume u štakora kojima je oksidacijski stres induciran trimetiltinom. Kurkumin ekstrakt (200 mg/kg) snizio je plazmatski i moždani malonil-dialdehid te u mozgu povećao razinu enzima kao što su superoksid dismutaza, katalaza i glutation peroksidaza. Antioksidacijski i neuroprotektivni učinak je bio usporediv s učinkom citikolina (32). Provedena je *in vitro* studija na transgeničnim miševima u kojih je izazvano pojačano stvaranje peptida amiloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) koji se akumulira u mozgu u obliku plaka. Patološke promjene dovode do kronične upale, agregacije Tau proteina i neuronalne disfunkcije. Ustanovljeno je da standardizirani ekstrakt kurkume HSS-888 primijenjen tijekom šest mjeseci posjeduje neuroprotektivna svojstva djelujući na tri primarna mehanizma Alzheimerove bolesti: smanjuje nakupljanje plaka u entorinalnoj kori i hipokampusu, smanjuje fosforilaciju Tau proteina te povećava razinu protuupalnog citokina IL-4 (33).

Istražen je antidijabetički učinak kurkume u modelu štakora u kojima je dijabetes inducirana aloksanom. Primjena u dozi 0,08 g/kg kroz 21 dan dovela je do značajnog smanjenja razine šećera u krvi i glikoziliranog hemoglobina. Smanjen je također oksidacijski stres (34). Primjena etanolnog ekstrakta kurkume (0,2 ili 1,0 g/100 g) tijekom četiri tjedna u miševa s induciranim dijabetesom tipa 2 dovela je do smanjenja šećera u krvi. Ustanovljeno je da ekstrakt ima sposobnost vezanja za PPAR- $\gamma$  nuklearni receptor, što vjerojatno utječe na produkciju adipocita koji doprinose smanjenju inzulinske rezistencije (35). Brojne *in vitro* i *in vivo* studije provedene u razdoblju od 1998. to 2013. pokazale su da kurkumin značajno utječe na antidijabetička svojstva kurkume. Dokazani su mu sljedeći mehanizmi djelovanja: smanjenje sinteze glukoze u jetri te posljedično i razine glukoze u krvi, suprimiranje upale izazvane hiperglikemijom, stimuliranje unosa glukoze u stanicu reguliranjem ekspresije gena, aktivacija AMP kinaze (enzima odgovornog za fosforilaciju ključnih enzima koji reguliraju metabolički tok i unos glukoze), poticanjem aktivnosti nuklearnih receptora PPAR (koji moduliraju ekspresiju gena uključenih u metabolizam lipida i glukoze), poticanje izlučivanja inzulina i poboljšanje rada gušterače te smanjenje inzulinske rezistencije (36).

## **4.2. Odabrana klinička istraživanja kurkume**

### **4.2.1. Učinak kurkume na gastrointestinalni sustav**

#### **Sindrom iritabilnog crijeva**

Djelomično slijepo ispitivanje o učinku kurkumina na sindrom iritabilnog crijeva provedeno je na 207 pacijenata. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine: jedna je uzimala 72 mg (1 tableta), a druga 144 mg (2 tablete) standardiziranog ekstrakta kurkume (nije poznato ekstrakcijsko otapalo niti postupak standardizacije). Unos kurkume rezultirao je 53-60%-tnim smanjenjem prevalencije sindroma iritabilnog crijeva u odnosu na početne vrijednosti. Uočeno je i značajno smanjenje boli i nelagode (22-25%). Poboļšana je i kvaliteta života, ali bez značajnijih razlika između skupina. Nedostatak studije je izostanak placebo skupine (11).

#### **Ulcerozni kolitis i Chronova bolest**

Provedena je jedna randomizirana studija s 89 bolesnika na terapiji sulfasalazinom ili mesalaminom (5-aminosalicilna kiselina). U skupini koja je dodatno primala kurkumin manje je bolesnika imalo relaps u šest mjeseci u odnosu na placebo, ali bez statističke značajnosti. Bolesnici na kurkuminu su imali značajno niži endoskopski indeks aktivnosti bolesti u šest mjeseci u odnosu na placebo. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. Prijavljeno je devet blagih nuspojava u sedam bolesnika poput osjećaja napetosti u truhu, mučnine te kratkotrajnog povećanja krvnog tlaka i broja stolica. Rezultati su ukazali na kurkumin kao moguće sigurno i učinkovito sredstvo za održavanje remisije kod ulceroznog kolitisa kada se daje kao dodatna terapija uz mesalamin ili sulfasalazin, što još moraju potvrditi daljnja istraživanja (37).

Randomizirana, dvostruko slijepa, pilot studija o učinku kurkuminske klizme na ulcerozni kolitis provedena je u Indiji. U studiji su sudjelovali pacijenti (n=45) s distalnim ulceroznim kolitisom blage do umjerene jačine (s manje od 25 cm). Pacijenti su randomizirani u dvije skupine, primjenjena im je terapija s NCB-02 (standardiziran ekstrakt kurkume sa 72%

kurkumina, 18,08% demetoksikurkumina i 9,42% bisdemetoksikurkumina) ili placebo klizma. Klizme su primjenjivane jednom dnevno prije spavanja, uz oralno uziman mesalamin u dozi 800 mg dva puta dnevno. Klizma je sadržavala 140 mg NCB-02 u 20 mL vode. Aktivnost ulceroznog kolitisa procijenjena je UCDAI upitnikom (*Ulcerative Colitis Diseases Activity Index*). Primarni ishod bio je odgovor na bolest definiran kao smanjenje kod 3 točke u UCDAI upitniku, a sekundarni ishodi bili su poboljšanja u endoskopskoj aktivnosti i remisija bolesti u osam tjedana. Odgovor na terapiju, klinička remisija i endoskopsko poboljšanje (43,4-56,5%) opažen je u NCB-02 skupini u odnosu na placebo (22,7-36,4%), međutim, potrebne su daljnje studije s većim brojem ispitanika za evaluaciju topičkog učinka kurkumina u ovoj bolesti (38).

Kliničko ispitivanje u tri medicinska centra (Izrael, Hong Kong, Cipar) provedeno je u razdoblju 2011.-2014. godine. U multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji ispitivan je učinak kurkumina na indukciju remisije u pacijenata s aktivnim, blagim do umjerenim ulceroznim kolitisom. U studiju su uključeni pacijenti (n=50) kojima je dijagnosticiran ulcerozni kolitis (*Simple Clinical Colitis Activity Index*) i koji su na terapiji 5-aminosalicilnom kiselinom (5-ASA), a bolest nije u remisiji. Pacijenti su uz terapiju s 5-ASA (oralno, topikalno) kroz mjesec dana primali kurkumin u dnevnoj dozi 1 g ili placebo. Koristio se Cur-Cure® (95% kurkumina), 3 kapsule dnevno prije jela. Primarni ishod studije bio je udio pacijenata u kliničkoj remisiji, a sekundarni ishod kliničko i endoskopsko poboljšanje simptoma. Četrnaest pacijenata (53,8%) koji su uzimali kurkumin postiglo je kliničku remisiju u četvrtom tjednu u usporedbi s placebo skupinom u kojoj niti jedan pacijent nije bio u remisiji. Klinički odgovor je postignut u 17 pacijenata (65,3%) u kurkuminskoj skupini, nasuprot 3 pacijenta u placebo skupini. Endoskopska remisija je uočena u 8 od 22 pacijenta na kurkuminu (38%), dok je u placebo skupini nije bilo. Zaključeno je da istovremena primjena kurkumina s 5-ASA daje bolje rezultate u induciranju

kliničkog odgovora i endoskopske remisije u pacijenata s blagim do umjereno aktivnim ulceroznim kolitisom. Potrebne su daljnje studije s većim brojem ispitanika da se potvrde navedeni učinci kurkumina (39).

Studija podnošljivosti kurkumina u djece oboljele od Chronove bolesti ili ulceroznog kolitisa provedena je u Sjedinjenim Američkim Državama. U istraživanju su sudjelovali pedijatrijski pacijenti s blagim stanjem ili bolešću u remisiji definiranim prema relevantnim upitnicima PCDAI < 30 (*Pediatric Chrons's Disease Activity Index*) ili PUCAI < 34 bodova (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*). Sudjelovalo je 11 pacijenata (7 dječaka, 4 djevojčice) u dobi 11-18 godina koji su dobivali kurkumin uz svoju standardnu terapiju. Od Chronove bolesti bolovalo je šestero pacijenata, a petero od ulceroznog kolitisa. Šestero pacijenata je kao terapiju uzimalo mesalamin, a petero anti-TNF biološku terapiju. Pacijenti su započeli s dozom kurkumina od 500 mg dva puta dnevno tijekom tri tjedna. Doza se nakon tri tjedna povećala na 1 g dva puta dnevno kroz sljedeća tri tjedna, te se zatim u šestom tjednu povećala na 2 g dva puta dnevno kroz još tri tjedna. Mjerila se aktivnost bolesti PUCAI i PCDAI upitnicima te su promatrane nuspojave sustavnim bodovanjem. Svi su pacijenti dobro podnosili kurkumin. U troje pacijenata uočeno je poboljšanje u bodovima PUCAI/PCDAI upitnika. Laboratorijski testovi su ostali u referentnim vrijednostima. Ova pilot studija ukazala je na biomedicinski potencijal kurkumina koji bi se mogao koristiti kao dodatna terapija (40).

### **Učinak na *Helicobacter pylori***

Cilj studije provedene u Tajlandu bio je istražiti učinak kurkume, odnosno kurkumina, na produkciju IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i ciklogenazu 2 u gastričkoj mukozi u pacijenata s dijagnosticiranom *H. pylori*. U istraživanju je sudjelovalo 36 pacijenata od kojih je 17 randomizirano na terapiju kurkumom u trajanju od četiri tjedna, a 19 na trojnu terapiju tijekom 7 dana (omeprazol 200 mg, amoksisicilin 1 g i metronidazol 800 mg dva puta dnevno).

Za suplementaciju kurkumom koristile su se tri puta dnevno tablete od 700 mg ekstrakta u kojem je bilo 40 mg kurkumina. Gastričke biopsije napravljene su prije i nakon tretmana te su utvrđene koncentracije mRNA upalnih citokina. Eradikacija pacijenata na trojnoj terapiji (78,9%) je bila značajno veća nego u pacijenta koji su dobivali kurkumin (5,9%). Razine IL-8 mRNA ekspresije kod trojne terapije su bile značajno snižene nakon tretmana, no promjene u razinama citokina nisu zapažene. Smanjenje produkcije citokina nije uočeno u kurkuminskoj skupini. Svi pacijenti koji su kao terapiju dobivali prirodni pripravak primili su i trojnu terapiju nakon završetka studije. Istraživači su zaključili da sam kurkumin ima ograničen antibakterijski učinak na *H. pylori* i produkciju upalnih citokina. Budući da su neke druge studije su pokazale da kurkumin može olakšati simptome, predloženo je nastaviti istraživanje (41).

### **Dispepsija**

Učinak kurkumina na dispepsiju ispitan je u randomiziranoj, dvostuko slijepoj, placebo kontroliranoj multicentričnoj studiji u kojoj je sudjelovalo je 106 pacijenata s dispeptičkim tegobama (abdominalna bol, epigastrična nelagoda, nadutost, podrigivanje) koji su sedam dana uzimali placebo, 2 g kurkume ili biljnu mješavinu koja sadži koru američke krkavine, sjemenke istočnoindijskog strihninovca i đumbirov podanak. Poboljšanje je uočilo 87% pacijenata u kurkumskoj skupini, 83% u skupini biljne mješavine i 53% u placebo skupini (37).

### **Peptički ulkus**

Učinak kurkume na peptički ulkus proučavan je u jednom nekontroliranom ispitivanju u Tajlandu. Skupina od 25 ispitanika primala je pet doza od 600 mg kurkume dnevno. Nakon dvanaest tjedana, 19 ispitanika uspješno je izliječeno (11).



U Iranu je provedena randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija s paralelnim skupinama čiji je cilj bio utvrditi učinkovitost adjuvantne terapije kurkuminom na eradikaciju *H. pylori* i smanjenje simptoma dispepsije u pacijenata s dijagnosticiranim peptičkim ulkusom. U istraživanju je sudjelovalo 60 pacijenata u dobi 20-50 godina, s dijagnosticiranim peptičkim ulkusom i bakterijom *H. pylori*. Pacijenti su kao standardu terapiju za eradikaciju uzimali klaritromicin (500 mg), amoksisilin (1000 mg) i pantoprazol (40 mg). Randomizirano im je dodijeljena suplementacija kurkuminom (C3 complex®, 500 mg dnevno uz dodatak 5 mg piperina) ili placebo (5 mg piperina). Jačina simptoma dispepsije je određena upitnikom HKDI (*Hong Kong Dyspepsia Index*), a eradikacija infekcije bakterijom *H. pylori* urea izdisajnim testom nakon četiri tjedna od završetka terapije. Terapija kurkuminom dovela je do značajnog poboljšanja simptoma dispepsije prema HKDI vrijednostima. Broj ispitanika koju su izliječili dispepsiju tijekom terapije bio je značajno veći u kurkuminskoj (27,6%) nego u placebo skupini (6,7%), dok su rezultati izdisajnog testa pokazali jednaku vrijednost eradikacije (73,3%) u obje skupine. Zaključeno je da dodatkom kurkumina standardnoj eradikacijskoj terapiji na siguran način olakšava dispepsiju, ali ne utječe na *H. pylori*, pa su predložene daljnje studije (42).

### **Motilitet crijeva**

U Japanu je provedena randomizirana, križna studija s ciljem da se ustanovi može li kurkuma u začinu *curry* povećati motilitet crijeva i aktivirati produkciju vodika u bakterijskoj flori kolona, što bi dovelo do povećanja vodika u dah. Osmero zdravih volontera sudjelovalo je u istraživanju. Ispitanici su nakon posta od 12 sati jeli *curry* s rižom, sa ili bez kurkume. *Curry* je bio pripremljen na japanski način, a svaki ispitanik je po obroku dobio 0,5 g kurkume (5,46 mg kurkumina, 1,62 mg demetoksikurkumina i 1,15 mg bisdemetoksikurkumina). Vodik u dah mjeren je svakih 15 minuta kroz šest sati plinskom kromatografijom. *Curry* uz dodatak kurkume značajno je povisio udio vodika u dah i skratio vrijeme tranzita u tankom crijevu u

usporedbi s čistim *curryem*, što upućuje da kurkuma kao začin u hrani može aktivirati motiliet crijeva i kolonsku fermentaciju ugljikohidrata (43).

### **Pankreatitis**

Istražen je učinak oralne primjene kurkumina s piperinom u 20 pacijenata s pankreatitisom. Promatran je učinak na bol i markere oksidacijskog stresa. Tijekom šest tjedana pacijenti su dnevno primali 500 mg kurkumina u kombinaciji s 5 mg piperina ili placebo. Zabilježena je značajna redukcija koncentracije malondialdehida u eritocitima te porast koncentracije glutationa u usporedbi s placebo, dok nije bilo učinka na bol (11).

### **Učinak na jetru i žučni mjehur**

Kurkumin primjenjivan zajedno s antituberkuloticima smanjio je incidenciju hepatotoksičnosti u pacijenata jedne kliničke studije (10).

Budući da su istraživanja na životinjama pokazala da kurkuma poboljšava jetrenu funkciju, provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija provedena je s ciljem procjene utjecaja kurkume na jetru u pacijenata s povišenim alanin transaminazama (ALT). U studiju je bilo uključeno 60 pacijenata, s blago do umjereno povišenim ALT vrijednostim (40-200 IU/L), u dobi 20-50 godina. Pacijentima je nasumično propisan placebo ili fermentirani prašak kurkume u dozi od 3 g dnevno (1 g sadrži 0,79 mg kurkumina), tri puta dnevno po dvije kapsule nakon jela kroz 12 tjedana. U placebo kapsulama nalazila se laktoza (470 mg) i žuta boja dobivena od vrsta roda *Gardenia*. Kapsule s fermentiranim praškom sadržavale su 500 mg samljevene kurukume koja je fermentirana s 2% vrste *Aspergillus oryzae* na 25 °C kroz 36 sati te osušena. U skupini koja je dobivala kurkumu zabilježeno je značajno smanjenje ALT-a nakon 12-tjedne terapije u usporedbi s placebo. Sekundarni cilj bio je odrediti koncentracije aspartat aminotransferaze (AST), gama-glutamil transferaze (GGT), ukupnog bilirubina i lipidnog profila. Sigurnost i nuspojave su također praćeni.

Zabilježena je značajno snižena razina serumskog AST-a u ispitivanoj skupini u odnosu na placebo te tendencija smanjenja koncentracije GGT-a, međutim, nije bilo razlike u razinama ALP-a, bilirubina i lipida. Tijekom studije nisu prijavljene ozbiljne nuspojave te nisu uočene abnormalnosti u vrijednostima glukoze u krvi, ukupnim proteinima, albuminima, urea nitrogenu i kreatininu. Potrebne su daljnje studije koje bi potvrdile i razjasnile hepatoprotektivno djelovanje fermentirane kurkume (44).

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji koja je uključivala 12 pacijenata, kurkumin je u dozi od 20, 40 i 80 mg mg inducirao je 30-70%-tne kontrakcije žučnog mjehura (10).

U Indiji se kurkuma tradicionalno, stoljećima koristi kao lijek za bol nakon traume i umor. Stoga je skupina indijskih znanstvenika 2009. godine provela istraživanje o učinku kurkumina na bol i postoperativni umor u pacijenata nakon laproskopije. U ovu dvostruko slijepu, randomiziranu, placebo kontroliranu studiju, uključeno je 50 kandidata za laproskopiju kojima je propisan kurkumin ili placebo, uz analgetik. Kurkumin je davan u dozi od 500 mg, a uzimala se jedna kapsula svakih šest sati. Pacijenti su upućeni da vode dnevnik o boli, umoru i neželjenim događajima prema vizualnoj analognoj skali boli (*Visual Analog Pain Scale*, VAS) i umora (*Interval Rating Fatigue Scale*, IRS). Nije bilo neželjenih ishoda operacije, niti povlačenja iz ispitivanja. Procjene boli i umora u trećem danu bili su slični u ispitivanoj i kontrolnoj skupini. U prvom i drugom tjednu u ispitivanoj skupini bol je bila manje izražena, kao i umor u prvom, drugom i trećem tjednu. U trećem tjednu niti jedan pacijent nije osjećao bol. Tablete za analgeziju su se značajno manje koristile u ispitivanoj nego u kontrolnoj skupini. Rezultati upućuju da bi kurkuma (500 mg svakih 6 sati) mogla smanjiti postoperativnu bol i umor nakon laproskopije (45).

#### 4.2.2. Učinak kurkume na upalu i oksidacijski stres

Provedena je križna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija u kojoj je ispitana učinkovitost kurkume i crvenog papra na oksidacijski stres i upalu. Suplementacija crvenim paprom (1 g dnevno) ili kurkumom (2,8 g dnevno) testirana je na 62 pretile žene u dobi 40-75 godina (indeks tjelesne mase > 27 kg/m<sup>2</sup>) sa sistemskom upalom (CRP ≥ 2 mg/L). Pacijentice su bile prividno zdrave, nisu uzimale nikakve lijekove ili dodatke prehrani koje utječu na upalu. Ustanovljeno je da četverotjedna primjena crvenog papra ili kurkume u kulinarskim dozama ne utječe na oksidacijski stres i upalu u pretilih žena i ne uzrokuje značajnu promjenu metaboličkog profila (46).

Randomizirana, jednostruko slijepa, križna studija imala je cilj istražiti učinak kurkumina na smanjenje upale i oštećenje mišića nakon tjelovježbe provedena. Četrnaest zdravih japanaca koji ne treniraju (24±11 godina) izvelo je 50 ekcentričnih kontrakcija lakatnih fleksora jedne ruke na izokinetičkom dinamometru te istu tu vježbu s drugom rukom četiri tjedna kasnije. U studiji se koristio pripravak Theracurmin® (oblik pojačane bioraspodivnosti). Ispitanici su primali 6 kapsula s 25 mg kurkumina (150 mg ukupno) ili placebo (škrob) jedan sat prije tjelovježbe te 12 sati nakon, a odabrani parametri su mjereni prije, odmah te 24, 48, 72 i 96 sati nakon svake ekcentrične vježbe. U skupini koja je uzimala kurkumin maksimalna voljna kontrakcija snizila se manje u odnosu na kontrolnu skupinu i došlo je do ranijeg oporavka. Serumske razine kreatinin kinaze bile su također manje za kurkumin, međutim, nije bilo značajnih razlika u mjerenim lakatnim fleksorima, opsegu pokreta lakatnog zgloba, opsegu nadlaktice, bolnosti mišića, razinama plazmatskim IL-6 i TNF- $\alpha$ . Zaključeno je da Theracurmin® može umanjiti neke aspekte mišićnih oštećenja, kao što su voljne kontrakcije i povećanje aktivnosti kreatinin kinaze (47).

Provedena je dvostruko slijepa, randomizirana i placebom kontrolirana studija u jednom indonezijskom centru. Cilj je bio ustanoviti antioksidacijski učinak kurkumina u pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji korekcije Fallotove tetralogije (prirođena srčana greška). U studiji je sudjelovalo 45 pacijenata u dobi od jedne do šest godina. Četrnaest dana prije zahvata dobivali su placebo ili kurkumin u dozi od 45 mg dnevno (pripravak s 98% kurkuminoida). U različitim fazama utvrđivale su se koncentracije malondialdehida i glutationa, aktivnost NF- $\kappa$ B, c-Jun N-terminalna kinaza i kaspaza 3 te postoperativni klinički ishodi. U kurkuminskoj skupini c-Jun N-terminalna kinaza se značajno smanjila od preishemične do reperfuzijske faze te je ekspresija kaspaze 3 bila manja u ishemičnoj fazi. Ti su pacijenti imali nižu temperaturu i bolje ventrikularne funkcije, no nije bilo značajnih razlika u mehaničkoj ventilaciji i danima provedenim u bolnici. Kardioprotektivni učinak kurkumina mogao bi uključivati inhibiciju puta c-Jun N-terminalne kinaze i kaspaze 3 u kardiomiocitima, posebice u ishemičnoj fazi. Ograničenja studije se odnose na primjenu samo jedne doze kurkumina, ispitanici s velikim rasponom tjelesne mase u djece dobi od 1 do 6 godina, te što vrijednosti malonaldehida i glutationa nisu određeni prije početka tretmana kurkuminom (48).

U Indiji je provedena randomizirana, dvostruko slijepa, križna studija o učinku kurkumina na citokine u pretilih osoba (serumski uzorci uzeti su od ranije provedene studije o hipolipemičkom učinku kurkumina u pretilih osoba). Sudjelovalo je 30 pacijenata od 18 do 65 godina (indeks tjelesne mase  $\geq 30$ ) koji su uzimali placebo ili kurkumin kroz četiri tjedna u dnevna doza od 1 g. Primali su C3 Complex® u kapsulama od 500 mg s dodatkom 5 mg BioPerina® (crni papar), a kao placebo korišten je BioPerin® u istim kapsulama. Serumski uzorci su skupljeni na početku i kraju ispitivanja. Određivane su serumske koncentracije IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, vaskularnoendotelni čimbenik rasta (VEGF), interferon  $\gamma$ , epidermalni čimbenik rasta (EGF), monicitni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1)

i TNF- $\alpha$ . Serumske razine IL-1 $\beta$ , IL-4 i VEGF su se smanjile u skupini koja je uzimala kurkumin, dok za ostale parametre nisu uočene značajne razlike. Rezultati su ukazali na mogući imunomodulacijski učinak kurkumina zbog utjecaja na cirkulirajuće koncentracije IL-1 $\beta$ , IL-4 i VEGF. Ograničenja ove studije temelje se na malom broju ispitanika, kratkom trajanju studije te niskoj dozi kurkumina (49).

S istim pripravkom u Iranu je provedena randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana križna studija o učinku suplementacije kurkuminoidima na serumsku prooksidant-antioksidant ravnotežu (PAB) i titar antitijela za Hsp27 (anti-Hasp) i oxLDL (anti-LDL). U studiji je sudjelovalo 30 pretilih ljudi u dobi od 18 do 65 godina, s indeksom tjelesne mase  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> i prisutnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika. Kroz 30 dana uzimali su kurkuminoide u dozi 1 g dnevno ili placebo. Korišten je C3 complex® u dozi 500 mg, s dodatkom 5 mg BioPerina® (ekstrakt crnog papra). Kao placebo korišten je BioPerin®. Serumski PAB, zajedno sa titrom anti-Hsp27 i anti-oxLDL je mjereno na početku i na kraju svakog tretmana. Suplementacija kurkuminoidima je bila povezana sa značajnim smanjenjem u PAB vrijednosti, međutim, nisu uočene promjene u serumskim koncentracijama anti-Hsp27 i anti-oxLDL. Nadalje, nije bilo promjena u tjelesnoj težini niti indeksu tjelesne mase ispitanika. Rezultati su pokazali da oralna suplementacija kurkuminoidima u dozi od 1 g dnevno može smanjiti oksidacijski stres, no ne utječe na imunosni odgovor, a što bi trebale potvrditi buduće opsežnije i dugotrajnije kliničke studije (50).

U Meksiku je istražen učinak kurkumina na proteinsku oksidaciju, lipidnu peroksidaciju i moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) u hipokampusu frontalnog korteksa dijabetičkih miševa te u serumu pretilih ljudi. Miševi su tretirani dnevno s 50 mg/kg kurkumina tijekom osam tjedana. Klinička studija uključila je pretile muškarce (bez dijagnoze dijabetesa) u dobi 25-35 godina, indeksa tjelesne mase 30-39,5 kg/m<sup>2</sup>. Dizajnirana je jednostruko slijepa i randomizirana studija kroz 12 tjedana koju je završilo 40 ispitanika. Dnevna doza kurkumina

iznosila je 500 ili 750 mg. Kurkumin je poboljšao koncentracije BDNF-a u miševa, no nije imao nikakvog učinka na BDNF u serumu pretilih muškaraca. Doza od 500 mg kurkumina smanjila je lipidnu peroksidaciju u humanom serumu nakon 6 i 12 tjedana, u usporedbi s početnim vrijednostima, dok u skupini koja je primala 750 mg nije bilo učinka. Obje doze kurkumina su smanjile razine proteinske oksidacije u 2., 6. i 12. tjednu, u usporebi s početnim vrijednostima (51).

U određenim endemskim područjima Indije (West Bengal) koncentracije arsena u vodi su veće od dopuštenog. Stanovnici su kronično izloženi arsenu, što može dovesti do stvaranja slobodnih radikala i oštećenja DNA. U studiji je sudjelovalo 286 volontera iz tih područja te u kontrolnoj skupini 100 volontera iz područja koja nisu izložena visokim koncentracijama arsena. Ispitanici sa endemskog područja su bili nepušači, muškarci i žene, u dobi 25-55 godina, bez kroničnih bolesti i vanjske manifestacije toksičnosti arsena. Nakon tri mjeseca promatranja i utvrđivanja stanja prouzročenog izloženosti arsenu, podijeljeni su u dvije skupine. Jedna skupina je dobila placebo, a druga kurkumin u dozi od 500 mg, dva puta dnevno kroz tri mjeseca. Oksidacijski stres induciran arsenom i antagonistička uloga kurkumina evaluirani su određivanjem slobodnih radikala, lipidne peroksidacije i protein karbonila. Analizirano je i oštećenje DNA u limfocitima. Uzorci krvi volontera s endemskih područja pokazali su ozbiljna oštećenja DNA u limfocitima, povišene razine slobodnih radikala i lipidne peroksidacije, a endogeni antioksidansi su imali smanjenu aktivnost. Tri mjeseca suplementacije kurkuminom značajno je smanjilo DNA oštećenja, usporilo stvaranje slobodnih radikala i lipidnu peroksidaciju te povećalo aktivnost antioksidansa (52).

Svrha jedne kliničke studije provedene u državi Ohio bila je provjeriti ima li kurkumin učinak na zdrave ljude. U studiji su sudjelovali zdravi ljudi u dobi 40-69 godina. Isključeni su ispitanici prema kriterijima: pušenje, veći zdravstveni problemi, karcinom u povijesti bolesti, kardiovaskularni problemi, redovita primjena kurkume ili drugih fitokemijskih suplemenata i

gingivitis. Studija je trajala četiri tjedna, a ispitanicima su uzorci krvi i sline uzeti prije i nakon tretman. Jedna skupina je dobila placebo (škrob), a druga kurkumin s lipidima za bolju apsorpciju (Longvida®) u dnevnoj dozi 400 mg praška (80 mg kurkumina). Za razliku od placeba, kurkumin je uzrokovao sljedeće statistički značajne promjene: sniženje triglicerida u plazmi, smanjenje amilaze u slini, povećanje vezanja radikala u slini, povećanje aktivnosti katalaze u plazmi, sniženje plazmatskih koncentracija  $\beta$ -amiloidnog proteina (vezan uz Alzheimerovu bolest), sniženje plazmatske sICAM vrijednosti (vezan uz aterosklerozu), povećanje plazmatske mijeloperoksidaze bez povećanja CRP-a, povećanje plazmatskog dušičnog oksida (vezan uz krvni tlak) te smanjenje plazmatske aktivnosti alanin aminotransferaze (marker oštećenja jetre). Iako su se razine triglicerida snizile, nije bilo učinka na HDL, LDL i ukupni kolesterol. Povećanje dušikova oksida (NO) je kontradiktorno rezultatima nekih drugih studija u kojima se pokazalo da kurkumin snizuje NO. Razlog tome može biti što su u tim studijama analizirana upalna stanja gdje koncentracija NO može biti povećana zbog aktivnosti inducibilnih enzima. Rezultati studije pokazali su da uzimanje malih doza pripravka kurkumina s lipidima može povoljno djelovati na zdravlje zdravih ljudi srednje životne dobi (53).

Ispitivanje utjecaja različitih doza kurkuminoida (500 mg dnevno i 6 g dnevno kroz 7 dana) na plazmatski antioksidativni kapacitet i serumski kolesterol u usporedbi s vitaminom E (200 IU dnevno) provedeno je na Tajlandu. Sudjelovala su 24 ispitanika prosječne dobi  $29,3 \pm 5,4$  godina te indeksa tjelesne mase  $22,7 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup>. Ispitanici su bili dobrog zdravlja te su randomizirano raspodijeljeni u tri skupine. Prva je skupina uzimala kurkuminoide u dozi od 500 mg dnevno (Curmin®, kapsule od 250 mg, A skupina), druga kurkuminoide u dozi od 6 g dnevno (Curmin®, B skupina), a treća vitamin E u dozi od 200 IU dnevno (C skupina). Koristeći test za određivanje antioksidacijskog kapaciteta (ORAC, *Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay*) utvrđeno je da je plazmatski antioksidativni kapacitet skupine A



od početne vrijednosti 13% porastao do sedmog dana na 24%, u usporedu s 19-20%-tnim porastom u skupini B. Koncentracija serumskog kolesterola u skupini koja je primala 500 mg kurkumina smanjila se za 17%, a triglicerida za 47% nakon primjene 500 mg kurkuminoida dnevno tijekom sedam dana. No, uzimanjem 6 g dnevno dovelo je do 4,9%-tnog smanjenja kolesterola i 15%-tnog smanjenja triglicerida. Tijekom suplementacije vitaminom E, ORAC i plazmatske koncentracije  $\alpha$ -tokoferola bile su značajno povećane, ali je utjecaj na serumske trigliceride i kolesterol bio vrlo slab. Ispitivanje je pokazalo da kurkumin može biti potencijalni kandidat za terapiju dislipidemije, stoga je u radu problematizirana njegova primjena u zdravih ljudi urednog lipidnog statusa upitna (54).

### 4.2.3. Učinak kurkume na artritis

#### Osteoarthritis

Djelovanje kurkumina u kombinaciji s tamjanom ispitivan je u placebo kontroliranoj studiji na 90 pacijenata s osteoartritisom. Pacijenti su tom terapijskom režimu bili podvrgnuti 32 tjedna. Nakon 16. i 32. tjedna terapije, uočena je značajna redukcija boli. Terapija je rezultirala poboljšanjem u bodovima WOMAC indeksa (*Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index*). Istraženo je djelovanje biljno-mineralne formulacije (*Curcuma longa*, *Withania somnifera*, *Boswellia serrata*, cink). Rezultati su pokazali da ova formulacija ima učinak na smanjenje boli i invalidnosti, no kratkotrajano. Druge promjene, kao što su smanjenje ukočenosti i snaga stiska ruke, nisu bile statistički značajne (11).

U Iranu je provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko istraživanje s paralelnim skupinama. Cilj istraživanja bio je utvrditi učinkovitost kurkuminoida na smanjenje sustavnog oksidacijskog stresa u pacijenata s osteoartritisom koljena. U istraživanju je sudjelovalo 40 pacijenata u dobi manjoj od 80 godina, s blagim do umjerenim osteoartritisom koljena. Skupine su bile podjednake u odnosu na spol, dob, indeks tjelesne mase i koncentracije superoksid dismutaze (SOD), glutationa (GSH) i malondialdehida (MDA). Pacijenti su randomizirani na terapiju kurkuminoidima ili placeboom kroz 6 tjedana. Dnevna doza kurkuminoida iznosila je 1500 mg. Jedna kapsula C3 Complexa® s 500 mg kurkuminodida i 5 mg BioPerinea® uzimana je tri puta dnevno. Pacijentima u obje skupine bilo je dozvoljeno uzimanje naproksena za bolove. U skupini koja je uzimala kurkuminoide dogodio se značajan porast u aktivnostima SOD-a i GSH-a te je uočeno smanjenje MDA koncentracije u odnosu na placebo grupu. Rezultati su pokazali da su kurkuminoidi značajno učinkovitiji u smanjenju oksidacijskog stresa u odnosu na placebo,

međutim, studija ima i nekih ograničenja, a to su mali broj ispitanika, dizajn pilot studije te nedostatak u praćenju svih biomarkera (55).

Substudija završene randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije s paralelnim skupinama, koja je utvrđivala učinkovitost kratkotrajne suplementacije kurkuminom u poboljšanju simptoma osteoartritisa, provedena je u Tehranu. U studiji je sudjelovalo 40 ispitanika koji su randomizirani na terapiju kurkuminom ili placebo kroz šest tjedana. Kurkumin korišten u studiji bio je C3 Complex® (95% kurkuminoida) u dnevnoj dozi 1500 mg (3 puta 500 mg kurkuminoida s dodatkom 5 mg BioPerine®). Ispitanici u obje skupine su bili slične dobi, indeksa tjelesne mase i serumskih koncentracija odabranih biomarkera. Serumske koncentracije IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  i hs-CRP-a zajedno sa sedimentacijom eritrocita su određivane na početku i kraju studije. Nije bilo značajne razlike u razinama upalnih biomarkera među skupinama, pa je zaključeno da se povoljan učinak kurkumina na kliničke simptome osteoartritisa u pacijenata ne može pripisati sustavnom protuupalnom učinku (56).

Provedena je studija o učinku kurkuminoida na redukciju monocitne sekrecije COX-2 u sinovijalnoj tekućini u usporedbi s diklofenak natrijem u pacijenata s osteoartritisom. Studija je bila PROBE dizajna (*Prospective Randomized Open end Blinded Evaluation*). U studiji sudjelovalo je 80 pacijenata s blagim do umjerenim osteoartritisom koljena dijagnosticiranim prema kriterijima Američkog fakulteta za reumatologiju (*The American College of Rheumatology*). Pacijenti su randomizirano raspodijeljeni u dvije skupine. Prva je skupina primala tri puta dnevno 30 mg kurkuminoida, a druga 25 mg diklofenak natrija. Prije početka studije, pacijentima je tjedan dana bio uskraćen lijek, uz uputu da bol preveniraju smanjenim hodanjem. Tijekom studije pacijenti su mogli uzimati paracetamol. Učinjena je aspiracija zglobova te je procijenjena monocitna sekrecija COX-2 u sinovijalnoj tekućini prije studije i

nakon 4 tjedna terapije. Zabilježeno je smanjenje sekrecije COX-2 u obje skupine, bez statistički značajne razlike između učinka kurkuminoida i dikofenaka (57).

U Italiji je provedena četveromjesečna opservacijska studija na 124 pacijenata u dobi  $56,4 \pm 5,2$  godina s osteoartritisom koljena prvog i drugog stupnja. Jedna skupina ispitanika dobivala je jednom dnevno kapsulu s 500 mg glukozamina i 500 mg Merive® (kompleks kurkumina s fosfatidilkolinom). Drugi dio pacijenata dobivao je dvije kapsule s kondroitinom i glukozaminom (1 kapsula sadržava 400 mg kondroitina i 415 mg glukozamina). Prema rezultatima *Karnofsky* i WOMAC indeksa (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), ispitanici koji su uzimali kurkumin i glukozamin imali su značajno bolje ishode u usporedbi sa skupinom koja je uzimala kondroitin i glukozamin. U obje skupine povećala se duljina hodanja nakon mjesec dana i zadržala do kraja studije. Iako je potreba konkomitantnih lijekova bila smanjena u obje skupine, učinak je bio snažniji u pacijenata tretiranih sa Merivom® i glukozaminom. Četveromjesečna primjena kurkumina s glukozaminom rezultirala je bržim odgovorom i poboljšanim ishodima u pacijenata s osteoartritisom u usporedbi s glukozaminom i kondroitinom, međutim, potrebne su daljnje studije u cilju više razine dokaza (58).

Procjena dugotrajne učinkovitosti kurkuminoida u pacijenata s osteoartritisom provedena je u Italiji. U ispitivanju je sudjelovalo 100 pacijenata, a suplementacija je trajala osam mjeseci. U ispitivanju se koristila Meriva®. Uz najbolju moguću terapiju za dijagnosticirano stanje, dio ispitanika uzimao je Merivu®, dva puta dnevno, nakon doručka te nakon večere. Dnevna doza iznosila je 1000 mg pripravka, odnosno 200 mg kurkumina. Tijekom ispitivanja određivani su klinički ishodi prema WOMAC indeksu, Karnofskyjevoj skali te hodaњem na pokretnoj traci. Određivani su i upalni markeri: IL-1 $\beta$ , IL-6, sCD40L (topljivi CD40 ligand), sVCAM-1 (topljive adhezijske molekule krvožilnih stanica, *soluble vascular cell adhesion molecule*) i sedimentacija eritrocita. Nakon suplementacije kurkuminom, osjećaj boli, ukočenost zglobova

i fizička funkcija su se značajno poboljšale prema WOMAC indeksu, dok u u kontrolnoj skupini nije bilo statistički značajnih promjena. U podskupini koja je imala povišen C-reaktivni protein (CRP) na početku ispitivanja, primjenom kurkumina došlo je do sniženja u koncentraciji CRP-a. Kurkumin je poboljšao i status prema Karnofskyjevoj skali, a zabilježeno je i značajno manje korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ustanovljena poboljšanja u kliničkim ishodima i biokemijskim parametrima i dobra podnošljivost kurkumina temelj su za moguću dugoročnu komplementarnu terapiju osteoartritisa (59).

U Italiji je provedna još jedna evaluacija proizvoda Meriva® u terapiji osteoartritisa. U 50 pacijenata s osteoartritisom promatrana je učinkovitost pripravka u dozi koja odgovara 200 mg kurkumina dnevno. Simptomi osteoartritisa su određeni koristeći WOMAC indeks. Mobilnost je određivana hodanjem na pokretnoj traci, a protuupalno djelovanje je procijenjeno mjerenjem C-reaktivnog proteina (CRP). Nakon tri mjeseca terapije, bodovi prema WOMAC indeksu su se smanjili za 58%, hodanje je produženo s 76 m na 332 m, CRP se smanjio s 168 na 11,3 mg/L u subpopulaciji s visokim CRP-om, dok su u kontrolnoj skupini uočena vrlo blaga poboljšanja tih parametara. Sve je rezultiralo i značajnim smanjenjem troškova terapije (upotreba protuupalnih lijekova i hospitalizacija) u ispitivanoj skupini. Studija je također ukazala da je proizvod Meriva® klinički učinkovit u terapiji osteoartritisa zbog povećane stabilnosti i bolje apsorpcije kurkumina (60).

Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija o utjecaju kurkumina na osteoartritis provedena je u Japanu. U studiji je korišten Theracurmin®, visoko bioraspoloživ oblik. AUC (*area under the curve*) Theracurmina u ljudi je 27 puta veći nego kurkumina u prašku. Pedeset pacijenata s osteoartritisom koljena u dobi iznad 40 godina je sudjelovalo u studiji. Svaki dan kroz osam mjeseci pacijenti na terapiji kurkuminom uzimali su po šest tableta koje su sadržavale 180 mg Theracurmina ili placebo. Prema potrebi,

pacijenti su mogli koristiti i nesteroidne protuupalne lijekove tj. celekoksib (100 mg) dva puta dnevno. Biokemijske analize krvi provedene su prije i nakon osam tjedana intervencije. Simptomi osteoartritisa koljena su procjenjivani VAS skalom (*Visual Anaog Scale*, VAS) japanske ortopedске asocijacije i potrebom za nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Osam tjedana nakon početka terapije, bol u koljenu bila je manja u ispitivanoj skupini u odnosu na placebo, osim u pacijenata kojima su početni VAS bodovi bili 0,15 ili manje. Theracurmin je smanjio potrebu za celekoksibom u odnosu na placebo, a ozbiljnije nuspojave nisu uočene, međutim, zaključeno je da je pokazani učinak u terapiji osteoartritisa koljena ipak skroman (61).

U Belgiji je provedeno eksplorativno, nekontrolirano kliničko ispitavanje učinka visoko biraspoloživog kurkumina na smanjenje specifičnog biomarkera kolagenske degradacije (Coll2-1) u pacijenata s osteoartritisom. U studiji su sudjelovala 22 pacijenta, u dobi  $64,3 \pm 8,39$  godina, koji već godinama osjećaju bol zbog osteoartritisa. Primarni ishod studije bile su serumske koncentracije biomarkera metabolizma hrskavice i upale, a sekundarni evaluacija boli i pacijentov doživljaj bolesti. U studiji je korišten optimizirani kurkumin, Flexofytol® dva puta dnevno tri kapsule (1 kapsula sadrži 42 mg kurkumina). Ispitanici su kurkumin uzimali tri mjeseca, a jedina dozvoljena terapija za analgeziju bio je paracetamol (maksimalno 4 g dnevno). Pacijenti su praćeni 7, 14, 28 i 84 dana nakon terapije. Bol tijekom zadnja 24 sata i općenita procjena aktivnosti bolesti su evaluirane koristeći VAS skalu. Terapija kurkuminom je bila dobro podnošljiva. Došlo je do značajnog smanjenja serumske koncentracije Coll2-1 i tendencije smanjenja C-reaktivnog proteina, dok nisu uočene značajne razlike u drugim biomarkerima hrskavice i upale (62).

Dvostruko slijepa, prospektivna, randomizirana kontrolirana studija provedena je s ciljem utvrđivanja učinkovitosti kurkumina kao adjuvantne terapije uz diklofenak kod osteoartritisa koljena. Polovica pacijenata randomizirana je na terapiju s nesteroidnim protuupalnim lijekom

(diklofenak) u dozi od 75 mg dnevno i placebom, dok je ostatak uzimao 75 mg diklofenka dnevno, uz kurkumin u dozi od 1000 mg dnevno kroz tri mjeseca. Autori su koristili VAS skalu za bol i KOOS upitnik (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*). Među skupinama nisu uočene razlike u VAS bodovima. Rezultati KOOS upitnika analizirani su u pet kategorija: simptomi, bol, funkcioniranje, dnevni život, funkcija u sportu i rekreaciji i kvaliteta života povezana s koljenom. Kurkumin u kombinaciji s diklofenakom imao je tendenciju boljih rezultata u smanjenju boli, poboljšanju funkcije i svakodnevnom životu, ali bez stističke značajnosti (63)

U sveučilišnoj bolnici u Bangkoku provedeno je istraživanje učinka i sigurnosti kurkume u pacijenata s osteoartritisom, dizajnirano kao randomizirano, kontrolirano istraživanje. Sudjelovalo je 107 pacijenata s primarnim osteoartritisom koljena s bolovima  $\geq 5$  prema skali *American College of Rheumatology* te su oni randomizirani u dvije skupine. Tjedan dana prije studije pacijenti su prestali sa svojom uobičajenom terapijom za osteoartritis, primjerice, s nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Ispitanici su većinom bile starije žene s prekomjernom tjelesnom težinom (indeks tjelesne mase  $> 25$ ). Jedna skupina uzimala je dva puta dnevno ibuprofen u dozi od 400 mg (preporučena dnevna doza za starije tajlandčane zbog sitnije tjelesne građe). U drugoj skupini koristila se kurkuma u dnevnoj dozi od 2 g ekstrakta, uz doziranje 500 mg ekstrakta četiri puta dnevno. Svaka kapsula ekstrakta kurkume sadržavala je 250 mg kurkuminoida. Istraživanje je trajalo šest tjedana, bez korištenja drugih lijekova. Glavni mjereni ishodi bili su smanjenje boli pri hodu na stepenicama i funkcionalnost koljena koja se mjerila kao vrijeme potrebno za šetnju (100 m). Srednje vrijednosti spomenutih ishoda u tjednima 0, 2, 4 i 6 su značajno poboljšane u usporedbi s početnim vrijednostima u obje skupine. Nisu uočene razlike u parametrima između pacijenata koji su koristili ibuprofen ili kurkumu, osim u pojavnosti boli pri hodanju na stepenicama. Nije bilo niti značajne razlike u

nuspojavama među skupinama. Zaključak studije je da su kurkuma i ibuprofen slični u sigurnosti i učinkovitosti u terapiji osteoartritisa, ali su potrebne daljnje kliničke studije (64).

U Tajlandu je provedena dvostruko slijepa randomizirana, kontrolirana studija koja je trajala četiri tjedna, a bilo je uključeno 8 bolnica. Cilj studije bilo je ispitati učinkovitost i sigurnost kurkume u smanjenju boli i poboljšanju funkcionalnosti u pacijentata s osteoartritisom. Uključeno je 367 pacijentata s osteoartritisom koljena koji imaju bol u koljenu od 5 do 10 prema kriterijima *American College of Rheumatology* te  $\geq 50$  godina. Pacijentima je kroz četiri tjedana propisan ibuprofen (1200 mg dnevno) ili kurkumin ekstrakt (1500 mg dnevno, 2 kapsule 3 puta dnevno nakon jela, svaka kapsula sadrži 250 mg kurkumina), bez korištenja drugih lijekova. Glavni ishodi bili su ukupni WOMAC indeks, zatim bol, ukočenost i funkcionalnost prema istom. Pokazalo se da kurkuma nije slabija od ibuprofena, osim za ukočenost. Nije bilo razlike među skupinama u broju pacijenta koji su imali nuspojave, ali je broj abdominalnih nuspojava bio veći u skupini koja je uzimala ibuprofen. Većina ispitanika bila je zadovoljna terapijom (96-97%), dok je u dvije trećine pacijenata bilo poboljšanja (65).

U Indiji je provedena jednostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana studija s ciljem utvrđivanja učinkovitosti i sigurnosti kurkuminog ekstrakta na simptome osteoartritisa. U ispitivanju sje udjelovalo 120 pacijenta starijih od 40 godina, s dijagnosticiranim osteoartritisom. U ispitivanju koristio se NR-INF-02 ekstrakt kurkuminog podanka, bogat polisaharidima. Korištene se tvrde želatinske kapsule s ekstraktom kurkume i 12,6% polisaharida. Pacijenti su randomizirani u 4 skupine: placebo, NR-INF-02, glukozamin sulfat, NR-INF-02 + glukozamin sulfat. Pacijenti su navedenu terapiju uzimali 42 dana. Smanjenje boli i funkcionalnost oboljelog koljena, kao primarne mjere učinkovitosti, procjenjivani su VAS i WOMAC skalom. Klinički pregled oboljelog koljena izvršio je ortoped koristeći CGIC skalu (*Clinical Global Impression Change*). NR-INF-02 skupina pokazala je dobro podnošenje i prihvatljivost terapije. Nisu opažene značajne razlike između NR-INF-02 i



glukozamin sulfata. U NR-INF-02 skupini došlo je do značajnog smanjenja korištenja paracetamola, zajedno s kliničkim i subjektivnim poboljšanjem u usporedbi s placebo. Studija je ukazala na mogućnost korištenja kurkume kao simptomatske terapije u liječenju osteoartritisa, međutim, potrebne su daljnje studije koje će to potvrditi (66).

U pacijenata s osteoartritisom provedena je studija o učinkovitosti i sigurnosti formulacije koja sadrži ekstrakt kurkume i vrste *Boswellia serrata* (CB formulacija) u usporebi s celekoksibom (selektivni COX2 inhibitor). CB formulacija sadržavala je 350 mg ekstrakta kurkuminog podanka BCM-95®, (70% kurkumina, 17% demetoksikurkumina, 3,5% bisdemetoksikurkumina, 7,5% eteričnog ulja kurkume) i 150 mg ekstrakta vrste *Boswellia serrata* (BosPure®, 75% bosvelijskih kiselina, 10% 3-O-acetil-11-keto-β-bosvelijske kiseline). U dvije skupine randomizirano je 30 pacijenata s osteoartritisom (18-65 godina). Prva skupina je uzimala dva puta dnevno po 500 mg CB formulacije, a druga po 100 mg celekoksiba. Terapija se dobro podnosila i nije uzrokovala nuspojave. CB formulacija pokazala je veće poboljšanje u terapiji osteoartritisa nego celekoksib u boli, duljini pješčenja i mekoći zgloba, a bila je jednako učinkovita kao celekoksib kod krepitusa i zglobnog pomaka (67).

Nieman i suradnici (2013) proveli su studiju o učinkoviti komercijalnog proizvoda za bol u zglobovima (Instaflex®) nakon primjene od 8 tjedana. Uključeno je 100 pacijenata u dobi 50-75 godina, s bolovima u zglobovima koji traju dulje od tri mjeseca. Javno-zdravstvena studija je dizajnirana kao dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana. Pacijenti su randomizirani na Instaflex ili placebo, a uzimali su 3 kapsule dnevno, bez primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova. Tri kapsule Instaflexa sadržavale su 150 mg glukozamin sulfata, 500 mg metil sulfonilmetana (MSM), 250 mg ekstrakta kore bijele vrbe (standardiziran na 15% salicilne kiseline), 50 mg koncentrata korijena đumbira, 125 mg ekstrakta vrste *Boswellia serrata* (standardiziran na 65% bosvelijskih kiselina), 50 mg

ekstrakta kurkuminog podanka, 50 mg kajenskog papra (čili) i 40 mg hijaluronske kiseline. Primarno praćeni parametri uključivali su bol u zglobu, ukoćenost, funkcionalnost (WOMAC), a sekundarni su uključivali procjenu kvalitete života vezanu uz zdravlje koristeći kraću verziju upitnika (Short form 36, SF-36), sistemsku upalu (CRP i 9 citokina plazme) te fizičku funkciju (test 6 minuta hoda). Bol u zglobovima procjenjivana je koristeći 12-bodovnu skalu *Likert visual* (12-VS). U odnosu na placebo, bol u zglobovima bila je smanjenja u skupini koja je uzimala Instaflex. Poboljšanja u izvođenju svakodnevnih poslova bila su također više izražena u Instaflex skupini. Parametri sustavne upale, rezultati testa 6 minutnog hoda i rezultati SF-36 upitnika nisu se značajno razlikovali između skupina tijekom osmotjednog tretmana. Preporučene su daljnje studije koje bi pokazale koje su optimalne doze pojedinih sastavnica ispitivanog multikomponentnog pripravka (68).

### **Reumatoidni artritis**

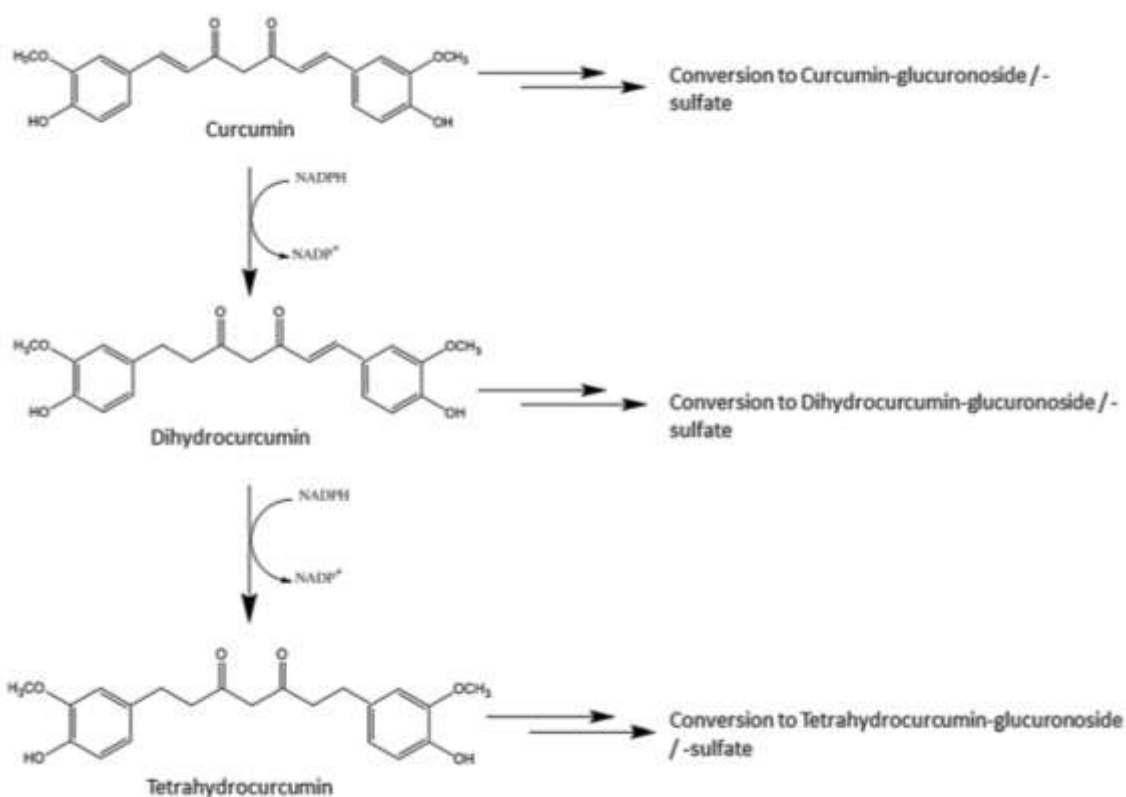
Provedena je dvostruko slijepa studija u kojoj je kurkumin (1200 mg dnevno) uspoređivan s fenilbutazonom (300 mg dnevno) u 18 pacijenata s reumatoidnim artritismom. I kurkumin i fenilbutazon poboljšali su vrijeme hodanja, jutarnju ukoćenost i otećenost. Procijenjeno je da su oba lijeka dovela do poboljšanja, međutim, pacijenti su naveli da je jedino fenilbutazon učinkovito kontrolirao simptome (11).

U Indiji je provedena randomizirana, jednostruko slijepa studija s ciljem utvrđivanja sigurnosti i učinkovitosti kurkumina na aktivni reumatoidni artritis, u usporedbi s diklofenakom. Četrdeset pet pacijenata s dijagnosticiranim reumatoidnim artritismom prema kriterijima *American College of Rheumatology* i s više od 5,1 bodova prema DAS upitniku (*Disease Activity Score*) sudjelovalo je u ispitivanju. Prva skupina dobivala je samo kurkumin (500 mg), druga kurkumin i diklofenak (500 mg + 50 mg), a treća samo diklofenak (50 mg). Kurkumin korišten u ispitivanju bio je BCM-95®, oblik s pojačanom biorapoloživosću. Primarni ishod studije bila je redukcija DAS bodova, a sekundarni ishodi su uključivali

kriterije za redukciju ukočenosti i natečenosti u zglobovima. Svi su pacijenti pokazali statistički značajne promjene u rezultatu DAS upitnika, a u kurkuminskoj skupini uočeno je veće poboljšanje u odnosu na diklofenak. Prema VAS skali kojima su pacijenti procijenjivali aktivnost svoje bolesti bili su podjednaki među skupinama na početku ispitivanja, u kurkuminskoj skupini došlo je također do najvećeg smanjenja (59,9%). Terapija kurkuminoidima se pokazala učinkovitom i sigurnom, ali je naglašena potreba provođenja daljnjih opsežnijih studija koje bi to potvrdile (69).

#### 4.2.4. Bioraspoloživost kurkuminoida

Izuzetno niska oralna bioraspoloživost je glavni ograničavajući čimbenik njegove terapijske učinkovitosti. Kurkumin je slabo topljiv u vodi, što rezultira nedovoljnom apsorpcijom iz crijeva. Farmakokinetičke studije su ukazale na njegov brz metabolizam i brzu eliminaciju. Najveći udio oralno primijenjenog kurkumina se u nemetaboliziranom obliku izlučuje fecesom. Apsorbirani kurkumin i njegovi metaboliti dihidrokurkumin i tetrahydrokurkumin brzo prelaze u metabolite topljive u vodi, glukuronide i sulfate (slika 5).



Slika 5. Metabolički put oralno primijenjenog kurkumina (64)

Zbog navednih ograničenja ove male lipofilne polifenolne molekule razvijeni su sustavi za isporuku kurkumina u smislu poboljšanja topljivosti i oralne bioraspoloživosti, što uključuje liposome, nanočestice, polimerne micelle, fosfolipide i mikroemulzije. Pored toga, formulacije kurkuminog ekstrakta ili kurkuminoida ponekad sadrže i ekstrakt ploda crnog papra koji sadrži piperin, potencijalni inhibitor metabolizma lijekova. Tako su nekliničke i kliničke

studije dokazale da piperin povećava serumsku koncentraciju i bioraspoloživost kurkumina u pokusnih životinja i ljudi, poboljšanjem apsorpcije i inhibicijom metabolizma (70).

Visoko apsorptivni oblik kurkumina dispergiran s nanočesticama nazvan Theracurmin<sup>®</sup> razvijen je u Japanu. Apsorpcija Theracurmina u štakora je ispitana u usporedbi s kurkuminom u prašku. AUC vrijednost nakon njegove oralne primjene bila je 40 puta veća nego za kurkuminski prašak. Nadalje, deset zdravih volontera oralno je uzelo 30 mg Theracurmina ili praška kurkumina, a AUC vrijednost za Theracurmin bila je 27 puta veći od praška kurkumina. Budući da je Theracurmin pokazao značajno veću bioraspoloživost u odnosu na druge dostupne preparate, smatra se da može pokazati kliničke učinke pri nižim dozama (71).

U Japanu je provedeno ispitivanje s ciljem utvrđivanja sigurnosnog profila i farmakokinetike prve formulacije nanokurkumina s povećanom topljivosti u vodi (Theracurmin<sup>®</sup>). Šest zdravih japanskih volontera prosječne dobi 44 godine i indeksa tjelesne mase 24,4 je sudjelovalo u ispitivanju. Ispitanici su najprije dobili jednu dozu od 150 mg Theracurmina. Nakon intervala od dva tjedna, isti su ispitanici doblili jednu dozu od 210 mg. Plazmatske koncentracije kurkumina su mjerene u 0, 1, 2, 4, 6 i 24 sata nakon primjene HPLC metodom. Jedan ispitanik koji je uzeo 150 mg nanokurkumina prijavio je dijareju, dok druge toksičnosti nisu uočene. Vrijednosti  $C_{max}$  za Theracurmin u dozama 150 mg i 210 mg bile su 189 i 275 ng/mL. AUC vrijednost kod 24 sata bila je 2,649 odnosno 3,649 ng/mL, a vrijednost  $t_{1/2}$  procijenjena je na 9,7 sati za 150 mg, odnosno 13,0 sati za 210 mg. Zaključeno je da Theracurmin<sup>®</sup> pokazuje poboljšanu bioraspoloživost te da može sigurno povećati plazmatske koncentracije kurkumina u režimu ovisnom o dozi do najmanje 210 mg, bez zasićenja aspiracijskog sustava (72)

Theracurmin<sup>®</sup> je visoko bioraspoloživi oblik kurkumina iz kojeg je u Japanu razvijen i tekući oblik (napitak). Za evaluaciju učinkovitosti apsorpcije ovog tipa kurkumina provedena je

dvostruko slijepa, četverostruko križna studija s primjenom jedne doze. Uspoređivane su plazmatske koncentracije kurkumina nakon uzimanja tekućeg Theracurmina i triju ostalih oblika kurkumina za piće koji su komercijalno dostupni u Japanu. Bila su uključena 24 zdrava ispitanika u dobi 23-32 godina. AUC vrijednosti od 0 do 8 sati su bile 1,5-4 puta veće, a maksimalna koncentracija plazmatskog kurkumina 1,8-3,8 puta veće za Theracurmin u usporedbi s ostale tri vrste kurkuminskih napitaka. Ovi podaci su pokazali da Theracurmin® u novom tekućem obliku ima bolju apsorpciju nego ostali kurkuminski napitci dostupni u Japanu (73).

U Japanu je provedena još jedna klinička studija faze I o sigurnosti i farmakokinetici kurkumina u pacijenata s dijagnosticiranim karcinomom (gušterače ili žuči). U ispitivanje je uključeno 16 pacijenata na gemcitabin baziranoj kemoterapiji (nakon neuspješne prethodne kemoterapije). Prema prethodnim farmakokinetičkim ispitivanjima, izabran je Theracurmin® koji sadrži 200 mg kurkumina (razina 1) za početnu dozu, zatim je doza sigurno povećavana na 400 mg kurkumina (razina 2). Theracurmin je davan oralno svaki dan, uz standardnu gemcitabin-baziranu kemoterapiju, a korišten je tekući oblik Theracurmina (100 g) koji sadrži 2 g (200 mg kurkumina) te 4 g (400 mg kurkumina) Theracurmina. Uz ispitivanje sigurnosti i farmakokinetike, određivana je koncentracija NF- $\kappa$ B, učinkovitost i kvaliteta života. Vršne plazmatske koncentracije kurkumina nakon primjene Theracurmina bile su 324 ng/mL (od 47 do 1,380 ng/mL) u skupini koja je primala 200 mg kurkumina te 440 ng/mL (od 179 do 1,380 ng/mL) kod primjene 400 mg kurkumina. Nuspojave nisu uočene, pa su trojica pacijenata nastavili uzimati Theracurmin i više od devet mjeseci. Tijekom studije nisu zabilježene značajnije promjene u koncentracijama citokina. Kvaliteta života bila je nešto poboljšana, ali bez statističke značajnosti. No, svih 14 pacijenata s karcinomom gušterače umrlo je u vrijeme završnih analiza. Repetitivna sustavna izloženost visokim koncentracijama

kurkumina nije dovela do povećanja neželjenih događaja u onkoloških bolesnika na gemcitabin-baziranoj kemoterapiji (74).

Randomizirana, dvostruko slijepa, križna studija provedena je s ciljem usporedbe apsorpcije derivata kurkumina s lecitinom (Meriva<sup>®</sup>) i neformuliranog oblika. U ispitivanju je sudjelovalo devet zdravih volontera. Za oba pripravka su korištene klinički validirane doze, a određivane su plazmatske koncentracije sva tri glavna kurkuminoida (kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin). Pet kapsula fitopreparata (209 mg kurkuminoida) je korišteno za manju dozu i devet kapsula (376 mg kurkuminoida) za veću dozu te pet kapsula neformuliranog kurkuminoida (1799 mg kurkuminoida). Apsorpcija ukupnih kurkuminoida je bila 29 puta veća za Merivu nego za neformulirane kurkuminoide, međutim, samo su metaboliti druge faze bili detektirani. Fosfolipidna formulacija je povećala apsorpciju demetoksiliranih kurkuminoida puno više nego samog kurkumina, sa značajnim razlikama u plazmatskom profilu kurkuminoida između Merive i neformuliranog pripravka. Glavni plazmatski kurkuminoid nakon primjene Merive nije bio kurkumin, već demetoksikurkumin, potentniji analog u mnogim *in vitro* testiranjima protuupalnog djelovanja. Zaključeno je da su poboljšana apsorpcija i bolji plazmatski profil kurkuminoida mogući razlog učinka Merive u značajno manjim dozama od neformuliranih kurkuminoida (75).

Godine 2014. godine provedeno je istraživanje o biorasploživosti i apsorpciji različitih formulacija kurkumina. Cilj studije bio je u krvi odrediti kurkuminoide (kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin) i metabolit (tetrahidrokurkumin) nakon primjene jedne oralne doze te usporediti dobivene vrijednosti s neformuliranim standardiziranim praškom. Istraživanje je dizajnirano kao randomizirana, dvostruko slijepa, križna studija u kojoj je sudjelovalo 12 zdravih dobrovoljca. Ispitana je relativna apsorpcija sljedećih formulacija: kurkumin-fitosom (CP), kurkuma s eteričnim uljem (CTR) i kurkuma u

kombinaciji s hidrofilnim nosačem, celuloznim derivatima i prirodnim antioksidansima (CHC), u usporedbi sa standardnom (neformuliranom) kurkuminskom smjesom (CS). Uzorci su analizirani HPLC-MS/MS metodom, a salbutamol se koristio kao unutarnji standard. Formulacije su testirane u razmaku od sedam dana. Krv je svakom ispitaniku uzeta prije konzumiranja kurkume te svaki sat tijekom prvih 8 sati i 12 sati nakon primjene. Četiri i 8 sati nakon uzimanja uzorka, ispitanici su konzumirali visokokalorijski obrok bez kurkume. U ispitivanju je korišteno 376 mg kurkuminoida u CP, CTR i CHC, odnosno 1800 mg neformuliranog CS-a. Ukupni kurkuminoidi određeni u krvi bili su 1,3 puta veći za CTR i 7,9 puta veći za CP u usporedbi s neformuliranim CS-om. CHC je pokazao 45,9 puta veću apsorpciju nego CS, te su uočene i značajno poboljšanje apsorpcije kod CP-a (5,8 puta) i CTR-a (34,9 puta). Ustanovljeno je da formulacije kurkumina u kombinaciji s hidrofilnim nosačem, celuloznim derivatom i prirodnim antioksidansima značajno povećavaju koncentraciju kurkuminoida u krvi u usporedbi s neformuliranim CS-om, CTR-om i CP-om. Ograničenje ove studije je vrijeme uzorkovanja. Procijenjeno je da poluvrijeme kurkumina iznosi 6-7 sati te da plazmatske vrijednosti konjugiranog kurkumina nisu iz eliminacijske faze. Predložena su daljnja istraživanja s vremenom uzorkovanja do 24 sata (76).

U Njemačkoj je provedena klinička studija o bioraspoloživosti različitih oblika kurkumina (mikroniziranog, miceliranog) te je promatrana razlika između spolova. U toj križnoj studiji sudjelovalo je 23 zdrava dobrovoljaca u dobi 19-28 godina. Ispitanici su uzeli jednu dozu od 500 mg kurkuminoida u obliku običnog praška, mikroniziranog praška i tekućih micela u razmaku od najmanje tjedan dana. Uzorci krvi i urina sakupljani su kroz 24 sata te su određivani ukupni kurkuminoidi i sigurnosni parametri. Prema površini ispod krivulje za koncentraciju u krvi u odnosu na vrijeme (AUC), mikronizirani kurkumin je imao 14 puta bolju bioraspoloživost u žena, 5 puta bolju u muškaraca i 9 puta bolju bioraspoloživost općenito u svih ispitanika nego obični kurkumin. Nadalje, micelarni kurkumin imao je 277



puta bolju bioraspoloživost u žena, 114 puta u muškaraca te 185 puta bolju bioraspoloživost u svih ispitanika nego obični kurkumin. Pokazalo se da bi apsorpcija kurkumina mogla biti bolja u žena nego u muškaraca. No, spomenutu razliku u apsorpciji između spolova potrebno je bolje istražiti (77).

Dvostruko slijepa, trostruko križna studija provedena s ciljem ispitivanja bioraspoloživosti kurkumina povezanog s novim terapijskim sustavima dostave lijeka. U istraživanju je sudjelovalo devet zdravih dobrovoljaca u dobi 24-32 godine. Uspoređivale su se koncentracije kurkumina u plazmi nakon uzimanja tri različite formulacije: Theracurmin® (kurkumin dispergirani s koloidalnim submikronskim česticama, 30 mg kurkumina po kapsuli), BCM-95® (mikronizirani kurkumin s eteričnim uljem kurkume, 260 mg kurkumina po kapsuli) i Meriva® (kurkumin-fosfolipid, 75 mg kurkumina po kapsuli). Svaki je dobrovoljac testirao sva tri proizvoda, ovisno o fazi ispitivanja, a uzeto je po šest kapsula Theracurmina, jedna kapsula BCM-95 te dvije kapsule Merive. Maksimalna koncentracija Theracurmina u plazmi (0-24 h) bila je 10,7 do 5,6 puta veća nego BCM-95 i Merive. AUC vrijednost je također bila veća za Theracurmin. Stoga je zaključeno da Theracurmin® pokazuje mnogo veću učinkovitost apsorpcije nego drugi terapijski sustavi s kurkuminom (78).

Eksperimentalne studije su pokazale da liposomski kurkumin može reducirati rast tumora gušterače i kolorektalnog tumora. U jednoj kliničkoj studiji (faza I) istraživana je farmakokinetika, sigurnost i tolerancija intravenozne primjene liposomalnog kurkumina u zdravih dobrovoljaca. Pedeset ispitanikau dobi 18-45 godina je bilo uključeno u randomiziranu, dvostruko slijepu studiju faze I s eskalacijom doze. Ispitanici su randomizirano primili jednu dozu intravenoznog lijeka (liposomski kurkumin 10-400 mg/m<sup>2</sup> ili placebo) kroz dva sata nakon pretretmana sa 4 mg deksametazona i 30 mg difenhidramina (ispitanici 1-24) ili 30 mg samog difenhidramina (ispitanici 25-50) za prevenciju hipersenzitivnih reakcija. Uočene su povećane koncentracije kurkumina i njegova metabolita

tetrahidrokurkumina, ovisno o dozi. Nakon prestanka infuzije, plazmatske koncentracije kurkumina i tetrahidrokurkumina su se smanjivale u razdoblju od 6 do 60 minuta ispod limita kvantifikacije. Srednja urinarna ekskrecija bila je 0,1% ukupnog sistemskog klirensa. Liposomski kurkumin je bio dobro podnošljiv, no prolazne ehinocitne formacije eritrocita s konkomitantnim porastom u prosječnom staničnom volumenu su opažene pri dozama  $\geq 120$  mg/m<sup>2</sup>. Zaključeno je da kratkotrajno i.v. doziranje liposomalnog kurkumina može biti sigurno do doze 120 mg/m<sup>2</sup> te da promjene u morfologiji eritrocita mogu predstavljati znak toksičnosti što ukazuje na potrebu ograničenja doze (79).

Slobodni kurkumin pokazuje veću aktivnost i sposobnost prelaska membrana u odnosu na konjugirani kurkumin. Stoga su razvijeni terapijski sustavi dostave slobodnog kurkumina. Studija iz 2016. godine istražila je sigurnost, učinkovitost, antioksidacijski učinak i bioraspoloživost proizvoda CurQfen<sup>®</sup> u odnosu prema standardnom kurkuminu i placebo. CurQfen je patentirana i registrirana formulacija kurkumina u kombinaciji s vlaknima i galaktomananima grčke piskavice (*Trigonella foenum graecum* L.). Studija je dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana. Sudjelovalo je 60 zdravih volontera u dobi od 33 godine. Volonteri su randomizirani u tri skupine. Jedna skupina dobivala je CurQfen, druga standardni kurkumin, a treća placebo. Pratila se sigurnost i antioksidativna učinkovitost u volontera zasposlenih na vrlo odgovornim funkcijama koji pate od anksioznosti povezane sa stresom i iscrpljenosti. Nadalje, ispitala se i relativna apsorpcija i farmakokinetika slobodnog kurkumina nakon jednokratne doze (500 mg, jednom dnevno) i ponovljenih doza (500 mg, dva puta dnevno, ujutro i prije spavanja kroz 30 dana) CurQfena te standardnog kurkumina. Ukupni udio kurkuminoida u 1000 mg CurQfena iznosio je 391 mg (307 mg kurkumina, 52,7 mg dimetoksikurkumina i 11,3 mg bisdimetoksikurkumina), dok je 1000 mg standardnog kurkumina sadržavalo više od 95% kurkuminoida (782 mg kurkumina, 139 mg dimetoksikurkumina, 29 mg bisdimetoksikurkumina). Kao placebo služila je obojena

mikrokristalinična celuloza. Stres na radu, anksioznost i kvaliteta života određivani su na početku i kraju studije. Značajno poboljšanje u kvaliteti života sa smanjenjem stresa, anksioznosti i iscrpljenosti je uočena u skupini koja je uzimala CurQfen u usporedbi sa standardim kurkuminom. Pritom su korišteni upitnici: SF-36 (pitanja na osam aspekata kvalitete života), PSS-14 (*Perceived Stress Scale*) i BAI (*Beck Anxiety Inventory Scores*). Autori su poboljšanja u kvaliteti života povezali sa bioraspoloživosti slobodnih krukuminoida nakon oralne primjene jednokratne (500mg značajnim rastom endogenih antioksidansa i redukcijom lipidne peroksidacije. Usporedbe) i ponovljenih doza (500 mg, dva put dnevno kroz 30 dana), pokazale su poboljšanu farmakokinetiku za CurQfen, kako za jednokratnu (30,7 puta) tako i za ponovljene doze (39,1 puta). Suplementacija sa 1000 mg standardnog kurkumina i CurQfena nije pokazala znakove toksičnosti niti ozbiljne neželjene učinke, što je bilo vidljivo iz biokemijskih i hematoloških nalaza u usporebi s placebo skupinom. Promjene indeksa tjelesne mase nisu uočene niti u jednoj skupini, dok je u ispitanika s povišenim vrijednostima kolesterola koji su primali CurQfen<sup>®</sup>, došlo do smanjenja vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida. Dobiveni rezultati ukazali su na bolji učinak slobodnog kurkumina u formulaciji s vlaknima piskavice (80).

U Indiji je razvijena je nova formulacija kurkumina u obliku čvrstih lipidnih čestica (*Solid Lipid Curcumin Particle*, SLCP) poboljšane bioraspoloživosti, pod nazivom LongVida<sup>®</sup>. Udio kurkumina u formulaciji bio je 20-30%. Cilj kliničke studije bio je odrediti razinu formuliranog kurkumina u plazmi nakon jednokratne primjene, u usporedbi s neformuliranim. U studiji su sudjelovali bolesnici s osteosrkomom i zdravi dobrovoljci koji su oralno uzeli 2, 3 ili 4 g pripravka. U zdravih ispitanika koncentracijski pik je bio 22,43 ng/mL nakon primjene 650 mg formulacije, dok u slučaju uzimanja iste količine neformuliranog kurkumina nije bilo moguće detektirati kurkumin u plazmi (limit detekcije 1 ng/mL). Dokazano je da se oslobađanjem kurkumina s lipida može doseći i održavati plazmatska doza potrebna za

djelovanje. Navedena formulacija sprječava brzu apsorpciju, razgradnju i izlučivanje kurkumina. U obje skupine uočena je dobra podnošljivost, ali i velika varijabilnost mjernih parametara (81).

### 4.3. Interakcije fitopreparata s kurkumom i lijekova

Nema dovoljno dokaza o klinički značajnim interakcijam fitopreparata s kurkumom i konvencionalnih lijekova. Potencijalne interakcije o kojima većinom saznajemo iz *in vitro* i animalnih studija te opisanih slučajeva iz prakse upućuju na potrebu dodatnog opreza i praćenja pri istovremenoj primjeni s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, imunosupresivima, antikoagulansima, antitromboticima i antihiperlipidemicima (10, 11).

*In vitro* studije su pokazale da bi kombinacija kurkuminoida i piperina mogla inhibirati humane enzime CYP3A, CYP2C9, UGT i SULT. Cilj ove studije bio je utvrditi ima li komercijalno dostupna kurkuminoidi/piperin kombinacija (4 g kurkuminoida i 24 mg piperina) učinak na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju navedenim enzimima. Randomizirana, placebo kontrolirana i šesterostruko križna studija provedena je na osam zdravih dobrovoljaca. Standardizirani preparat kurkuminoid/piperin ili placebo ispitanici su uzimali četiri puta tijekom dva dana prije oralno uzetog midazolama (CYP3A test), flurbiprofena (CYP2C9 test) ili paracetamola (UGT I SULT test). Standardizirani fitopreparat u jednoj kapsuli sadrži 500 mg kurkuminoida (kurkumin 70-80%, demetoksikurkumin 15-25%, bisdemetoksikurkumin 2,5-6,5%) i 3 mg piperina. Ispitanici i istraživači bili su „slijepi“ za kurkuminoide odnosno placebo, no nisu za testne lijekove. Lijekovi korišteni u istraživanju su midazolam 3 mg, flurbiprofen 100 mg i paracetamol 325 mg. Koncentracije lijekova, metabolita i fitopreparata u plazmi i urinu određene su HPLC metodom. Rezultati su pokazali da u usporedbi s placebom, kurkuminodi/piperin terapija nije dovela do značajne promjene u AUC,  $C_{max}$ , klirensu, eliminaciji i poluvremenu života metabolita od midazolama, flurbiprofena ili paracetamola. Nije uočen ni učinak fitopreparata na farmakodinamiku midazolama. Rezultati su pokazali da kratkotrajna primjena kurkuminoida poboljšanih piperinom vjerojatno neće rezultirati klinički značajnim interakcijama s CYP3A, CYP2C9 ili paracetamol konjugirajućim enzimima. Izostanak interakcije može se povezati i s kratkim

trajanjem terapije (2 dana) i/ili niskim plazmatskim koncentracijama kurkuminoida i piperina koje su uočene u pacijenata, iako je korišten standardizirani piperinom poboljšan kurkuminoidni preparat (82).

Učinak kurkume u obliku praška i etanolnog ekstrakta na aktivnost CYP2D6 i CYP3A4 ispitan je u uvjetima *in vitro* na ljudskim mikrosomima te klinički na zdravim dobrovoljcima prateći razine metabolita u urinu. Praćene su promjene metabolizma deksametorfana, antitusika centralnog djelovanja u obliku sirupa. On se brzo apsorbira kroz gastrointestinalni sustav te ima vršnu koncentraciju u plazmi nakon 2,5 sati. Široko se distributira i ima ekstenzivan metabolizam u kojem primarno sudjeluju CYP3A4 i CYP2D6. Kurkumin podanak kupljen je na lokalnom saudijskom tržištu, osušen i samljeven u prašak. Etanolni ekstrakt za *in vitro* ispitivanje napravljen je hladnom maceracijom kroz pet dana. U kliničkoj studiji sudjelovalo je šest zdravih muškaraca, volontera, nepušača, u dobi 18-35 godina. Studija se provodila u dvije faze, s razdobljem stanke od dva tjedna. U prvoj fazi svi ispitanici su dobili jednu dozu deksametorfana u obliku sirupa. Nisu smjeli jesti dva sata prije i poslije uzimanja lijeka. Osam sati nakon primjene lijeka, skupljen je urin. U drugoj fazi ispitanici su dobivali svakodnevno 1,5 g praška kurkume, dva put dnevno kroz sedam dana, a zadnji dan su, uz kurkumu, uzeli i 10 mL DEX sirupa. Istraživanje je pokazalo da kurkuma može inhibirati CYP2D6 te da postoji određeni potencijal za interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju većinom putem CYP2D6 (atomoksetin, desipramin, deksametorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin, tolterodin, venlafaksin), a posebice s lijekovima uskog terapijskog indeksa kao što su tioridazin i pimozid (83).

U Kini je provedena randomizirana, jednostruko slijepa, dvostruko križna studija s ciljem istraživanja učinka konkomitantne primjene kurkumina na farmakokinetiku antihipertenzivnog lijeka talinolola i poveznosti s ABCB1 C3435T genetskim polimorfizmom. U istraživanju je sudjelovalo 18 zdravih, muških volontera u dobi 19-26 godina s indeksom tjelesne mase 18,2-

23,7. Volonteri su imali različite genotipove ABCB1, uključujući C3435 C (CC), C3435T (CT) i T3435T (TT). Nakon istovremene primjene placeba ili 1000 mg kurkumina jednom dnevno kroz 14 dana ispitana je farmakokinetika talinolola 24 sata nakon zadnje doze te četiri tjedna od zadnje doze. Kurkumin je uziman u kapsulama od 500 mg dva puta dnevno. Doza talinolola iznosila je 100 mg. Suplementacija kurkumina je uzrokovala značajno povećane plazmatske koncentracije talinolola u zdravih volontera, pa se smatra da je učinak kurkumina na talinolol povezan s ABCB1 genotipovima (C3435T) (84).

#### **4.4. Regulatorni status fitopreparata s kurkumom**

Biljni pripravci s kurkumom mogu se registrirati kao biljni lijekovi ili dodaci prehrani. Lijekovi su regulirani Zakonom o lijekovima, dok su dodaci prehrani regulirani zakonodavstvom o hrani te se kontrola njihove kvalitete prvenstveno odnosi na provjeru zdravstvene ispravnosti. Nije uključeno dokazivanje učinkovitosti i sigurnosti, kao što je to slučaj za lijekove. Nadalje, praćenje nuspojava za dodatke prehrani nakon njihovog stavljanja na tržište nije obvezno, dok je za lijekove razvijen sustav obveznog prijavljivanja i praćenja nuspojava da bi sigurnost njihove primjene bila pod stalnim stručnim nadzorom. Nadležno tijelo za lijekove u RH i Europskoj uniji su agencija za lijekove i medicinske proizvode (85) odnosno Europska agencija za lijekove (86), a za dodatke prehrani Ministarstvo zdravlja RH te Europska agencija za sigurnost hrane (87).

Na tržištu Republike Hrvatske fitopreparati s kurkumom za oralnu primjenu su prisutni jedino kao dodaci prehrani, dok su u pojedinim zemljama Europske unije registrirani i kao tradicionalni biljni lijekovi (11).

#### **Biljni lijekovi s kurkumom u EU**

##### **A) Lijekovi s provjerenom medicinskom primjenom**

Od godine 1969. u Češkoj je bio registriran biljni lijek za oralnu primjenu sljedećeg sastava:

Frangulae modinum 9 mg  
Curcumae longae rhisomatis pigmenta 22,5 mg,  
Magnesii salicylas 100 mg  
Eucalipty aetheroleum 1926 mg  
Menthae piperitae aetheroleum 3600 mg  
Levomentholum 9 mg/10 mL

Farmaceutski oblik: por gtt sol. Doziranje: 5-10 kapi tri puta dnevno. Indikacije: kolelitijaza, kronični kolecistitis, dispeptični poremećaji kod kroničnog hepatitisa i nakon kirurškog zahvata bilijarnog trakta. Kontraindikacije: trudnoća (prvi trimestar), laktacija, bubrežna



insuficijencija, akutna upala u hepatobilijarnom traktu, djeca mlađa od 12 godina, djeca i adolescenti mlađi od 17 godina s groznicom. Posebna upozorenja: rizik od Rejevog sindroma zbog sadržaja magnezijevog salicilata.

U Danskoj su u razdoblju 1956.-1993. bile registrirane tablete i pilule kao laksativi. To su bili kombinirani proizvodi s deset sastavnica naziva „Kissinger“.

Na njemačkom tržištu je bilo nekoliko biljnih lijekova sa suhim ekstraktom kurkume (DER 13-25:1; etanol 96 % V/V) za unutarnju primjenu u odraslih i adolescenata iznad 12 godina: obložene tablete s 30 mg suhog ekstrakta (3 x 1, najviše 5 tableta dnevno) i tvrde kapsule s 81 mg suhog ekstrakta; 2x 1. Indikacije: dispeptične tegobe, posebice bazirane na funkcionalnim poremećajima bilijarnog trakta. Nuspojave: gastrointestinalne tegobe poput osjećaja težine, žgaravice, povraćanja, proljeva; duža upotreba može uzrokovati bol u želucu; reakcije preosjetljivosti na koži (učestalost nepoznata). Nema farmakovigilancijskih radnji.

Interakcije: nema izvještaja o kliničkim interakcijama; animalni i humani *in vitro* testovi pokazuju da je moguć utjecaj na različite faze CYP 450 sustava i p-glikoproteina; korist/rizik procjenu treba pažljivo učiniti ako se istovremeno uzimaju lijekovi koji se metaboliziraju navedenim enzimatskim sustavom.

U Slovačkoj je bio dostupan samo jedan kombinirani lijek indiciran za kolelitijazu, kroničniolecistitis i dispeptičke tegobe, a sljedećeg sastava:

Curcumae radices pigmenta 0,0225 g  
Magnesii salicylas 0,18 g,  
Menthae piperitae aetheroleum 3,6 g  
Eucalypti aetheroleum 1,926 g  
Frangulaemodinum 0,009 g

Španjolska je imala lijek koji je sadržavao kurkumin suhi vodeno-etanolni ekstrakt (DER 5,5-6,5:1; etanol 50% V/V), što odgovara 10-15 mg kurkuminoida. Indiciran je za simptomatsku terapiju srednje jakih probavnih poremećaja uslijed disfunkcije žuči. Jedna tableta sadrži 100

mg suhog ekstrakta: Odrasli: 2 puta dnevno 1-2 tablete prije obroka. Adolescenti iznad 12 godina: 2 puta dnevno 1 jedna tableta prije obroka.

## **B) Tradicionalni biljni lijekovi**

Na njemačkom tržištu je je odobren biljni lijek sa suhim ekstraktom kurkume (DER 13-25:1; etanol 96 % V/V) za unutarnju primjenu u odraslih i adolescenata iznad 12 godina: meke kapsule s 13,5 mg ekstrakta, 3 x 1 dnevno. Indikacije: poboljšanje probave. Nuspojave: gastrointestinalne tegobe poput osjećaja težine, žgaravice, povraćanja, proljeva; duža upotreba može uzrokovati bol u želucu; reakcije preosjetljivosti na koži (učestalost nepoznata). Nema farmakovigilancijskih radnji.

Poljska ima biljni lijek s kurkuminim ekstraktom (DER 1:5, ekstrakcijsko otapalo etanol 70% V/V) za probavne poremećaje srednjeg intenziteta i blažu disfunkciju žučnog sustava;

Odrasli: kod probavnih tegoba 10 mL dnevno; kao adjuvant kod žučne disfunkcije jednom dnevno 5 mL lijeka razrijeđeno sa 60 mL vode. Nuspojave nisu poznata, osim reakcije preosjetljivosti (11).

#### 4.5. Monografija *Curcuma longa* L., rhizoma

Odbor za biljne lijekove (HMPC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) usvojio je 12. studenog 2017. monografiju droge *Curcumae longae rhizoma* (2).

##### 1. Naziv lijeka

Navodi se za pojedini gotov proizvod.

##### 2. Kvalitativni i kvantitativni sastav <sup>1,2</sup>

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>U vezi zahtjeva za registraciju prema članku 16d (1) Direktive 2001/83/EC kako je izmijenjen</p> <p><i>Curcuma longa</i> L., rhizoma (kurkumin podanak)</p> <p>i) Biljna tvar</p> <p>Nije primjenjivo</p> <p>ii) Biljni pripravci</p> <p>A) Biljna tvar u prahu</p> <p>B) Usitnjena biljna tvar</p> <p>C) Tinkture (odnos biljne tvari prema ekstrakcijskom otapalu 1:10), ekstrakcijsko otapalo etanol 70% (v/v)</p> <p>D) Suhi ekstrakt (DER 13-25:1), ekstrakcijsko otapalo etanol 96% (v/v)</p> <p>E) Suhi ekstrakt (DER 5,5- 6,5:1), ekstrakcijsko otapalo etanol 50% (v/v)</p> <p>F) Tinkture (odnos biljne tvari prema ekstrakcijskom otapalu 1:5), ekstrakcijsko otapalo etanol 70% (v/v)</p>

##### 3. Farmaceutski oblik

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>Usitnjena biljna tvar kao čaj za oralnu primjenu.</p> <p>Dozirani biljni pripravci u tekućem ili krutom obliku za oralnu primjenu.</p> <p>Ovaj farmaceutski oblik bi trebao biti opisan u Europskoj farmakopeji punim standardnim nazivom.</p>

<sup>1</sup> Izjava o aktivnoj tvari(ma) za pojedini lijek mora biti u skladu s relevantnim smjernicama kakvoće. <sup>2</sup> Materijal odgovara monografiji Europske farmakopeje .

## 4. Klinički podatci

### 4.1. Terapijske indikacije

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>Tradicionalni biljni lijek za poboljšanje protoka žuči i za ublažavanje simptoma loše probave poput osjećaja težine, nadutosti i usporene probave.</p> <p>Tradicionalni biljni lijek za primjenu kod naznačenih indikacija temeljenih na iskustvu dugotrajne primjene.</p>

### 4.2. Doziranje i način primjene

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p><b>Doziranje</b></p> <p><i>Odrasli i stariji</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A) Biljna tvar u prahu: 1,5-3,0 g dnevno;</li><li>B) Usitnjena biljna tvar za pripremu čaja: 0,5-1 g, do 3 puta dnevno kao infuz;</li><li>C) Tinkture (1:10): 0,5-1 mL 3 puta dnevno;</li><li>D) Suhu ekstrakt (13-25:1): 80-160 mg dnevno, podijeljeno u 2-5 pojedinačnih doza;</li><li>E) Suhu ekstrakt (5,5-6.5:1): 100-200mg, 2 puta dnevno;</li><li>F) Tinkture (1:5): 10 mL jednom dnevno ili 5ml u 60 ml vode 3 puta dnevno;</li></ul> <p>Ne preporučuje se upotreba u djece i adolescenata ispod 18 godina (vidi odjeljak 4.4 "Posebna upozorenja i mjere opreza").</p> <p><b>Trajanje primjene</b></p> <p>Ako simptomi potraju dulje od 2 tjedna, potrebno je posavjetovati se s liječnikom ili kvalificiranim zdravstvenim stručnjakom.</p> <p><b>Način primjene</b></p> <p>Za primjenu kroz usta.</p>

### 4.3. Kontraindikacije

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>Preosjetljivost na djelatnu tvar(i).</p> <p>Obstrukcija žučnih puteva, kolangitis, bolesti jetre, žučni kamenci i bilo koje druge bolesti žuči.</p>

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>Primjena u djece i adolescenata nije preporučiva zbog nedostatka odgovarajućih podataka.</p> <p>Ukoliko se simptomi bolesti pogoršaju tijekom primjene ovog lijeka, potrebno je posavjetovati se s liječnikom ili kvalificiranim medicinskim stručnjakom.</p> <p>Za tinkture koje sadrže alkohol, potrebno je uključiti odgovarajuće označavanje vezano za alkohol prema "Smjernicama za ekscipijense kod lijekova za humanu primjenu."</p>

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Nema podataka

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Sigurnost primjene za vrijeme trudnoće i dojenja nije utvrđena. U nedostatku dostatnih relevantnih podataka, primjena za vrijeme trudnoće i dojenja nije preporučena.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Nisu provedena dostatna ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>Mogu se pojaviti blagi simptomi suhoće usta, nadutost i iritacija želuca. Učestalost nije poznata.</p> <p>U slučaju drugih štetnih reakcija koje nisu prethodno navedene, potrebno je obratiti se liječniku ili ljekarniku.</p>

#### 4.9. Predoziranje

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Nije zabilježen slučaj predoziranja

## 5. Farmakofoška svojstva

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

<b>Provjerena medicinska primjena</b>	<b>Tradicionalni biljni lijekovi</b>
	Nije potrebno prema članku 16c(1)(a)(iii) Direktive 2001/83/EK s izmjenama i dopunama.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

<b>Provjerena medicinska primjena</b>	<b>Tradicionalni biljni lijekovi</b>
	Nije potrebno prema članku 16c(1)(a)(iii) Direktive 2001/83/EK s izmjenama i dopunama.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

<b>Provjerena medicinska primjena</b>	<b>Tradicionalni biljni lijekovi</b>
	Nije potrebno prema članku 16c(1)(a)(iii) Direktive 2001/83/EK s izmjenama i dopunama. Odgovarajuća ispitivanja reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu provedena.

## 6. Farmaceutske pojedinosti

<b>Provjerena medicinska primjena</b>	<b>Tradicionalni biljni lijekovi</b>
	Nije primjenjivo

#### **4.6. Fitopreparati s kurkumom/kurkuminom na hrvatskom tržištu**

Fitopreparati s kurkumom prisutni na našem tržištu su registrirani kao dodaci prehrani. Osim kurkume, mogu sadržavati i druge sastavnice poput minerala i/ili vitamina, ponekad s razlogom dobivanja zdravstvenih tvrdnji. No, ipak u velikom broju slučajeva nemaju istaknutu zdravstvenu tvrdnju niti primjenu. Ekstrakt kurkume najčešće se nalazi u obliku kapsula ili tableta. Među dvadesetak u nastavku opisanih dodataka prehrani koji sadrže kurkumu, prisutani su jedino tekući ekstrakt u glicerolu prikladan za izradu magistralnih pripravaka i sirup s  $\beta$ -glukanom, cinkom i vitaminima. Rješavanje problema slabe topljivosti, apsorpcije, brzog metabolizma i eliminacije glavnih sastavnica, preventivno kurkumina, riješena je razvojem novih formulacija. Ekstrakt kurkume ima micelarni oblik u kojem je primjenom solubilizatora poboljšana topljivost ili se miješa s ekstraktom ploda crnog papra kako bi mu se poboljšala apsorpcija. Na tržištu su prisutne formulacije u kojima je mikronizirani kurkumin pomiješan s eteričnim uljem kurkume, uklopljen u sojin lecitin ili ciklodekstrine. Izrada oromukoznog spreja je također način povećanja apsorpcije i bioraspoloživosti jer se zaobilazi probavni sustav. Navedene formulacije, uključujući i oblik nanočestica, imaju dokazano značajno bolju bioraspoloživost u odnosu na neformulirane uzorke.

Ljekarnici se svakodnevno susreću s problemima izbora prikladnog proizvoda, doziranja, postizanja očekivanog djelovanja i sigurnosti primjene. Budući da su u pitanju dodaci prehrani, ne postoje informacije o potencijalnim kontraindikacijama, interakcijama i nuspojavama, što dodatno otežava provođenje ljekarničke skrbi. Podaci o standardizaciji i kontroli kvalitete dodataka prehrani su također često nedostupni. Istovremeno raste broj fitopreparata na tržištu te se bilježi njihova sve učestalija primjena u samoliječenju.

### **CURCUMIN FORTE+** (Almagea)



Slika 6. Pakiranje proizvoda  
Curcumin Forte+

<http://www.almagea.hr/dodaci-prehrani>

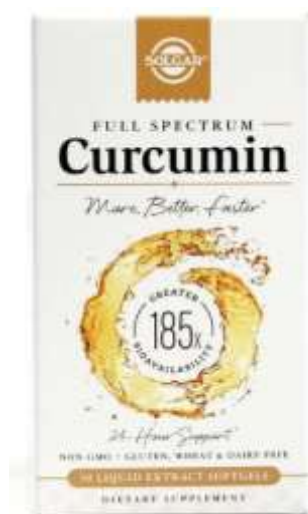
Proizvođač ističe da inovativni oblik kurkumina koji je topljiv u vodi značajno povećava bioraspoloživost (185 puta) i apsorpcija aktivnih tvari (6,8 puta). Zahvaljujući vitaminu D proizvod ima dozvoljenu zdravstvenu tvrdnju da pridonosi normalnoj funkciji imunološkog sustava.

**Sastav:** jedna kapsula sadrži 30 mg kurkumina (solubilizat u micelama) i 7 $\mu$ g vitaminas D<sub>3</sub>

**Doziranje:** 1 kapsula dnevno uz obrok

**Primjena:** preporučuje se kao pomoć pri zadovoljenju potreba za vitaminom D; osobama koje žele pridonijeti funkciji imuniteta

### **FULL SPECTRUM CURCUMIN** (Solgar)



Slika 7. Pakiranje proizvoda  
Full spectrum curcumin

<https://www.evitamins.com/full-spectrum-curcumin-solgar-104857>

Proizvođač ističe značajno povećanu bioraspoloživost (185 puta) i apsorpciju aktivnih tvari.

**Sastav:** jedna kapsula sadrži 800 mg kurkuminog ekstrakta (solubilizat u micelama), od čega 48 mg ukupnih kurkuminoida i 40 mg kurkumina

**Doziranje:** 1 kapsula dnevno

**Primjena:** ne navodi se



## FLEXOFYTOL (Tilman)



Slika 8. Pakiranje proizvoda Flexofytol

[http://www.tilman.be/En/catalogue/flexofytol\\_en](http://www.tilman.be/En/catalogue/flexofytol_en)

Godine 2014. objavljeni su rezultati kliničke studije na 22 pacijenta s osteoartritisom. Tijekom tri mjeseca pacijenti su uzimali dva puta po 3 kapsule dnevno. Smanjena je serumska razina biomarkera hrskavice Coll2-1 i uočen trend snižavanja CRP-a (56). U tijeku je prospektivna, randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa klinička studija na 150 pacijenata s osteoartritisom koljena koja će trajati 6 mjeseci (88).

**Sastav:** 1 kapsula sadrži bio-optimizirani kurkumin ekstrakt standardiziran na 42 mg kurkumina

**Doziranje:** odrasli i djeca starija od 12 godina; 4 kapsule ujutro i 4 kapsule navečer tijekom tjedan dana; doza održavanja: 2 kapsule ujutro

**Primjena:** kao doprinos održavanju gipkosti zglobova te smanjenje starenja hrskavice

## TURMERIC COMPLEX (ROYAL GREEN)



Slika 9. Pakiranje proizvoda Turmeric complex

<https://www.biobio.hr/kurkuma-kompleks-proizvod-23562/>

Proizvođač ističe kombinaciju kurkume, đumbira i crnog papra iz ekološkog uzgoja te da istraživanja pokazuju kako crni papar višestruko poboljšava apsorpciju kurkume. Proizvod ima zdravstvenu tvrdnju da kurkuma pomaže probavnom sustavu i normalnoj funkciji jetre, međutim, preporučena najveća dnevna doza je međutim znatno niža od doziranja koje preporuča biljna monografija (1,5-3 g dnevno). Naznačeno je da osobe koje uzimaju lijekove se trebaju prije uzimanja posavjetovati s liječnikom. Ne preporučuje se kod poremećaja probavnog sustava, bolesti štitnjače, trudnicama i dojiljama.

**Sastav:** u 2 kapsule sadrži 400 mg kurkuminog podanka u prašku, 320 mg đumbirovog korijena u prašku i 50 mg ploda crnog papra u prašku

**Doziranje:** 1-2 kapsule dnevno uz obrok

**Primjena:** pomoć probavnom sustavu i funkciji jetre

## CURCUMIN CAPSULE (Himalayan)



**Sastav:** kapsula sadrži 500 mg suhog ekstrakta kurkuminog podanka standardiziranog na 95 % kurkuminoida

**Doziranje:** 2 kapsule dnevno (prva ujutro natašte, druga tijekom dana uz obrok)

**Primjena:** ne navodi se

Slika 10. Pakiranje proizvoda Curcumin capsule

<https://www.mojaljekarna.hr/najprodavaniji?p=313>

Proizvođač/distributer navodi određene zdravstvene tvrdnje glede kurkumina prema provedenim znanstvenim istraživanjima (pridonosi smanjenju upale i posljedica oksidacijskog stresa, zaštiti stanica, blokira aktivnosti molekula koje potiču rast tumorskih stanica, pridonosi normalnom funkcioniranju imunološkog sustava), koje prema važećim propisima nisu odobrene. Preporučena dnevna doza odgovara propisima biljne monografije za kategoriju tradicionalnog biljnog lijeka.

## KURKUMIN 500 (Zada Pharmaceuticals)



**Sastav:** u 4 tablete sadrži 2000 mg ekstrakta kurkuminog podanka standardiziran na 82% kurkuminoida (1640 mg)

**Doziranje:** 1-2 tablete 2 puta dnevno

**Primjena:** ne navodi se

Slika 11. Pakiranje proizvoda Kurkumin 500

<http://zada.ba/proizvod/kurkumin/>

Prema navedenoj uputi dnevna doza bi sadržavala 1640 mg kurkuminoida, što je iznad preporučene dnevne doze kurkumina u monografiji Europske agencije za lijekove.

## **KURKUMIN FORTE** (Zada Pharmaceuticals)



**Sastav:** jedna tableta sadrži 500 mg ekstrakta kurkuminog podanka i 50 mg ekstrakta crnog papra

**Doziranje:** 1 tableta 1-2 puta dnevno

**Primjena:** ne navodi se

**Slika 12. Pakiranje proizvoda Kurkumin forte**

<http://zada.ba/proizvod/kurkumin/>

## **KURKUMA** (Pileje)



**Sastav:** u 2 kapsule 246 mg suhog kurkuminog ekstrakta

**Doziranje:** 1-2 tablete dnevno s velikom čašom vode

**Primjena:** ne navodi se

**Slika 13. Pakiranje proizvoda Kurkuma**

<http://shop.naturala.hr/phytostandard-curcuma-kurkuma.html>

Ekstrakt je dobiven iz sirovina iz organskog uzgoja metodom liksivijacije alkoholom, čime je očuvan integritet sirovine. Ne preporučuje se uzimanje duže od 4 tjedna u kontinuitetu. Osobe koje uzimaju lijekove trebaju se prije uzimanja posavjetovati s liječnikom. Ne preporučuje se osobama s poremećajem kardiovaskularnog sustava, trudnicama i dojiljama

## CURCUMA (Pileje)



Standardizirani suhi ekstrakt svježe biljke otopljen u glicerolu.

Služi za izradu magistralnih pripravaka. Individualni pristup pacijentu omogućen je kroz doziranje i kombiniranje s drugim ekstraktima.

Slika 14. Pakiranje proizvoda Curcuma

<https://www.phytolis.ch/de/phytotherapie/eps-phytoprevent/gelbwurzel-phytoprevent>

Ekstrakt je dobiven iz sirovina iz organskog uzgoja metodom liksivijacije alkoholom, čime je očuvan integritet sirovine. Ne preporučuje se uzimanje duže od 4 tjedna u kontinuitetu. Osobe koje uzimaju lijekove trebaju se prije uzimanja posavjetovati s liječnikom. Ne preporučuje se osobama s poremećajem kardiovaskularnog sustava, trudnicama i dojiljama

## HEPATOBIANE (Pileje)



**Sastav:** jedna tableta sadrži 166 mg ekstrakta ružmarinovog lista (30 mg karnozolske kiseline); 304 mg ekstrakta kurkuminog podanka (250 mg kurkuminoida); 3,63 mg ekstrakta ploda crnog papra (2,5 mg piperina)

**Doziranje:** 1 tableta 2 puta dnevno uz veliku čašu vode, tijekom obroka

**Primjena:** za održavanje zdravlja jetre i žuči

Slika 15. Pakiranje proizvoda Hepatobiane

<http://roranatura.hr/proizvod/hepatobiane-28-tbl/>

Uzima se kroz 14-28 dana. Osobe koje uzimaju lijekove trebaju se prije uzimanja posavjetovati s liječnikom. Ne preporučuje se kod poremećaja probavnog sustava, bolesti štitnjače, trudnicama i dojiljama.

## KURKUMAVITAL (Qlabos)



**Sastav:** jedna kapsula sadrži vitaminsku mješavinu; 150 mg ekstrakta kurkuminog podanka standardiziran na 96% kurkuminoida; 50 mg ekstrakta zelenog čaja; 17 mg Q10; 10 mg ekstrakta ploda crnog papra standardiziranog na 95% piperina;

**Doziranje:** 1-2 kapsule dnevno, 30-60 minuta nakon obroka popiti s čašom vode

**Primjena:** nije navedeno

Slika 16. Pakiranje proizvoda Kurkumavital

<http://qlabos.com/kurkumavital-proline/>

Ne preporučuje se djeci ispod 12 godina, trudnicama, dojiljama i osobama osjetljivim na kofein, kod poremećaja probavnog sustava i bolesti štitnjače. Proizvođač navodi doziranje za adolescente, što nije u skladu s upozorenjima iz biljne monografije. Na deklaraciji su navedena ostala potrebna upozorenja.

## NATURAL FITOFLEX (Sangreen)



**Sastav:** dvije kapsule sadrže 500 mg kurkumina BCM-95® i 500 mg ekstrakta smole indijskog tamjanovca standardiziranog na 10% acetil-11-keto- $\beta$ -bosvelijske kiseline (AKBA) i na manje od 5%  $\beta$ -bosvelijske kiseline

**Doziranje:** 1 kapsula 1-2 puta na dan nakon obroka

**Primjena:** ne navodi se

Slika 17. Pakiranje proizvoda Natural fitoflex

<https://sangreen.eu>

BCM-95® je patentirana i standardizirana prirodna formulacija za koju je klinički dokazano sedam puta bolja bioraspoloživost od ostalih standardnih proizvoda kurkume (89). Rezultati kliničke studije na 54 pacijenta ukazali su da primjena 500 mg ekstrakta BCM-95® dva puta dnevno pokazuje bolji učinak na osteoartritis koljena u odnosu na selektivni COX-2 inhibitor (61). Ne preporučuje se kod bolesti žučnog mjehura i žučnih kamenaca. Osobe koje uzimaju antikoagulanse trebaju prije uzimanja potražiti savjet liječnika ili ljekarnika.

## ULTRA STRONG KURKUMIN BCM-95 (Sangreen)



Slika 18. Pakiranje proizvoda Ultra strong kurkumin BCM-95

<https://sangreen.eu/proizvodi/prirodno-lijecenje/kurkuma-kurkumin-ultra-strong-kurkumin-bcm-95>

Proizvod sadrži patentirani kompleks ekstrakta i eteričnog ulja korijena kurkume za koji je znanstvenom studijom dokazana sedam puta veća apsorpcija od standardnog ekstrakta. Ne preporučuje se kod bolesti žučnog mjehura i žučnih kamenaca. Osobe koje uzimaju antikoagulanse trebaju prije uzimanja potražiti savjet liječnika ili ljekarnika.

**Sastav:** dvije kapsule sadrže 900 mg ekstrakta kukuminog podanka (25:1) standardiziranog na 95% kurkuminoida i 100 mg kurkuminog eteričnog ulja

**Doziranje:** 1 kapsula 1-2 puta na dan nakon obroka

**Primjena:** ne navodi se

## KURKUMA 95% EKSTRAKT & BIOPERINE<sup>®</sup> Luminus Mod



Slika 19. Pakiranje proizvoda Kurkuma 95% ekstrakt & bioperine<sup>®</sup>

<https://hugyourlife.eu/proizvod/kurkuma-95-ekstrakt-bioperine/>

Proizvođač navodi da ekstrakt crnog papra pojačava djelovanje i apsorpciju kurkumina u stanice do 20 puta, a tvrdnju temelji na rezultatima kliničke studije (90).

Ne preporučuje se kod poremećaja probavnog sustava i bolesti štitnjače. Osobe s bolestima žuči ili jetre kao i osobe koje uzimaju lijekove trebaju se prije uzimanja posavjetovati s liječnikom ili ljekarnikom. Ne preporučuje se trudnicama, dojiljama i osobama mlađim od 18 godina.

**Sastav:** dvije kapsule sadrže 700 mg kurkuminog ekstrakta standardiziranog na 95% kurkuminoida i 10 mg suhog ekstrakta ploda crnog papra (Bioperine<sup>®</sup>) standardiziran na 95% piperina

**Doziranje:** 1 kapsula 2 puta dnevno, najbolje za vrijeme obroka

**Primjena:** ne navodi se

**CURCUMIN C3 COMPLEX  
PREMIUM  
(Luminus Mod)**



Slika 20. Pakiranje proizvoda  
Curcumin C3 complex premium

<https://hugyourlife.eu/proizvod/kurkuma-95-ekstrakt-bioperine/>

Naziv Curcumin C3 Complex® povezuje se s tri glavna kurkuminoida: kurkumin, demetoksikurkumin i bisdemetoksikurkumin. Navodi se da je proizvod obogaćen vitaminima D<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> te selenom koji doprinose normalnoj funkciji imunskog sustava. Osobe koje uzimaju lijekove trebaju se prije uzimanja posavjetovati s liječnikom. Ne preporučuje se kod poremećaja probavnog sustava, bolesti štitnjače, trudnicama i dojiljama.

**Sastav:** jedna kapsula sadrži 427 mg suhog ekstrakta kurkuminog podanka (C3 Complex®) standardiziranog na 95% kurkuminoida i 5 mg suhog ekstrakta ploda crnog papra (Bioperine®) standardiziran na 95% piperina, vitamine D<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i selen

**Doziranje:** 1-2 kapsule dnevno, najbolje tijekom obroka

**Primjena:** ne navodi se

**BETA GLUCAN & C3  
COMPLEX PLUS  
(Luminus Mod)**



Slika 21. Slika pakiranja Beta glucan  
& C3 complex plus

<https://hugyourlife.eu/proizvod/beta-glucan-c3-complex>

Navodi se da je proizvod obogaćen vitaminima C i D, folnom kiselinom i cinkom koji doprinose normalnoj funkciji imunološkog sustava. Osobe koje uzimaju lijekove trebaju se prije uzimanja posavjetovati s liječnikom. Ne preporučuje se kod poremećaja probavnog sustava, bolesti štitnjače, trudnicama i dojiljama.

**Sastav:** jedna kapsula sadrži 375 mg β-glukana, 50 mg suhog ekstrakta kurkuminog podanka (C3 Complex®) standardiziranog na 95% kurkuminoida, 5 mg suhog ekstrakta ploda crnog papra (Bioperine®) standardiziran na 95% piperina te vitamin C i D<sub>3</sub>, cink i folnu kiselinu

**Doziranje:** 1 kapsula dnevno, najbolje pola sata prije jela

**Primjena:** ne navodi se

## BETA GLUCAN & C3 COMPLEX PREMIUM (Luminus Mod)



Slika 22. Pakiranje proizvoda Beta glucan & C3 complex premium

<http://www.naturala.hr/novo-beta-glucan-c3-complex-premium/3980/>

Zdravstvene tvrdnje odnose se na sadržaj cinka i vitamina: doprinose normalnoj funkciji imunskog sustava, metabolizmu stvaranja energije, funkcioniranju živčanog sustava i psihološkim i kognitivnim funkcijama te štite stanice od oksidacijskog stresa. Proizvođač navodi doziranje za djecu i adolescente, što nije u skladu s upozorenjima iz biljne monografije za kurkumu (primjena u djece i adolescenata nije preporučiva zbog nedostatka odgovarajućih podataka).

### Tekući pripravak za djecu

**Sastav:** jedna žlica (5 mL) sadrži 30 mg  $\beta$ -glukana, 10 mg suhog ekstrakta kurkuminog podanka (C3 Complex<sup>®</sup>) standardiziranog na 95% kurkuminoida te cink, vitamin C i E te 8 vitamina B skupine

**Doziranje:** 5 mL (3-6 g), 10 mL (7-12 g), 15 mL (12 g) dnevno

**Primjena:** ne navodi se

## TURMERIC EXTRA STRENGTH (Natrol)



Slika 23. Pakiranje proizvoda Turmeric extra strength

<https://hr.iherb.com/pr/natrol-extra-strength-turmeric-60-capsules/69074>

Sadrži naprednu patentiranu formulaciju kurkumina dobivenu tzv. *ultrasol dry* tehnologijom. Na originalnoj deklaraciji navedene su zdravstvene tvrdnje da podržava normalno funkcioniranje srca i mozga te djeluje protuupalno. Zatim da temeljem kliničkih dokaza posjeduje 46 puta veću učinkovitost od 95%-tnog standardnog ekstrakta. Preparat sadrži sva potrebna upozorenja. Suprotno tome, hrvatski prijevod deklaracije sadrži samo podatak o sastavu, bez ikakvih napomena i upozorenja.

**Sastav:** jedna kapsula sadrži 250 mg suhog ekstrakta kurkuminog podanka (CurcuWin<sup>™</sup>) i 35 mg kurkuminog podanka u prahu

**Doziranje:** 1 kapsula dnevno

**Primjena:** ne navodi se



**TURMERIC DAILY ORAL  
SPRAY  
(Better You)**



Slika 24. Pakiranje proizvoda  
Turmeric daily oral spray

<https://betteryou.com/turmeric-oral-spray>

Ovaj proizvod je prvi oralni sprej s kurkumom ili kurkuminom. Apsorbira se izravno u krvotok, obilazeći probavni sustav, što omogućuje bolju iskoristivost triju aktivnih kurkuminoida te bolju apsorpciju u odnosu na tablete i kapsule. Hrvatski prijevod deklaracije ne sadrži potrebna upozorenja za korisnike lijekova i za posebna stanja.

**Sastav:** 4 potiska sadrže 850 mg kurkumina inkapsuliranog u ciklodekstrin (Cyclocurmin®)

**Doziranje:** 4 potiska dnevno pod jezik ili na unutarnju stranu lica.

**Primjena:** ne navodi se

**SORION krema  
(Ruehe Helatcare GmbH)**



Slika 25. Pakiranje proizvoda Sorion  
krema

<http://shop.naturala.hr/sorion-krema.html>

**Sastav:** nim (*Azadirachta indica*), kurkuma (*Curcuma longa*), indijski broć (*Rubia cordifolia*) i slatki indrajao (*Wrightia tinctoria*)

**Doziranje:** 2 puta dnevno, ujutro i navečer

**Primjena:** regenerativna krema protiv svrbeža te za njegu suhe, ljuskave kože; pogodna za dodatnu njegu kod tretmnana psorijaze, neurodermitisa i ekcema

## 5. ZAKLJUČCI

Kurkuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) je zeljasta trajnica azijskog porijekla, s jakim podankom koji se primjenjuje u medicinske svrhe te kao začin i prirodna boja. U narodnoj medicini kurkuma se koristi kroz stoljeća u različitim dijelovima svijeta. U Europi se dugo vremena primjenjuje uglavnom kod dispepsije, kožnih i jetrenih bolesti te infekcija. Uzima se oralnim putem u obliku praška, etanolnog ili vodenog ekstrakta, tinkture, infuza ili se aplicira na kožu u obliku masti ili ulja. Tradicionalnu primjenu podupiru brojna neklinička i klinička istraživanja. Kurkuminoidi i eterično ulje bogato seskviterpenima su glavne aktivne sastavnice kurkuminog podanka.

Prema Europskoj agenciji za lijekove, fitopreparati s kurkumom mogu se registrirati u kategoriji tradicionalnih biljnih lijekova s indikacijom za poboljšanje protoka žuči i za ublažavanje simptoma loše probave poput osjećaja težine, nadutosti i usporene probave. Fitopreparati s kurkumom kontraindicirani kod obstrukcije žučnih putova, kolangitisa, bolesti jetre, žučnih kamenca i bilo koje druge bolesti žučnog mjehura i vodova. Nadalje, ne preporučuje se upotreba u djece i adolescenata ispod 18 godina te u vrijeme trudnoće i dojenja. Nema dovoljno dokaza o klinički značajnim interakcijam fitopreparata s kurkumom i konvencionalnih lijekova, međutim, potreban je dodatni oprez. Potencijalne interakcije o kojima većinom saznajemo iz *in vitro* i animalnih studija te opisanih slučajeva iz prakse upućuju na potrebu dodatnog opreza i praćenja pri istovremenoj primjeni s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, imunosupresivima, antikoagulansima, antitromboticima i antihiperlipidemicima.

Postizaje optimalnog terapijskog učinka primjenom fitopreparatima s kurkumom ograničeno je zbog slabe topljivosti i apsorpcije, brzog metabolizma i eliminacije. U cilju rješavanja tih problema danas je razvijeno nekoliko formulacija kojima se postiže i više od 100 puta bolja

raspoloživost u odnosu na neformulirani kurkumin. Nova rješenja se odnose na komplekse kurkumina s piperinom, kurkumin u obliku nanočestica te uklopljen u liposome ili fosfolipide. Fitopreparati s kurkumom prisutni na našem tržištu su registrirani kao dodaci prehrani, a osim kurkume sadrže i druge sastavnice, često s razlogom dobivanja zdravstvenih tvrdnji. Iako su provedene brojne nekliničke i kliničke studije o djelovanju kurkume i kurkuminoida, u ljekarničkoj praksi su prisutne nedoumice oko izbora pogodnog fitopreparata za određene zdravstvene tegobe izvan indikacija vezanih za poboljšanje protoka žuči i ublažavanja probavnih tegoba koje navodi Europska agencija za lijekove. Nadalje, ljekarnik se svakodnevno susreće s problemima doziranja dodataka prehrani s kurkumom te nedostatkom informacija o standardizaciji i kontroli kvalitete. U svom profesionalnom radu ljekarnik se treba oslanjati na rezultate kliničkih istraživanja te neprestano usvajati relevantna stručna znanja kako bi mogao odabrati pogodan fitopreparat i prilagoditi dozu za određenog pacijenta te doprinijeti njihovoj učinkovitoj i sigurnoj primjeni.

## 6. LITERATURA

1. Ashraf K, Sultan S. A comprehensive review on *Curcuma longa* Linn.: phytochemical, pharmacological, and molecular study. *Inter J Green Pharm* 2017; DOI: <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v1i104.1343>
2. Community herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma. *Dostupno na:* [https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-c-domestica-valetton-rhizome-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-c-domestica-valetton-rhizome-revision-1_en.pdf)  
*Pristupljeno:* 15. lipnja 2018.
3. Kuštrak D. Morfološka i mikroskopska analiza začina. *Golden marketing – Tehnička knjiga*, Zagreb 2014, str. 249-252.
4. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. *Medpharm*, 2004; str. 166-169.
5. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). *Mnographs. ESCOP – Thieme*, 2003, str.107-117.
6. Labban L. Medicinal and pharmacological properties of turmeric (*Curcuma longa*): A review. *Int J Pharm Biomed Sci* 2014;5:17-23
7. Curcumin.  
*Dostupno na:* [www.http://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals](http://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals)).  
*Pristupljeno:* 24. rujana 2017.
8. Sesquiterpene. *Dostupno na:* [www.ochempal.org/index.php/alphabetical](http://www.ochempal.org/index.php/alphabetical).  
*Pristupljeno:* 24. rujana 2017.
9. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:1-75.
10. LexicompOnline. Natural products database. Turmeric.  
*Dostupno na:* [www.online.lexi.com](http://www.online.lexi.com). *Pristupljeno* 15. ožujka 2018.
11. Assessment report on *Curcuma longa* L. (*C. domestica* Valetton), rhizoma.  
*Dostupno na:* [https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/draft-assessment-report-curcuma-longa-l-c-domestica-valetton-rhizome-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/draft-assessment-report-curcuma-longa-l-c-domestica-valetton-rhizome-revision-1_en.pdf)  
*Pristupljeno:* 15. ožujka 2018.
12. Surendran RE i Kimura T. Turmeric in Traditional Medicine. U: Ravindran PN, Nirmal Babu K, Sivaraman K, ur. *Turmeric. The genus Curcuma*. CRC Press 2007;409-436.

13. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP Monographs. ESCOP – Thieme, 2003; str. 107-117.
14. Shalini VK, Srinivas L. Lipid peroxide induced DNA damage: protection by turmeric (*Curcuma longa*). Mol Cell Biochem 1987;77:3-10.
15. Sreejayan N, Rao MNA, Priyadarsini KI, Devasagayam TPA. Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by curcumin. Int J Pharmaceutics 1997;151:127-130.
16. Srinivasann M, Rajendra Prasad N, Menon VP. Protective effect of curcumin on  $\gamma$ -radiation induced DNA damage and lipid peroxidation in cultured human lymphocytes. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen 2006;611:96-103.
17. Grinberg LN, Shalev O, Tønnesen HH, Rachmilewitz EA. Studies on curcumin and curcuminoids: XXVI. Antioxidant effects of curcumin on the red blood cell membrane. Int J Pharmaceutics 1996;132:251-257.
18. Palipoch S, Punsawad C, Koomhin P, Suwannalert P. Hepatoprotective effect of curcumin and alpha-tocopherol against cisplatin-induced oxidative stress. BMC Complement Altern Med 2014; doi: 10.1186/1472-6882-14-111.
19. Srivastava KC, Bordia A, Verma SK. Curcumin, a major component of food spice turmeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1995;52:223-227.
20. Deters M, Siegers C, Muhl P, Hänsel W. Choleric effects of curcuminoids on an acute cyclosporin-induced cholestasis in the rat. Planta Med 1999;65:610-613.
21. Wang Y, Wang L, Zhu X, Wang D, Li X. Choleric activity of turmeric and its active ingredients. J Food Sci 2016; doi: 10.1111/1750-3841.13348.
22. Deters M, Siegers C, Hänsel W, Schneider KP, Hennighausen G. Influence of curcumin on cyclosporin-induced reduction of biliary bilirubin and cholesterol excretion and on biliary excretion of cyclosporin and its metabolites. Planta Med 2000;66:429-434.
23. Soudamini KK, Unnikrishnan MC, Soni KB, Kuttan R. Inhibition of lipid peroxidation and cholesterol levels in mice by curcumin. Indian J Physiol Pharmacol 1992;36:239-243.

24. Reddy AC, Lokesh BR. Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. *Food Chem Toxicol* 1994;32:279-283.
25. Reddy AC1, Lokesh BR. Effect of curcumin and eugenol on iron-induced hepatic toxicity in rats. *Toxicology* 1996;107:39-45.
26. Varatharajalu R, Garige M, Leckey LC, Reyes-Gordillo K, Shah R, Lakshman MR. Protective role of dietary curcumin in the prevention of the oxidative stress induced by chronic alcohol with respect to hepatic injury and antiatherogenic markers. *Oxid Med Cell Longev* 2016; doi: 10.1155/2016/5017460.
27. Azuine MA, Kayal JJ, Bhide SV. Protective role of aqueous turmeric extract against mutagenicity of direct-acting carcinogens as well as benzo[a]pyrene-induced genotoxicity and carcinogenicity. *J Canc Res Clin Oncol* 1992;118:447-452.
28. Azuine MA, Bhide SV. Adjuvant chemoprevention of experimental cancer: catechin and dietary turmeric in forestomach and oral cancer models. *J Ethnopharmacol* 1994;44:211-217.
29. Huang MT, Lou YR, Ma W, Newmark HL, Reuhl KR, Conney AH. Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res* 1994;54:5841-5847.
30. Huang MT, Ma W, Yen P, Xie JG, Han J, Frenkel K, Grunberger D, Conney AH. Inhibitory effects of topical application of low doses of curcumin on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion and oxidized DNA bases in mouse epidermis. *Carcinogenesis* 1997;18:83-88.
31. Shailaja M, Gowda KMD, Vishakh K, Kumari NS. Anti-aging role of curcumin by modulating the inflammatory markers in albino wistar rats. *J National Med Assoc* 2017;109:9-13.
32. 31. Yuliani S, Mustofa, Partadiredja G. The neuroprotective effects of an ethanolic turmeric (*Curcuma longa* L.) extract against trimethyltin-induced oxidative stress in rats. *Nutr Neurosci* 2018;; doi: 10.1080/1028415X.2018.1447267.
33. 32. Shytle RD, Tan J, Bickford PC, Rezai-Zadeh K, Hou L, Zeng J, Sanberg PR, Sanberg CD, Alberte RS, Fink RC, Roschek B Jr. Optimized turmeric extract reduces  $\beta$ -

- Amyloid and phosphorylated Tau protein burden in Alzheimer's transgenic mice. *Curr Alzheimer Res* 2012;9:500-506.
34. Arun N, Nalini N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2002;57:41-52.
  35. Kuroda M, Mimaki Y, Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Takahashi K, Kawada T, Nakagawa K, Kitahara M. Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Ay mice. *Biol Pharm Bull* 2005;28:937-939.
  36. Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Mirmiran P. Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin. *Int J Endocrinol Metab* 2014; doi: 10.5812/ijem.18081.
  37. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. Dostupno na <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008424.pub2/epdf/abstract>. Pristupljeno: 15. lipnja 2018.
  38. Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, Rai T, Choudhury BN, Verma P, Deb R, Tiwari V, Rohatgi S, Dhingra R, Kedia S, Sharma PK, Makharia G, Ahuja V. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis* 2014;8:208-214.
  39. Lang A, Salomon N, Wu JC, Kopylov U, Lahat A, Har-Noy O, Ching JY, Cheong PK, Avidan B, Gamus D, Kaimakliotis I, Eliakim R, Ng SC, Ben-Horin S. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1444-1449.
  40. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:277-279.
  41. Koosirirat C, Linpisarn S, Changsom D, Chawansuntati K, Wipasa J. Investigation of the anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Int Immunopharmacol* 2010;10:815-818.

42. Khonche A, Biglarian O, Panahi Y, Valizadegan G, Soflaei SS, Ghamarchehreh ME, Majeed M, Sahebkar A. Adjunctive therapy with curcumin for peptic ulcer: a randomized controlled trial. *Drug Res* 2016;66:444-448.
43. Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T. Effect of dietary turmeric on breath hydrogen. *Dig Dis Sci* 2009;54:1725-1729.
44. Kim SW, Ha KC, Choi EK, Jung SY, Kim MG, Kwon DY, Yang HJ, Kim MJ, Kang HJ, Back HI, Kim SY, Park SH, Baek HY, Kim YJ, Lee JY, Chae SW. The effectiveness of fermented turmeric powder in subjects with elevated alanine transaminase levels: a randomised controlled study. *BMC Complement Altern Med* 2013; doi: 10.1186/1472-6882-13-58.
45. Agarwal KA, Tripathi CD, Agarwal BB, Saluja S. Efficacy of turmeric (curcumin) in pain and postoperative fatigue after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Surg Endosc* 2011;25:3805-3810.
46. Nieman DC, Cialdella-Kam L, Knab AM, Shanely RA. Influence of red pepper spice and turmeric on inflammation and oxidative stress biomarkers in overweight females: a metabolomics approach. *Plant Foods Hum Nutr* 2012;67:415-421.
47. Tanabe Y, Maeda S, Akazawa N, Zempo-Miyaki A, Choi Y, Ra SG, Imaizumi A, Otsuka Y, Nosaka K. Attenuation of indirect markers of eccentric exercise-induced muscle damage by curcumin. *Eur J Appl Physiol* 2015;115:1949-1957.
48. Sukardi R, Sastroasmoro S, Siregar NC, Djer MM, Suyatna FD, Sadikin M, Ibrahim N, Rahayuningsih SE, Witarto AB. The role of curcumin as an inhibitor of oxidative stress caused by ischaemia re-perfusion injury in tetralogy of Fallot patients undergoing corrective surgery. *Cardiol Young* 2016;26:431-438.
49. Ganjali S, Sahebkar A, Mahdipour E, Jamialahmadi K, Torabi S, Akhlaghi S, Ferns G, Parizadeh SM, Ghayour-Mobarhan M. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: a randomized controlled trial. *Scien World J* 2014; doi: 10.1155/2014/898361.
50. Sahebkar A, Mohammadi A, Atabati A, Rahiman S, Tavallaie S, Iranshahi M, Akhlaghi S, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. Curcuminoids modulate pro-oxidant-antioxidant balance but not the immune response to heat shock protein 27 and oxidized LDL in obese individuals. *Phytother Res* 2013; 27:1883-1888.



51. Franco-Robles E, Campos-Cervantes A, Murillo-Ortiz BO, Segovia J, López-Briones S, Vergara P, Pérez-Vázquez V, Solís-Ortiz MS, Ramírez-Emiliano J. Effects of curcumin on brain-derived neurotrophic factor levels and oxidative damage in obesity and diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab*; 2014;39:211-218.
52. Biswas J, Sinha D, Mukherjee S, Roy S, Siddiqi M, Roy M. Curcumin protects DNA damage in a chronically arsenic-exposed population of West Bengal. *Hum Exp Toxicol* 2010;29:513-524.
53. DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, Bomser J. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutr J* 2012; <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-79>.
54. Pungcharoenkul K, Thongnopnua P. Effect of different curcuminoid supplement dosages on total *in vivo* antioxidant capacity and cholesterol levels of healthy human subjects. *Phytother Res*, 2011, 25, 1721-6.
55. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2014;28:1625-1631.
56. Rahimnia AR, Panahi Y, Alishiri G, Sharafi M, Sahebkar A. Impact of supplementation with curcuminoids on systemic inflammation in patients with knee osteoarthritis: findings from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drug Res* 2015;65:521-525.
57. Kertia N, Asdie AH, Rochmah W, Marsetyawan. Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cyclooxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis. *Acta Med Indones* 2012;44:105-113.
58. Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Ledda A, Pellegrini L, Cesarone MR, Hosoi M, Errichi M. Meriva®+Glucosamine versus Chondroitin+Glucosamine in patients with knee osteoarthritis: an observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:3959-3963.
59. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Altern Med Rev* 2010;15:337-344.

60. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Panminerva Med* 2010;52:55-62.
61. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, Tamura C, Imaizumi A, Nishihira J, Nakamura T. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci* 2014;19:933-939.
62. Henrotin Y, Gharbi M, Dierckxsens Y, Priem F, Marty M, Seidel L, Albert A, Heuse E, Bonnet V, Castermans C. Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. *BMC Complement Altern Med* 2014; doi: 10.1186/1472-6882-14-159.
63. Pinsornsak P, Niempoog S. The efficacy of *Curcuma Longa* L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *J Med Assoc Thai*, 2012;95:51-58.
64. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med* 2009;15:891-897.
65. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, Saengsuwan J, Tantayakom K, Laongpech S. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging* 2014;9:451-458.
66. Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of *Curcuma longa* extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacol* 2013; 21:129-136.
67. Kizhakkedath R. Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. *Mol Med Rep* 2013;8:1542-1548.

68. Nieman DC, Shanelly RA, Luo B, Dew D, Meaney MP, Sha W. A commercialized dietary supplement alleviates joint pain in community adults: a double-blind, placebo-controlled community trial. *Nutr J* 2013; doi: 10.1186/1475-2891-12-154.
69. Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res* 2012;26:1719-1725.
70. Purpura M, Lowery RP, Wilson JM, Mannan H, Münch G. Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur J Nutrit* 2018;57:929-923.
71. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, Wada H, Katanasaka Y, Kakeya H, Fujita M, Hasegawa K, Morimoto T. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull* 2011;34:660-665.
72. Kanai M, Imaizumi A, Otsuka Y, Sasaki H, Hashiguchi M, Tsujiko K, Matsumoto S, Ishiguro H, Chiba T. Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012; 69:65-70.
73. Morimoto T, Sunagawa Y, Katanasaka Y, Hirano S, Namiki M, Watanabe Y, Suzuki H, Doi O, Suzuki K, Yamauchi M, Yokoji T, Miyoshi-Morimoto E, Otsuka Y, Hamada T, Imaizumi A, Nonaka Y, Fuwa T, Teramoto T, Kakeya H, Wada H, Hasegawa K. Drinkable preparation of Theracurmin exhibits high absorption efficiency--a single-dose, double-blind, 4-way crossover study. *Biol Pharm Bull* 2013;36:1708-1714.
74. Kanai M, Otsuka Y, Otsuka K, Sato M, Nishimura T, Mori Y, Kawaguchi M, Hatano E, Kodama Y, Matsumoto S, Murakami Y, Imaizumi A, Chiba T, Nishihira J, Shibata H. A phase I study investigating the safety and pharmacokinetics of highly bioavailable curcumin (Theracurmin) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71: 1521-1530.
75. Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, Togni S, Dixon BM. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J Nat Prod* 2011;74:664-669.

76. Jäger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M, Wilson JM. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr J* 2014; <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-11>.
77. Schiborr C, Kocher A, Behnam D, Jandasek J, Toelstede S, Frank J. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:516-527.
78. Sunagawa Y, Hirano S, Katanasaka Y, Miyazaki Y, Funamoto M, Okamura N, Hojo Y, Suzuki H, Doi O, Yokoji T, Morimoto E, Takashi T, Ozawa H, Imaizumi A, Ueno M, Kakeya H, Shimatsu A, Wada H, Hasegawa K, Morimoto T. Colloidal submicron-particle curcumin exhibits high absorption efficiency-a double-blind, 3-way crossover study. *J Nutr Sci Vitaminol* 2015;61:37-44.
79. Storka A, Vcelar B, Klickovic U, Gouya G, Weisshaar S, Aschauer S, Bolger G, Helson L, Wolzt M. Safety, tolerability and pharmacokinetics of liposomal curcumin in healthy humans. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;53:54-65.
80. Pandaran Sudheeran S, Jacob D, Natinga Mulakal J, Gopinathan Nair G, Maliakel A, Maliakel B, Kuttan R, Im K. Safety, tolerance, and enhanced efficacy of a bioavailable formulation of curcumin with fenugreek dietary fiber on occupational stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:236-243.
81. Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Kochar N, Agarwal MG. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *J Agric Food Chem.* 2010;58:2095-2099.
82. Volak LP, Hanley MJ, Masse G, Hazarika S, Harmatz JS, Badmaev V, Majeed M, Greenblatt DJ, Court MH. Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:450-462.
83. Al-Jenoobi FI, Al-Thukair AA, Alam MA, Abbas FA, Al-Mohizea AM, Alkharfy KM, Al-Suwayeh SA. Effect of *Curcuma longa* on CYP2D6- and CYP3A4-mediated metabolism of dextromethorphan in human liver microsomes and healthy human subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014;40:61-66.

84. He X, Mo L, Li ZY, Tan ZR, Chen Y, Ouyang DS. Effects of curcumin on the pharmacokinetics of talinolol in human with ABCB1 polymorphism. *Xenobio* 2012;42:1248-1254.
85. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). *Dostupno na:* <http://www.halmed.hr/>. *Pristupljeno:* 18. ožujka 2018.
86. European Medicines Agency (EMA). *Dostupno na:* <https://www.ema.europa.eu/>. *Pristupljeno:* 18. ožujka 2018.
87. European Food Safety Authority (EFSA). *Dostupno na:* <http://www.efsa.europa.eu/>. *Pristupljeno:* 18. ožujka 2018.
88. Evaluation of FLEXOFYTOL® Versus PLACEBO (COPRA). *Dostupno na:* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02909621>. *Pristupljeno:* 29. rujna 2018.
89. Antony B, Iyer VS, Judy N, Lennertz K, Joyal S. A pilot cross-over study to evaluate human oral bioavailability of BCM-95®CG (Biocurcumax™), a novel bioenhanced preparation of curcumin. *Indian J Pharm Sci* 2008;70:445-449.
90. Shoba G1, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998;64:353-356.