

UROLITIAZA

EFICACITATEA UTILIZĂRII PREPARATULUI LITHOREN ÎN TRATAMENTUL UROLITIAZEI

THE EFFICACY OF LITHOREN FOR THE TREATMENT OF UROLITHIASIS

Ceban Emil, Banov Pavel, Vasiliev Vladislav, Scutelnic Ghenadie, Tănase Adrian

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Litiiza urinară este o problemă importantă de sănătate la nivel mondial, cu o prevalență a populației generale estimată la 2-3% și o rată de recurență în decursul vieții de aproximativ 70%. În Republica Moldova, de această boală suferă aproximativ 10% din toată populația. Cercetările științifice și practicile în domeniul urologiei se concentrează pe procesul de diagnostic și tratament al litizei reno-ureterale. Luând în considerare recurența înalta a patologiei, pacienții care suferă de această maladie au nevoie de un tratament suficient atât pentru profilaxie, cât și pentru metafilaxie pe un termen lung.

Summary

Urinary lithiasis is a major global health problem with a prevalence of 2-3% in general population and a lifetime recurrence rate of about 50%. In the Republic of Moldova, 10% of the whole population suffer from this disease. Scientific and practical research in urology focuses on the diagnosis and treatment of kidney lithiasis. Taking into account the high recurrence rate of urolithiasis, patients suffering from this disease need adequate and long-term metaphylactic treatment.

Introducere

Incidența urolitiazii a crescut dramatic în ultimii 30 de ani, probabil datorită schimbărilor de mediu ambiant[1][2]. Ea este una dintre cele mai frecvente maladii ale rinichilor și ale tractului urinar. Probabilitatea apariției urolitiazii până la vârsta de 70 de ani este de 12,5%[3]. În timp ce majoritatea persoanelor cu litiază renală au un singur episod, 35% dintre bolnavi au experiență de două sau mai multe recidive[2][4]. Litiiza renală este considerată o boală cronică, deoarece rata de recurență cumulativă crește progresiv de la debutul urolitiazii și se apropie de 50% în decurs de 10 ani[5][6].

Calculii se pot forma oriunde în tractul urinar, însă cel mai frecvent sunt localizați în rinichi și uretere (92%), vezica urinară (7%), uretră (1,4%)[2].

Există trei grupuri de calculi: grupul I – calculi cu conținut de calciu 65-75% (săruri de oxalat de calciu, fosfat de calciu și carbonat de calciu); grupul II – calculi micști, cu frecvența de 5-15%, care conțin fosfați de magneziu, amoniu și calciu (struviți); grupul III – calculii de acid uric (5-15%)[1][2].

Un rol deosebit în apariția litiazii renale oxalice are deficitul vitaminei B₆, care după pătrunderea în corp se fosforilează și intră în componența enzimelor. Rolul patogenetic endogen al acesteia se reduce la efectele sale asupra metabolismului acidului oxalic. Este cunoscut faptul că tratamentul hiperoxalemiei endogene cu piridoxină reduce nivelul acidului oxalic în sânge și, respectiv, în urină[7][8][9].

Magneziul este un inhibitor cunoscut al formării cristalelor de oxalat de calciu în urină. Prima descriere a efectului magneziului asupra calciuriei a avut loc în 1909 de către Mendel și Benedict. Ei au descoperit o creștere a excreției de calciu și o scădere a concentrației sale în conținutul intestinal în timpul administrării parenterale de magneziu la diferite tipuri de animale experimentale. Astfel, se cunoaște că magneziul este

capabil să formeze complexe cu oxalații în lumenul intestinal și în urină, pentru a inhiba formarea cristalelor de oxalat de calciu in vitro și pentru a mări excreția citratului cu urina, în cazul magneziului sub formă de săruri de citrați[10][11].

Valoarea pH-ului urinar joacă un rol important în formarea calculilor de acid uric și fosfați. În studiile epidemiologice s-a observat că principalul factor în patogenia formării calculilor urați este scăderea pH-ului urinar sub 6,5, iar în formarea calculilor fosfați nivelul pH-ului este mai mare decât 7,0[12][13].

În ultimii ani, sunt utilizate frecvent metodele extra-corporeale și endourologice în înlăturarea calculilor reno-ureterali. Distrugerea incompletă a calculilor și prezența fragmentelor reziduale este o problemă mare în prevenirea recidivei patologiei. Având în vedere frecvența și, respectiv, recurența înaltă a acestei patologii, tratamentul farmacologic pe termen lung este necesar pentru reducerea riscului de formare a calculilor la această categorie de pacienți.

Medicamentul Lithoren® este un aliment dietetic, destinat tratamentului tulburărilor metabolice care predispon la apariția calculilor renali. După administrare, Lithoren® ajută la eliminarea mai accelerată și indolentă a calculilor sau fragmentelor în urma intervenției de dezintegrare a acestora, previne apariția lor, precum și mărește solubilitatea acestor calculi pentru a fi eliminați cu urina. De asemenea, pe termen lung Lithoren® permite menținerea unui pH optim al urinei, necesar pentru a preveni apariția calculilor renali la pacienții formatori de calculi.

Amestecurile de citrați, combinați cu piridoxină și magneziu, sunt recomandate de Ghidurile Europene de Urolitiăză (2018) în prevenția și tratamentul litiazii reno-ureterale.

Scopul studiului: evaluarea eficacității preparatului Lithoren® în tratamentul urolitiazii după litotriție extra-

corporeală cu unde de șoc, ureteroscopie, nefrolitotomie percutanată în eliminarea fragmentelor restante.

Material și metode:

Studiul a fost efectuat în Clinica de Urologie, Dializă și Transplant Renal USMF „Nicolae Testimțanu”, IMSP SCR „Timofei Moșneaga” în perioada 1 februarie 2019-31 mai 2019.

În studiu au fost incluși 60 de pacienți cu litiază renoureterală care au suportat litotritie extracorporeală cu unde de șoc cu semne de dezintegrare a calculului, pacienți după ureteroscopie cu litotritie de contact și pacienți după nefrolitotomie percutanată.

După obținerea consimțământului informat, pacienții au fost repartizați în 2 loturi de cercetare randomizat, folosind tabele de numere aleatorii. Design-ul studiului este reprezentat în Figura 1.

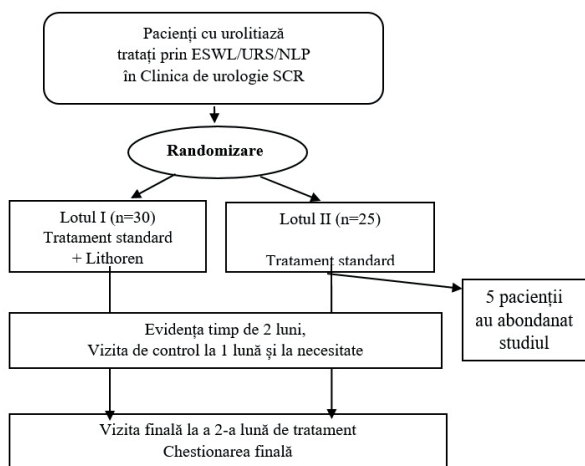


Figura 1. Design-ul studiului

Criterii de evaluare:

- Nr. de colici renale suportate
- Necesitatea administrării analgezicelor (+ doze administrate)
- Fragmente reziduale peste 1 lună, peste 2 luni.
- „stein-strasse”, necesitatea repetării procedurii ESWL/URS, tratament suplimentar invaziv
- Monitorizarea în dinamică a leucocituriei, hematuriei, proteinuriei, bacteriuriei, pH-ului urinar, la prezența leucocituriei și infecției urinare – urocultura
- Monitorizarea în dinamică a ionogramei urinei

Criterii de excludere:

- Orice patologie sau stare care ar putea compromite sistemul hematopoietic, renal, endocrin, pulmonar, nervos central, cardiovascular, imunologic, dermatologic, gastro-intestinal sau altele.
- Anamneza stărilor alergice - astm, urticarie, eczemă.

Pacienților din Lotul de studiu de bază (n=30) le-a fost administrat preparatul Lithoren® (două plicuri pe zi) care conține într-un plic: Citrat tribazic de potasiu 2703 mg; Citrat tribazic de magneziu 376 mg; Piridoxină 25 mg.

Lotul de control a fost constituit din 25 de pacienți, cărora li s-au prescris recomandări generale (ex.: hidratare adecvată – 2-2,5 l de lichide în 24 de ore, ceaiuri cu plante medicinale sau diuretice, dietă fără iritanți (iute, piperat, acru, alcool), limitarea cofeinei etc.)

Pacienții au efectuat următoarele analize investigații: analiza urinei cu sedimentul urinar; aprecierea în urina nictemerală a potasiului, calciului, magneziului, sodiului, fosforului, acidului uric. Toate analizele au fost efectuate în laboratorul privat specializat (Invitro Diagnostics). Colaboratorii laboratorului n-au fost informați despre apartenența pacienților la loturile de cercetare. Analizele au fost efectuate conform procedurilor standarde.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu ajutorul pachetului de programe MS Excel 2013 și programului SPSS 20 (StatSoft). Au fost utilizate statisticile descriptive și procentuale, testele t-Student și χ². Pragul de semnificație pentru comparații a fost stabilit la 5% (p<0,05).

Rezultate

Datele demografice ale pacienților incluși în studiu sunt prezentate în Tabelul 1. Raportul dintre bărbați și femeii a constituit: bărbați – 34 (61,8%), femeii – 21 (38,2%). Vârsta medie a pacienților în Lotul de studiu a constituit 47,17±14 ani (a variat între 24 și 67 de ani). În atenția investigatorilor a fost analiza ponderii pacienților aflați în studiu, majoritatea dintre ei au avut o masă corporală normală: 13 (43,33%), 11 (36,67%) fiind supraponderali, 5 (16,67%) cu obezitate gradul I, 2(6,67%) cu obezitate gradul II. Diferența dintre lotul de studiu și cel de control nu a fost semnificativ statistic determinată.

Tabelul 1

Datele demografice ale pacienților incluși în studiu

Indici	Lotul de studiu n=30	Lotul de control (n=25)	P
Bărbați, n (%)	19(63,33%)	15(60%)	>0,05
Femei, n (%)	11(36,67%)	10(40%)	
Urban, n (%)	18(60%)	16(64%)	>0,05
Rural, n (%)	12(40%)	9(36%)	
Vârsta, ani (Mean±SD)	47,17±7,2	48,19±7,6	>0,05
<30; n (%)	2(6,67%)	2 (8%)	>0,05
30-55; n (%)	6(20%)	4 (16%)	
>55; n (%)	22(73,33%)	19 (76%)	
IMC (kg/m2)			
Greutate normală 18,50-24,99 n (%)	13(43,33%)	12(48%)	>0,05
Supraponderal 25,00-29,99 n (%)	11(36,67%)	8(32%)	
Obezitate gradul I 30,00-34,99 n (%)	5(16,67%)	4(16%)	
Obezitate gradul II 35,00-39,99 n (%)	2(6,67%)	1(4%)	
Metoda de rezolvare a calculilor urinari			
ESWL	14(46,67%)	10(40%)	>0,05
URS	11(36,67%)	10(40%)	
URS+ESWL	2(6,67%)	5(20%)	
URS+stent	1(3,33%)	0(0%)	
NLP	2(6,67%)	0(0%)	
Localizarea calculilor			
Calcul renal	16(53,33%)	10(40%)	>0,05
Calcul ureteral	14(46,67%)	15(60%)	
Calcul pe stânga	17(56,67%)	13(52%)	>0,05
Calcul pe dreapta	13(43,33%)	12(48%)	

Datele în urma analizei examenului urinei cu biochimia urinei nictemerale sunt prezentate în Tabelul 2. Rezultatele obținute denotă că după administrarea preparatului Lithoren® crește nivelul pH-ului urinar: indicii înregistrați înainte de utilizarea preparatului au constituit $6,2 \pm 0,8$, iar după utilizarea preparatului – $7,1 \pm 0,3$, fiind statistic semnificativ ($p < 0,05$). Totodată, a fost observată creșterea nivelului de magneziu în urina nictemerală: înainte de utilizarea preparatului, fiind $3,1 \pm 1,57$ mmol/24h, după utilizarea preparatului – $4,9 \pm 2,2$ mmol/24h, remarcând o creștere semnificativă ($p < 0,05$).

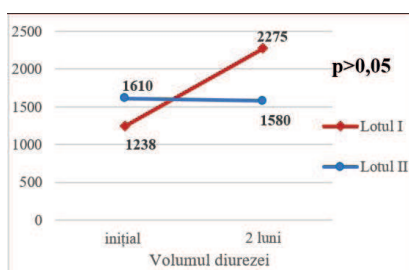
Tabelul 2

Rezultatele studierii analizei generale a urinei cu biochimia urinei nictemerale

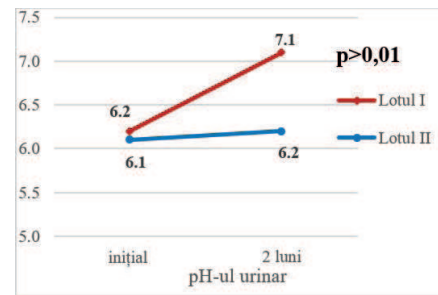
Indicii	Valori de referință	Lotul de studiu, n=30 (mean±SD)		Lotul de control n=25 (mean±SD)		p
		I analiză	II analiză	I analiză	II analiză	
Cantitatea	>2000 ml	1238±179	2275±257	1610±237	1580±321	<0,05
Aciditatea, pH	4,5 – 8,0	6,2±0,8	7,1±0,3	6,1±0,7	6,2±0,9	<0,05
Densitatea	1 015 – 1 035	1027±6	1017±8	1030±6	1025±9	<0,05
Potasiu, mmol/l	1,0 – 500,0	402±159	396±158	303,31±142	304,12±143	>0,05
Calciu, mmol/24h	2,5 – 7,5	6,25±3,37	6,26±3,38	5,02±2,6	5,03±2,61	>0,05
Magneziu, mmol/24h	3,0 – 5,0	3,1±1,57	4,9±2,2	3,67±1,61	3,74±1,62	<0,05
Sodiu, mmol/l	25,0 – 1000,0	823±356	826±357	972±412	934±401	>0,05
Fosfor, mmol/24h	12,9 – 42,0	31,14±15	32,12±17	32,10±15	32,16±16	>0,05
Acid uric, μmol/zi	1500 – 4500	3005±1298	3010±1299	3026±1310	3054±1321	>0,05

Nota: p – diferența dintre datele inițiale și cele de la finele studiului.

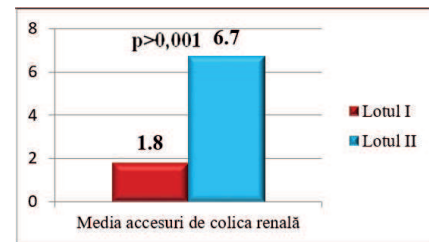
Datele obținute în studiul efectuat atestă că creșterea diurezei zilnice a fost statistic semnificativă, comparativ cu Lotul de control (respectiv – 2275 ± 257 ml vs 1580 ± 321 ml; $p < 0,05$). Un rol aparte îl are și studiul pH-ului urinar, care în lotul de bază ($7,1 \pm 0,3$) a fost statistic semnificativ mai mare, comparativ cu lotul de control – $6,2 \pm 0,9$ ($p < 0,01$). Prezența colicii renale în perioada de expulzie a fragmentelor dezintegrate a marcat următoarele rezultate: în $1,8 \pm 0,3$ cazuri (Lotul de studiu) comparativ cu $6,7 \pm 0,8$ (Lotul de control) $p > 0,001$. Aceasta ne demonstrează prezența mai frecventă a dereglărilor renale care nu au administrat Lithoren®. Indicele de bază al studiului a fost rata de „stone-free”. Rata eliminării spontane a fragmentelor dezintegrate a fost de 90,0% în Lotul de studiu (27/30), comparativ cu 71,4% (20/28) în Lotul de control ($p < 0,05$), ceea ce demonstrează eficacitatea preparatului. Scorul VAS a fost de 4 puncte în Lotul de studiu și 7 puncte în cel de control. Rezultatele comparative ale indicilor studiați sunt prezentate în Figura 2.



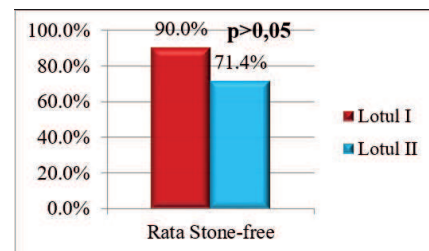
a



b



c



d

Figura 2. Rezultatele comparative ale (a) volumului diurezei, (b) pH-ului urinar, (c) mediei de accese de colică renală și (d) ratei Stone-free la pacienții din loturile studiate.

Concluzii

În baza rezultatelor obținute, indicilor prelucrați și analizați ai loturilor studiate, monitorizării pacienților după 1 lună și 2 luni de tratament putem deduce următoarele concluzii:

1. Administrarea preparatului crește diureza zilnică statistic semnificativ, mărind excreția acidului uric. Acțiunea Lithorenului asupra pH-ului urinar conduce la alcalinizarea urinei, mărește rata eliminării spontane a fragmentelor de calculi după fragmentare.

2. Preparatul Lithoren conține Piridoxină, care mărește excreția oxalatului ionizat, ca rezultat blochează formarea cristalizării.

3. Adaosul de Lithoren® în tratamentul postoperator (ESWL; URS, NLP) al calculilor urinari reduce timpul de expulzie a fragmentelor dezintegrate, numărul de accese ale colicii renale și eventual necesitatea administrării analgezicelor.

4. Administrarea preparatului Lithoren® a demonstrat lipsa efectelor adverse semnificative, în același timp, fiind o opțiune de tratament sigur și eficient.

Bibliografie

1. Dai JC, Bailey MR, Sorensen MD, Harper JD. Innovations in Ultrasound Technology in the Management of Kidney Stones. *Urol Clin North Am.* 2019 May [2019 May 7];46(2):273-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30961860>.
 2. Mayans L. Nephrolithiasis. *Prim Care Clin Off Pract.* 2019 Jun [2019 May 14];46(2):203-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31030821>.
 3. Stern KL, Gao T, Antonelli JA, Viprakasit DP, Averch TD, Chi T. et al. Association of Age and Gender with Patient Kidney Stone Related Quality of Life. *J Urol.* 2019 Apr 26 [2019 May 7] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31026215>.
 4. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, Bianchi G, Borghi L, Caione P, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital di Urol e Androl.* 2015 Jul 7 [2019 May 7];87(2):105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26150027>.
 5. Kirkali Z, Rasooly R, Star RA, Rodgers GP. Urinary Stone Disease: Progress, Status, and Needs. *Urology.* 2015 Oct [2019 May 7];86(4):651-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26190090>.
 6. Ping H, Lu N, Wang M, Lu J, Liu Y, Qiao L, et al. New-onset Metabolic Risk Factors and the Incidence of Kidney Stones: A Prospective Cohort Study. *BJU Int.* 2019 May 11 [2019 May 14]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31077518>.
 7. Ceban E. Aspecte contemporane ale etiopatogeniei și diagnosticului litiazei renale. *Curierul Med.* 2012 [2019 May 1];329(5):56-63. Available from: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/12.Aspecte contemporane ale etiopatogeniei si diagnosticului litiazei renale.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/12.Aspecte%20contemporane%20ale%20etiopatogeniei%20si%20diagnosticului%20litiazei%20renale.pdf).
 8. Ceban E. The treatment of the reno-ureteral calculi by extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). *J Med Life.* 2012 Jun 12 [2019 May 14];5(2):133-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802877>.
 9. Sakhaee K. Pharmacology of stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009 Jan [2019 May 7];16(1):30-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095203>.
 10. Labeeuw M, Pozet N. Magnesium in kidney diseases. A review. *Magnes Res.* 1988 Dec [2019 May 7];1(3-4):187-202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3079419>.
 11. Johansson G, Backman U, Danielson BG, Fellström B, Ljunghall S, Wikström B. Effects of magnesium hydroxide in renal stone disease. *J Am Coll Nutr.* 1982 [2019 May 7];1(2):179-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6764473>.
 12. Banov P, Ceban E. The efficacy of metaphylaxis in treatment of recurrent urolithiasis. *J Med Life.* 2017 [2019 May 14];10(3):188-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29075349>.
 13. Menezes CJ, Worcester EM, Coe FL, Asplin J, Bergsland KJ, Ko B. Mechanisms for Falling Urine pH With Age in Stone Formers. *Am J Physiol Physiol.* 2019 Apr 24 [2019 May 1];ajprenal.00066.2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31017011>.
-