

İdrar yolu enfeksiyonu?



T.C. Sağlık Bakanlığı GBTÜ Ruhsatlı

www.bionorica.com.tr

Canephron® Uno

Etkinliğine ve güvenilirliğine genel bakış

- ✦ Ağrı ve yanmayı dindirir, mesane kramplarını hafifletir.
- ✦ Antibiyotik kullanımını azaltır.
- ✦ Enfeksiyonun tekrarlama sıklığını azaltır.



Canephron® Uno aşağıdaki etkin maddelerden üretilen tek bir bitkisel bileşimdir. İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi ve semptomatik rahatlama sağlanmasında yararlıdır ve özellikle idrar yolunun iltihaplı hastalıkları olan hastalar için değerlidir.

Canephron® Uno üç tıbbi bitkinin (yaban kerevizi (selam otu), kantaron otu ve biberiye) eşsiz bir kombinasyonudur.



Lovage
(*Levisticum officinale*)

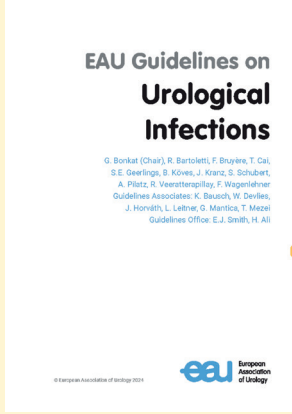


Centaury
(*Centaurium erythraea*)



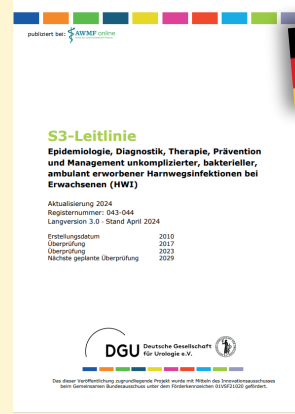
Rosemary
(*Rosmarinus officinalis*)

Canephron® Uno ile ilgili öneriler ve kılavuzların kısa bir özeti



Klinik çalışma özeti

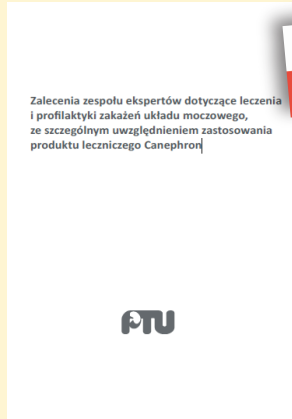
Hafif ila orta derecede semptomları olan kadın hastalarda, antimikrobiyal tedaviye alternatif olarak semptomatik tedavi (örneğin, Canephron Uno) düşünülebilir.



Klinik çalışma özeti

Komplike olmayan akut idrar yolu enfeksiyonları olan geriyatrik olmayan hastalarda antibiyotik dışı tedavinin önerilmesi (öneri seviyesi B).

- Özellikle, BNO 1045'in antibiyotik dışı tedavi olarak belirtilmesi.
- BNO 1045 kullanımı ile antibiyotik kullanımı %84 oranında azaltılabilir.



Klinik çalışma özeti

Canephron® Uno, komplike olmayan akut mesane enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin azaltılmasına önemli bir katkı sağlayabilir. Canephron® Uno'nun komplike olmayan akut mesane enfeksiyonlarının tedavisindeki etkinliği için elde edilen kanıtlar, öneri seviyesi B/C ile seviye II'dir.

Ayrıca, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının (komplike olmayan tekrarlayan sistit) önlenmesi kapsamında, nükslerin azalması amacıyla düşünülebilir.



Klinik çalışma özeti

Bilimsel kanıtlar, Canephron® Uno'nun komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde kullanılmasını desteklemektedir.

Canephron® Uno, menopoz sonrası hastalarda kullanılabilir.

Canephron® Uno için etki spektrumu aşağıdaki şekilde özetlenebilir:



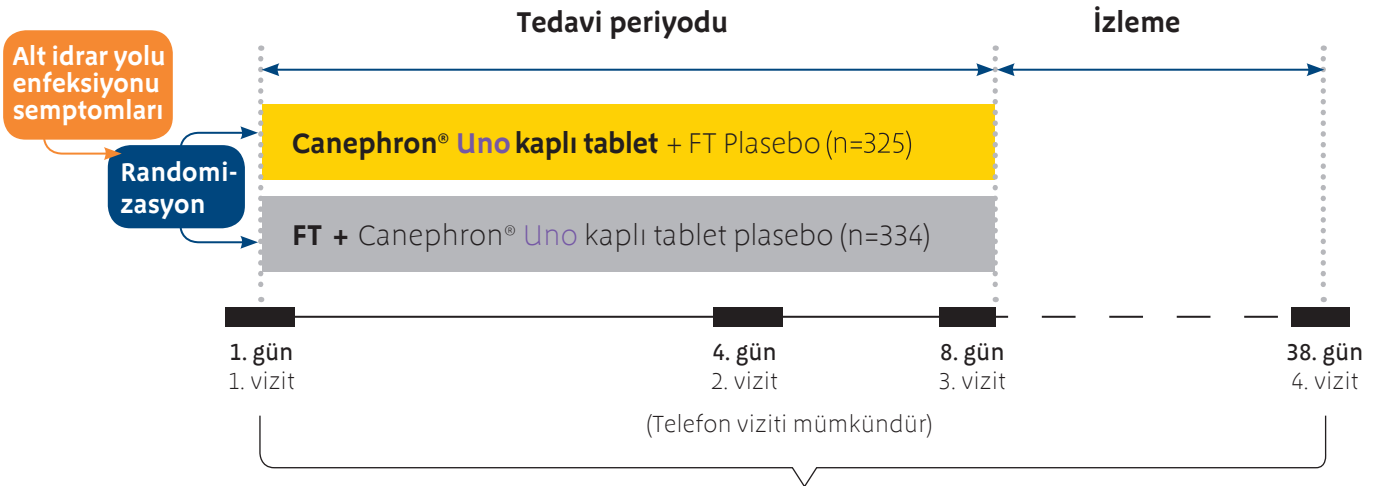
Klinik etkinlik

Çift-kör, kontrollü, çift plasebolu, paralel grup, randomize, çok merkezli, çok uluslu, Faz III eşit etkinlik çalışması

Antibiyotik direnci alanında dönüm noktası oluşturan yeni bir çalışma: **Canephron® Uno**, akut, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde fosfomisine kıyasla eşit etkinliğe sahiptir.

Randomize, kontrollü, eşleştirilen çiftler faz III eşit etkinlik çalışması yeni tanı konmuş, tipik semptomlarla seyreden akut, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonundan muzdarip **659 kadını** içermiştir (Wagenlehner ve ark., 2018). Aktif karşılaştırma ilacı güncel Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarındaki birinci basamak tedavi olan fosfomisin (FT) olmuştur.

Canephron® Uno grubundaki hastalar (n = 325) 7 günlük **Canephron® Uno** tedavisi ve 1. günde tek doz FT ile eşleştirilen plasebo almışlardır. Paralel gruptaki hastalar (n = 334) tek doz FT ve 7 gün boyunca **Canephron® Uno** ile eşleştirilen plasebo almışlardır (çift plasebolu tasarım). 7 günlük tedaviden sonra 30 günlük bir izleme periyodu olmuştur.

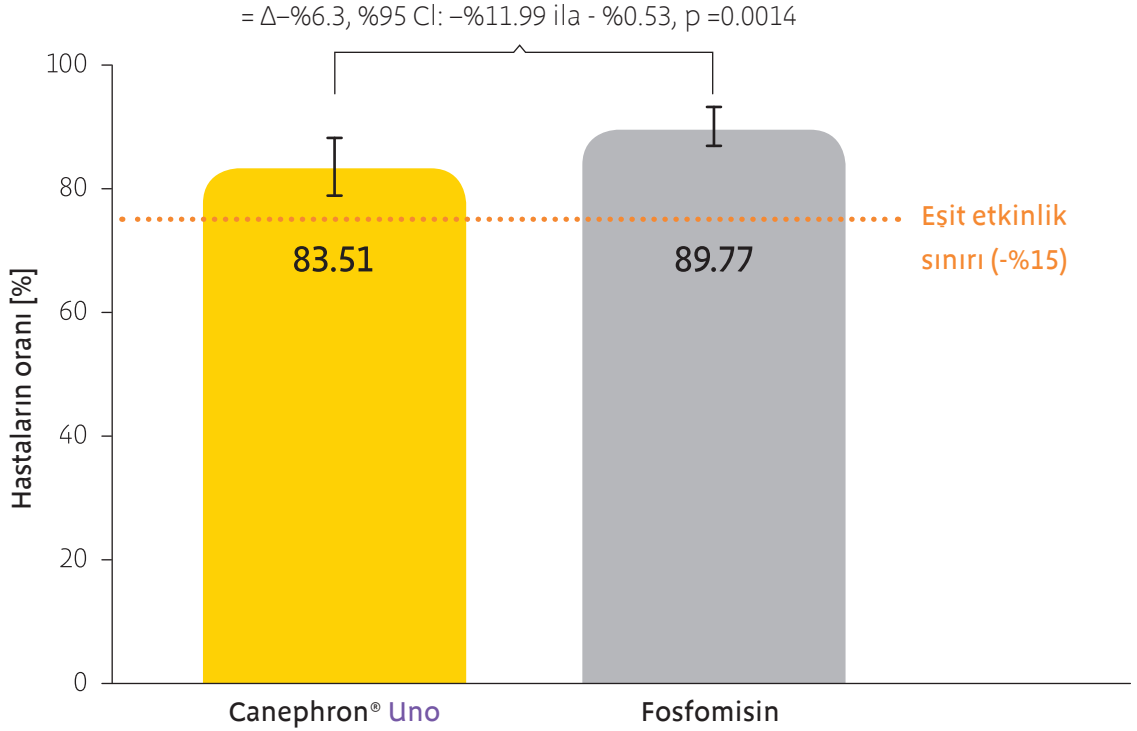


1. ve 38. günler arasında alt idrar yolu enfeksiyonunu tedavi etmek için ilave antibiyotikler alan hastaların oranının analizi. 4, 8 ve 38. günlerde ACSSS anketi değerlendirmesi ve her vizitte idrar kültürüne (orta idrar numunesi) dayalı bakteriüri ve lökositüri.



Bionorica®

Birincil sonlanım noktası tedavi periyodu (1–38. günler) boyunca ilave antibiyotik ihtiyacı açısından fosfomisine karşı **Canephron® Uno**'nun eşit etkinliği olmuştur. **Canephron® Uno** grubundaki hastaların büyük çoğunluğu (%83.53; FT grubu için %89.77) ilave bir antibiyotik kullanmamıştır. Bu nedenle **Canephron® Uno** antibiyotik FT ile benzer etkinlikte olmuştur ($= \Delta -\%6.3$, Güven aralığı alt sınırı: $-\%11.99$, $p = 0.0014$, Şekil 1).



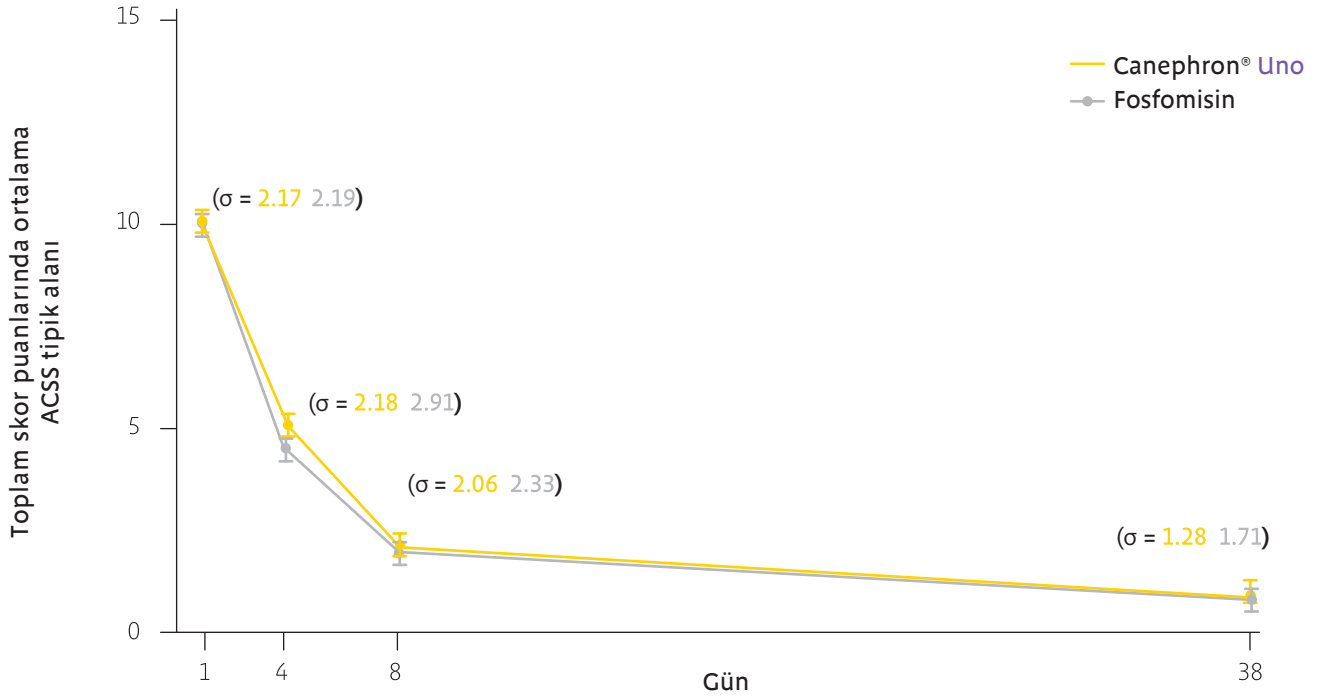
Şekil 1: Protokol setinde (PPS) Fosfomisine karşı Canephron® Uno'nun eşit etkinliği (antibiyotik almayanların oranı). Yüzdelere karşılık gelen tedavi gruplarında 1. ve 38 ± 3 . günler arasında ek antibiyotik almayan hastalarının oranıdır.

Çalışma boyunca, semptom azalması (Alidjanov ve ark., tarafından "tipik" alandaki toplam skor olarak tanımlandığı şekilde "akut sistit semptom skoru [ACSS]" ile ölçülen) her iki grupta da benzer olmuştur (Şekil 2). **Canephron® Uno** ile 7 günlük tedavi periyodunun sonunda alt idrar yolu enfeksiyonları semptomlarının şiddetinde önemli bir azalma ve yaşam kalitesinde önemli bir artışa yönelik açık bir eğilim olmuştur; bu da bu popülasyonda genel etkinin FT ile benzer olduğunu göstermektedir. **Canephron® Uno** tedavisi genellikle iyi tolere edilmiştir. Bu nedenle **Canephron® Uno** (alt idrar yolu enfeksiyonları için kullanılan klasik bir antibiyotik) Fosfomisin ile eşit etkinliktedir ve iyi tolere edilen bir tedavidir.

Sonuç olarak, **Canephron® Uno**, akut alt idrar yolu enfeksiyonlarının semptomatik tedavisinde antibiyotik direnci geliştirme veya tipik antibiyotik ilişkili yan etkiler yaşama riski olmadan bir alternatif sunar. **Canephron® Uno**, antibiyotik kullanımının sadece rasyonel bir tedavi artırımı çerçevesinde gerekli olduğu kadınlarda akut alt idrar yolu enfeksiyonunun tedavisinde alternatif olarak yeni bir kıstas ortaya koymaktadır.



Akut, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında ACSS tipik alanındaki ortalama toplam skorların kıyaslaması



Şekil 2: 1. ve 38 ± 3. günler arasında ACSS-tipik alanı ortalama toplam skorlarının karşılaştırması (FAS).

Veri noktaları Her bir zaman noktasında ilgili her tedavi için ACSS-tipik alanı ortalama toplam skorlarıdır. Hata çubukları Hodges-Lehman güven aralıklarını temsil etmektedir. Parantezler içindeki rakamlar sırasıyla Canephron® Uno ve FT toplam skorları için standart sapma (σ) değerleridir.

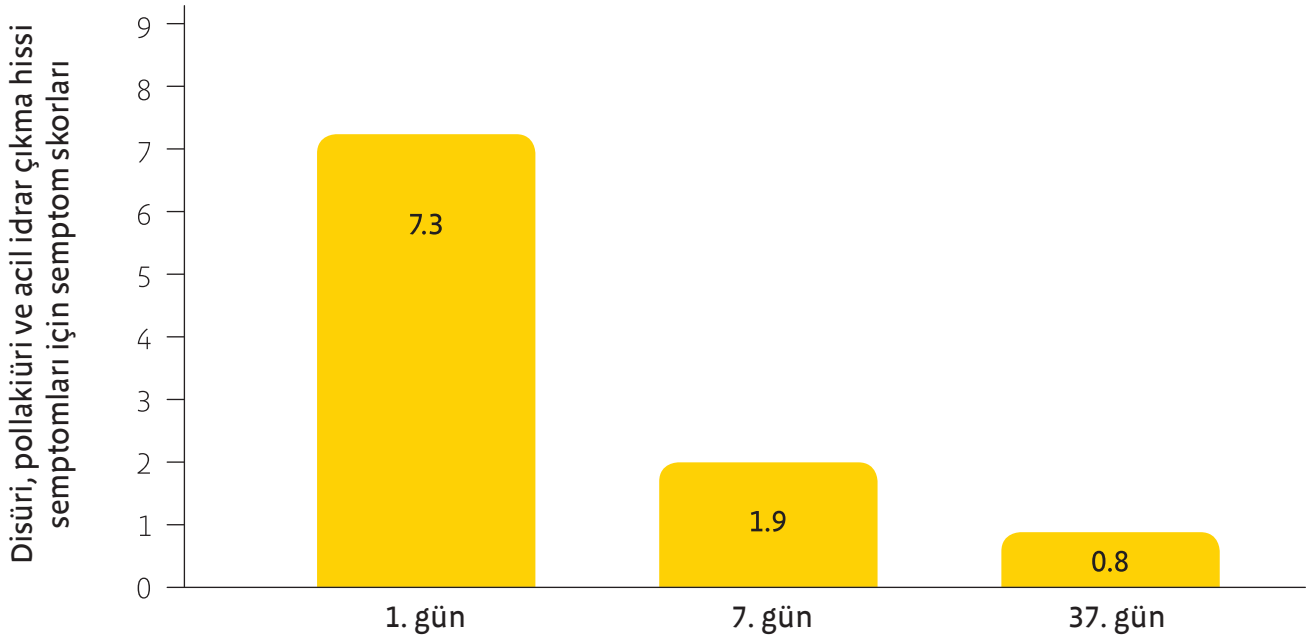


Bionorica®

Pilot çalışma: Canephron® Uno ile akut idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi

Bir açık etiketli, çok merkezli, girişimsel, pilot çalışmada komplike olmayan alt idrar yolu enfeksiyonundan muzdarip, 20 ila 65 yaşlarındaki 125 kadın Canephron® Uno almıştır. Bir semptom skoru ölçeği kullanılarak semptom skorları kaydedilmiştir. Dahil edilme kriterleri, dizüri, pollakiüri ve acil idrar çıkma hissine dayalı olarak toplam semptom skorunun 6 olması olmuştur (0=şikayet yok, 4=şiddetli). Hastalar 7 gün boyunca günde üç kere Canephron® Uno ile tedavi edilmiştir. Semptomların devam etmesi veya kötüleşmesi durumunda herhangi bir zamanda antibiyotik monoterapisine geçmek mümkün olmuştur.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası çalışma ilacı ile ilgili advers olayların insidansı olmuştur. İkincil sonlanım notaları dizüri, pollakiüri ve acil idrar çıkma hissi semptomlarına (7. gündeki durum = yok (0) veya hafif (1)) göre yanıt oranları, sistit semptomlarının süresi ve şiddeti ve 37. güne erken nüks oranı olmuştur.



Şekil 3: 1. gündeki tedavi başlangıcından 7 günlük Canephron® Uno tedavisinden sonra ve 37 gün sonra sistit semptomlarındaki azalma (Naber ve ark., 2013, Ivanov ve ark., 2013).

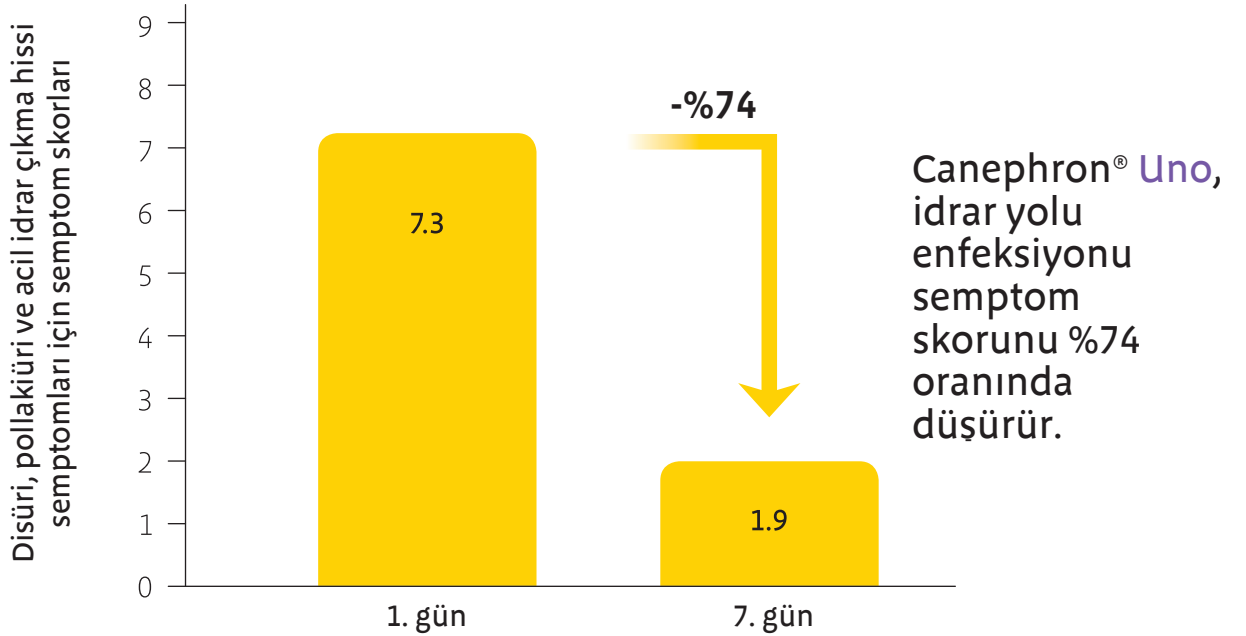


Bionorica®

Pilot çalışma: Canephron® Uno ile akut idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi

Canephron® Uno tedavisi boyunca, 125 hastadan hiçbiri çalışma ilacı ile ilgili advers olaylar yaşamamıştır. İlaveten, hastaların %97.6'sı başka bir antibiyotik tedavisine ihtiyaç duymamıştır. 7. günde yanıt oranı %71.2 olmuş, yani artık dizüri, pollakiüri ve acil idrar çıkma hissi semptomları olmamış veya sadece hafif şekilde devam etmiştir. Semptom skoru tedavinin başındaki (0. gün) 7.3'ten 7. gündeki 1.9'a düşmüştür. 37. güne kadar hastaların hiçbiri nüks yaşamamıştır (Ivanov ve ark., 2013, Naber ve ark., 2013)

Akut, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu semptomlarını hafifletmek için pilot çalışma



Canephron® Uno tedavisi, idrar yolu enfeksiyonu semptomlarını anlamlı düzeyde azaltır.

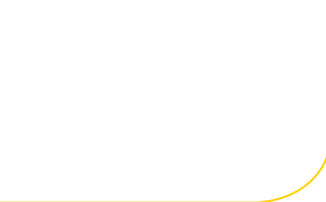


Bionorica®

Canephron® Uno tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının insidansının %73 azaltılmasına yardımcı olabilir.

Üç aylık, açık etiketli, prospektif, karşılaştırmalı çalışma nükseden alt veya üst idrar yolu enfeksiyonlarından muzdarip tip II diyabetli veya metabolik sendromlu 149 hastayı içermiştir. Bu rahatsızlığı olan hastalarda, idrar yolu enfeksiyonları, sağlıklı hastalardan yaklaşık 20-25 kat daha sık görülmektedir. Bu nedenle, bu hastalar özellikle nüksün önlenmesine bel bağlamaktadır. Bu randomize çalışmada, Canephron® Uno nükseden idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için standart antibiyotik tedavisine bir ilave tedavi olarak kullanılmıştır. 80 hastanın 34'ü Canephron® Uno'yu antibiyotik tedavilerine ek olarak almış ve antibiyotik tedavinin tamamlanmasından sonra ilave bir üç ay boyunca devam etmişlerdir (Şekil 4). Birincil sonlanım noktası, akut evrenin (iki hafta) başarılı bir şekilde tedavisini takip eden üç ay boyunca en az bir laboratuvar onaylı nüks olmuştur.

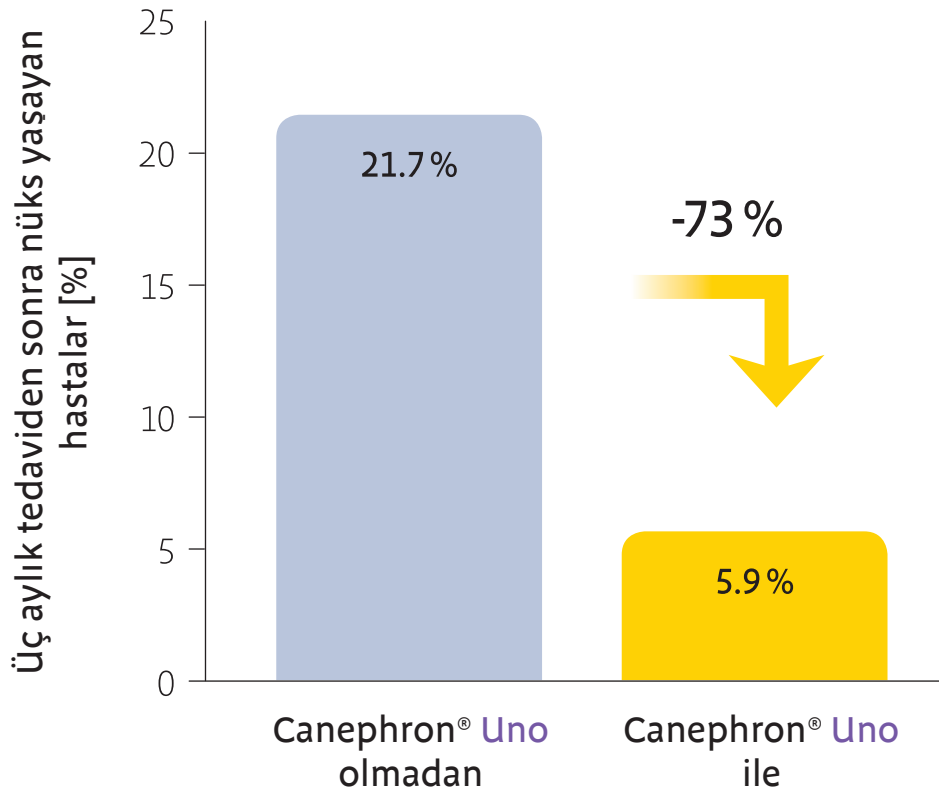
 Canephron® Uno
 Antibiyotik

	Akut evre	Profilaktik (3/6 ay)
Grup 1	 	
Grup 2	 	

Şekil 4: Çalışmanın tasarımı

Canephron® Uno tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının insidansının %73 azaltılmasına yardımcı olabilir.

Akut fazda antibiyotiklere ilaveten Canephron® Uno'nun ek tedavi olarak uygulanması, tek başına antibiyotik tedavisi ile karşılaştırıldığında, daha hızlı iyileşme ve semptom rahatlaması sağlamıştır. Canephron® Uno ile tedavi edilen hasta grubunda, nüksün önlenmesi amacıyla antibiyotikler ile tedavinin sona ermesinden sonra anlamlı şekilde daha düşük idrar yolu enfeksiyonu nüks oranı olmuştur. Bu, kontrol grubundaki %21.7 oranına karşı %5.9'luk bir oran ile akut tedavi evresinden 3 ay sonra bile belirgin olmuştur. Bu da Canephron® Uno ile ek tedavi için nüks oranında %73'lük bir azalmaya karşılık gelmektedir (Ivanov ve ark., 2004). Bu çalışma Canephron® Uno'nun komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonunun tipik semptomlarını etkili şekilde hafiflettiğini, antibiyotiklerle tedaviyi optimize ettiğini ve nüksün önlenmesinde etkili olduğunu açık şekilde göstermektedir.



Şekil 5: Tek başına antibiyotik ve eş zamanlı ilaç ve profilaktik Canephron® Uno uygulaması ile nüks sıklığı (Ivanov ve ark., 2004).



Canephron® Uno üriner sistem taşlarında etkilidir

7 mm çapa kadar reno-üretal taşları olan hastaları içeren bir randomize, açık etiketli, tek merkezli, ek tedavi kohort çalışması gerçekleştirilmiştir. Standart ilaç tedavisi yaygın antiinflamatuvar, ağrı kesici veya spazmolitik ajanları içermiştir. Çalışmanın toplam süresi 10 ay olmuştur. Kontrol grubu tek başına standart ilaç tedavisi alırken çalışma grubunda, standart ilaç tedavisi Canephron® Uno ile birlikte uygulanmıştır (Ceban ve ark., 2012). Birincil sonlanım noktası taşın uzaklaştırılmasının değerlendirilmesi olmuştur. Tablo 1'de gösterildiği gibi deneylerin sonuçları, tedavinin ilk 10 günü içinde taşların kendiliğinden düştüğünü göstermektedir. Böbrek taşı olan hastalarda taşların uzaklaştırılmasında Canephron® Uno'nun etkinliği açık şekilde gösterilebilmiştir. Diğer vakalarda, sonuçlar standart ilaç tedavisinden daha iyidir.

		Çalışma grubu	Kontrol grubu
		Standart ilaç tedavisi + Canephron® Uno (günde 3 kere)	Standart ilaç tedavisi
		n = 135	n = 102
Grup A	Böbrek taşı <i>micronephrolithiasis</i>)	66 (48.9%)	36 (35.3%)
Grup B	Üst üreter taşı	21 (15.5%)	24 (23.5%)
Grup C	Orta üreter taşı	18 (13.3%)	15 (14.7%)
Grup D	Alt üreter taşı	30 (22.3%)	27 (26.5%)
Lökositüri		87 (64.4%)	45 (44.1%)

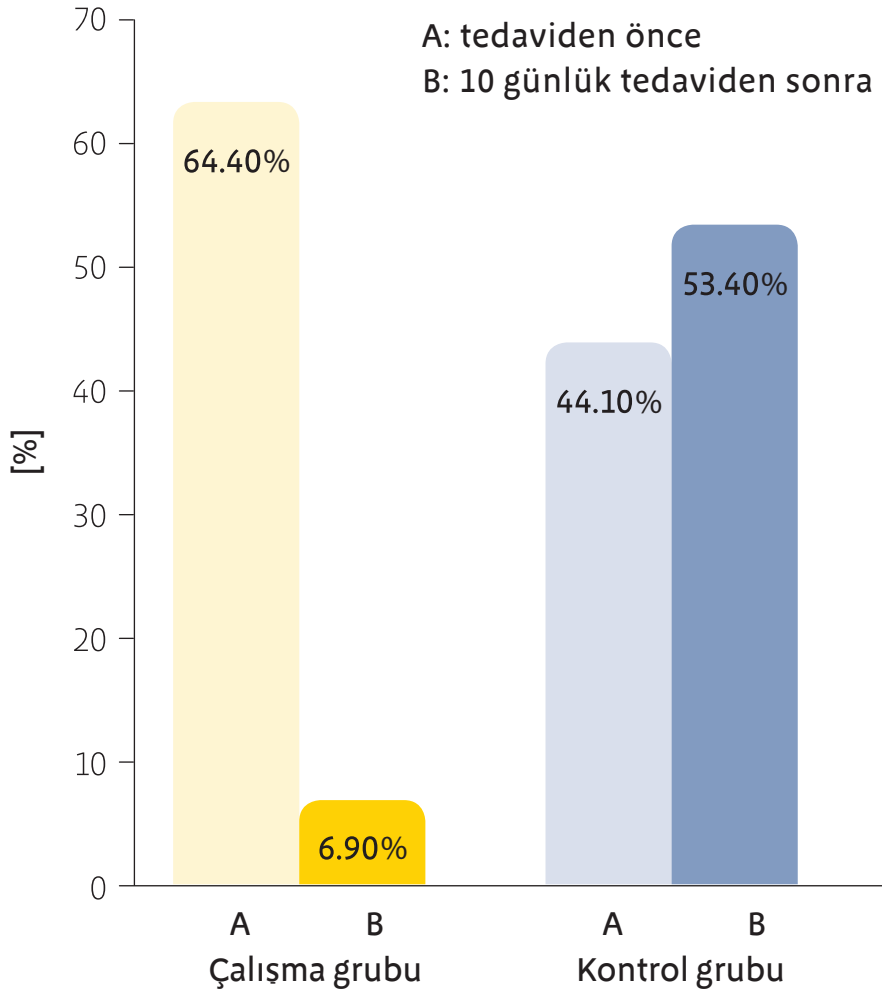
Tablo 1: Canephron® Uno tedavisinin taşlar üzerindeki etkisi



Bionorica®

Canephron® Uno üriner sistem taşlarında etkilidir

Ayrıca, Şekil 12'de gösterildiği gibi, Canephron® Uno ile tedavi edilen grup, 10 günlük tedaviden sonra kontrol grubuna kıyasla lökositüri'de anlamlı şekilde daha fazla iyileşme göstermiştir. Taşların büyük çoğunluğu değişen miktarlarda kalsiyum fosfat ile kalsiyum oksolat'tan oluşmuştur. Sağlıklı bireylerde, idrar pH değeri 4.6 ile 7.5 arasında değişir. İdrar pH değeri 6'dan 7'ye yükseldikçe kalsiyum fosfat doygunluğu hızla artar. Canephron® ile ek tedavi idrar pH değerinin normale dönmesini sağlamıştır. Canephron® Uno ayrıca diürezin de iyileşmesini sağlamıştır.



Şekil 6: 10 günlük tedaviden sonra lökositüri insidans

Bu nedenle, Canephron® Uno'nun renoürinal taş hastalığının tedavisinde etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur (Ceban ve ark., 2012).



Bionorica®

Canephron® Uno etkili ve güvenilirdir.

Belarus, Rusya ve Ukrayna'da yapılan 17 klinik çalışmayı özetleyen bir incelemede, Canephron® Uno ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalara katılan 3115 hastadan elde edilen veriler değerlendirilmiştir (Naber, 2013). Canephron® Uno yetişkinlerde idrar yolu enfeksiyonlarını önleyebilmiş ve tedavi edebilmiştir. Profilaktik olarak kullanıldığında, nükslerin sıklığında anlamlı bir azalma olmuştur.

Metabolik sendrom ile tip-2 diyabetten muzdarip hastaları içeren başka bir çalışmada, düşük ile orta-yüksek mikroalbuminüresi olan hastalarda anti-proteinüri etki gözlenmiştir.

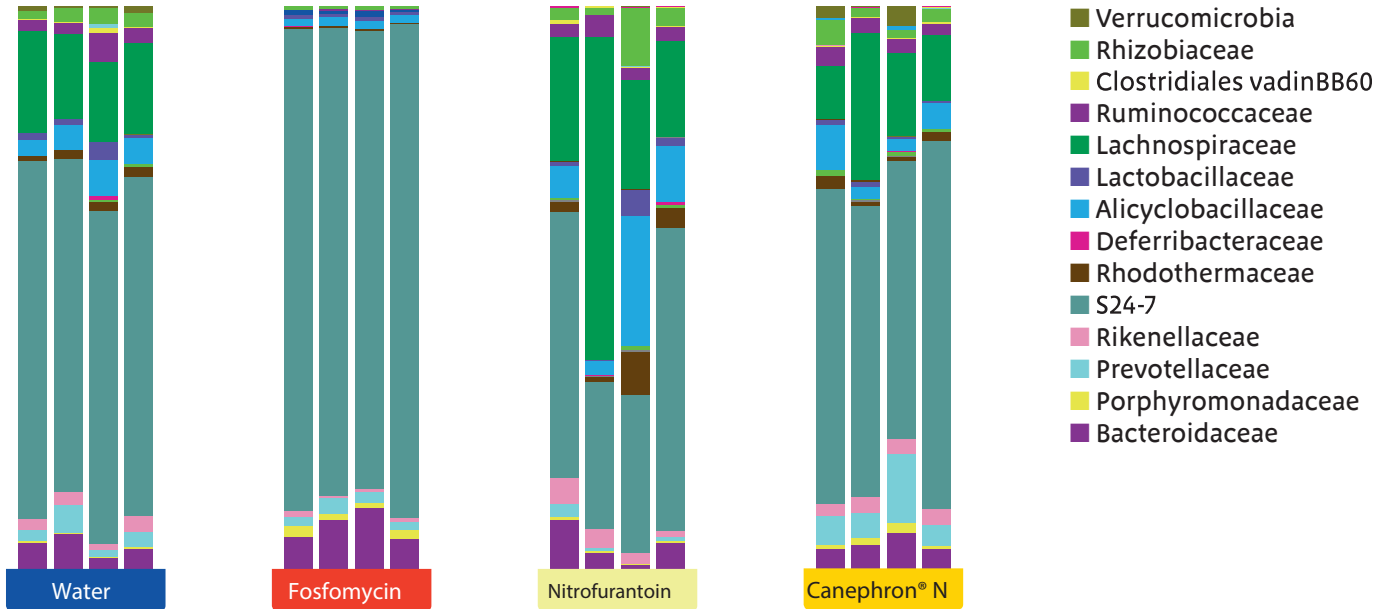
Akut piyelonefritten muzdarip olan ve Canephron® Uno, nitrofurantoin ile tedavi edilen veya sonrasında herhangi bir tedavi almayan çocuklar için, her iki profilaktik ajan da nükslerde bir azalma sağlamıştır. Ayrıca, Canephron® Uno ile nitrofurantoine kıyasla daha az advers olay yaşanmıştır.

Yetişkinler için maksimum tedavi periyodunun 7 gün ila altı ay olduğu tüm çalışmalarda, Canephron® Uno'nun güvenliliği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir.

Canephron® Uno'nun sadece etkili olduğu değil, aynı zamanda iyi tolere edilen bir ilaç olduğu da kanıtlanmıştır.

Preklinik kanıt: Bitkisel tedavi boyunca mikrobiyom bozulmadan kalır

KontROLSÜZ ve sık antibiyotik kullanımının sadece antibiyotik direnci riskini arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda mikrobiyomda ikincil hasara neden olabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının antibiyotik aracılı bozukluğu obezite, diyabet, inflammatuar bağırsak hastalığı, alerjiler ve astım gibi durumları artırabilir. Son zamanlarda bir paradigma değişimi olmuştur ve sağlık profesyonelleri, sağlık kuruluşları ve toplum bu sorunun (antibiyotik yönetimi) giderek daha fazla farkında olmaktadır. En azından her iki kadından biri hayatı boyunca bir alt idrar yolu enfeksiyonu yaşadığından, alt idrar yolu enfeksiyonunda başarılı antimikrobiyal yönetim stratejileri mutlak bir zorunluluktur. Canephron® Uno alt idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir ve alt idrar yolu enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan fosfomisin ve nitrofurantoin gibi antibiyotiklerin aksine, bağırsak mikrobiyotasını etkilemez. (Naber ve ark., 2017; Şekil 7) Bu özellikle, asemptomatik bakteriürinin idrar yolu enfeksiyonları üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve tekrarlayan enfeksiyonlarda önleyici bir tedavi stratejisi olarak kullanılabileceğini gösteren, idrar mikrobiyotasına yönelik son araştırmaların sonuçları dikkate alındığında dikkate değer bir durumdur (Wullt ve ark., 2016). Bu bulgular Canephron® Uno'nun çok iyi tolerabilitesi ile de tutarlıdır.



Şekil 7: Farelere günlük gavaj yoluyla Canephron® Uno ve antibiyotiklerin uygulanmasından sonra fosfomisin ve nitrofurantoin ile karşılaştırmalı olarak Canephron® ile mikrobiyomun korunması

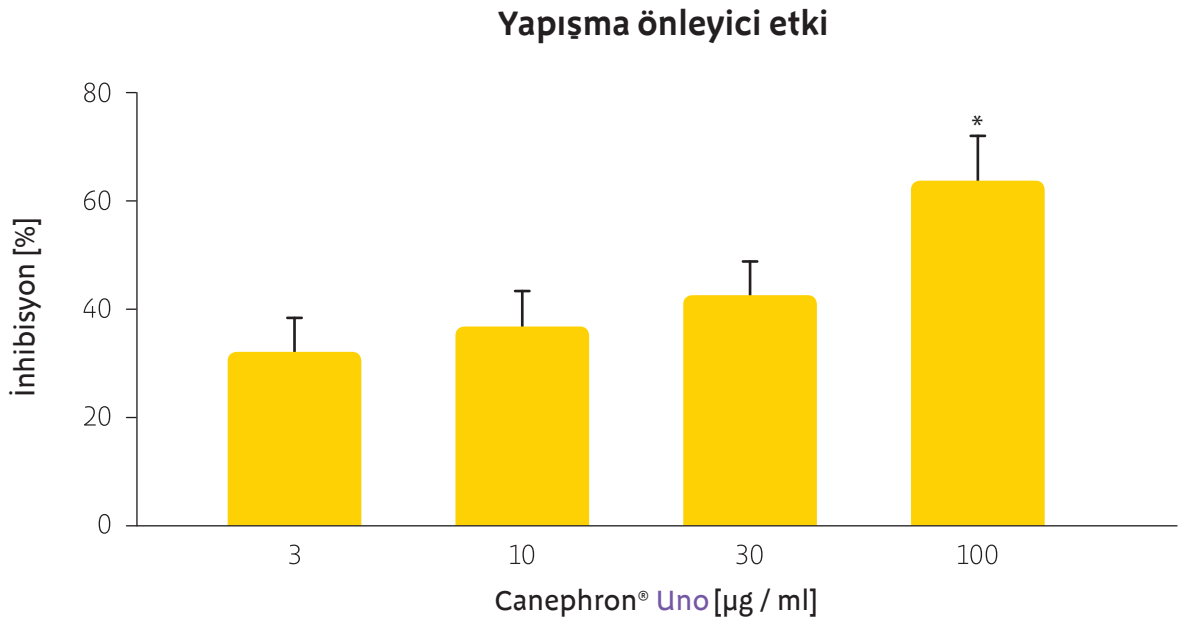
Preklinik kanıt: Canephron® Uno'nun farmakolojik etkileri

Sabit kombinasyonlu bitkisel preparat ile bu tıbbi bitkilerin en iyi bilinen farmakolojik etkilerini doğrulayan çok sayıda farmakolojik araştırma yapılmıştır.

- 🌿 Anti-inflamatuar etki
- 🌿 Analjezik Etki
- 🌿 Spazmolitik Etki
- 🌿 Yapışma önleyici etki (Anti-adherans Etki)

Canephron® Uno yapışma önleyici özelliklere sahiptir

In vitro araştırmalar Canephron® Uno'nun üropatojenik bakterilerin ürotelyuma bağlanmasını önleyebildiğini göstermiştir (Künstle ve ark., 2013): E. coli önce Canephron® Uno veya vehikülle (%1.25 etanol) inkübe edilmiş ve daha sonra insan mesane hücresi kültürlerine uygulanmıştır. Çalışma, Canephron® Uno'nun hücrelere yapışan bakteri sayısını önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Yapışma önleyici etki doza bağımlı olmuş ve vehikül ile karşılaştırıldığında inhibisyon %61'e kadar çıkmıştır (Şekil 8). Bu veriler, yapışma önleyici özelliklerine dayalı olarak Canephron® Uno'nun tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.



*Anlamlılık (p < 0.05)

Şekil 8: Canephron® Uno'nun üropatojenik bakteriye karşı ürotelyumda yapışma önleyici etkisi



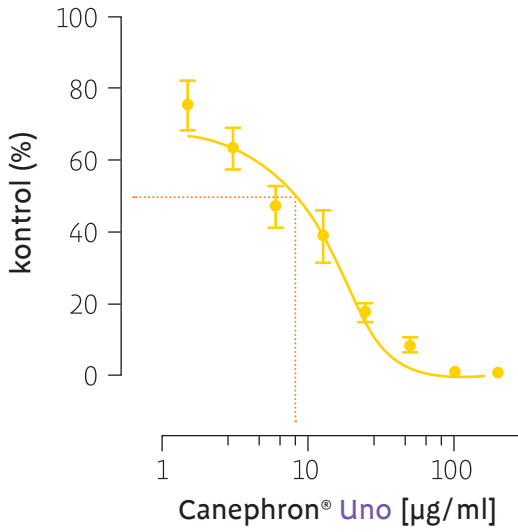
Bionorica®

Canephron® Uno anti-inflamatuar etkiye sahiptir

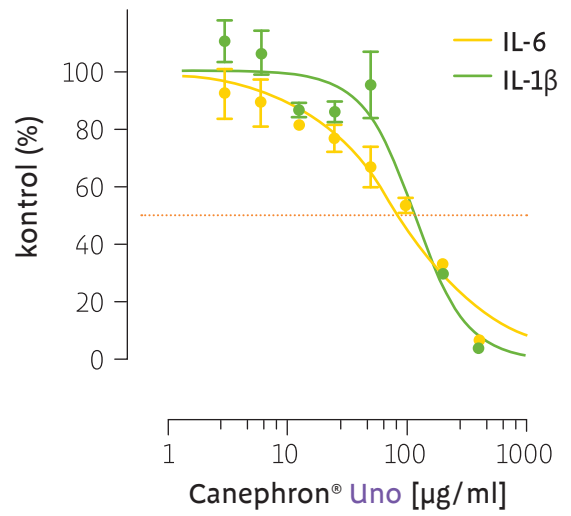
Canephron® Uno, deneysel koşullarda antiinflamatuar etkiler göstermiştir (Künstle ve ark., 2013). Bu çalışmada, in vitro proinflamatuar lökotrienlerin oluşumunun inhibe edildiği gözlenmiştir. İlaveyen, Canephron® Uno, immünokompetan makrofajlarda pro-inflamatuar interlökin 1beta'nın (IL-1 β) salımını inhibe etmiştir (Şekil 9)

Canephron® Uno in vitro ve invivo olarak antiinflamatuar potansiyel göstermektedir

5-LO aktivitesi



Sitokin salımı



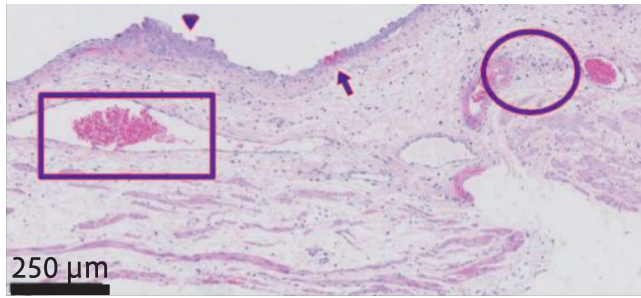
Şekil 9: Canephron® Uno in vitro ve in vivo olarak antiinflamatuar potansiyel göstermektedir. Sol: Canephron® Uno, hüresiz sistemde insan rekombinant 5-lipoksijenaz aktivitesini doza bağlı olarak inhibe etmiştir (IC₅₀ = 8 µg/mL). Enzim aktivitesi 100 µg/mL konsantrasyonda tamamen inhibe edilmiştir. Sağ: Canephron® Uno, zimosan ile uyarılan makrofajlardan sitokinlerin salınmasını doza bağlı olarak inhibe etmiştir (IC₅₀, IL-1 β =115 µg/mL, IL-6=85 µg/mL)



Bionorica®

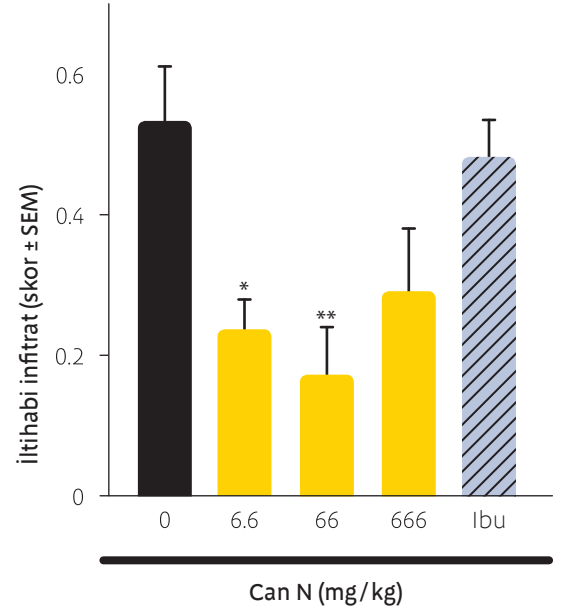
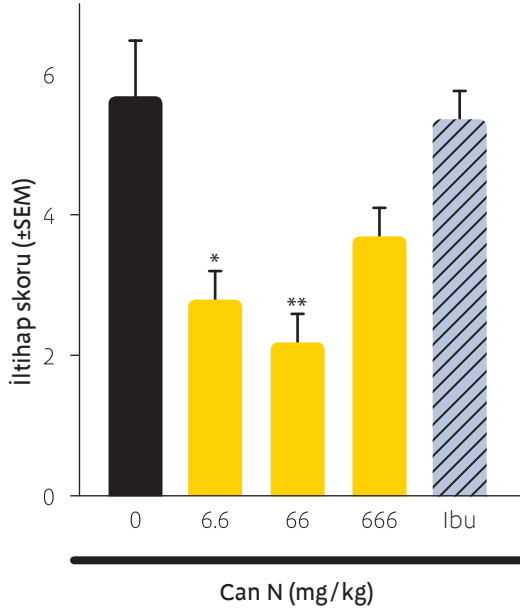
Canephron® Uno anti-inflamatuvar etkiye sahiptir

Yakın zamanda, Canephron® Uno'nun sıçanda siklofosfamid ile indüklenen sistitte iltihabi infiltrat, konjesyon ve genel iltihap skoru gibi birçok iltihap parametresini azalttığı gösterilmiştir (Şekil 10, Nausch ve ark., 2017).



Hematoksilin ve eozin ile boyanmış
iltihaplı mesane dokusu

- Elips : İltihabi infiltrat
- Dikdörtgen : Konjesyonlar
- Ok başı : Ürotelyal hiperplazi
- Ok : Hemoraji



SEM: Ortalamanın standart hatası; Ibu= Ibuprofen
* Vehikül kontrole karşı $P < 0.05$, $p < 0.01$ (siyah çubuk, "0")

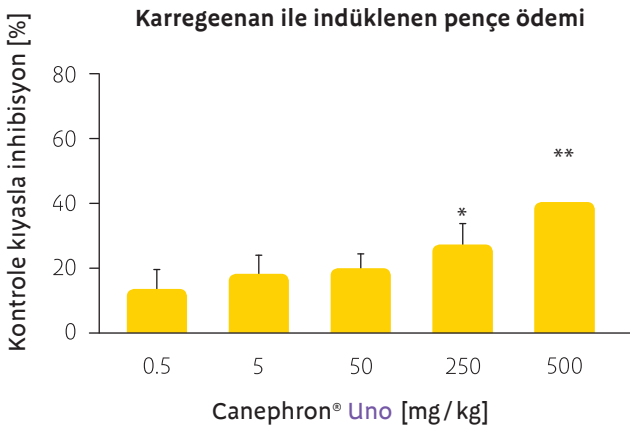
Şekil 10: Canephron® Uno , deneysel sistitte iltihap skorunu ve immün hücrelerinin infiltrasyonunu azaltmıştır (in vivo, n = 10-12).



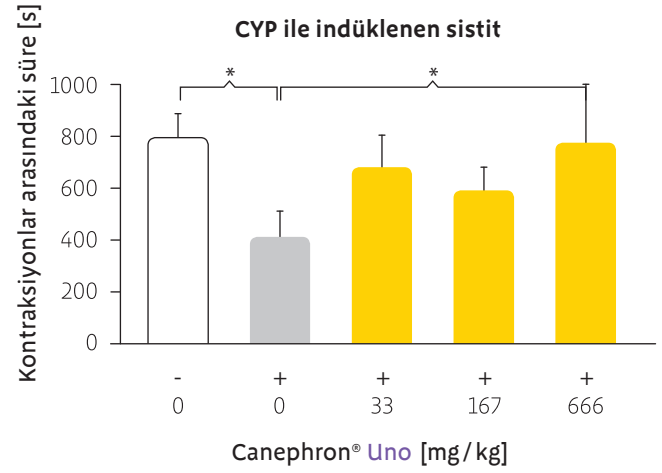
Bionorica®

Canephron® Uno anti-inflamatuar etkiye sahiptir

Canephron® Uno'nun antiinflamatuar etkileri, sıçan pençe ödem testinde in vivo olarak gösterilmiştir. Bu standart modelde, sıçanın pençesine iltihabi ödemi indükleyen karrageenan enjekte edilmiştir. Kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında, önceki Canephron® Uno uygulaması ile ödem oluşumu üzerinde daha fazla inhibe edici etki gözlenmiştir. Ayrıca antiinflamatuar etki doz bağılı olmuştur. Siklofosfamid ile indüklenen sistitte, Canephron® Uno anlamlı şekilde daha düşük idrar yapma sıklığı sağlamıştır (Şekil 11)



*p < 0.05, ** p < 0.01 Vehiküle kontrole karşı Dunnett testi ile tek yönlü ANOVA



*p < 0.05, ** p < 0.01 salin/vehiküle karşı Student testi
*p < 0.05, ** p < 0.01 CYP/kontrolle karşı Student testi

Şekil 11: Canephron® Uno 'nun in vivo iltihap önleyici etkisi. Sol: Canephron® ≥ 250 mg/kg dozlarda pençe ödemi anlamlı şekilde azaltmıştır. Sağ: CYP enjeksiyonu kasılma aralıkları arasında normalizasyona neden olmuştur.

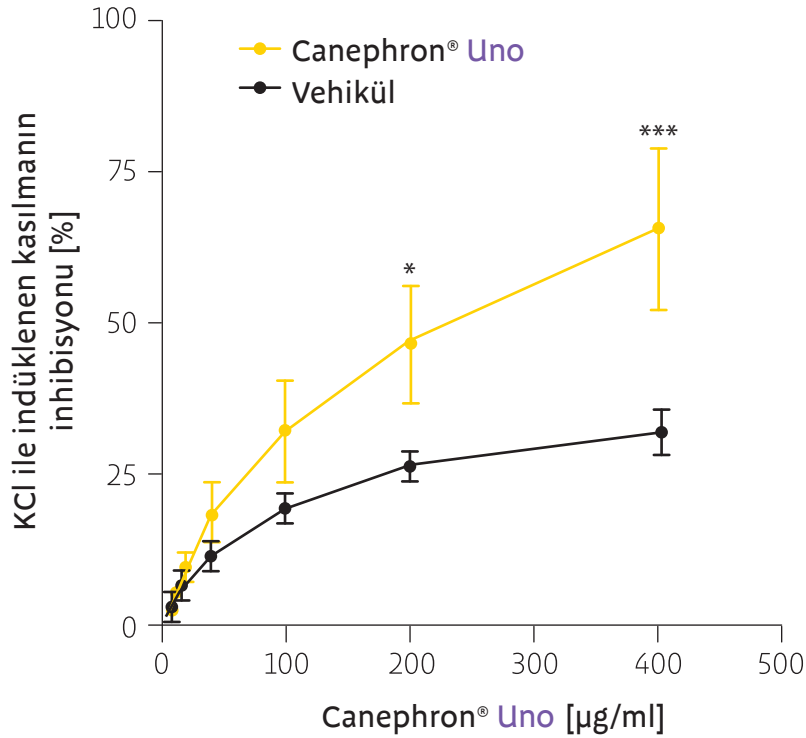


Bionorica®

Canephron® Uno spazmolitik etkiye sahiptir

Bu in vitro koşullarda, izole edilmiş mesane kası kesitlerine potasyum klorür eklenerek bir referans kasılma tetiklenmiştir. Daha sonra test maddesinin eklenmesinin bu referans kasılmayı hafifletip hafifletmediğini değerlendirmek için ölçümler yapılmıştır. Canephron® Uno, yapay olarak indüklenen bu krampları hafifleten önemli, doza bağlı bir etkiye sahip olmuştur (Şekil 12). Canephron® Uno, ağrı ve spazm semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabilecek bir spazmolitik aktiviteye sahip olmuştur.

İzole edilmiş insan mesane kasının kontraktilesi



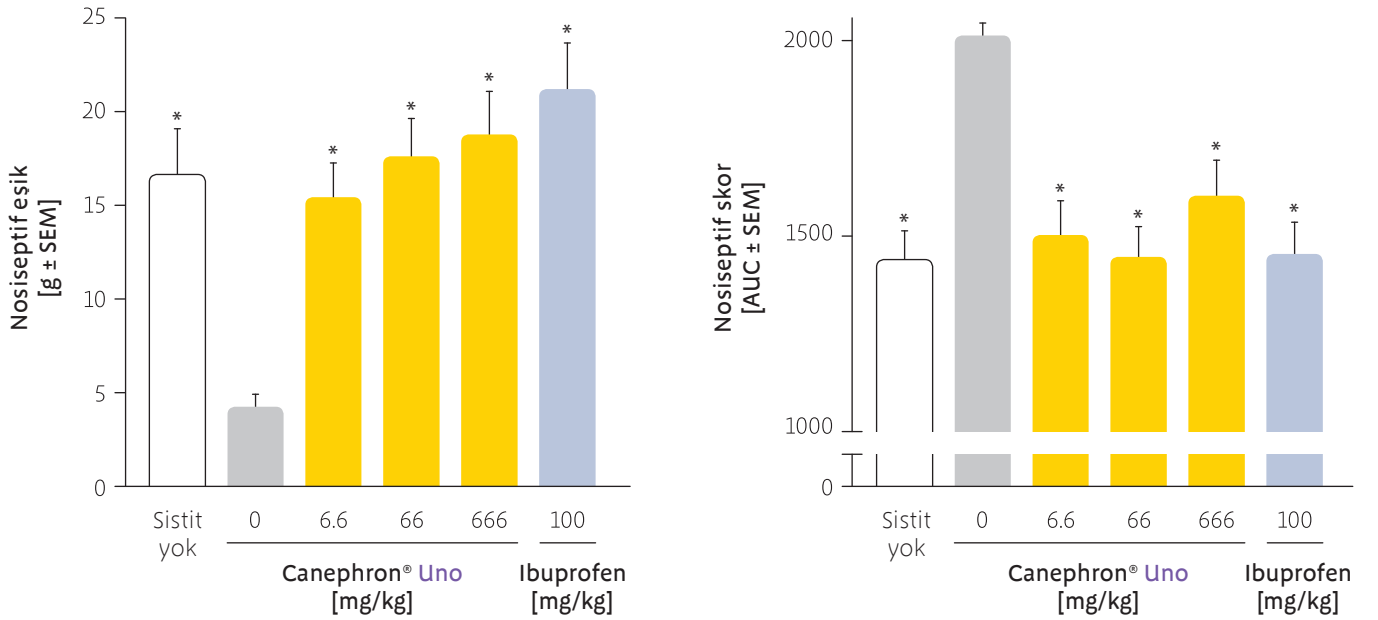
Şekil 12: Ex vivo (insan) spazmolitik etki



Bionorica®

Canephron® Uno analjezik etkiye sahiptir

Bu in vivo deneysel koşullarda, Canephron® Uno'nun nosiseptif eşiği normalize etme yeteneği değerlendirilmiştir. Bir sıçan modelinde intraperitoneal siklofosfamid (CYP) ile deneysel sistit indüklenmiştir. Ağrı hissi von Frey filamentleri (1-60 gm) ile değerlendirilmiştir. Bu durumda, Canephron® Uno nosiseptif eşiği doza bağlı şekilde normalize etmiştir. Etki, günlük insan terapötik dozunun yarısından az olan 6.6 mg/kg'lık en düşük dozda da gözlenmiştir (Şekil 13)



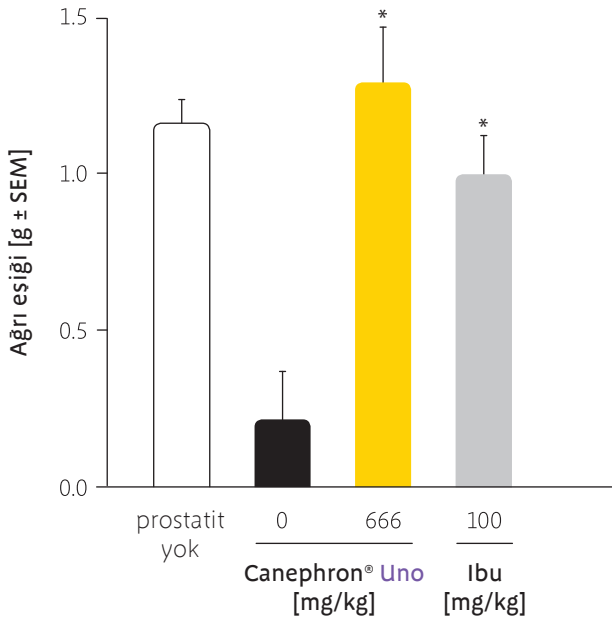
Şekil 13: Sol: Canephron® Uno'nun nosiseptif eşik üzerindeki etkisi. Sağ: Canephron® Uno'nun ağrı skour üzerindeki etkisi



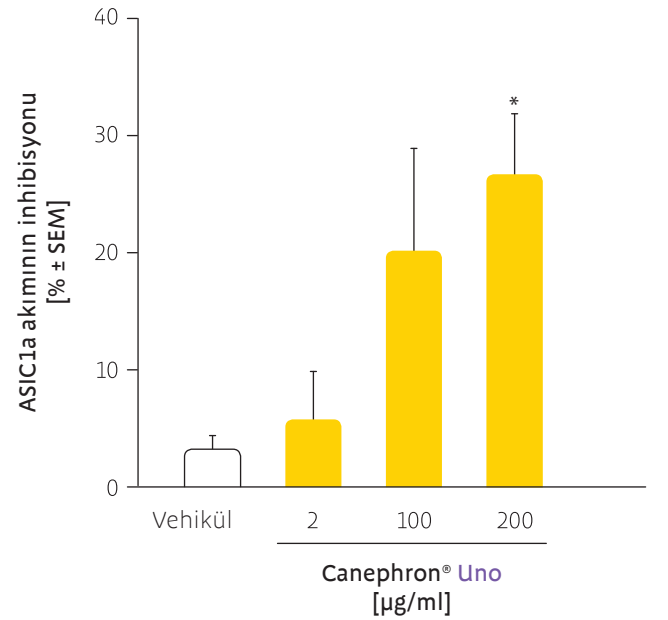
Bionorica®

Canephron® Uno analjezik etkiye sahiptir

In vitro deneylere göre, Canephron® Uno yaklaşık 100 µg/mL IC50 değeri ile insan monositlerinden PGE2 salımını azaltmaktadır. 80 ve 65 µg/mL IC50 değeri ile PGE2 üreten mPGES-1 enzimini inhibe etmektedir (Nausch ve ark., 2016). Canephron® Uno (666 mg/kg), bir sıçan modelinde karrageenan ile indüklenen prostat iltihabını ağrı açısından ibuprofenden (100 mg/kg) daha etkili şekilde inhibe etmiştir (Şekil 14, Nausch ve ark., 2016)



Şekil 14: İbuprofen ile karşılaştırmalı olarak Canephron® Uno'nun ağrı açısından prostat iltihabı üzerindeki etkisi



Şekil 15: Patch kenetleme tekniği kullanılarak iyon akımının değerlendirilmesi

Canephron® Uno asit duyarlı iyon kanallarında içeri doğru iyon akımının üretilmesini inhibe eder. Bu kanallar ağrı hissinde rol oynar. Bunu değerlendirmek için, ASIC1a eksprese eden hücreler ortamın pH değeri düşürülerek uyarılmış ve bu da içeri doğru bir iyon akımı sağlamıştır. Sonrasında standart bir patch kenetleme tekniği kullanılarak, farklı konsantrasyonlarda Canephron® Uno varlığında veya tek başına vehikül varlığında iyon akımı ölçülmüştür. Canephron® Uno etkili olmuş ve 200 µg/mL konsantrasyonda ASIC1a akımını %25 inhibe etmiştir (Şekil 15)



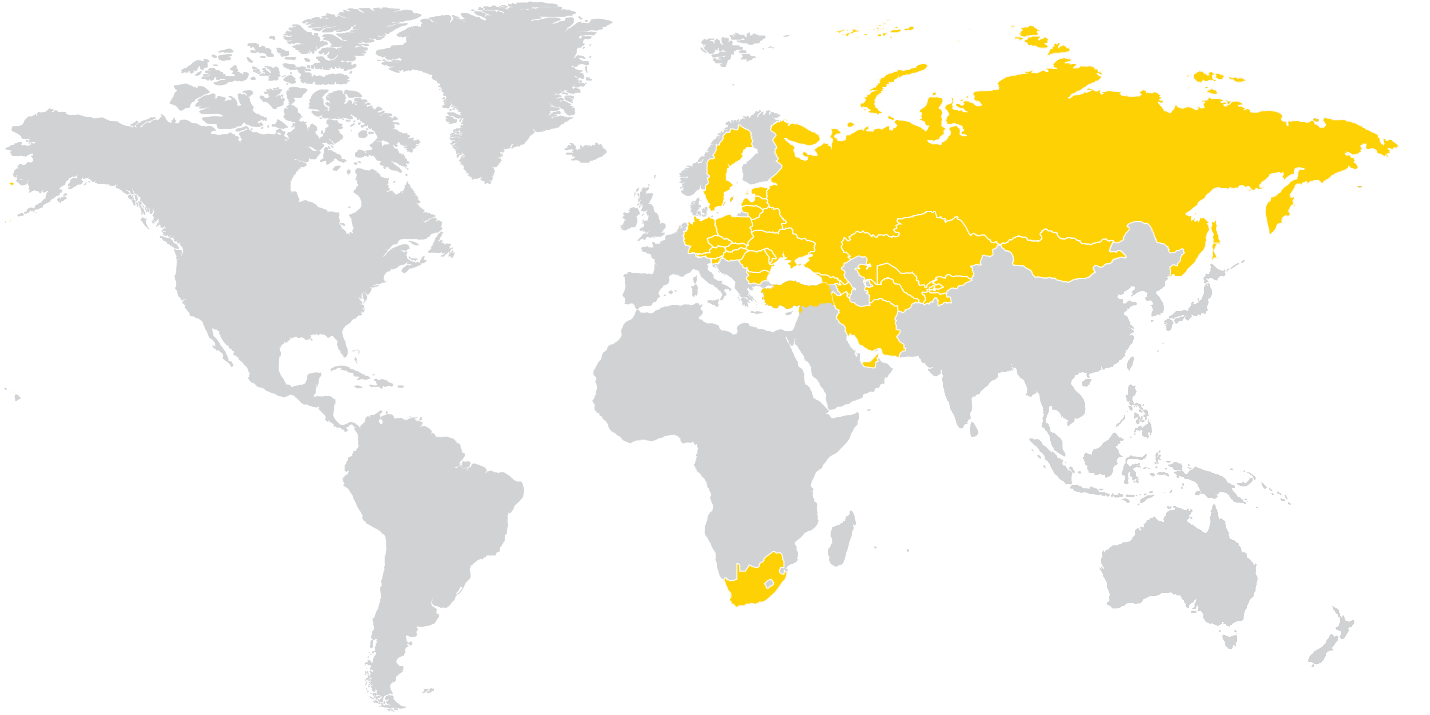
Bionorica®

Fito mühendislik – Başarımızın formülü!

Bionorica, 90 yılı aşkın süredir bitkisel ilaçların yüksek kalitesi ve sürekli gelişimi için çalışmaktadır. Hastaların, çoğunluğu tıbbi bitkiler ile üretilen doğal ilaçlarla tedavisi asırlık bir gelenektir ve tedavinin temelidir. Bionorica olarak bu geleneği alıp modern ve bilimsel bir temelde birleştirdik. Yıllardır, modern yöntemlerle bitkisel bileşenlerin potansiyel etkisini incelemek ve kaydetmek için yoğun bir şekilde çalıştık. Bugün Bionorica, bitkisel ilaçların araştırılması, geliştirilmesi, üretimi ve pazarlanmasında dünyanın önde gelen şirketlerinden biridir.

Kimliğimiz ve benzersiz farkımız, fito mühendislik ilkesidir. Fito mühendislik, etkili ve güvenli bitkisel ilaçlar üretmek için en son teknoloji ve yenilikçi araştırma teknolojilerini (mühendislik) kullanarak bitkilerin (fito) geniş potansiyelini çözümlemeyi ifade eder.

2018 yılında Canephron® dünya çapında 40'a yakın ülkede (Şekil 15) yaklaşık 18 milyon paket satılmıştır. Bunun doktorların, eczacıların ve en hastaların memnuniyetini yansıttığına inanıyoruz.





Bionorica®

Özet

- Canephron Uno, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kapsamlı klinik çalışmaları olan, T.C. Sağlık Bakanlığı ruhsatlı bir bitkisel ilaçtır.
- Çok iyi tolere edilir.
- Akut komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) semptomlarını antibiyotiklerle eşdeğer düzeyde hafifletmede etkilidir.
- Tekrarlayan sistit/İYE ataklarının olasılığını azaltma potansiyeline sahiptir.
- Mikrobiyota dostudur.



İdrar yolu enfeksiyonu?



 **Günde
3 kez
1 kaplı tablet**

E-reçete/Medula sistemlerinde mevcuttur.
Özel sigortaların ödeme kapsamındadır.

Referanslar

- Aqel, M. B. (1991) "Relaxant effect of the volatile oil of *Rosmarinus officinalis* on tracheal smooth muscle." *J Ethnopharmacol* 33(1-2): 57-62.
- Alidjanov, J. F., *et al.* (2016) "The Acute Cystitis Symptom Score for Patient-Reported Outcome Assessment." *Urol Int.*; 97(4):402-409.
- Berkan, T., *et al.* (1991) "Anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects of an aqueous extract of *Erythraea centaurium*." *Planta Med* 57(1): 34-37.
- Brenneis, C., *et al.* (2012) "Spasmolytic activity of Canephron® N on the contractility of isolated urinary bladder." 13th International Congress of Ethnopharmacology, Graz, Austria, congress poster.
- de Farias, L., *et al.* (2004) "Untersuchung der antiinflammatorischen und analgetischen Aktivität des hydroalkoholischen Rohextrakts von Rosmarin." *Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin* 45(11): 702-712. EAU Guidelines on Urological Infections, Limited Text Update March 2017.
- EAU Guidelines on Urological Infections, Limited Text Update March 2017.
- Haloui, M., *et al.* (2000) "Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*." *Journal of Ethnopharmacology* 71(3):465-472.
- Ivanov, D., *et al.* (2004) "Therapeutic effects of Canephron® N in treatment of urinary tract infections in diabetes II type patients with metabolic syndrome." *Zdorov'ya Ukrainy (Health of Ukraine)*, 21 (106).
- Ivanov, D., *et al.* (2013) "Canephron® N in the treatment of uncomplicated urinary tract infections: a pilot study." The XVII International Congress Phytopharm 2013, Wien
- Knottnerus, B. J., *et al.* (2013) "Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study." *BMC Family Practice* 14:71
- Kumarasamy, Y., *et al.* (2003) "Bioactivity of secoiridoid glycosides from *Centaurium erythraea*." *Phytomedicine*. 10: 344-347.
- Künstle, G., *et al.* (2013) "Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity." European Association of Urology (EAU) Congress, Milan, Italy, Poster 671.
- Leydon G. M., *et al.* (2010) "Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study." *BMJ*, 340:c279.

Medved, V., (2015)	"Safety of Canephron® N for the treatment of urinary tract infections in the first trimester of pregnancy." Clinical Phytoscience
Naber, K., et al. (2017)	How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches." Clinical Phytoscience 3:8.
Naber, K., et al. (2013)	"Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women - a pilot study." 61st International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA) September 1 st – 5 th 2013 Münster, Germany
Nausch, B., et al. (2017)	"Canephron N reduced immune cell recruitment in experimental cystitis." European Urology Supplements, Volume 16, Issue 3, Pages e230-e231
Nausch, B., et al. (2014)	"Canephron® N reduced nociception in experimental cystitis and inhibited the pain-related targets NK1 receptor and ASIC1a." 3. Gemeinsamer Internationaler Kongress Phytotherapie 2014, Winterthur/Schweiz
Nausch, B., et al. (2016)	"Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production." Eur Urol Suppl;15(3); e262
Ojala, T., et al. (2000)	Antimicrobial activity of some coumarin containing herbal plants growing in Finland." J Ethnopharmacol 73(1-2): 299-305.
Sagorchev, P., et al. (2010)	Investigations into the specific effects of rosemary oil at the receptor level." Phyto-medicine 17(8-9): 693-697.
Scheckel, K. A., et al. (2008)	"Rosmarinic acid antagonizes activator protein-1-dependent activation of cyclooxygenase-2-expression in human cancer and non-malignant cell lines." J Nutr. 138 (11): 2098-2105; doi:10.3945/jn.108.090431
Schinkovitz, A., et al. (2008)	Antimycobacterial polyacetylenes from Levisticum officinale." Phytother Res 22(5): 681-684.
Ventura-Martinez, R., et al. (2011)	"Spasmolytic activity of Rosmarinus officinalis L. involves calcium channels in the guinea pig ileum." J Ethnopharmacol 137(3): 1528-1532.
Wagenlehner, F., et al. (2018)	"Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial." Urol Int doi: 10.1159/000493368
Wulft, B., et al. (2016)	"Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria – a novel strategy to prevent recurrent UTI." Pathogens; 5: 52.
Yamahara, J., et al. (1991)	"Anticholinergic action of Swertia japonica and an active constituent." J Ethnopharmacol 33(1-2): 31-35.

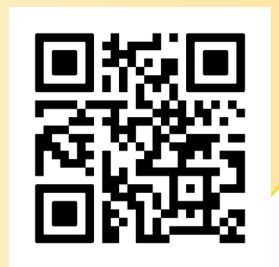


Bionorica®

Bionorica Sağlık Ürünleri Pazarlama A.Ş.
Kavacık Mah. Ruhi Esmer Sk. No: 1 34810
Beykoz/İstanbul, Türkiye

Telefon: + 90 216 227 41 45

www.bionorica.com.tr



KÜB Bilgisi için karekodu okutunuz.

