



Bionorica®



İdrar yolu enfeksiyonu?



Eczacınıza danışınız.

www.bionorica.com.tr

Canephron®

Etkinliğine ve güvenilirliğine genel bakış

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



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



Lovage
(*Levisticum officinale*)



Centaury
(*Centaurium erythraea*)



Rosemary
(*Rosmarinus officinalis*)



Bionorica®

İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için eşsiz farmakolojik profil

Canephron®'un bileşenlerinden biri kurutulmuş **yaban kerevizi** (*Levisticum officinale* Koch) kökleri ve saplarıdır (Şekil 2). Ana bileşenler uçucu yağlar, hidroksi- ve furanokumarinlerdir. Yaban kerevizi kökü tıbbi amaçlar için kullanılır. Geleneksel olarak mesane ve böbrek sorunları ve idrar yolu taşları için kullanılır. Yaban kerevizi kökleri uçucu yağ açısından zengindir ve hafif bir idrar söktürücü olarak kullanılır (EMA/HMPC/524621/2011)



Şekil 2: *Levisticum officinale*.



Şekil 3: *Centaurium erythra*

Kantaronda (Şekil 3) en önemli fito-bileşenler, swertiamarin, sweroside ve gentiopicroside gibi acı maddeler (Kumarasamy ve ark., 2003) ksantonler ve triterpenlerdir. Kantaron geleneksel olarak bir mide ilacı olarak, safra akışını uyarmak ve idrar yolu hastalıklarını tedavi etmek için kullanılır. Hayvan deneyleri swertiamarin için spazmolitik bir etki bildirmiştir (Yamahara ve ark., 1991)

Sıçanlarda sulu bir kantaron ekstraktı için diürez oranında önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (Haloui ve ark., 2000). Mide ve safra uyarıcı bir ajan olarak kullanımına ilaveten, kantaron halk hekimliğinde gastrointestinal ve ürogenital şikayetler dahil olmak üzere bir dizi başka hastalıklarda, antelmintik madde olarak ve egzama ve yaraların tedavisinde lokal olarak kullanılır.

Ayrıca, kantaronun antiinflamatuvar etkisi, bir sıçan pençe ödem testinde kanıtlanmıştır. Aynı çalışmada yazarlar ateş düşürücü etkiler de bildirmişlerdir (Berkan ve ark., 1991).



Bionorica®

Biberiye (Sekil 4) uçucu yağlar (1,8-sineol, α -pinen ve kamfor), sinamik asit türevleri (biberiye asidi, kafeik asit ve diterpen fenoller (karnosol) içerir. Hem uçucu yağ hem de monoterpen 1,8-sineol, muhtemelen sitoplazmada kalsiyum konsantrasyonundaki bir değişiklikten dolayı, hayvan deneylerinde asetilkolin veya histamin ile indüklenen düz kasların kasılmasını önlemiştir (Aqel ve ark., 1991, Sagorchev ve ark., 2010).



Şekil 4: *Rosmarinus officinalis*

Halk hekimliğinde safra ve idrar akışını uyarmak için kullanımı bilinmektedir. En modern fitoterapiye göre, biberiye etken maddeleri kurutulmuş yapraklardan ekstrakte edilir. Biberiye ekstraktının antiinflamatuvar etkisi, sıçan pençe ödem testinde kanıtlanmıştır (de Farias ve ark., 2004). Antiinflamatuvar etki ile birlikte, bu çalışma biberiye ekstraktı için analjezik bir etkiyi de tanımlamıştır (de Farias ve ark., 2004)

Diğer kültürlerde biberiye idrar söktürücü olarak da kullanılır. Hayvan deneyleri, sulu biberiye ekstraktı uygulanan sıçanlarda diürez oranında önemli bir artış olduğunu belgelemiştir (Haloui ve ark., 2000). Biberiye ayrıca sindirim güçlüğü şikayetleri için de kullanılır ve romatizmal hastalıklar ve dolaşım şikayetleri için harici olarak uygulanır.



Bionorica®

Canephron® için etki spektrumu aşağıdaki şekilde özetlenebilir:



analjezik

spazmolitik

antiadhezif

antiinflamatuvar



Kırmızı kantaron



Yaban kerevizi



Biberiye



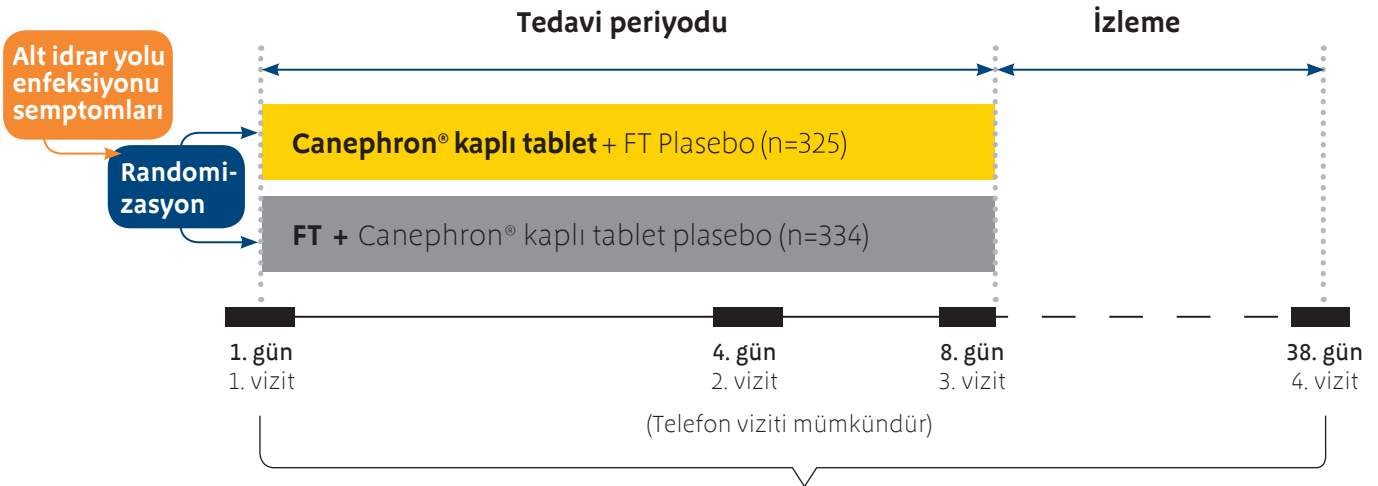
Klinik etkinlik

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

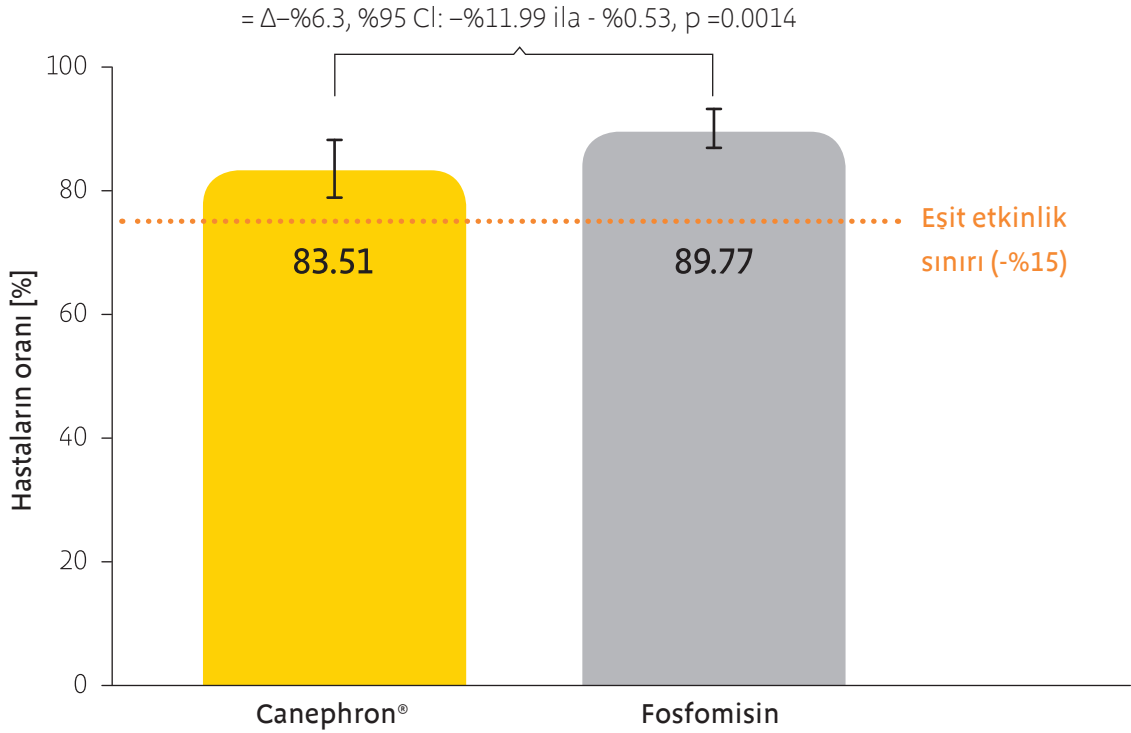


1. ve 38. günler arasında alt idrar yolu enfeksiyonunu tedavi etmek için ilave antibiyotikler alan hastaların oranının analizi. 4, 8 ve 38. günlerde ACSSS anketi değerlendirmesi ve her vizitte idrar kültürüne (orta idrar numunesi) dayalı bakteriüri ve lökositüri.



Bionorica®

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



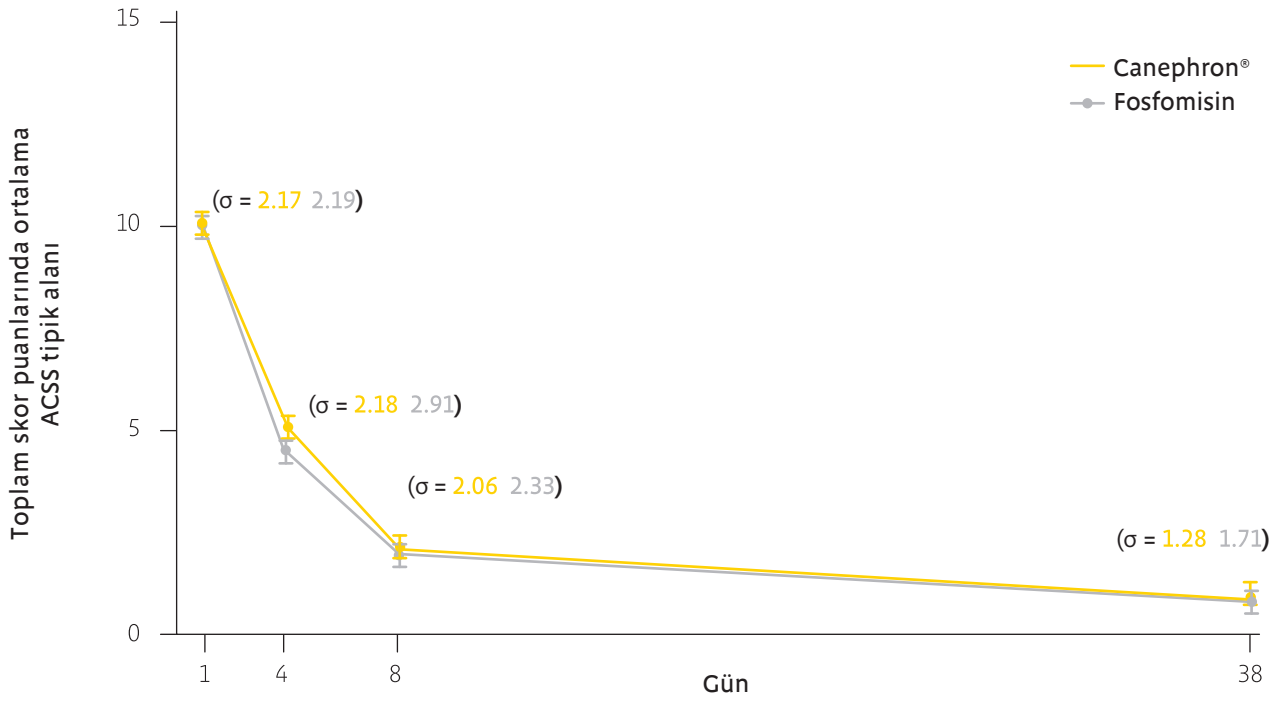
Şekil 1: Protokol setinde (PPS) Fosfomisine karşı Canephron®'un eşit etkinliği (antibiyotik almayanların oranı). Yüzdeler karşılıklı gelen tedavi gruplarında 1. ve 38 ± 3 . günler arasında ek antibiyotik almayan hastalarının oranıdır.

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®** 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®** tedavisi genellikle iyi tolere edilmiştir. Bu nedenle **Canephron®** (alt idrar yolu enfeksiyonları için kullanılan klasik bir antibiyotik) Fosfomisin ile eşit etkinliktedir ve iyi tolere edilen bir tedavidir.

Sonuç olarak, **Canephron®**, akut alt idrar yolu enfeksiyonlarının semptomatik tedavisinde antibiyotik direnci geliştirme veya tipik antibiyotik ilişkili yan etkiler yaşama riski olmadan bir alternatif sunar. **Canephron®**, 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).

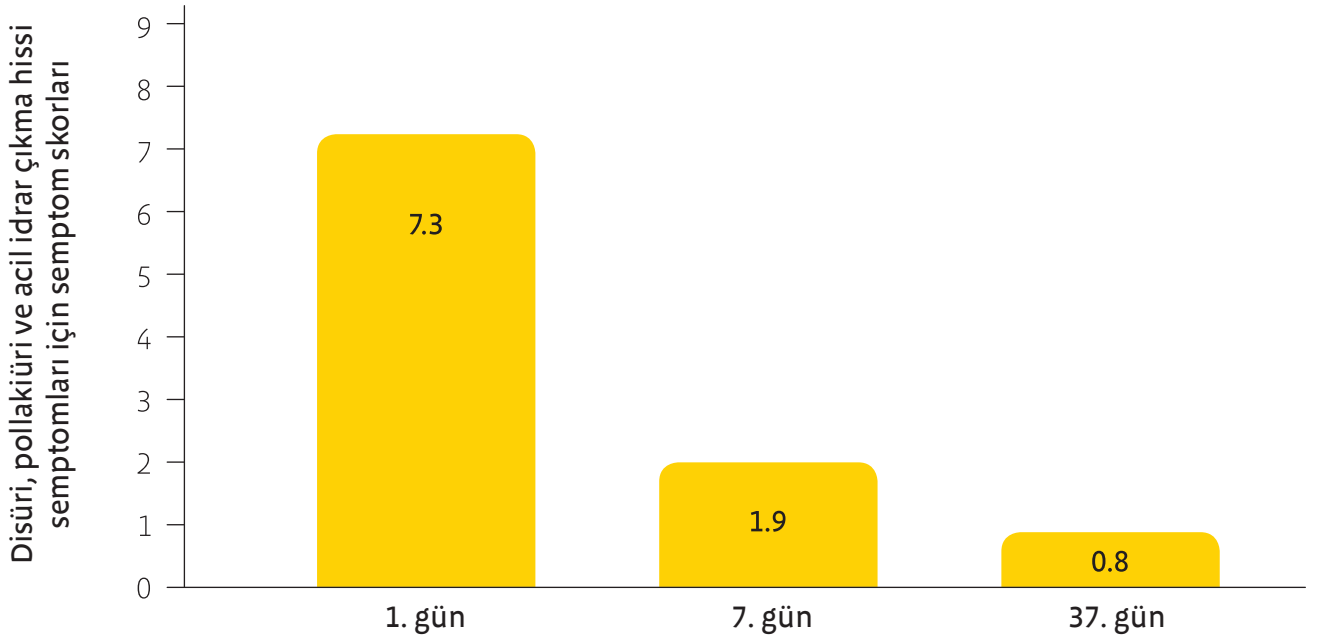
Veri noktaları Her bir zaman noktasında ilgili her tedavi için ACSS-tipik alanı ortalama toplam skorlarıdır. Hata çubukları Hodges-Lehman güven aralıklarını temsil etmektedir. Parantezler içindeki rakamlar sırasıyla Canephron® ve FT toplam skorları için standart sapma (σ) değerleridir.



Pilot çalışma: Canephron® 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® 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 kez 2 Canephron® 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® tedavisinden sonra ve 37 gün sonra sistit semptomlarındaki azalma (Naber ve ark., 2013, Ivanov ve ark., 2013).

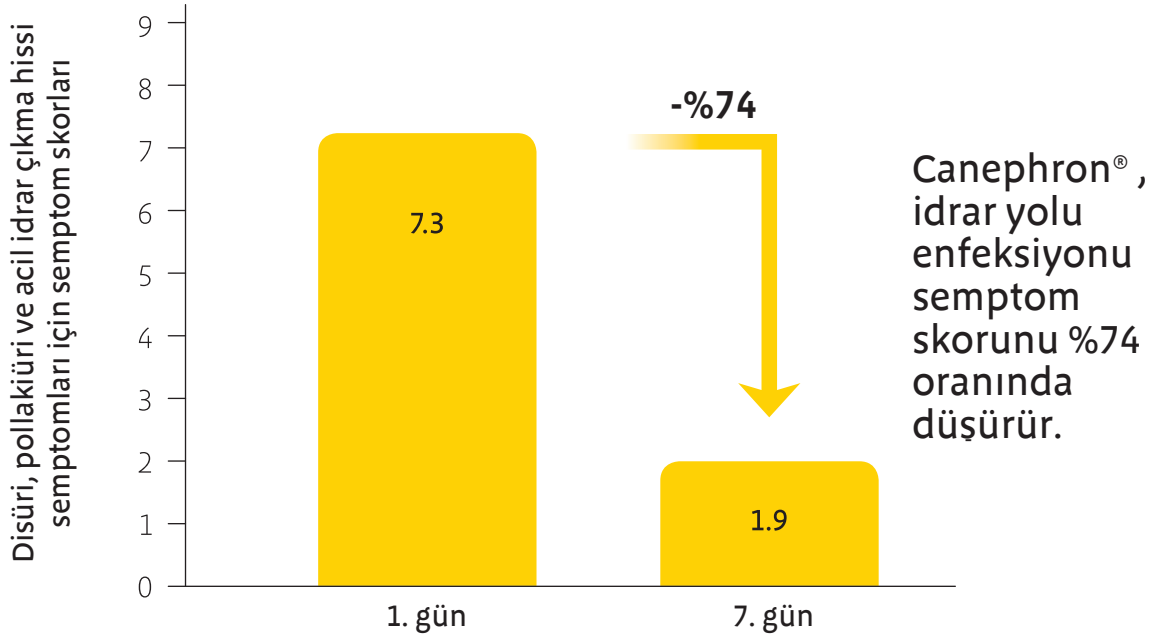


Bionorica®

Pilot çalışma: Canephron® ile akut idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi

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

Canephron® 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® nükseden idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için standart antibiyotik tedavisine bir ilave tedavi olarak kullanılmıştır. 80 hastanın 34'ü Canephron®'i 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.

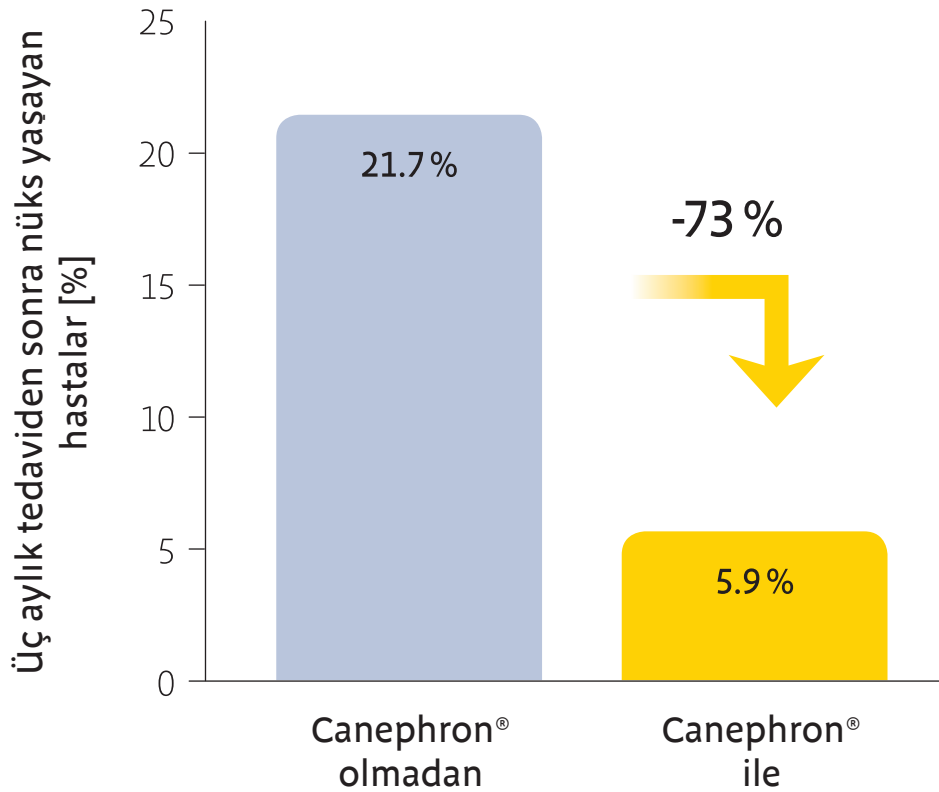
 Canephron®
 Antibiyotik

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

Şekil 4: Çalışmanın tasarımı

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

Akut fazda antibiyotiklere ilaveten Canephron® 'in ek tedavi olarak uygulanması, tek başına antibiyotik tedavisi ile karşılaştırıldığında, daha hızlı iyileşme ve semptom rahatlaması sağlamıştır. Canephron® 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® ile ek tedavi için nüks oranında %73'lük bir azalmaya karşılık gelmektedir (Ivanov ve ark., 2004). Bu çalışma Canephron® 'un 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® uygulaması ile nüks sıklığı (Ivanov ve ark., 2004).



Canephron® üriner sistem taşlarında etkilidir

7 mm çapa kadar reno-üretral 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® 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®'un etkinliği açık şekilde gösterilebilmiştir. Diğer vakalarda, sonuçlar standart ilaç tedavisinden daha iyidir.

		Çalışma grubu	Kontrol grubu
		Standart ilaç tedavisi + Canephron® (günde 3 kez 2 tablet)	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%)

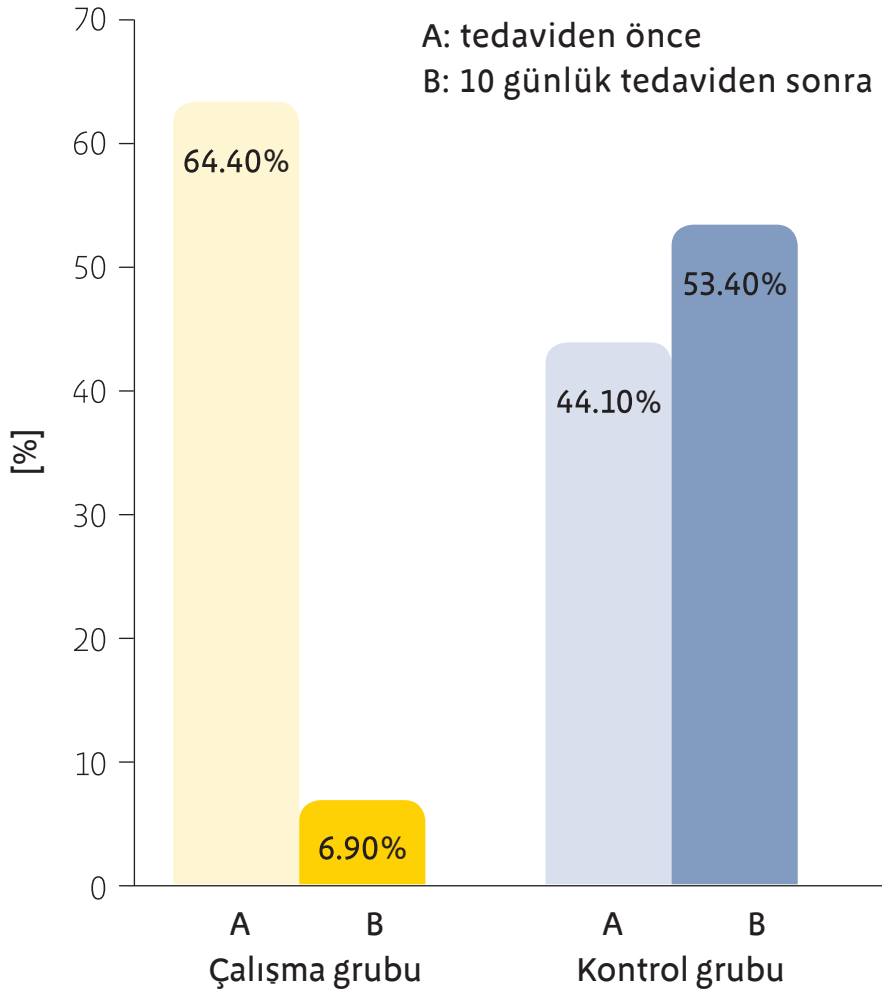
Tablo 1: Canephron® tedavisinin taşlar üzerindeki etkisi



Bionorica®

Canephron® üriner sistem taşlarında etkilidir

Ayrıca, Şekil 12'de gösterildiği gibi, Canephron® 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® ayrıca diürezin de iyileşmesini sağlamıştır.



Şekil 6: 10 günlük tedaviden sonra lökositüri insidans

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



Bionorica®

Canephron® etkili ve güvenilirdir.

Belarus, Rusya ve Ukrayna'da yapılan 17 klinik çalışmayı özetleyen bir incelemede, Canephron® ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalara katılan 3115 hastadan elde edilen veriler değerlendirilmiştir (Naber, 2013). Canephron® 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®, nitrofurantoin ile tedavi edilen veya sonrasında herhangi bir tedavi almayan çocuklar için, her iki profilaktik ajan da nükslerde bir azalma sağlamıştır. Ayrıca, Canephron® ile nitrofurantoine kıyasla daha az advers olay yaşanmıştır.

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

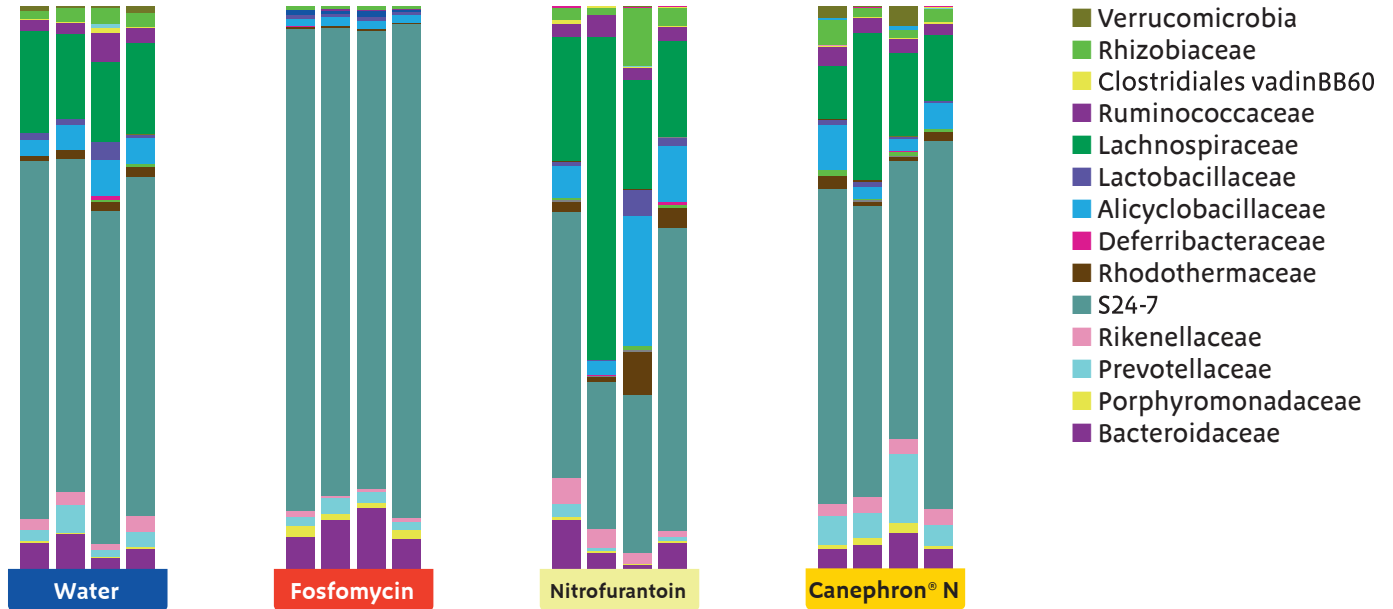
Canephron®'un sadece etkili olduğu değil, aynı zamanda iyi tolere edilen bir ilaç olduğu da kanıtlanmıştır.



Bionorica®

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® 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®'un çok iyi tolerabilitesi ile de tutarlıdır.



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

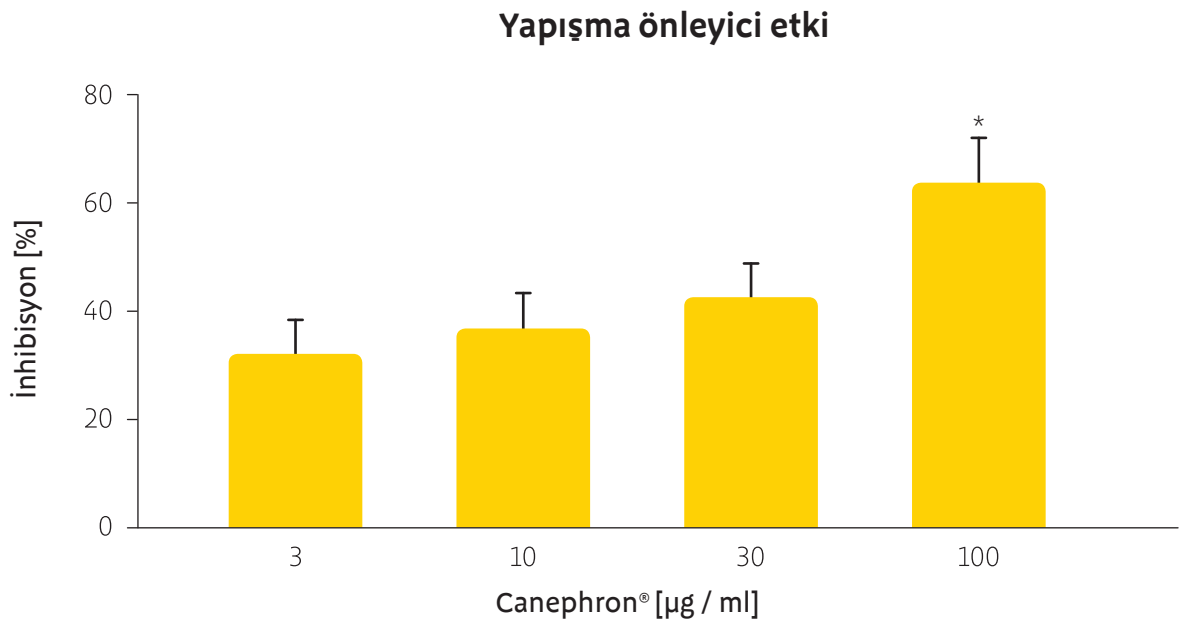
Preklinik kanıt: Canephron® 'un farmakolojik etkileri

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® yapışma önleyici özelliklere sahiptir

In vitro araştırmalar Canephron® 'un üropatojenik bakterilerin ürotelyuma bağlanmasını önleyebildiğini göstermiştir (Künstle ve ark., 2013): E. coli önce Canephron® veya vehikülle (%1.25 etanol) inkübe edilmiş ve daha sonra insan mesane hücresi kültürlerine uygulanmıştır. Çalışma, Canephron® 'un 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® 'un tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.



*Anlamlılık (p < 0.05)

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



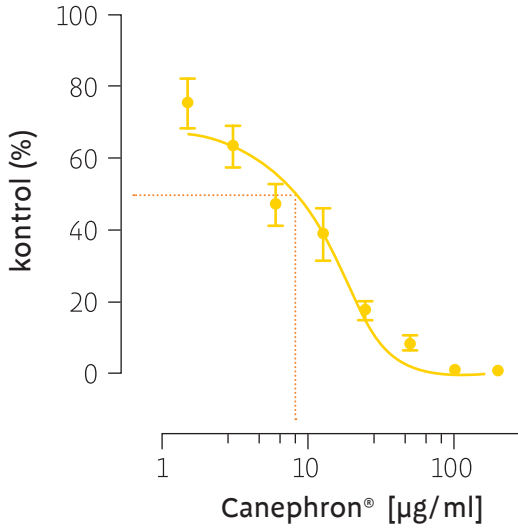
Bionorica®

Canephron® anti-inflamatuar etkiye sahiptir

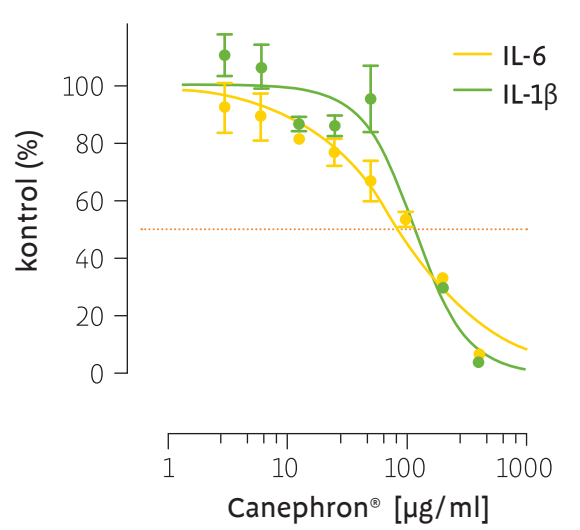
Canephron®, deneysel koşullarda antiinflamatuar etkiler göstermiştir (Künstle ve ark., 2013). Bu çalışmada, in vitro proinflamatuar lökotrienlerin oluşumunun inhibe edildiği gözlenmiştir. İlaveeten, Canephron®, immünokompetan makrofajlarda pro-inflamatuar interlökin 1beta'nın (IL-1 β) salınımını inhibe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

Canephron® in vitro ve invivo olarak antiinflamatuar potansiyel göstermektedir

5-LO aktivitesi



Sitokin salımı



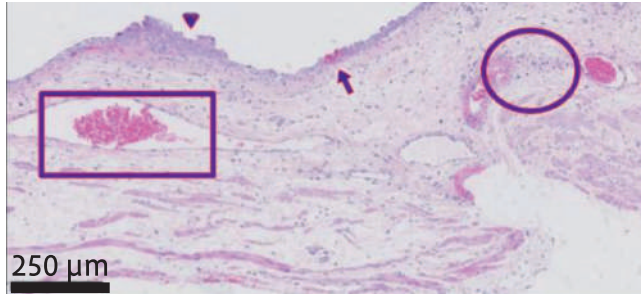
Şekil 9: Canephron® in vitro ve in vivo olarak antiinflamatuar potansiyel göstermektedir. Sol: Canephron®, hüresiz sistemde insan rekombinant 5-lipoksijenaz aktivitesini doza bağlı olarak inhibe etmiştir (IC50 = 8 µg/mL). Enzim aktivitesi 100 µg/mL konsantrasyonda tamamen inhibe edilmiştir. Sağ: Canephron®,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



Bionorica®

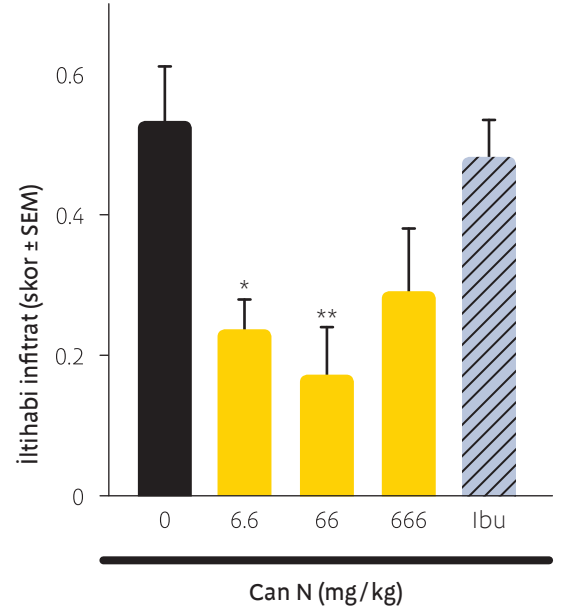
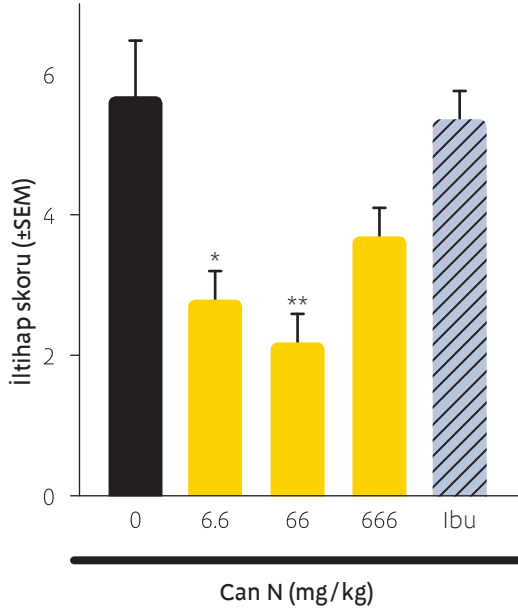
Canephron® anti-inflamatuar etkiye sahiptir

Yakın zamanda, Canephron® 'un sıçanda siklofosamid 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")

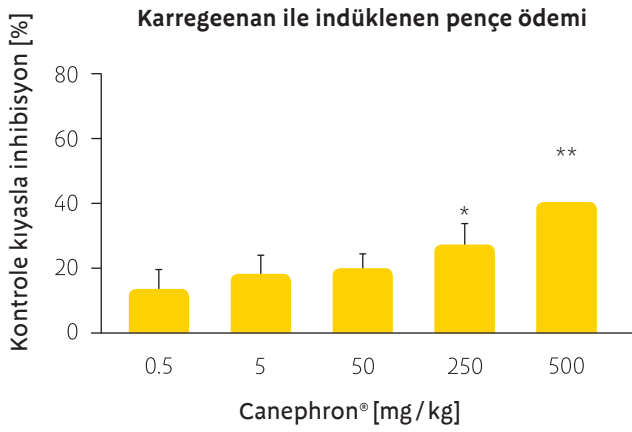
Şekil 10: Canephron®, deneysel sistitte iltihap skorunu ve immün hücrelerinin infiltrasyonunu azaltmıştır (in vivo, n = 10-12).



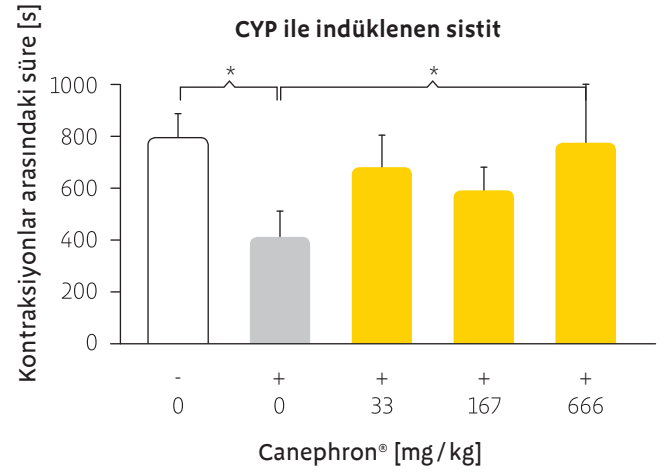
Bionorica®

Canephron® anti-inflamatuar etkiye sahiptir

Canephron® 'un 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® uygulaması ile ödem oluşumu üzerinde daha fazla inhibe edici etki gözlenmiştir. Ayrıca antiinflamatuar etki doz bağılı olmuştur. Siklofosfamid ile indüklenen sistitte, Canephron® 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® 'un 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.

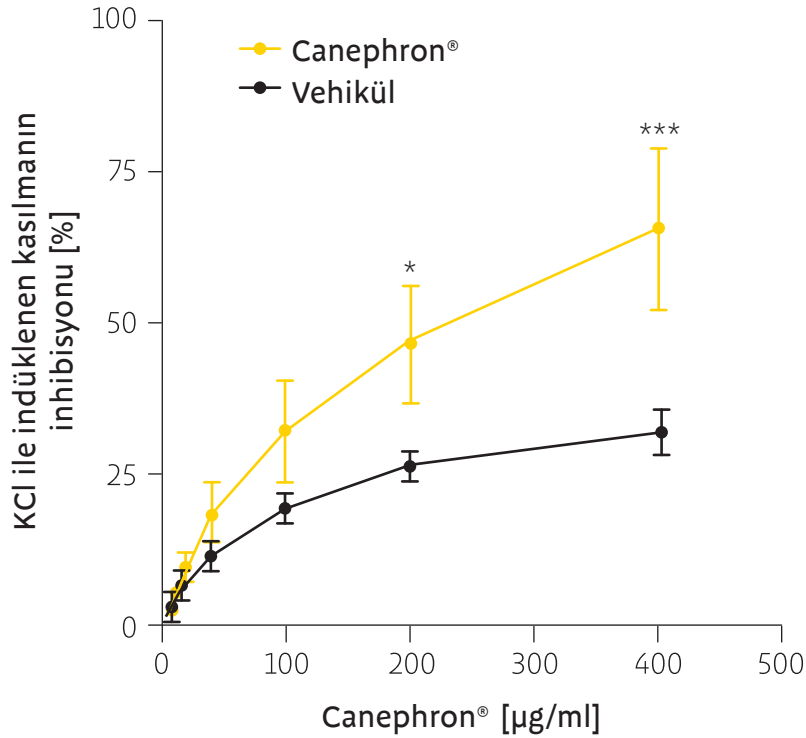


Bionorica®

Canephron® 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®, yapay olarak indüklenen bu krampları hafifleten önemli, doza bağlı bir etkiye sahip olmuştur (Şekil 12). Canephron®, ağrı ve spazm semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabilecek bir spazmolitik aktiviteye sahip olmuştur.

İzole edilmiş insan mesane kasının kontraktilesi



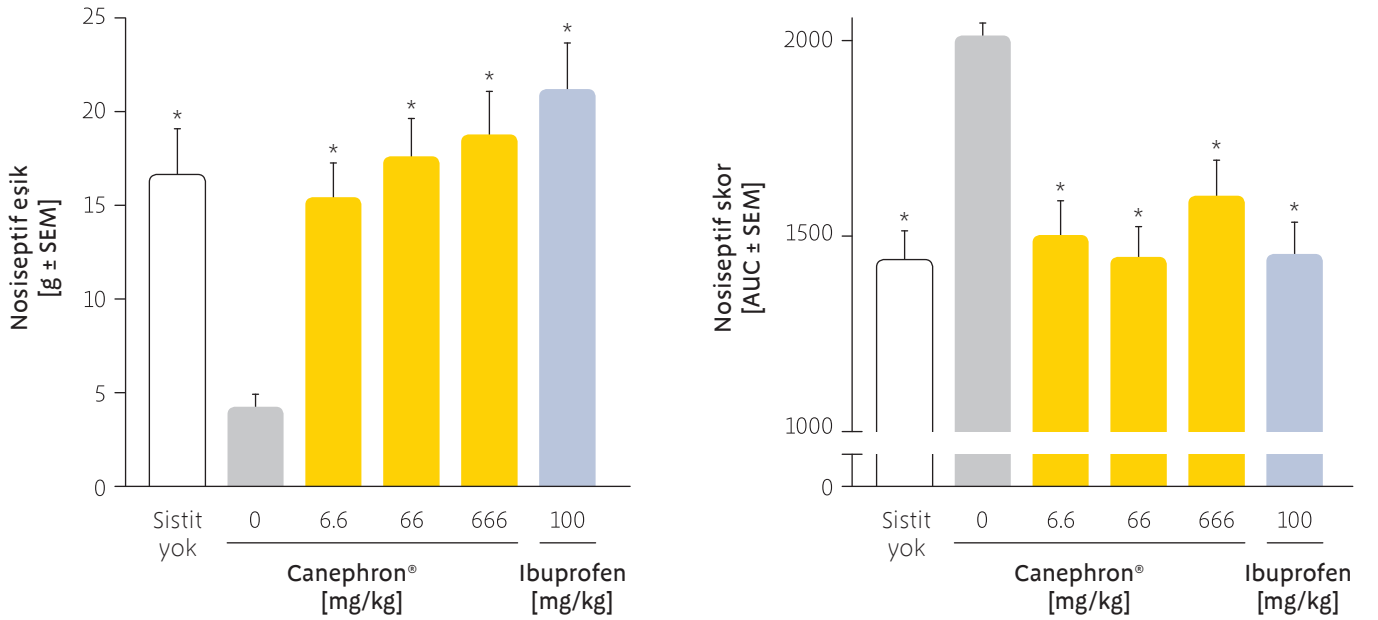
Şekil 12: Ex vivo (insan) spazmolitik etki



Bionorica®

Canephron® analjezik etkiye sahiptir

Bu in vivo deneysel koşullarda, Canephron® 'un 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® 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)



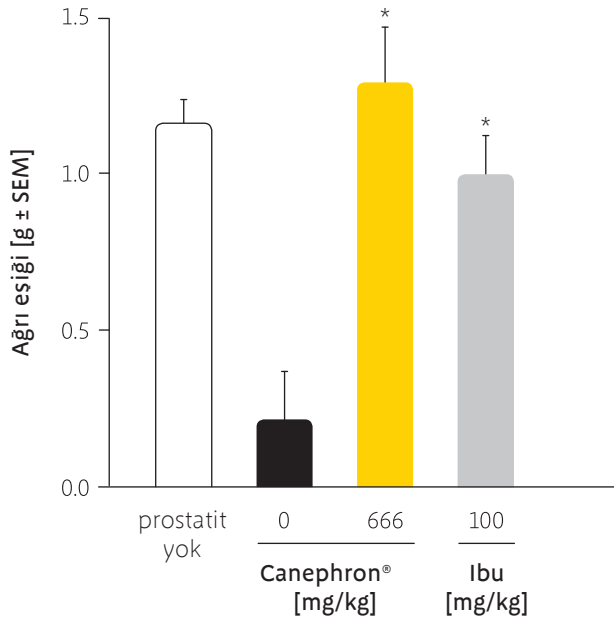
Şekil 13: Sol: Canephron® 'un nosiseptif eşik üzerindeki etkisi. Sağ: Canephron® 'un ağrı skour üzerindeki etkisi



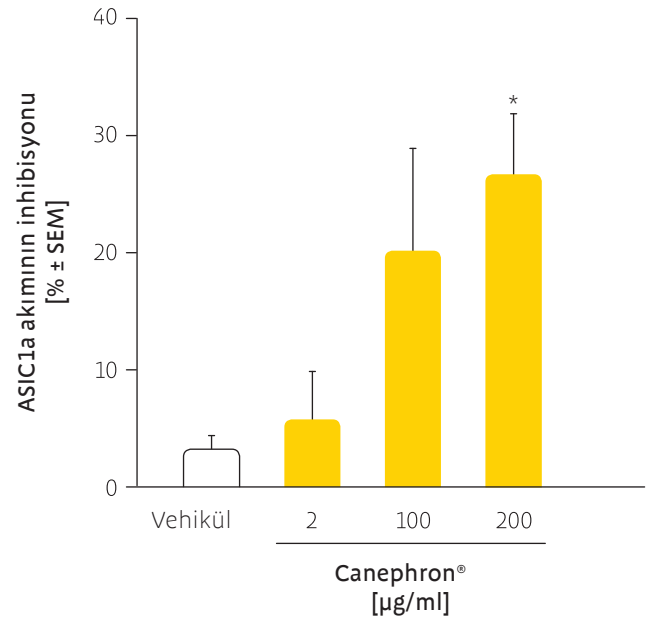
Bionorica®

Canephron® analjezik etkiye sahiptir

In vitro deneylere göre, Canephron® 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® (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®'in ağrı açısından prostat iltihabı üzerindeki etkisi



Şekil 15: Patch kenetleme tekniği kullanılarak iyon akımının değerlendirilmesi

Canephron® 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® varlığında veya tek başına vehikül varlığında iyon akımı ölçülmüştür. Canephron® etkili olmuş ve 200 µg/mL konsantrasyonda ASIC1a akımını %25 inhibe etmiştir (Şekil 15)



Bionorica®

Canephron® – en yüksek kalite

İlaçlarımızın üretimi en yüksek kalite standartlarına uygundur. Tıbbi bir preparatın kalitesi için kaynak maddelerin kalitesi çok önemlidir. Örneğin, vahşi doğadan toplanan bitkisel maddeler, bileşenlerin paterninde ve mikrobiyal yükte geniş çaplı dalgalanma gösterir. Bu nedenle tanımlanmış ve kontrollü koşullar altında yetiştirilen kaynak maddeler daha iyidir. Aşağıda, Canephron® 'da bulunan bitkilerin ekimi ve kontrollü şekilde yetiştirilmesi hakkında kısa bir görüş sunmak istiyoruz

Yaban kerevizi kökü (*Levistici radix*)

Canephron® 'da kullanılan yaban kerevizi kökünün ekimi yapılır (Şekil 16). Ana yetiştirme sahaları Polonya, Fransa ve Almanya'dadır. Almanya'da Franconia'daki bir tarım derneği ile işbirliği yapılmaktadır. Uçucu yağ içeriği, yerel koşullara bağlı olarak büyük ölçüde dalgalanma gösterebilir. Bu nedenle kök ilacı elde etmenin ana odağı, yüksek bir uçucu yağ içeriği elde etmektir. Yıllar boyunca yapılan uygulamalı çalışmalar, kökün dikkatli şekilde kurutulmasının, bitkiden elde edilebilecek uçucu yağ içeriğini en üst düzeye çıkardığını göstermiştir. Uygun tohumların seçimi de bitki kalitesi üzerinde bir etkiye sahiptir. Bu faktörler göz önünde bulundurularak ve kontrol edilerek kalite son yıllarda giderek artırılmaktadır.



Şekil 16. Yaban kerevizi



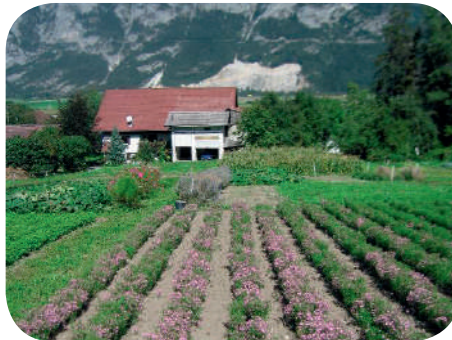
Bionorica®

Biberiye yaprakları (*Rosmarini folium*)

Canephron® için biberiye yaprakları da yetiştirilir. Biberiye bir Akdeniz bitkisi olduğundan ve donmaya karşı kesinlikle dayanıklı olmadığından, Bionorica® biberiyeyi esas olarak Mallorca'da yetiştirmektedir. Seçilen çeşit, farmakopede gerekli olan minimum uçucu yağ içeriğinin beş katına sahiptir. Bu hem genetik özelliklerinden hem de konumundan kaynaklanmaktadır. Mallorca'daki nispeten yüksek güneş ışığı maruziyet saatleri ve düşük yağış miktarı da biberiye kalitesi üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Kesimler yoluyla yayılma (biberiye Avrupa'da filizlenebilecek tohum üretmez) de yerel olarak yapılmaktadır.

Kantaron (*Centaurii herba*)

Kantaron yetiştirmek zordur. Narin bitki çok yavaş büyür ve bu nedenle yabani otlara karşı yarışmakta zorlanır. Alan başına verim de son derece düşüktür. Bu nedenle, Bionorica® hem ekim başına üretilen bitki miktarını hem de kaliteyi iyileştirmek için bir ıslah projesi başlatmıştır. Ayrıca yayılma da optimize edilmektedir. Hala aşılması gereken zorluklar olmasına rağmen, tecrübe kazanmak için Almanya ve Fransa'daki alanlarda dikim yapılmaktadır.





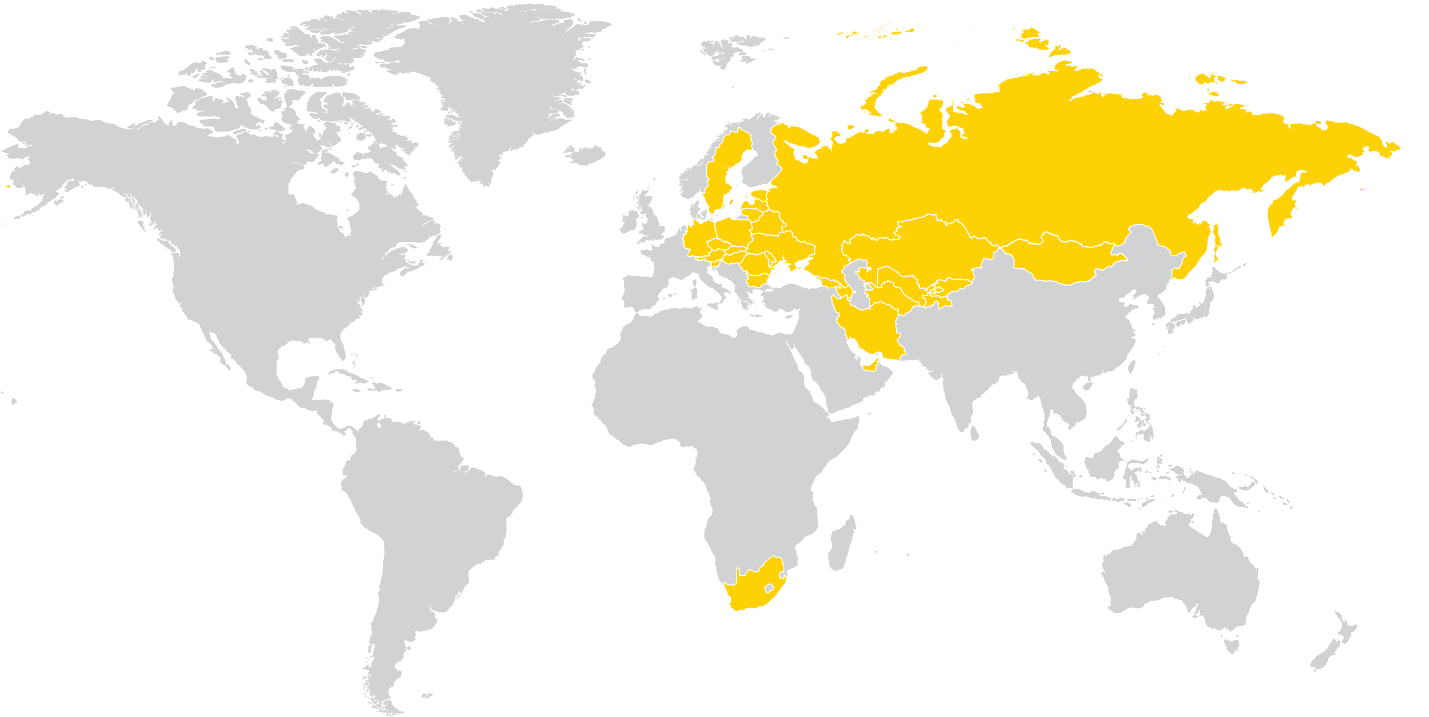
Bionorica®

Fito mühendislik – Başarımızın formülü!

Bionorica, 85 yıldan uzun 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 27 ülkede (Şekil 15) yaklaşık 14 milyon paket satılmıştır. Bunun doktorların, eczacıların ve en hastaların memnuniyetini yansıttığına inanıyoruz.



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
Wullt, 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.

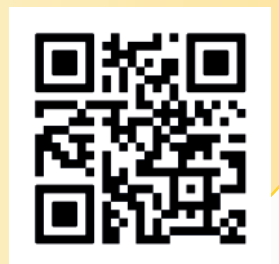


Bionorica®

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.