

Оцінка ефективності фітопрепарату Канефрон® Н у комплексному лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу з використанням дистанційної ударно-хвильової літотрипсії

В. Ф. Вітковський

Львівська обласна лікарня

«EUREKA: Health Sciences» Number 6 (2018)

Мета дослідження: вивчення дії препарату рослинного походження Канефрон® Н, зокрема його здатності потенціювати ефективність дистанційної ударно-хвильової літотрипсії (ДУХЛ) при лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ) та попереджати рецидив каменеутворення.

Питання дослідження: перевірити гіпотезу, що лікування Канефроном Н може потенціювати ефект літотрипсії і ризик повторного утворення каменів.

Матеріали та методи. Пацієнтами були хворі на оксалатно-кальцієвий уролітіаз з розміром каменя від 0,8 см до 1,3 см у нирках та від 0,5 см до 0,9 см у сечоводах у віці 18–65 років, що піддавалися процедурі ДУХЛ. Методом випадкового розподілу хворі були розподілені на дві групи по 30 осіб. Основна група отримувала загальні рекомендації щодо ведення хворого з СКХ після ДУХЛ і рослинний препарат Канефрон® Н протягом 6 міс. Група контролю – тільки загальні рекомендації. Крім того, в обох групах за показаннями призначали анальгетики і спазмолітики у випадку наявності болю під час звільнення від фрагментів. Оцінювали такі показники: термін звільнення від фрагментів після дезінтеграції каменя методом ДУХЛ; відсоток повного звільнення від фрагментів; наявність болювого синдрому та лейкоцитурії у післяопераційний період; частка випадків рецидиву каменеутворення протягом року після процедури.

Результати. В основній групі відзначалось більш повне і швидке відходження фрагментів. Так, до 14-ї доби в основній групі відбувалося звільнення від уламків каменів у 96,6% пацієнтів проти 76,6% у контрольній. В основній групі також фіксували менше випадків болювого синдрому під час відходження фрагментів каменів (23% в основній групі і 43% у контрольній) і більш рідкісні випадки лейкоцитурії протягом 14 діб (10% проти 23% відповідно). Повторного утворення каменів протягом року не відзначали у жодного хворого основної групи, у групі контролю – у 23%. Проте через невелику кількість пацієнтів у групах можна говорити лише про тенденцію, а не про статистично значущу закономірність.

Заключення. Канефрон® Н є ефективним і безпечним лікарським засобом для лікування хворих із сечокам'яною хворобою, які перенесли дистанційну ударно-хвильову літотрипсію. Його використання сприяє більш швидкому і безпечному відходженню уламків зруйнованих конкрементів та зменшенню ризику рецидиву повторного каменеутворення.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, ударно-хвильова літотрипсія, Канефрон® Н, елімінація фрагментів, рецидивування, ультразвукове обстеження.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – це хвороба обміну речовин, викликана різноманітними ендогенними і/або екзогенними факторами, нерідко має спадковий характер

та характеризується утворенням каменів у сечовивідній системі [1]. Незважаючи на значні успіхи в області ранньої діагностики і лікування хворих на СКХ [2, 3], кількість пацієнтів у стаціонарах з року в рік тільки зростає [4], що пов'язано з відсутністю послідовності між стаціонарною та амбулаторною урологічними службами. Крім того, розроблення методів метафілактики рецидивів каменеутворення значно відстає від впровадження нових методів видалення конкрементів із сечових шляхів. Така тенденція є найменш ефективною з економічної точки зору, тому що механічне видалення конкрементів не вирішує проблеми порушення обмінних процесів, що призводять до утворення каменів. Частота рецидивів уролітіазу після видалення конкрементів становить 30%. Тому економічні аспекти відіграють важливу роль і на даний момент обговорюються [1, 3].

Дистанційна ударно-хвильова літотрипсія (ДУХЛ) – один із основних методів лікування СКХ в Україні, який забезпечує звільнення сечових шляхів від конкрементів у більшості хворих. Водночас процес звільнення сечових шляхів від зруйнованих конкрементів потребує часу, а також є ризик їх неповного відходження [5, 6]. Крім того, навіть у випадку повного і без ускладнень відходження сечових конкрементів, існує суттєво підвищений ризик рецидиву каменеутворення протягом наступних років [7, 8]. Тобто метод звільнення сечових шляхів від каменів не впливає на метаболічні порушення, які проявляються утворенням конкрементів. Отже, існує потреба супровідної терапії, що здатна підвищити ефективність елімінації конкрементів після використання ДУХЛ – з одного боку, та з другого, в умовах тривалої терапії знизити ймовірність рецидиву.

Рослинний препарат Канефрон® Н володіє комплексом ефектів, які можуть впливати як на ефективність відходження уламків сечових конкрементів після літотрипсії [5, 9], так і на неспецифічні фактори каменеутворення:

- зниження сатурації сечі каменеутворюючими субстанціями;
- підвищення концентрації в сечі іонів магнію, що є природним інгібітором кристалізації [10];
- вплив на непрямі фактори утворення конкрементів (запалення, порушення уродинаміки та ін.).

На сьогодні існує значний досвід застосування Канефрону Н як для лікування, так і з метою метафілактики сечокам'яної хвороби [11, 12]. Проте кількість досліджень, де б оцінювалась здатність Канефрону Н як потенціювати ефект ДУХЛ, так і попереджувати ризик рецидивування СКХ, обмежена.

Мета дослідження: вивчення здатності препарату Канефрон® Н потенціювати ефективність дистанційної ударно-хвильової літотрипсії у лікуванні хворих на СКХ та попереджувати рецидив каменеутворення у перший рік після повної елімінації фрагментів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження.

Наша робота є відкритим моноцентровим, проспективним, порівняльним (у паралельних групах), інтервентивним рандомізованим дослідженням. Для досягнення мети ми підібрали дві групи по 30 хворих на СКХ (віком від 18 до 65 років) з встановленим оксалатно-кальцієвим уролітіазом, наявними поодинокими каменями, локалізованими у нирках та сечоводах, порівняно однаковими за розмірами. У дослідженні порівнювали лікування з використанням лікарського препарату Канефрон® Н (основна група) у комплексі з традиційними призначеннями при лікуванні хворих на СКХ методом ДУХЛ порівняно з хворими (контрольна група), які отримували тільки традиційні призначення при лікуванні СКХ методом ДУХЛ (табл. 1).

У всіх хворих, згідно із стандартом надання допомоги, проведено повне урологічне обстеження до проведення лікування:

- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі з мікроскопією, РН-метрія сечі (до, у процесі та після лікування);
- біохімічний аналіз крові;
- оглядова урографія (+ після лікування);
- ультрасонографія нирок сечоводів, сечового міхура (до, у процесі та після лікування).

Досліджувана популяція

Хворі (чоловіки і жінки) віком від 18 до 65 років (середній вік – 41,5 року) із встановленим діагнозом СКХ (оксалатно-кальцієвий уролітіаз) після ДУХЛ. Усього було 60 пацієнтів (основна група – 30 хворих, контрольна група – 30 хворих) з порівняно однаковим розмірами та локалізацією каменів, збереженою функцією нирки. Розподіл між групами здійснювався випадковим методом пронумерованих конвертів.

Критерії включення:

- встановлений діагноз оксалатно-кальцієвого уролітіазу з наявним поодиноким каменем у нирках розміром від 0,8 см до 1,3 см та сечоводі розміром від 0,5 см до 0,9 см;
- вік хворих від 18 до 65 років;
- згода на участь у дослідженні.

Хімічний склад конкременту до лікування прогнозували за даними мікроскопії сечі, РН-сечі, даних оглядового рентгенологічного обстеження (РТГ), а після елімінації фрагментів – за даними рентгенструктурного аналізу.

Критерії виключення:

- загальноприйняті протипоказання до лікування методом ДУХЛ;
- довготривала обструкція сечових шляхів каменем та виражене порушення видільної функції нирок;
- цукровий діабет;
- імунodefіцитні стани;
- тяжка супутня соматична патологія, здатна істотно впливати на перебіг лікування СКХ методом ДУХЛ;
- розмір конкременту понад 1,3 см;
- інший за хімічним складом тип уролітіазу (фосфати, урати, струвіти).

Методологія дослідження

Під час періоду дослідження хворі мали 6 візитів:

Візит 1 (день 1-й – процедура ДУХЛ);

Візит 2 (день 7) – оцінювання результатів відходження дезінтегрованих конкрементів, відсутність ускладнень та показань для повторної процедури;

Візит 3 (день 14) – оцінювання результатів лікування (відсоток повного звільнення сечовивідних шляхів від фрагментів дезінтегрованого каменя, відсутність ускладнень);

Візит 4 (день 30) – оцінювання результатів лікування (відсоток повного звільнення сечовивідних шляхів від фрагментів);

Візит 5 (день 45) – остаточне оцінювання результатів лікування (відсоток повного звільнення сечовивідних шляхів від фрагментів);

Візит 6 (через рік) – оцінювання можливого рецидиву повторного каменеутворення.

З 1-го по 6-й візити лікар оцінював:

- скарги, локалізацію болю, інтенсивність, дискомфорт, порушення сечовипускання тощо;
- дані клінічного та об'єктивного огляду;
- результати загального аналізу крові;
- результати загального клінічного аналізу сечі: Рн сечі, рівень лейкоцитурії;
- дані ультразвукового обстеження (УЗД) нирок, сечоводів, сечового міхура;
- дані оглядової РТГ (за потреби).

Критерії ефективності

Основними критеріями ефективності були: повне звільнення сечовивідних шляхів від конкрементів та їх фрагмен-

Таблиця 1

Групи лікування у рамках дослідження протягом 6 міс

Група	Лікарські заходи	Доза	Тривалість
Основна, n=30	- ДУХЛ	1 сеанс ДУХЛ	Одноразово
	- Дієта		Тривало
	- Адекватне споживання рідини		Тривало
	- Канефрон® Н	2 таб /50 крапель 3 рази на день	6 міс
	- Спазмолітики	Згідно з інструкцією	У період елімінації фрагментів
	ЛФК	Щодня	Щодня
Контрольна, n=30	- Знеболювальні, спазмолітики – додатково у разі болювого синдрому	Згідно з інструкцією	Ситуативно, одноразово
	- ДУХЛ	1 сеанс ДУХЛ	Одноразово
	- Дієта		Тривало
	- Адекватне споживання рідини		Тривало
	- Спазмолітики	Згідно з інструкцією	У період елімінації фрагментів
	ЛФК	Щодня	Щодня
	- Знеболювальні, спазмолітики – додатково у разі болювого синдрому	Згідно з інструкцією	Ситуативно, одноразово

Частка ускладнень після ДУХЛ у групах під час відходження фрагментів каменя, п (%)

Симптом	Основна група	Контрольна група	Статистична значущість
Біль у поперековій ділянці при відходженні уламків, дискомфорт внизу живота	7 (23%)	13 (43,3%)	$p \leq 0,05$
Ниркова колька	2 (6,6%)	3 (10%)	$p \geq 0,05$
Лейкоцитурія протягом 7–14 діб	3 (10%)	7 (23%)	$p \leq 0,05$

тив; необхідність у проведенні повторної процедури ДУХЛ; відсутність ускладнень та рецидивів захворювання протягом року.

Критерії безпеки

Відсутність побічних або небажаних явищ під час вживання досліджуваного препарату.

Аналіз даних

Данні було представлено за допомогою описативних методів. Різницю між двома групами оцінювали за допомогою двох зразків, використовуючи двосторонній 95% довірчий інтервал (95% ДІ) з коефіцієнтом довіри $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнтів основної групи становив $41 \pm 4,6$ року, групи контролю – $42 \pm 5,0$ року. Тобто за віковими ознаками групи не відрізнялись один від одного. В основній групі у 33,3% хворих локалізація конкрементів була у нирковій мисці, у 16,7% – у нирковій чашечці, у 33,3% – у проксимальному відділі сечоводу, у 16,7% – у дистальному відділі сечоводу. Середній розмір каменів при локалізації у нирках становив $1,0 \pm 0,2$ см; у сечоводі – $0,7 \pm 0,1$ см. У контрольній групі камені миски виявилися у 30% хворих; камені чашечки – у 20%. Конкременти проксимального відділу сечоводу фіксували у 36,7%, дистального відділу – у 13,3% хворих. Середній розмір конкрементів у нирках становив $1,0 \pm 0,3$ см, у сечоводах – $0,7 \pm 0,2$ см.

До початку лікування в основній групі біль у поперековій ділянці (зона локалізації конкременту) відзначали 83,3% хворих, 80% – групи контролю. Лейкоцитурію також фіксували у 40% і 33% хворих відповідно; рН сечі у пацієнтів основної групи становив $5,9 \pm 0,5$, у контрольній – $6,0 \pm 0,5$.

Усім хворим основної та контрольної груп успішно проведено 34 та 35 сеансів ДУХЛ відповідно; середня кількість, необхідна для фрагментації каменя, становила 2450 ± 350 ударів (в основній групі) та 2450 ± 400 (у контрольній групі). Успішною дезінтеграцією каменя після сеансу ДУХЛ вважа-

ли наявні фрагменти до 4 мм, які оцінювали за даними контрольної УЗД та оглядової РТГ за потреби.

Відходження зруйнованих уламків

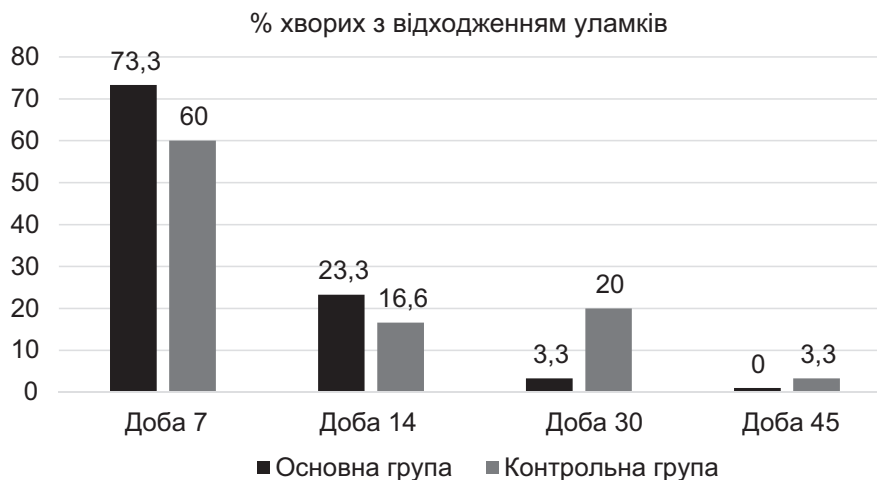
Протягом наступних днів спостереження відзначали значну різницю у динаміці відходження зруйнованих уламків сечових конкрементів. Цей показник відображений на мал. 1.

Незважаючи на те що в нашому дослідженні повне звільнення від фрагментів зруйнованих каменів фіксували у всіх хворих обох груп, ми можемо зробити висновок, що в основній групі цей процес відбувався значно швидше. Так, в основній групі повне звільнення сечових шляхів від фрагментів через 14 діб становило 96,7%. Тільки в одного хворого (3,3%) для відходження зруйнованих уламків знадобилось більш тривалий термін (до 30 діб). У групі контролю через 14 діб повне звільнення від уламків спостерігали лише у 76,6% хворих, що майже на 20% менше, ніж в основній групі.

Для того щоб домогтися повного звільнення від конкрементів, деякі пацієнти потребували проведення повторних сеансів ДУХЛ щодо фрагментів великого розміру, які визначали за даними УЗД та РТГ. Так, середнє число сеансів дистанційної літотрипсії на один камінь становило в основній/контрольній групах 1,13 та 1,17 сеансів відповідно. Але ця різниця не мала статистичної значущості та мала характер тенденції.

Ускладнення після ДУХЛ

Після проведення процедури ДУХЛ протягом періоду відходження уламків сечових конкрементів частина хворих скаржилися на біль у поперековій ділянці, який в окремих випадках мав характер ниркової кольки. Слід зазначити, що частка подібних ускладнень була достовірно нижче в основній групі порівняно з контролем щодо симптому «біль і дискомфорт», та лейкоцитурія. По відношенню до ниркової кольки також була різниця, але вона не мала статистичної значущості, а мала характер тенденції (табл. 2).



Мал. 1. Динаміка відходження зруйнованих уламків сечових каменів у групах, %

Частота рецидивів каменеутворення протягом року після ДУХЛ

Протягом року спостереження за хворими повторне каменеутворення після звільнення сечових шляхів від конкрементів було зафіксовано у 2 хворих контрольної групи і жодного випадку в основній групі. Проте через невелику кількість пацієнтів у групах можна говорити лише про тенденцію, а не про статистичну закономірність.

ДИСКУСІЯ

Сечокам'яна хвороба – це поширене і економічно важливе захворювання, яке характеризується утворенням конкрементів (різних за хімічним складом) у різних частинах сечовивідної системи. Незважаючи на неухильне зростання поширеності даного захворювання, основний акцент у сучасній медицині ставиться на вдосконалення методик видалення конкрементів і, в меншій мірі, на консервативне лікування [13, 14]. Водночас об'єднання даних двох підходів здатне не тільки підвищити ефективність методик видалення конкрементів, а й попередити рецидиви повторного каменеутворення [15, 16].

Препарат Канефрон® Н добре підходить на роль одного з основних рослинних компонентів у комплексному консервативному лікуванні СКХ. Цей лікарській засіб містить фіксовану комбінацію рослинних компонентів, стандартизованих за складом ключових біологічно активних речовин лікарських рослин: трави золототисячника, кореня любистку лікарського та листя розмарину. Такий комбінований склад забезпечує комплексний вплив на нирки та сечовивідні шляхи, який виражається у помірній діуретичній [11, 17] і спазмолітичній дії [18]. Тобто досліджуваний препарат покращує уродинаміку і сприяє скорішому відходженню конкрементів [19, 20].

У даному дослідженні також відзначено більш швидке звільнення сечових шляхів від уламків конкрементів. У кінці другого тижня після ДУХЛ відсоток хворих з повним відходженням в основній групі був на 20,8% вище, ніж у групі контролю. Також завдяки цим властивостям в основній групі на 46,5% було менше випадків болю у поперековій ділянці

або дискомфорту в животі під час звільнення від фрагментів дезінтегрованих каменів.

Велике значення має протизапальна дія рослинних компонентів у складі Канефрону Н [11], яка сприяє більш швидкій регресії наслідків травмування слизової оболонки сечових шляхів ті ліквідації лейкоцитурії. Про це свідчать дані нашого дослідження, коли ми відзначали, що в основній групі частота лейкоцитурії була на 56,5% менше, ніж в групі контролю. Крім того, для цілей терапії має значення здатність Канефрону Н пригнічувати фактори патогенезу збудників захворювань сечовивідної системи, що сприяє попередженню виникнення інфекційно-запального процесу в сечових шляхах під час відходження фрагментів сечових конкрементів. З точки зору профілактики рецидивів каменеутворення велику цінність має здатність Канефрону Н впливати на ключові неспецифічні фактори каменеутворення: зменшувати перенасиченість сечі каменеутворюючими субстанціями, збільшувати концентрацію іонів магнію в сечі (природний інгібітор кристалізації), впливати на інфекційно-запальні фактори формування сечових конкрементів.

Отже, застосування Канефрону Н у складі комплексної терапії після ДУХЛ прискорює звільнення від фрагментів дезінтегрованих конкрементів із сечових шляхів незалежно від рівня їхньої вихідної локалізації та зменшує кількість таких ускладнень, як біль та дискомфорт внизу живота, напади ниркової кольки.

ВИСНОВКИ

1. Канефрон® Н є ефективним і безпечним препаратом для лікування пацієнтів із сечокам'яною хворобою, у тому числі тих, які отримували екстракорпоральну ударно-хвилову літотрипсію.
2. Лікування Канефроном Н сприяє більш швидкому та безпечному відходженню зруйнованих фрагментів і зменшує ризик ускладнень.
3. Лікування Канефроном Н протягом 6 міс сприяє запобіганню рецидиву каменю.

Декларації**Обмеження**

Обмеженням цього дослідження є відсутність засліплення та обмежена кількість хворих. Остання обставина не дозволяє отримати статистично достовірну різницю між групами щодо деяких досліджуваних параметрів, а саме: частота нападів ниркової кольки під час відходження уламків сечових конкрементів, частота повторного каменеутворення протягом року після ДУХЛ.

Етичне твердження і згода на участь

Дослідження було проведено відповідно до Декларації Гельсінкі [11] та Гармонізованого тристороннього Положення про добру клінічну практику ICH (CPMP / ICH / 135/95) [12]. До зарахування першого пацієнта протокол дослідження було затверджено місцевою комісією з питань етики. Письмова інформована згода була отримана від усіх пацієнтів до будь-яких заходів, пов'язаних із дослідженням.

Конфлікт інтересів

Немає. Дослідження було проведено з ініціативи дослідника. Компанією Біонорика, СЄ було надано необхідну інформаційну підтримку у вигляді наукового досяг по препарату Канефрон Н, наукових даних з проблематики.

Сведения об авторе

Витковский Владимир Франкович – Львовская областная больница, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 588-00-25. E-mail: V.vitkovskyy@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Keoghane S., Walmsley B., Hodgson D. (2009). The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU International*, 105 (12), 1627–1629. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2010.09389.x>
2. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Газимиев М.А. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике. М: «Р. Валент». 2010.
3. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., (2016) Современные аспекты лекарственной терапии пациентов с мочекаменной болезнью. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология, 5 (41) 10-16.
4. Черепанова Е., Дзеранов Н. (2014) Метафилактика уролитиаза у амбулаторных пациентов. *Здоровье мужчины*, 4 (55), 96-100.
5. Давидов М.И., Игошев А.М. (2015). Влияние растительного препарата Канефрон Н на результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии. *Здоровье мужчины*, 4 (55), 96-100.
6. Ceban E. Efficacy of a fixed combination of Centaurii herba, Levistici radix and Rosmarini folium in urinary lithiasis. *Zeitschrift für Phytotherapie* 33(01):19-23 · February 2012.
7. Tiselius H-G., Alken P., Buck C., Gallucci M., Knoll T., Sarica K., Türk Chr.

- (2009). EAU Guedlines on urolithiasis. European Association of Urology, 116.
8. Kok D.J. (2015). The preventive treatment of recurrent stone-formation: how can we improve compliance in the treatment of patients with recurrent stone disease? *Urolithiasis*, 44 (1), 83–90. doi: <http://doi.org/10.1007/s00240-015-0842-9>
9. Аляев, Руденко (2012). Растительный препарат Канефрон Н в лечении пациентов с уролитиазом. *Урология*, 6, 22-25.
10. Gaibulaev A. Kariev S. Effect of long-term Canephron N treatment on urinary risk factors associated with idiopathic calcium urolithiasis. *Springer Medizin* 2012.
11. Naber K. (2013). Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Research and Reports in Urology*, 5, 39–46. doi: <http://doi.org/10.2147/rru.s39288>.
12. Григорян В., Амосов А. (2011). Применение Канефрона Н при уролитиазе. *РМЖ*, 16, 1033.
13. Alelign T., Petros B. (2018). Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Advances in Urology*, 2018, 1–12. doi: <http://doi.org/10.1155/2018/3068365>
14. Strohmaier W.L. (2000). Volkswirtschaftliche Aspekte des Harnsteinleidens und der Harnsteinmetaphylaxe. *Der Urologe A*, 39 (2), 166–170. doi: <http://doi.org/10.1007/s001200050026>
15. Yeni, E et. al. (2003) 2 EUJLS Meeting (The 10-th European Symposium on Urolithiasis). Istanbul, 348.
16. Trinchieri A. (2006). Epidemiological trends in urolithiasis: impact on our health care systems. *Urological Research*, 34 (2), 151–156. doi: <http://doi.org/10.1007/s00240-005-0029-x>
17. Kumarasamy Y., Nahar L., Sarker S. (2003). Bioactivity of gentiopicroside from the aerial parts of *Centaurium erythraea*. *Fitoterapia*, 74 (1-2), 151–154. doi: [http://doi.org/10.1016/s0367-326x\(02\)00319-2](http://doi.org/10.1016/s0367-326x(02)00319-2)
18. Ухаль М., Габчак Р., (2010). Применение препарат Канефрон Н в комплексе с бальнеотерапией у пациентов с уролитиазом. *Здоровье Мужчины*, 4, 117-121.
19. Ухаль М., Маломуж О., (2013). Современные возможности фитотерапии в послеоперационной реабилитации пациентов с уролитиазом, осложненным хроническим пиелонефритом. *Урология, Нефрология, Андрология*. Харьков, 196-200.
20. Gracza L., Koch H., Löffler E. (1985). Über biochemisch-pharmakologische Untersuchungen pflanzlicher Arzneistoffe, 1. Mitt. Isolierung von Rosmarinsäure aus *Symphytum officinale* und ihre anti-inflammatorische Wirksamkeit in einem In-vitro-Modell. *Archiv Der Pharmazie*, 318 (12), 1090–1095. doi: <http://doi.org/10.1002/ardp.19853181207>