

Бионорике – 80 лет: фитотерапия на уровне ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

В этом году компания «Бионорика СЕ», занимающая лидирующие позиции в сфере производства фитопрепаратов, отмечает свой 80-летний юбилей с момента основания. В 1933 г. врач Йозеф Попп, использующий в своей практике фитотерапию, собрал и изучил всю имеющуюся на то время соответствующую информацию о лекарственных растениях и не захотел останавливаться на достигнутом. Первое описание активных ингредиентов лекарственных трав, сделанное Поппом, легло в основу современных фитофармацевтических препаратов. Собственно компанией «Бионорика СЕ» стала уже в 50-х годах прошлого века, и тогда работала еще только на национальном рынке Германии.

В последние десятилетия возрождается интерес исследователей, производителей и потребителей к лекарственным препаратам, созданным на основе растительного сырья. По оценкам экспертов ВОЗ в ближайшие 10 лет доля фитопрепаратов в общих объемах потребления фармацевтической продукции достигнет 60%. Это связано с тем, что более 12% населения Земли страдают аллергией, в значительной степени связанной с применением синтетических лекарственных препаратов. Последние также являются причиной многих других серьезных побочных эффектов (в том числе со смертельным исходом), количество которых неуклонно увеличивается. На сегодняшний день около 40% фармацевтической продукции в мире изготавливается из лекарственных растений. К преимуществам использования таких препаратов относят мягкое терапевтическое действие, способность комплексно влиять на различные звенья патологического процесса, низкую токсичность, а также возможность длительного применения в различных возрастных группах. За счет этого фитопрепараты хорошо переносятся пациентами и имеют высокий комплаенс.

Биологически активные вещества растительной клетки, которые создавались в процессе эволюции, имеют много общего по своей структуре с веществами, образующимися в клетках животных и человека. В связи с этим природные препараты значительно реже вызывают развитие побочных эффектов.

По данным клинических исследований, частота побочных реакций вследствие приема фитопрепаратов в 5 раз ниже, чем при использовании других фармакологических средств. Число медицинских противопоказаний к применению растительных препаратов также невелико, в связи с чем их можно принимать более длительно.

Активные компоненты растительных лекарственных средств комплексно воздействуют на организм, стимулируя общие и местные защитные механизмы. Поэтому фитопрепараты эффективны не только для лечения острого заболевания, но и для предотвращения развития рецидивов и осложнений.

Наиболее актуальными проблемами фитотерапии являются качество препаратов и обоснованность их назначения согласно принципам доказательной медицины.

С этими требованиями дело обстоит достаточно сложно не только в Украине, но и во многих странах мира. Лекарственные средства растительного происхождения должны быть стандартизованными, сертифицированными, соответствовать GMP, подвергаться клиническим и доклиническим исследованиям, иметь предсказуемое действие при той или иной патологии (Гарник Т.П., 2004).

Вполне закономерно, что пациент, получив эффект от лече-

ния качественным препаратом на растительной основе, остается удовлетворенным. Это и объясняет высокую приверженность данному методу лечения.

Сегодня прослеживается ряд четких тенденций. Во-первых, врачи, фармацевты и пациенты все чаще отдают предпочтение натуральным фармацевтическим продуктам. Во-вторых, потребность в фитопрепаратах с подтвержденным качеством стремительно возрастает, опережая по темпам роста фармацевтический рынок в целом.

При этом следует понимать, что растительные лекарственные средства – это крайне сложные комплексные структуры, в которых на протяжении миллионов лет эволюционирования постоянно развиваются биологически активные вещества (БАВ). Это объясняется тем, что лекарственные растения вынуждены постоянно модифицировать свои действующие вещества, поскольку они помогают выжить им самим в меняющейся окружающей среде. Приобретенные в процессе эволюции свойства лекарственных растений (в том числе антибактериальное и противовирусное) помогают и человеку.

Нельзя ставить знак равенства между безопасностью и преимуществом растительных экстрактов.

Сегодня фитотерапия – это научно обоснованная, рациональная терапия, а лекарственные средства растительного происхождения являются препаратами выбора при целом ряде заболеваний.

Требования доказательной медицины предполагают строгий научный подход в изучении свойств любых лекарственных средств. Основными аргументами, ограничивающими более широкое внедрение в медицинскую практику фитопрепаратов, являются их более низкая эффективность и отсутствие стандартизованных подходов к стабильности состава по сравнению с химически синтезированными лекарствами.

Основным направлением повышения эффективности растительных препаратов при сохранении высокого уровня безопасности является фитониринг, который представляет собой сбалансированное сочетание принципов официальной фитотерапии (phyto) с современными научными разработками (engineering). Этот термин был разработан специально для компании «Бионорика СЕ» и зарегистрирован как торговая марка, чтобы всему миру продемонстрировать ее отличие от других производителей. Именно путем фитониринга возможно получение эффективных, безопасных лекарств, а главное – стабильности качества полученных фитопрепаратов, что отличает «Бионорику СЕ» от большинства других фирм.

Практически работа над качеством каждого препарата начинается с подготовки семян лекарственных растений, так как в данном производстве сырье играет основную роль. В отличие от большинства других фирм-производителей, которые 95% сырья получают из дикой природы, специалисты компании «Бионорика СЕ» отслеживают процесс с самого начала. Они разрабатывают собственный сорт, получают собственный семенной материал и затем выращивают сырье, тщательно контролируя процесс (например, количество воды, полученное каждым растением во время роста). Ежегодно компания выращивает 200% сырья от общей потребности, т.е. в два раза больше, чем необходимо, чтобы потеря урожая по различным причинам не отразилась на производстве фитопрепаратов. Лекарственные растения выращивают в разных экологически чистых зонах, таких, как Германия (Бавария), Австрия, Испания (Майорка) и др., в которых запрещено размещение вредного для окружающей среды производства. С учетом природно-климатических особенно-

стей местности и благодаря усилению роли биологических факторов в управлении урожайностью лекарственных культур (подбор и взаимное расположение растений на плантациях с учетом их фитонцидной и инсектицидной активности) специалистам удается получать растительное сырье высокого качества, с однородным спектром активных веществ.

Таким образом, реализуется основополагающий принцип в производстве фитопрепаратов: достижение высокого качества лекарственных средств возможно лишь при условии высококачественного сырья.

Перед получением экстрактов все лекарственные растения подвергаются обязательному анализу по показателям микробиологической чистоты, на наличие тяжелых металлов, афлотоксина и пестицидов. Фармацевтическое качество экстрактов обеспечивается селекцией растительного сырья и обработкой только определенных частей растений. Критерии качества сырья, предъявляемые компанией, существенно превосходят требования, предписанные Европейской Фармакопеей. Сотрудниками «Бионорика СЕ» разработаны собственные стандарты для растительных компонентов, создана единственная в мире база чистых субстанций лекарственных растений. Растительные компоненты наиболее высокого качества определяют по следующим критериям:

- описательные, например наличие инородных включений;
- фармакологические – наличие в составе лекарственных веществ: флавоноидов, полифенолов, конкретных субстанций.

Эти БАВ сохраняются до выпуска конечного продукта, т.е. стабильны в течение всего срока хранения сырья на складе (до 6 мес). **Лекарственные растения, имеющие стабильный состав действующих веществ, – это ноу-хау компании, которое защищает ее продукцию от подделок.**

При правильной технологии производитель может получить в конечном продукте только те БАВ и в тех пропорциях, которые изначально находились в лекарственных растениях.

Следующий этап – экстракция. Ранее считалось невозможным перевести жидкий экстракт в сухой без потери его лечебных свойств. Использование разработанной специалистами компании вакуумной сушильной установки позволило достичь высокого содержания эфирных масел и флавоноидов в сухом экстракте, а также сохранять термолабильные вещества. Высококачественное сырье помещают в емкости из нержавеющей стали, куда под давлением подают этиловый спирт и предварительно подготовленную воду, а затем прессуют. Экстракционные установки дают возможность производить экстракцию многоступенчато, щадяще извлекать из лекарственных растений БАВ в пределах системы непрерывной циркуляции.

Каждая партия экстракта проходит лабораторный контроль и при соответствии его качества требованиям компании поступает на дальнейшую обработку.

Для упаковки твердых лекарственных форм в блистеры и коробки компанией «Бионорика СЕ» совместно с машиностроительной фирмой разработана эксклюзивная линия. Ее производительность уникальна и не имеет аналогов на рынке – 600 блистеров и 350 коробок в минуту.

Таким образом, технология фитониринга, предполагающая строгий контроль всех этапов производства, позволяет получать стандартизованные фитопрепараты с оптимальным содержанием активных компонентов.

Сегодня «Бионорика СЕ» – это транснациональная компания, не имеющая равных в мире по уровню исследований растений с точки зрения доказательной медицины. По предварительным оценочным данным, около 20 тыс. видов лекарственных растений могут быть использованы для производства препаратов, в то время как только 100 – исследованы и применяются для разработки медикаментов. **Именно стандартизованный состав выпускаемых лекарственных средств обуславливает воз-**

можность целенаправленного исследования их эффективности и безопасности в соответствии с принципами доказательной медицины.

В этой связи следует отметить, что ежегодно 15% бюджета компании выделяется на проведение научных исследований, чтобы проделать путь от традиционной медицины к медицине доказательной.

В 1979 г. «Бионорика СЕ» стала одной из первых фармацевтических компаний, которая начала испытывать препараты на основе лекарственных растений в исследованиях с контролем, проводимых по двойному слепому методу.

Следует отметить, что научные изыскания приобретают все более важное значение для компании. Наряду с определением профилей БАВ лекарственных растений, необходимых «Бионорике СЕ» для государственной регистрации препаратов и контроля качества, в лабораториях осуществляется разработка новых технологических методов, впоследствии внедряемых в промышленное производство, и исследование содержания в крови активных метаболитов лекарственных средств. Анализ метаболитов позволяет оценить эффективность и безопасность фитопрепаратов. **Производство экстрактов базируется на принципах фитониринга с использованием новейшего оборудования и испытанных процессов в соответствии с нормами Надлежащей медицинской (GMP) и лабораторной (GLP) практики.**

Важным моментом в философии компании является то, что ее растительные препараты прошли все фармакологические и клинические исследования. На европейских фармацевтических рынках, на которых представлена продукция «Бионорика СЕ», препараты компании официально зарегистрированы как лекарственные средства. В то же время фитопрепараты китайского или индийского производства зарегистрированы в Европе как биологически активные добавки (БАД).

Применение концепции фитониринга позволило компании «Бионорика СЕ» работать на основании международных стандартов и пройти проверку американского сертифицирующего органа – Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA). Именно применение самых современных технологий позволяет решать основные задачи естествознания – изучать, наблюдать природу и брать от нее самое лучшее. Использование высоких технологий в неразрывном союзе с природой – вот основополагающий принцип успешности и отличительных качеств компании «Бионорика СЕ» от других производителей. **На сегодняшний день используемые специалистами компании методы селекции, выращивания растений, экстракции и производства задают мировые стандарты.**

Одним из фитопрепаратов нового поколения, широко применяемым в урологии, является Канефрон® Н. Это комбинированный препарат, содержащий специальный экстракт Бионорика СЕ (BNO 1040) стандартизированный по содержанию БАВ лекарственных растений: золототысячник (*Centaureum umbellatum*), лобисток (*Levisticum officinale*) и розмарин (*Rosmarinus officinale*). Содержащиеся в препарате вещества оказывают антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на органы мочевой системы, уменьшают проницаемость капилляров почек, обладают диуретическим эффектом, улучшают функцию почек, потенцируют действие антибактериальной терапии (Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А., 2007) (таблица).

Широкий спектр действия Канефрона Н обусловлен входящими в его состав эфирными маслами, фенолкарбоновыми кислотами, фталидами и горечами. Например, диуретический эффект препарата достигается сочетанием различных точек приложения его компонентов. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что способствует улучшению кровоснабжения почечного эпителия, а также оказывают влияние на процессы об-

Лекарственные растения, входящие в состав Канефрона Н, и спектр их действия
(Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А., 2007)

Действие	Активные вещества		
	Золототысячник (<i>Centaureum umbellatum</i>)	Любисток (<i>Levisticum officinale</i>)	Розмарин (<i>Rosmarinus officinale</i>)
	Горечи, фенолкарбоновые кислоты	Эфирные масла, фталиды	Розмариновая кислота, флавоноиды
Мочегонное	+	+	+
Противовоспалительное	+		+
Спазмолитическое	+	+	+
Антимикробное	+	+	+
Сосудорасширяющее	+	+	+
Нефропротективное	+		+

ратного всасывания клетками почечных канальцев. Это проявляется главным образом в уменьшении реабсорбции ионов натрия и соответствующего количества воды. Диуретическое действие фенолкарбоновых кислот объясняется осмотическим эффектом: при попадании в просвет почечных канальцев они создают высокое осмотическое давление (обратному всасыванию эти вещества не подвергаются), при этом значительно снижается реабсорбция воды и ионов натрия. Таким образом, увеличение выведения воды происходит без нарушения ионного баланса (калийсберегающий эффект). Спазмолитический эффект обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Аналогичное действие проявляют фталиды (любисток) и розмариновое масло. Слабыми спазмолитическими свойствами обладают фенолкарбоновые кислоты (Амосов А.В., 2000; Калинина С.Н., 1999, 2003).

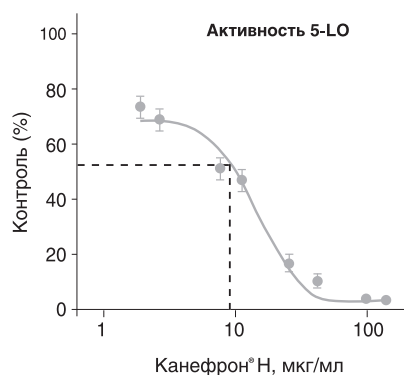
Противовоспалительный эффект в основном обеспечивается наличием розмариновой кислоты, которая блокирует неспецифическую активацию комплемента и липоксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов. Как и другие фенольные соединения, розмариновая кислота проявляет антиоксидантное действие и прерывает свободнорадикальные цепные реакции (рис. 1).

Все лекарственные растения, входящие в состав Канефрона Н, содержат вещества, обладающие широким антимикробным спектром действия: фенолкарбоновые кислоты влияют на бактериальный белок; эфирные масла разрушают цитоплазматическую мембрану бактерий и снижают активность аэробного дыхания, что приводит к уменьшению выделения энергии, необходимой для синтеза различных органических соединений; флавоны, флавоноиды и флавонолы способны связываться с белками клеточной стенки и разрушать клеточные мембраны бактерий. Это обеспечивает активность препарата даже при устойчивой к синтетическим средствам микрофлоре. Кроме того, улучшение кровоснабжения почек и лоханок приводит к возрастанию концентрации антибактериальных препаратов в паренхиме почек и моче, что повышает эффективность антибактериальной терапии.

Достоинством Канефрона Н является также сочетание противомикробного и противовоспалительного эффектов, что особенно ценно при хронических процессах в мочевыводящих путях.

Кроме того, выделение органических фенолкарбоновых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению ее кислотности, что противодействует росту бактерий. Помимо перечисленных свойств, элиминации бактерий из мочевых путей способствуют следующие факторы:

- биофлавоноиды тормозят бактериальную гиалуронидазу и таким образом ограничивают распространение бактерий в тканях;
- диуретический эффект препятствует адгезии микроорганизмов.



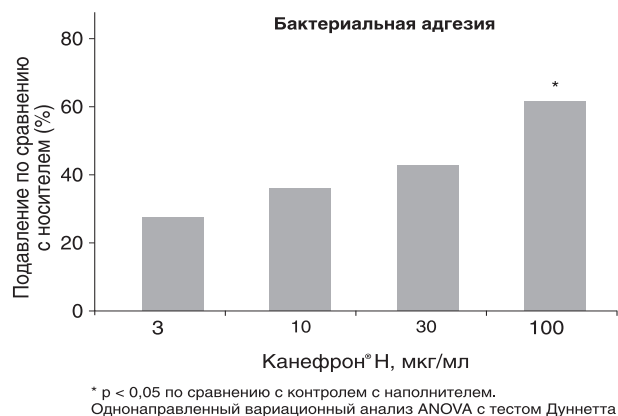
In vitro Канефрон® Н в зависимости от концентрации степени подавлял активность 5-липоксигеназы (5-ЛО) до 100% при концентрации 100 мкг/мл (IC50 ≈ 8 мкг/мл), а выброс IL-1β – до 96% при концентрации 400 мкг/мл (IC50 ≈ 200 мкг/мл)

Рис. 1. Ослабление воспалительной реакции под действием препарата Канефрон® Н

Антиадгезивное действие препарата Канефрон® Н на сегодня доказано в исследованиях *in vitro* и *in vivo* (Кюнсте Г., Бреннес К. и др). Установлено, что Канефрон® Н также усиливает выведение солей мочевой кислоты. Эта сторона действия лишь отчасти связана с мочегонным эффектом и довольно специфична. Усиление выделения мочевой кислоты препятствует выпадению в мочевыводящих путях кристаллов, росту имеющихся камней и формированию новых. Также было отмечено, что данный препарат нормализует кислотность мочи, если она резко кислая, и поддерживает значение pH в пределах 6,2–6,8, что также предотвращает образование уратных камней. Кроме того, при его применении ускоряется отхождение мелких конкрементов.

Фармакологически доказанное действие Канефрона Н (за счет флавоноидов) на тубулярный аппарат почки снижает проницаемость капилляров почек, оказывая тем самым нефропротекторное (антипротеинурическое) действие (Иванов Д.Д., 2005; Семидоцкая Ж.Д., 2012).

В Украине, как и во многих других странах, на фоне возросшего интереса к фитотерапии появилось множество препаратов на основе одних и тех же ботанических видов лекарственных растений (симиляры). Во же время не все они обладают одинаково высокой эффективностью. Было обнаружено, что по составу биологически активных соединений розмариновой кислоты различия в фитопрепаратах иногда составляет не проценты, а разы. Таким образом, это препараты с совершенно разной терапевтической активностью. Значит, чтобы получить одинаковый терапевтический эффект, их дозировка и схема применения должны отличаться. Но на практике такой



* $p < 0,05$ по сравнению с контролем с наполнителем. Однонаправленный вариационный анализ ANOVA с тестом Дуннетта
In vitro адгезия *E. coli* к клеткам мочевого пузыря подавлялась препаратом в зависимости от концентрации степени до 61% (при концентрации 100 мкг/мл).

Рис. 2. Подавление адгезии уропатогенов к эпителию мочевого пузыря под действием препарата Канефрон® Н

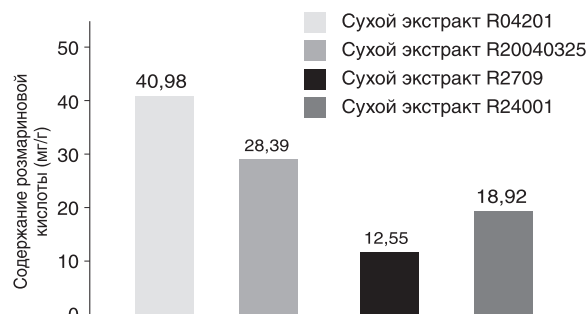


Рис. 3. Пример непостоянства химически активных веществ, а именно розмариновой кислоты в разных экстрактах розмарина

принцип никогда не применяют. Более того, вследствие использования сырья или посадочного материала из разных стран под одним и тем же названием производят разные по лечебному воздействию партии одного и того же препарата.

Согласно результатам научных исследований большое разнообразие сортов и условий произрастания приводит к неомогности лекарственных растений.

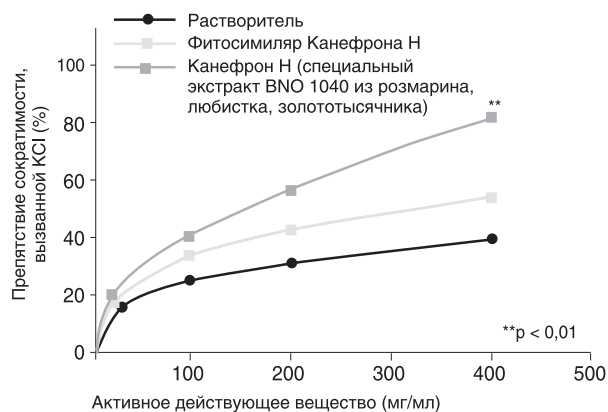


Рис. 4. Превышение спазмолитического действия Канефрона Н на сократимость мочевого пузыря в сравнении с симиляром (собственные данные компании «Бионорика»)

В исследованиях научного отдела компании «Бионорика СЕ» определяли сравнительную эффективность спазмолитического и противовоспалительного действия Канефрона Н и фитосимиляра (препарата, содержащего такие же биологические виды экстрактов) (рис. 4, 5). Так, по результатам исследования ученые пришли к выводу, что бблшая эффективность спазмолитического действия и снижение степени активации воспалительных процессов достигается в 2 раза меньшей концентрацией Канефрона Н относительно препарата сравнения на основе тех же ботанических видов лекарственных растений.

Таким образом, практическая реализация технологии фитониринга и принципа «от качества растительного сырья – к качеству фитопрепарата» обуславливает высокую доказанную эффективность и оптимальный лечебный эффект Канефрона Н. В этой связи аргументы относительно более низкой эффективности фитопрепаратов, обусловленной отсутствием стандартизованных подходов к стабильности состава по сравнению с химически синтезированными лекарствами, теряют свою значимость в отношении лекарственных средств, произведенных компанией «Бионорика СЕ». В конечном счете доказанная эффективность фитонирингового препарата сопоставима с эталонным синтетическим лекарственным средством при лучшем профиле безопасности. Именно это выгодно отличает компанию «Бионорика СЕ» от других производителей фитопрепаратов. Полученный эффект при применении качественного препарата на растительной основе закономерно обуславливает удовлетворенность пациента назначенным лечением, а также формирует у него приверженность к данному методу терапии. Это подтверждается тем, что практикующие врачи, фармацевты и пациенты все чаще отдают предпочтение натуральным фармацевтическим продуктам производства компании «Бионорика СЕ».

Фитопрепараты следует изучать и включать в стандарты лечения как обязательный компонент комплексной, реабилитационной и профилактической терапии, применять как при острых, так и при хронических заболеваниях в качестве монотерапии или дополнения к основному лечению. Основными принципами использования фитопрепаратов являются: системность, функциональность, этапность и принцип подбора оптимальных доз (Гарник Т.П., 2004).

Опубликовано:
 Медицинские аспекты здоровья мужчины № 1 (7) 2013
 По материалам компании «Бионорика СЕ»
 Подготовила Мария Арэфьева

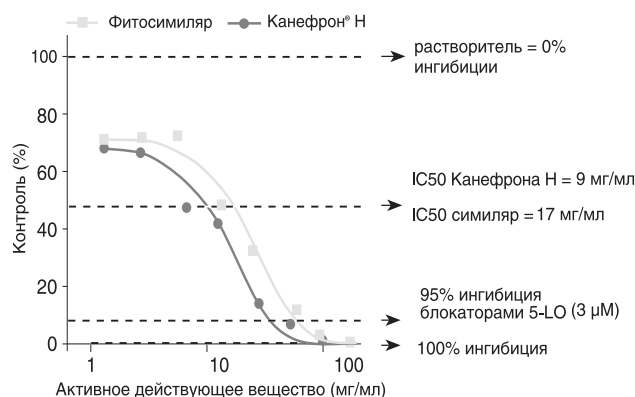


Рис. 5. 50-процентная ингибция активности 5-ЛО достигается в 2 раза меньшей концентрацией Канефрона Н (собственные данные компании «Бионорика»)