Ефективність рослинного препарату на основі любистку, розмарину та золототисячнику у пацієнтів після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипси
В.Ф. Вітковський
Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького

Clinical Phytoscience (2021) 7:10 (Переклад з англійської)
https://doi.org/10.1186/s40816-021-00247-7

Мета дослідження: дослідити вплив рослинного препарату, що містить стандартизований екстракт BNO 1040* (на основі кореня любистку, листя розмарину та трави золототисячнику), на результати екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипси (ЕУХЛ) у пацієнтів із сечокам’яною хворобою (СКХ).

Методологія. 150 пацієнтів із СКХ (віком 18–65 років), яким проводили процедуру ЕУХЛ, розподілили на дві рівні групи. Група лікування (n=75) отримувала стандартне лікування та рослинний препарат (12 міс). Контрольна група (n=75) отримувала лише стандартне лікування. Оцінювали такі параметри: час та ступінь виведення фрагментів; присутність болю та лейкоцитуриї; рецидив утворення каменів.

Результати. Виведення фрагментів реєструвалося до 14 днів у 94,7% пацієнтів у групі лікування проти 76% пацієнтів у контрольній групі. Про широку кольку повідомляли 6,7% пацієнтів у групі лікування проти 10,7% пацієнтів у контрольній групі; випадки лейкоцитуриї реєструвалися упродовж 14 днів відповідно у 16,7% проти 22,7%. Упродовж року рецидив сечокам’яної хвороби діагностували в 6,7% пацієнтів у групі лікування та у 16% пацієнтів у контрольній групі.

Висновки. Використання екстракту BNO 1040 у комбінації з процедурою ЕУХЛ сприяє швидшому та безпечному виведенню фрагментів каменів та зменшує вірогідність рецидиву утворення каменів.

Ключові слова: сечокам’яна хвороба, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, фітотерапія, екстракт BNO 1040, виведення фрагментів, рецидив, ультразвук.

Efficacy of an herbal preparation based on lovage, rosemary, and centaury on patients after extracorporeal shockwave lithotripsy
Vitkovsky Volodymyr F.

Study objective: to study the effect of a herbal preparation containing a standardised BNO 1040 extract* (based on lovage root, rosemary leaves and aerial parts of centaury) on the extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) results in patients with urolithiasis (UL).

Methodology. 150 patients with UL (aged 18–65 years) treated with ESWL method were divided into 2 equal groups. The main group (n = 75) received standard recommendations and herbal preparation (12 months). The control group (n = 75) received standard recommendations only. The following was evaluated: time and degree of elimination of fragments; the presence of pain and leukocyturia; recurrent stone formation.

Results. The elimination of fragments was observed up to 14 days in 94.7% of patients in the main group versus 76% of patients in the control group. Pain colic was observed in 6.7% of patients in the main group versus 10.7% of patients in the control group; cases of leukocyturia were observed within 14 days in 10.7% versus 22.7%, respectively. During the year, a recurrent lithiasis was diagnosed in 6.7% of patients in the main group and in 16% of patients in the control group.

Conclusion. The use of BNO 1040 extract in combination with ESWL: contributes to more rapid and safe elimination of fragments of the calculi and reduces the risk of recurrent stone formation.

Keywords: Urolithiasis, Extracorporeal shockwave lithotripsy, Herbal therapy, BNO 1040 extract, Elimination of fragments, Recurrence, Ultrasound
Відомо, що сечокам’яна хвороба (СКХ) є рецидивуючою патологією і через деякий час у 30% пацієнтів камені знову з'являються у сечовідних шляхах після їхнього виведення [1, 2]. Принцип полягає в існуванні метаболічних розладів [3–5], які можуть виявлятися у сечовивідних шляхах після їхнього виведення, але така еволюція не стимулює розвиток нових фрагментів каменів [6]. Частка каменів у багатьох класифікаціях включена в групу відділень каменів, що впливає на утворення каменів багатих на алюміній [7]. Друга причина полягає в відсутності метаболічних розладів, що містяться в організмі пацієнтів із СКХ, і які можуть утримувати камені в сечовивідних шляхах [8]. Попри досягнення значного прогресу у пацієнтів із СКХ, у спадковості та інших ендогенних та екзогенних чинниках [9]. Причинна еволюція вагових значень у пацієнтів із СКХ, у спадковості та інших ендогенних та екзогенних чинниках [10]. Попри досягнення значного прогресу у сфері ранньої діагностики та лікування СКХ кількість пацієнтів зі сечокам’яною хворобою (СКХ) приблизно залишається не змінюється. Економічні аспекти неповного лікування, але така еволюція не стимулює розвиток метаболічних розладів [3, 6]. У пацієнтів, сечовивідні шляхи яких повністю відновлені від фрагментів каменю без ускладнень, залишаються умовно для повторного утворення каменів у майбутньому. Відомо, що екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія (ЕУХЛ) чи інші сучасні малоінвазивні методи активного видалення каменів із сечовивідних шляхів не можуть вплинути на умови для повторного утворення каменів у майбутньому. Найдання допомоги пацієнтам із СКХ високої кваліфікації є сучасними чи екстракорпоральними ударно-хвильовими літотрипсіями, та запобігає повторному утворенню каменів у них пацієнтів протягом року після повного виведення фрагментів. 

Одним із сучасних та ефективних методів лікування пацієнтів із СКХ є дистанційна чи екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія (ЕУХЛ). Проте звільнення від фрагментів у сечовивідних шляхах цієї групи пацієнтів потребує часу й не гарантує повністю [5, 6]. У пацієнтів, сечовивідні шляхи яких повністю відновлені від фрагментів каменю без ускладнень, залишаються умовно для повторного утворення каменів у майбутньому. Відомо, що екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія (ЕУХЛ) чи інші сучасні малоінвазивні методи активного видалення каменів із сечовивідних шляхів не можуть вплинути на метаболічні розлади в організмі пацієнтів із СКХ. Причина полягає в існуванні метаболічних розладів в організмі пацієнтів із СКХ та попередніх умов впливу на сечовивідні шляхи після процедури ЕУХЛ і водночас знизити ризик повторного утворення каменів із сечовивідних шляхів після повторного утворення каменів у різні періоди часу після повного виведення фрагментів. Фітопрепарати можна призначати для неперервної профілактики рецидиву утворення каменів [3, 9], так і на неспецифічні чинники утворення каменів: зменшення насичення сечі речовинами, що впливає на утворення каменів, збільшення концентрації іонів льонового флавоновиду [radix Levistici] та листя розмарину (folia Rosmarini). Канефрон®Н, краплі, і містить траву зонототисячнику, корінь люцерни (radix Levistici) та листя розмарину (folia Rosmarini). Канефрон®Н володіє комплексним впливом, що полягає в провадженні фрагментів сечових каменів після літотрипсії [5, 9], так і на неспецифічні чинники утворення каменів: зменшення насичення сечі речовинами, що впливають на утворення каменів, збільшення концентрації іонів льонового флавоновиду [radix Levistici] та листя розмарину (folia Rosmarini). Канефрон®Н володіє комплексним впливом, що полягає в провадженні фрагментів сечових каменів після літотрипсії [5, 9], так і на неспецифічні чинники утворення каменів: зменшення насичення сечі речовинами, що впливають на утворення каменів, збільшення концентрації іонів льонового флавоновиду [radix Levistici] та листя розмарину (folia Rosmarini). Канефрон®Н володіє комплексним впливом, що полягає в провадженні фрагментів сечових каменів після літотрипсії [5, 9], так і на неспецифічні чинники утворення каменів: зменшення насичення сечі речовинами, що впливають на утворення каменів, збільшення концентрації іонів льонового флавоновиду [radix Levistici] та листя розмарину (folia Rosmarini). Канефрон®Н володіє комплексним впливом, що полягає в провадженні фрагментів сечових каменів після літотрипсії [5, 9], так і на неспецифічні чинники утворення каменів: зменшення насичення сечі речовинами, що впливають на утворення каменів, збільшення концентрації іонів льонового флавоновиду [radix Levistici] та листя розмарину (folia Rosmarini). Канефрон®Н володіє комплексним впливом, що полягає в провадженні фрагментів сечових каменів після літотрипсії [5, 9], так і на неспецифічні чинники утворення каменів: зменшення насичення сечі речовинами, що впливають на утворення каменів, збільшення концентрації іонів льонового флавоновиду [radix Levistici] та листя розмарину (folia Rosmarini). Канефрон®Н володіє комплексним впливом, що полягає в провадженні фрагментів сечових каменів після літотрипсії [5, 9], так і на неспецифічні чинники утворення каменів: зменшення насичення сечі речовинами, що впливають на утворення каменів, збільшення концентрації іонів льонового флавоновиду [radix Levistici] та листя розмарину (folia Rosmarini). Канефрон®Н володіє комплексним впливом, що полягає в провадженні фрагментів сечових каменів після літотрипсії [5, 9], так і на неспецифічні чинники утворення каменів: зменшення насичення сечі речовинами, що впливають на утворення каменів, збільшення концентрації іонів льонового флавоновиду [radix Levistici] та листя розмарину (folia Rosmarini).
менями приблизно однакового розміру та локалізації, зі збереженою функцією нирок. Процедуру ЕУХЛ проводили за допомогою літотриптера Compact Sioma від компанії Domier.

У групі лікування та контрольній групі було представлено по 75 пацієнтів (n=75). Розподіл між групами проводили за допомогою рандомно пронумерованих конвертів.

Критерії включення
Основним критерієм включення був підтверджений діагноз оксалатно-кальцієвої сечокам'яної хвороби з існуючим поодиноким каменем розміром 0,8–1,3 см у нирках та 0,5–0,9 см у сечоводі; вік 18–65 років та згода на участь у дослідженні. Хімічний склад каменя визначали за результатами мікроскопії осаду сечі, за значенням pН сечі, оглядовою урографією перед проведенням лікування та за рентгенографічним дифракційним аналізом після виведення фрагментів.

Критерії виключення
• Загально визнані протипоказання до проведення процедури ЕУХЛ.
• Тривала обструкція сечовивідних шляхів каменем та серйозне порушення видільної функції нирок.
• Цукровий діабет.
• Імунодефіцитні стани.
• Тяжка супутня соматична патологія, що могла мати значний вплив на лікування СКХ із використанням процедури ЕУХЛ.
• Розмір каменя більше ніж 1,3 см.
• Інший хімічний склад каменів (фосфати, урати, струвити).

МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ
Під час дослідження пацієнти мали зробити 6 візитів:
Візит 1 (День 1) – процедура ЕУХЛ + рекомендації та призначення фармакотерапії (таблиця 1). Окрім фармакотерапії пацієнтам призначали дієту, направлену на попередження повторного утворення каменів, що полягала у вживанні достатньої кількості рідини (2–3 л на добу), обмеженні вживання оксалатів, щавлевої та оцтової кислоти, гострої, смаженої та жирної їжі. Також надавалися індивідуальні рекомендації стосовно харчування, залежно від характеристик порушень мінерального метаболізму.
Візит 2 (День 7) – оцінювання результатів виведення роздроблених каменів, діагностика ускладнень чи показання до повторного проведення процедури ЕУХЛ, яка рекомендується у разі ускладнень (визначення відсотка пацієнтів з повним виведенням фрагментів розроблених каменів із сечовивідних шляхів).
Візит 3 (День 14) – оцінювання результатів виведення роздроблених каменів, діагностика ускладнень чи показання до повторного проведення процедури ЕУХЛ, яка рекомендується у разі ускладнень (визначення відсотка пацієнтів з повним виведенням фрагментів розроблених каменів із сечовивідних шляхів).
Візит 4 (День 30) – оцінювання можливого рецидиву утворення каменів.
Візит 5 (через 1–6 рік) – оцінювання мовного рецидиву утворення каменів.

Критерії оцінювання безпеки
Відсутність побічних ефектів чи побічних явищ під час зastosування досліджуваного препарату.

Аналіз даних
Для аналізу однорідності груп використовували методи описової статистики. Нормальності верифікації розподілення даних у кожній групі оцінювали для кількісних параметрів за допомогою критерію Шапіро-Уілка. У разі нормального розподілення даних групи порівнювали за допомогою критерію Стьюдента. У разі відхилення від нормального розподілу даних групи розглядали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

Кінцеві точки оцінювання ефективності
Основні кінцеві точки оцінювання ефективності були такими:
• відсутність необхідності проведення повторних сесій ЕУХЛ;
• відсутність ускладнень чи рецидиву протягом одного року.

Таблиця 1

| Параметр       | Група лікування | Статистичні показники |
|---------------|----------------|------------------------|
| n             | 75             | 39,5±5,7               |
| p-значення    | 0,071          | Однорідній             |
| n             | 75             | 41,1±5,5               |

Примітка. * - Висновок зроблено на рівні значущості 0,05.
Результати
Середній вік пацієнтів у групі лікування становив 39,5 року, у контрольній групі – 41,1 року (таблиця 2). Також в обох групах була зареєстрована невелика перевага в кількості чоловіків (таблиця 3). Іншими словами, групи не відрізнялися між собою за віком та статтю.

Середній розмір каменів у нирках становив 1,0±0,3 см, у сечоводах – 0,7±0,2 см. Розподілення пацієнтів залежно від локалізації каменя у сечовивідних шляхах представлено у таблиці 4.

Перед проведенням лікування у 86,7% пацієнтів у групі лікування та у 80% пацієнтів у контрольній групі реєстрували біль різного ступеня інтенсивності та дискомфорт у попереку (ділянка локалізації нирок). Лейкоцитурії зареєстрували відповідно у 40% та 33,3% пацієнтів. Значення рН сечі в групі лікування становило 6,1±0,5; у контрольній групі – 6,2±0,5.

Загальна кількість сеансів ЕУХЛ, кількість ударних хвиль під час сеансу та кількість пацієнтів, яким було показано проведення другої процедури ЕУХЛ, у групі лікування була дещо меншою, ніж у контрольній групі. Ця відмінність не була статистично значущою і мала характер тенденції (таблиця 5). У всіх випадках після проведення процедури ЕУХЛ розміри фрагментів каменів становили менше 4 мм (за результатами контрольного УЗД та оглядової урографії).

Упродовж наступних днів спостереження була зареєстрована значна відмінність у динаміці виведення роздроблених фрагментів.

Ці параметри продемонстровані на рис. 1. Хоча в нашому дослідженні повне виведення фрагментів роздроблених каменів було зареєстроване в усіх пацієнтів обох груп, ми можемо зробити висновок, що цей процес відбувався швидше в групі лікування (таблиця 6). Ця відмінність становить 2,42 дні та є статистично значущою (p=0,011). Отже, повне виведення фрагментів із сечовивідних шляхів в групі лікування впродовж 15 днів досягало 94,7%.

У контрольній групі після 14 днів повне виведення фрагментів було зареєстровано лише у 76% пацієнтів. Це майже на 20% менше, ніж у групі лікування. Ця відмінність є статистично значущою (p=0,042).

Висновок
Ускладнення після процедури ЕУХЛ
Після процедури ЕУХЛ у жодному з випадків не спостерігалися тяжкі ускладнення. Упродовж періоду виведення фрагментів сечових каменів деякі пацієнти повідомляли про біль різної інтенсивності в поперековій ділянці, а у деяких випадках діагностували ниркову кольку (8 балів чи вище за візуально-аналоговою шкалою від 0 до 10). Через це 32 пацієнти у групі лікування та 34 пацієнти у контрольній групі отримували знеболювальні засоби (декскетопрофен) на додачу до спазмолітиків (дротаверину гідрохлорид). Слід зазначити, що частка таких ускладнень була нижчою у групі лікування, порівнюючи з контрольною групою, щодо симптому "біль і дискомфорт" та лейкоцитурії. Що стосується ниркової кольки, також була зареєстрована відмінність, але вона не мала статистичної значущості і була схожа на тенденцію за своїм характером.

Частота рецидиву утворення каменів упродовж одного року після процедури ЕУХЛ
Упродовж однорічного періоду подальшого спостереження за пацієнтами рецидив утворення каменів після виведення каменя із сечовивідних шляхів був зареєстрований у 12 (16%) пацієнтів контрольної групи. У групі лікування цей показник був достовірно нижчим та становив 5 (6,7%) пацієнтів. Проте через невелику кількість досліджуваних випадків імовірність гіпотези наявності статистичної значущості була незначною.

Таблиця 5

| Параметр | Група | n  | Значення | p   |
|----------|-------|----|----------|-----|
| Середня кількість ударних хвиль за сеанс | Група лікування | 75 | 2450±350 | 0,18
|       | Контрольна група | 75 | 2450±450 |    |
| Середня кількість сеансів ЕУХЛ (подвійна ударно-хвильова літотрипсія) | Група лікування | 75 | 1,14±0,11 | 0,11
|       | Контрольна група | 75 | 1,18±0,13 |    |
| Кількість пацієнтів, які потребували другого сеансу ЕУХЛ | Група лікування | 75 | 10 |    |
|       | Контрольна група | 75 | 13 |    |
ворити про значущість відмінностей між групами щодо час-
tоти рецидиву утворення каменів (рис. 2).

**Обговорення**

Сечовим хворобам є поширеною економічно важливою патологією, що характеризується виникненням каменів різно-
gо хімічного складу у сечовивідних шляхах. Попри постійне збільшення поширеності цього захворювання, фокус уваги сучасної медицини направленій на покращення методів ви-
dалення каменів і, меншою мірою, на консервативне лікуван-
ня [13, 14]. Водночас комбінування цих двох підходів може
не лише покращити ефективність методик видалення каме-
нів, але й попередити повторне утворення каменів [15, 16].

Рослинний препарат, що містить екстракт BNO 1040, добре під-
ходить на роль одного з головних рослинних компонентів
комплексного консервативного лікування СКХ.

Цей лікарський засіб містить фіксовану комбінацію рос-
линних компонентів, стандартизованих за складом ключових біологічно активних речовин лікарських рослин: трава золото-
tисячнику, корінь любистку та листя розмарину. Такий комбінований склад забезпечує комплексну дію на ринки та сечови-
відні шляхи, що виражається помірним діуретичним [11, 17] та
спазмолітичним ефектом [18]. Саме завдяки цьому досліджуваній препарата покращує уродинаміку та сприяє пришвидшено-
ellюксному консервативному лікуванню СКХ. Цей лікарський засіб
містить фіксовану комбінацію рослинних компонентів, стандарти-
zованих за складом ключових біологічно активних речовин
лікарських рослин: трава золототисячнику, корінь любистку та
листя розмарину. Такий комбінований склад забезпечує комплексну дію на ринки та сечовивідні шляхи, що виражається помірним діуретичним [11, 17] та спазмолітичним ефектом [18]. Саме завдяки цьому досліджуваній препарата покращує уродинаміку та сприяє пришвидшеному виведенню каменів [19, 20]. У цьому дослідженні ми також спостерігали пришвидшене ви-
ведення фрагментів каменів із сечовивідних шляхів. Наприкінці другого тижня після процедури ЕУХЛ відсоток пацієнтів з лікуванням був на 20,8% нижчим, ніж у контрольній групі.

Також слід зазначити, що у групі лікування від часу виходу фрагментів спостерігалось на 46,5% менше випадків кліні-
чних проявів, включаючи із біль різного ступеня інтенсивності у проекції нирок, у виході ниркових шляхів, що характеризується утворенням каменів різного складу. Попри постійне збільшення поширеності цього захворювання, основна мета лікування — покращити ефективність методик видалення каменів і, меншою мірою, на консервативне лікування каменів після ЕУХЛ, дні

| Показник | Група | Середня відхилення | Медіана | Стандартне відхилення | Мін. | Макс. |
|-----------|-------|---------------------|---------|------------------------|-----|------|
| Час виходу ниркових каменів після ЕУХЛ, дні | Група лікування | 75 | 9,81 | 5 | 7857 | 2 | 45 |
| | Контрольна група | 75 | 12,23 | 6 | 11 861 | 2 | 45 |

Примітка. Р=0,011.

![Рис. 2. Частота симптомів та ускладнень у досліджуваних групах (%)](attachment:image.png)
1040, як компонент комплексної терапії після ЕУХЛ, присвоєно виведення роздроблених фрагментів каменів у сечовині ніжних шляхів незалежно від рівня їхньої локалізації та зменшує кількість таких ускладнень, як-от біль та дискомфорт у низьких відділах живота, а також над кіркової кольки.

Висока переносимість та відсутність побічних реакцій у пацієнтів, які приймали рослинний препарат, що містить екстракт BNO 1040, протягом тривалого часу, підтверджують його безпечне використання.

ВИСНОВКИ
1. Рослинний препарат, що містить екстракт BNO 1040, є ефективним та безпечним для лікування пацієнтів із сечокам'яною хворобою, які проходять процедуру екстракорпоральної ударно-вількової літотрипсії.
2. Використання рослинного препарату, що містить екстракт BNO 1040, присвоєно виведення фрагментів каменю після екстракорпоральної ударно-вількової літотрипсії та зменшує відсоток ускладнень.
3. Вживання рослинного препарату, що містить екстракт BNO 1040, протягом 12 місяців після процедури ЕУХЛ вірогідно може допомогти попередити ранній рецидив утворення каменів, проте цей аспект потребує подальшого дослідження.

Обмеження
Обмеженнями цього дослідження є відсутність засліпленого режиму та обмежена кількість пацієнтів. Остання з обставин не дозволяє отримати статистично значущу відмінність між групами для деяких досліджуваних параметрів, на приклад: частоти нападу ниркової кольки під час виведення фрагментів сечових каменів, частоти повторного утворення каменів протягом одного року після процедури ЕУХЛ.

Слова подяки
Автори хочуть подякувати компанії «Біонорика СЕ» за надання наукових даних щодо досліжуваного препарату, допомогу у перекладі статті на англійську мову.

Схвалення Комісією з питань етики та надання згоди на участь в дослідженні
Дослідження проводилось відповідно до Гельсінської декларації [11] та Узгодженої тристоронньої настанови з належної клінічної практики Міжнародної конференції з гармонізації (CPRM / ISC 135/95) [12]. Перш ніж у дослідження включили першого пацієнта, локальна Комісія з питань етики затвердила протокол дослідження. У всіх пацієнтів отримували письмову інформовану згоду для виконання будь-яких дій, пов'язаних із дослідженням.

Високий Ефективний

Висока переносимість та відсутність побічних реакцій у пацієнтів, які приймали рослинний препарат, що містить екстракт BNO 1040, протягом тривалого часу, підтверджують його безпечне використання.

ВІДОМОСТІ
1. Keoghane, S., Walmsey, B., Hodgson, D. (2009). The natural history of untreated renal tract calculi. BJU international, 105 (12), 1627-1629. Doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2010.09389.x.
2. Aliaev Yu G, Rudenko VI. Modern aspects of diagnostics in urological practice. M: «R.Valent». 2010.
3. Aliaev Yu G., Amosov A. V., Gazimiev M. A. Ultrasonic methods of functional diagnostics in urological practice. M: «R.Valent». 2010.
4. Cheperepanova E, Dzeranov N. Metaprophylaxis of urolithiasis in ambulatory patients. Men’s Health. 2010;4(45):96-100.
5. Davidov MI, Igosheva AM. The effect of herbal preparation Canephron N treatment on urinary risk factors associated with idiopathic calcium urolithiasis. Springer Medizin 2012.
6. Naber, K. (2013). Efficacy and risk factors associated with idiopathic calcium urolithiasis. Springer Medizin 2012.
7. Tiselius H-G, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, Turk C. EAU Guidelines on urolithiasis. Urology, ne- 154. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2018/3068365.
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://dx.doi.org/10.1007/s00240-015-0842-9.
9. Aliaev R. A herbal preparation Canephron N in the treatment of patients with urolithiasis. Zeitschrift fur Phytotherapie. 2012; 33(01):19-23.
10. Tiselius H-G, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, Turk C. EAU Guideli- nes on urolithiasis. European Association of Urology, 2009;116.
11. Tiselius H-G, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, Turk C. EAU Guidelines on urolithiasis. Istanbul, 348.
12. Grigorian V, Amosov A. The use of Canephron N in urolithiasis. Russian Medical Journal. 2011;16:1033.
13. Aklioglu, T., Petros, B. (2018). Kid- ney stone disease: an update on current concepts. Advances in Urology, 2018, 1 -12. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2018/3068365.
14. Studmaier, W. L. (2000). Volk- swirtschaftliche Aspekte des Herstein- leidens und der Hersteinmetaphylaxe. Der Urologe A, 39 (2), 166-170. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s00240-005-0029-x.
15. Yeni, E et. al. (2003) 2 EULIS meet- ing (the 10-th European symposium on Urolithiasis). Istanbul, 348.
16. Trinchieri, A. (2006). Epidemiologi- cal trends in urolithiasis: impact on our health care systems. Urological research, 34 (2), 151 - 154. DOI: http://dx.doi.org/https://doi. org/10.1016/s0307-365x(02)00319-2.
17. Kumarasamy, Y., Nahar, L., Sarker, S. (2003). Bioactivity of gentiopicro- side from the aerial parts of Centaurium erythraea. Phytotherapy, 74 (1-2), 151 - 154. DOI: http://dx.doi.org/https://doi. org/10.1016/s0307-365x(02)00319-2.
18. Ukhil M, Gashchuk R. The use of the drug Canephron N in combination with balneotherapy in patients with urolithia- sis. Men’s Health. 2010;4:117-21.
19. Ukhil M., Malomouz O., (2013). Modern possibilities of phytotherapy in the postoperative rehabilitation treatment of patients with urolithiasis complicated by chronic pyelonephritis. Urology, nephrolo- gy, Andrology. Kharkov, 196-200.
20. Gracza, L., Koch, H., Loffler, E. (1985). Uber biochemisch-pharmakol- ogische Untersuchungen pflanzlicher Arzneistoffe, 1. Mitt. Isolierung von Arzneistoffen aus Centaurium herba. Pharmazie, 318 (12), 10901095. DOI: http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/phar.19853181207.