

ETIOPATOGENEZE A METAFYLAXE METABOLICKÝCH PORUCH A RIZIK UROLITIÁZY

MUDr. David Stejskal

Oddělení laboratorní medicíny Nemocnice Šternberk

Metabolická a diabetologická ambulance interního oddělení

Recidivující urolitiáza je interní onemocnění s urologickými důsledky. Jako k takovéto chorobě k ní však přistupuje pouze malé procento lékařů, většina ji spíše považuje za záležitost oborů operačních. V kontextu posledních změn ve zdravotnictví není nezajímavá ani ekonomická stránka věci, kdy mnohdy neúčelná a opakovaná intervence stojí naše zdravotnictví statisícové částky; přitom by stačila v mnohých případech relativně jednoduchá konzervativní či operativní intervence a nemocný by mohl svůj další život prožít bez větších urologických a nefrologických obtíží. Na druhé straně je však nutné připomenout, že podrobné laboratorní vyšetření a metafylaxe nebývá ekonomicky efektivní u osob s jediným (prvním) výskytem urolitiázy. Naopak, je velice přínosná u osob s recidivující urolitiázou.

V článku je podán základní přehled etiopatogeneze nejčastějších poruch a rizik recidivující urolitiázy.

Dále je zmíněn přehled diagnostiky těchto onemocnění a zásady primární i sekundární prevence vzniku urolitiázy. Je zmíněna i terapie urolitiázy u dětí a je nastíněn problém dispenzarizace osob s recidivující urolitiázou.

Klíčová slova: urolitiáza, nefrolitiáza, metafylaxe, laboratorní diagnóza, krystalizace moči.

ETIOPATHOGENESIS AND METAPHYLAXIS OF METABOLIC DISORDERS AND RISKS OF UROLITHIASIS

Recurrent urolithiasis belongs to the internal diseases with urologic consequences. But only a small percentage of doctors look at it that way, the vast majority of them consider urolithiasis suitable for surgical care. In conjunction with recent changes in health care the economic point of view seems to be relevant, especially when many times inefficient and repeated interventions cost our system large amount of money. In many cases relatively simple conservative or surgical intervention are feasible and can save patients from lots of subsequent urological and nephrological complications. On the other hand it is necessary to mention, that detailed laboratory tests and metaphylaxis are not efficient from economic point of view in patients with isolated (the first) occurrence of urolithiasis. On the contrary, it is very cost-effective in patients with recurrent urolithiasis. The paper brings the basic review of etiopathogenesis of the most common disorders and risks of recurrent urolithiasis. Furthermore, the survey of current diagnostic evaluation and principles of primary and secondary prevention of urolithiasis are given. Therapy of urolithiasis in children is also mentioned, as well as problem of dispensary of persons with recurrent urolithiasis.

Key words: urolithiasis, nephrolithiasis, metaphylaxis, lab diagnosis, crystallization of urine.

Úvod

Urolitiáza je považována za interní onemocnění s urologickými důsledky. Jako k metabolické chorobě však k urolitiázě přistupuje malé procento lékařů, mnozí ji spíše považují za záležitost oborů operačních a když, tak provedou pouze vyšetření bazálních biochemických parametrů krve, výjimečně i moči. Propočet indexů za standardních podmínek či vyšetření širšího spektra biochemických parametrů nepřipadá v úvahu často ani na pracovištích vyššího typu.

Zvláště diagnostika některých, relativně lehce léčitelných onemocnění, jako je např. primární hyperparatyreóza, není často kvalitně uzavřena. Pacient je sužován recidivami konkrementů, renálními kolikami, dochází k poškození funkce ledvin, opakované urologické chirurgické zákroky nejsou efektivní.

Podstatná je i ekonomická stránka věci, kdy neúčelná terapie nemocného stojí naše zdravotnictví statisícové částky. Přitom by mnohdy stačila v případech relativně jednoduchá konzervativní či operační léčba a nemocný by mohl svůj další život prožít bez větších urologických a nefrologických obtíží.

Mnozí se námítky, že při velkém rozvoji litotripse není podrobné vyšetření pacienta nutné. Tento názor může být však i zavádějící, protože náklady na léčení litotryptory jsou

vysoké a každé „drcení“ traumatizuje renální parenchym i močové cesty. Opakované výkony mohou vést až k těžkému poškození funkce ledvin.

Pouze v malém procentu (asi 3 %) přitom nejsme obvykle schopni metabolickou poruchu najít a pacienta tak efektivně léčit. Podaří-li se nám ale příčinu tvorby konkrementu odhalit, můžeme účinnou metafylaxi snížit recidivy konkrementu na minimum (asi na 10 %).

Na druhé straně je však nutné připomenout, že podrobné laboratorní vyšetření a metafylaxe nebývá ekonomicky efektivní u osob s jediným (prvním) výskytem urolitiázy. Je ale velice přínosná u osob s recidivující urolitiázou.

Etiopatogeneze nejčastějších poruch a rizikové faktory urolitiázy

Při dělení pacientů do skupin podle příčiny vzniku kamene obvykle vycházíme z klasifikace západoevropských a severoamerických autorů (tabulka 1).

Mimo uvedených základních typů metabolických poruch nesmíme zapomenout na urolitiázu vznikající při anatomických a urodynamických změnách.

Procento výskytu jednotlivých metabolických odchylek se podle jednotlivých autorů diametrálně liší, pro ilustraci uvádíme v tabulce 2 údaje publikované v práci Paka.

Kalciová urolitiáza

1. Absorpční typ hyperkalciurické vápníkové (Ca) litiázy (jde pravděpodobně o odchylku autozomálně dominantně dědičnou) – primárně je zvýšena absorpce vápníku v jejunu, následně dochází k hyperkalcémii, poklesu parathormonu (PTH) v krvi a hyperkalciurii. Absorpce hořčíku obvykle ovlivněna nebývá. Absorpční typ dělí někteří autoři ještě na 2 podtypy dle možnosti ovlivnění kalciurie dietou (3). Někteří autoři udávají, že až 70 % osob s recidivující Ca urolitiázou má tento typ hyperkalciurie.

2. Renální typ hyperkalciurie – k hyperkalciurii dochází na základě poruchy tubulárních funkcí, následně vzniká hypokalcémie s negativní vápníkovou bilancí, čímž se aktivují příštítná tělíska; dochází ke zvýšené reabsorpci Ca v tubulech ledvin, zvyšuje se tvorba vitamínu D a vzniká sekundárně hyperabsorpce Ca a Mg.

3. Resorpční typ hyperkalciurie – dochází k hyperabsorpci Ca na podkladě aktivace vitamínu D parathormonem, prohlubuje se osteoresorpce následkem působení PTH. Typickým představitelem je primární hyperparatyreóza. Uvádá se, že tento typ hyperkalciurie má asi 5–10 % osob s Ca urolitiázou.

4. Méně obvyklé typy hyperkalciurických litiáz

- **Renální hyperfosfaturie** – někdy označovaná také jako absorpční hyperkalciurie typ III (renal phosphat leak). Tato choroba je charakterizována sníženou hladinou vitamínu D, hyperfosfaturii, následnou hypofosfatemii. Tím dochází k vzestupu syntézy vitamínu D, hyperabsorpci vápníku v jejunu a mobilizuje se vápník ze skeletu. Uvádá se, že tento podtyp hyperkalciurie má asi 5 % osob s Ca urolitiázou).
- **Primárně zvýšená syntéza vitamínu D** – hyperabsorpce Ca s hyperkalciurii, hyperkalcémií, zvýšenou osteoresorpci a poklesem parathormonu. Všechny typy hyperkalciurií se mohou kombinovat.

V předchozích řádcích jsme vyjmenovali pouze „idiopatické“ typy hyperkalciurií, nesmíme ale zapomenout na poruchy metabolismu vápníku při *hypertyreóze, sarkoidóze, hypertenzi, Cushingově nemoci, imobilizaci, dřevěné houbovitě ledvině, myelomu, acidóze* apod.

Kalciurie se zvyšuje i po *nadměrném solení, při nadměrném požívání jednoduchých cukrů, při deficitu hořčíku (Mg), fosforu (P) a při hladovění.*

5. Hyperoxalurie – v Evropě jde o nejčastější typ metabolické odchylky u osob s urolitiázou (40–60 %). Nemocné s hyperoxalurií rozdělujeme na dvě skupiny (metabolický typ oxalurie a hyperabsorpční typ oxalurie):

- a) do metabolického typu hyperoxalurie spadá primární hyperoxalurie I. a II. typu, hyperoxalurie při nedostatku vitamínu B₆, po intoxikaci etylenglykolem, po podání

Tabulka 1. Nejčastější typy urolitiázy

etiopatogenetické typy urolitiázy	mechanismus
absorpční hyperkalciurická Ca litiáza podtyp I podtyp II	hyperabsorpce v jejunu dietou nelze ovlivnit dietou dojde k úpravě
renální hyperkalciurická Ca litiáza	porucha tubul. buňky ledvin
primární hyperparatyreóza	autonomní PTH sekrece žlázou
méně obvyklé kalciurie s Ca litiázou	renal P-leak, zvýš. syntéza vitamínu 1,25 D, kombinace
hyperoxalurická Ca litiáza	hyperoxalurie
hyperurikosurická Ca litiáza	zvýšená saturace mononatrium urátem
hypocitraturická Ca litiáza	nedostatek inhibitoru krystalizace
Ca litiáza při nedostatku Mg	nedostatek inhibitoru krystalizace
lithiáza kyseliny močové	snížené pH moči bez či s hyperurikosurií
infekční litiáza	štěpení ureázy s alkalickým pH moči, poškození endotelu toxiny
Ca litiáza při renální tubulární acidóze	hyperkalciurie, hypocitraturie
iatrogenní litiáza	
ostatní	cystinurie, 2.8. DHA litiáza, alkaptonurie, xantiniurie, tuberkulóza, trauma, průjem apod.

methoxyfluranu, po podávání vysokých dávek vitamínu C a při vysokém příjmu živočišných proteinů

- b) mezi absorpční typy hyperoxalurie zařazujeme stavy při nadměrném příjmu oxalátů, při ileálních bypassích, při nedostatku Ca ve stravě, při onemocnění trávicího traktu, při terapii iontoměničů a fytyáty.

V tomto kontextu je potřeba si uvědomit, že i mírné zvýšení oxalurie má obvykle významnější krystalotvorný účinek než těžká hyperkalciurie.

6. Hypocitraturie – kyselina citronová je nízkomolekulární inhibitor krystalizace kalciumoxalátu, který se vyskytuje v moči v relativně vysokých koncentracích. Snížené hodnoty citrátu v moči nacházíme u mužů, při renální insuficienci, cukrovce, acidóze, svalové práci, hyperoxalurii, uroinfekci, malabsorpci, při zvýšeném příjmu bílkovin, po podávání thiazidů, při průjmech.

7. Hyperurikosurie – při pH moči > 5,5. Dochází k hypersaturaci moči natriumurátem, který jednak podporuje heterogenní krystalizaci pro kalciumoxalát, a také na sebe váže makromolekulární inhibitory krystalizace.

8. Hypomagnezinurická Ca litiáza – hořečnaté soli představují asi 20 % inhibiční aktivity moči vůči krystalizaci kalciumfosfátu. Je prokázán inhibiční Mg vliv při vzrůstu oxalurie.

Tabulka 2. Výskyt jednotlivých typů urolitiázy v populaci (Pak)

absorptivní	20–40 %	nedefinovatelná kalciurie	15–25 %
hyperoxalurická Ca	2–15 %	PHPT	3–5 %
renální kalciurie	5–8 %	hyperurikosurická Ca litiáza	
hypocitraturická Ca	10–50 %		10–40 %
cystinová litiáza	<1 %	litiáza při dně	15–30 %
hypomagnezinemická	5–10 %	infekční litiáza	1–5 %
smíšené poruchy	< 3 %	snížený objem moči	10–50 %

Mnohdy se zapomíná i na vznik iatrogenní hypomagnezinurické urolitiázy při podávání některých diuretik.

Urolitiáza z kyseliny močové

Rozhodujícím ukazatelem při vzniku urolitiázy je v tomto případě kyselost moči. Je-li $\text{pH} < 5,5$ vznikají urátové konkrementy (při $\text{pH} > 5,5$ dochází k heterogenní krystalizaci kalcium oxalátu). Příčinou litiázy z kyseliny močové je tedy snížené pH moči bez či s hyperurikosií (vzniká při vysokobílkovinné dietě, při alkoholických excesech, při tkáňovém katabolismu, enzymových mutacích, po medikamentech, laktacidóze atp.).

Urátový konkrement může vznikat i při enterické hyperoxalurii při průjmech. Následkem průjmů dochází k oligurii a hypocitraturii, snižuje se pH moči, zvyšuje se oxalurie, objevuje se hypomagnezinurie. Tím roste riziko vzniku kalciumoxalátové i urátové litiázy.

Infekční urolitiáza

Při uroinfekci se vyskytují nejčastěji konkrementy ze struvitu a magneziumfosfátu. Následkem přítomnosti organismů, které štěpí ureu, dochází ke vzniku alkalického pH moči a zvýšení rizika krystalizace pro fosfát. Při chronické uroinfekci dochází k toxickému poškození epitelu močových cest a je riziko vzniku kamenů z mikrolitů.

Renální tubulární acidóza

Podstatou je porucha acidifikace moči s velkým únikem bikarbonátu. V krvi vzniká metabolická acidóza, moč je paradoxně silně alkalická. Rozeznáváme čtyři základní formy, jejichž členění přesahuje rámec tohoto článku.

Iatrogenní urolitiáza

Relativně méně častou (1–2%), ale opomíjenou příčinou urolitiáz je konkrement vznikající v urotraktu buď na základě terapie jiné choroby, či nevhodou léčbou urolitiázy samé. Iatrogenní urolitiáza vzniká na základě chronického podávání antacid, projímadel, antibiotik, kortikoidů, diuretik, analgetik, vitaminů, při hormonální antikoncepci, po cytostatických kúrách, po alopurinolu, po methoxyfluranu, po velkých dávkách Ca a paraaminosalicylové kyseliny, po beta-blokátorech, po theofylinu a po urikosuricích.

Urolitiáza méně obvyklá

Do této skupiny patří především urolitiáza *xantinová*, vznikající na základě genetické poruchy – charakteristickým znakem je vylučování málo rozpustného xantinu, hypourikemie, hypourikosurie; může vznikat i po terapii alopurinolem.

U dětí se vzácně vyskytuje dědičná *2,8-dihydroxyadeninurická (DHA) litiáza*, kterou diagnostikujeme poměrně lehce díky neobvyklému močovému sedimentu (mirkosférické krystaly s dvojlomem maltézského kříže v polarizovaném světle).

Autozomálně recesivně se přenáší porucha transportního systému cystinu a jiných aminokyselin, která se nazývá *cystinurie*.

Dalšími raritními urolitiázami jsou *urolitiáza při alkaptonurii, při tuberkulóze, traumatická urolitiáza, urolitiáza při frakturách kostí, při paraplegii, při průjmech a oligurii*.

Viceméně samostatnou kapitolou jsou **dětské urolitiázy**.

Časný počátek litiázy je velice závažný ukazatel a stejně jako rodinný výskyt jsou rizikovým faktorem i opakované recidivy.

Nejčastějšími příčinami dětské urolitiázy jsou uroinfekce, často v souvislosti s vrozenými anomáliemi urotraktu či funkčními odchylkami (refluxy, neurogenní poruchy atp.). V úvahu je nutno brát i možnost cizího tělesa jako základu urolitiázy.

Metabolické poruchy jsou, co do příčiny vzniku dětské urolitiázy na druhém místě: idiopatická hyperkalciurie, cystinurie, renální tubulární acidóza, hyperoxalurie, hyperparatyreóza, hyperurikosurie na podkladě enzymopatie (Lesh-Nyhanův syndrom), 2,8-dihydroxyadeninurie.

U dětí je také nutno vyloučit iatrogenní hypervitaminózu, u 20–40 % litiáz nebývá však příčina zjistitelná.

Diagnostika nejčastějších poruch

Jak již bylo dříve zmíněno, tvorba kamene závisí na koncentraci a aktivitě krystalotvorných látek, inhibitorů krystalizace a pH moči. Z toho vyplývá, že pro diagnostiku bude kromě nutné znalosti údajů anamnestických a klinických potřeba zjistit kvalitativně i kvantitativně parametry krystalotvorné, inhibitory krystalizace, pH moči a ukazatele doplňující. Vyšetřovací algoritmy jsou poměrně dobře popsány řadou autorů a jejich popis přesahuje rámec článku.

Primární a sekundární prevence (metafylaxe) urolitiázy

Primární prevence

Zatím není znám způsob, jakým by šlo komplexně vyhledávat osoby s rizikem urolitiázy. Při profylaxi je nutná především kvalitní a pečlivá zdravotní výchova. Prvním krokem k prevenci vzniku urolitiázy je časté pití a *dostatečná diuréza* (kolem 2,5 litru denně); naopak nízká diuréza je významným rizikovým faktorem vzniku konkrementu.

Přitom nesmíme zapomínat, že potřeba tekutin u dětí do 10 let, přepočtená na tělesnou plochu, je ve srovnání s dospělým více než dvojnásobná a udržení dostatečné diurézy je velice obtížné.

Vedle zevních faktorů (klima, zeměpisná šířka a délka, složení pitné vody, sociální poměry) hraje v etiopatogenezi a tedy i v prevenci urolitiázy nezanedbatelnou roli *výživa*. Někteří autoři dokonce tvrdí, že není jisté, zda urolitiáza je nemoc metabolická či nutriční.

Každý člověk by měl již od mládí dodržovat *zásady zdravé výživy a životního stylu s důrazem na omezení příjmu jednoduchých cukrů, živočišných bílkovin a nasycených tuků*.

Nadměrné požívání alkoholu a časté kořenění by měly z jídelníčku vymizet úplně.

V poslední době se intenzivně diskutuje o vhodnosti mléčných výrobků a potravin, obsahujících vápník; podle novějších prací severoamerických autorů je jejich omezování nevhodné a naopak se obecně doporučuje zvýšit významně jejich denní příjem. Nezbytnou součástí prevence urolitiáz je *pravidelné vyšetřování moči u dětí a žen po porodech* k detekci infekcí a zábraně vzniku infekčních kamenů.

Podobně pečlivá by měla být i *péče o rodinné příslušníky* osob s urolitiázou.

Konzervativní terapie a metafylaxe

Cílem metafylaxe je zvýšit podíl protektorů (látek inhibujících krystalizaci), **zvýšit diurézu, snížit podíl kamenotvorných látek a šetřit činnost ledvin.**

Sekundární prevence má několik důležitých zásad:

1. provádí se trvale
2. je nutno analyzovat každý vymočený či vyoperovaný kámen
3. u malých kamenů z kalciumoxalátu a kalciumfosfátu nejprve doporučujeme vyšší přívod tekutin a základní dietetická opatření; u poloviny osob toto opatření postačuje
4. podrobné vyšetření a dispenzarizace u osob s primolitiázou není z hlediska ekonomického efektivní.

Indikací metafylaxe jsou cystinurie, časté recidivy kame-
ne, primární hyperoxalurie, infekční litiáza, kompletní renální tubulární acidóza, litiáza s pozitivní rodinnou anamnézou, litiáza dětí a mladistvých, selhání dietetických opatření, poškození funkce ledvin, anatomické abnormality močových cest, recidivující litiáza z kyseliny močové.

Naopak **terapeuticky nevhodné** je zasahovat u nemocných s malignitami, selháváním srdce, rozkolísaným diabetem, ev. glaukomem.

Základem každé metafylaxe je aplikace správného dietního doporučení a jeho následné dodržení.

Obecně doporučujeme stravu s omezením živočišných bílkovin (především vnitřnosti, hovězího a vepřového masa, uzenin; denní konzumace by neměla přesáhnout dávky 1–1,5 g/kg), čokolády, kávy, kakaa, zelených čajů, jednoduchých cukrů, nasycených tuků, bílého pečiva, špenátu, reвенě, brambor, zelených lusků, hroznového vína a petržele. U obézních snižujeme energetický příjem. Vápník (mléčné výrobky, luštěniny) omezuje výjimečně jen v jednoznačně prokázaných indikacích (primární hyperabsorpce vápníku) za častých bilančních kontrol Ca a kontrol oxalurie. Zejména u potravy s nízkým obsahem vápníku hrozí totiž vzestup oxalurie. Omezuje solení a koření. Doporučujeme pít alespoň půl litru tekutin co čtyři hodiny a půl litru tekutin před spaním. Vhodnými nápoji jsou vody pitné, bylinkové čaje, slabě mineralizované stolní vody a sodovky, nevhodné jsou nápoje slazené, mineralizované a alkohol v jakékoliv formě.

U dětí věnujeme zvýšenou pozornost podávání vitamínu D (může způsobit iatrogenní absorpční hyperkalciurii) a vitamínu C (může způsobit iatrogenní hyperoxalurii).

Nedostatek pyridoxinu může vést k hyperoxalurii, proto by strava měla obsahovat dostatek potravin, bohatých na tuto látku (luštěniny, zvěřina, ryby, otruby, ovesné vločky).

Terapii rozlišujeme na **neselektivní a selektivní**.

1. **neselektivní** terapie znamená, že doporučujeme dietní režim a podáváme léky paušálně každému nemocnému

Tabulka 3. Selektivní terapie – obecné zásady (Pak)

typ	terapie	fyzilogický účinek	fyziochemický účinek
abs. typ I	NaCP thiazidy	snížení střevní absorpce snížení kalciurie snížení kalciurie	snížení RS pro Ca
abs. typ II	dieta???	snížení střevní absorpce snížení kalciurie	snížení RS pro Ca
renal Ca leak	thiazidy	snížení kalciurie snížení střevní absorpce	snížení RS pro Ca
PHPT	parathyreoidektomie	snížení PTH snížení kalciurie	snížení RS pro Ca
renální hyperfosfaturie (RPL)	ortofosfát	snížení vit. D snížení kalciurie zvýšení citraturie a moč. pyrofosfátu	snížení RS pro Ca zvýšení inhibitory
VitD excess	thiazidy	snížení kalciurie	snížení RS pro Ca
hyperurikos. Ca	alopurinol K citricum	snížení urikosurie zvýšení pHU, zvýš. citr	snížení RS pro CaOx
chronické průjmy	sníž. příjem oxaeátů K citricum Mg citricum	snížení oxalurie zvýšení pHU, zvýšení citr zvýšení MgU a citrU	snížení RS pro Ca snížení RS pro Ca a urát snížení RS pro Ca
hypocitrat. Ca (včetně RTA)	K citricum	zvýšení pHU, zvýšení citr	snížení RS pro Ca zvýšení inhibitory
hypoMg Ca	Mg citricum	zvýšení MgU	snížení RS pro Ca
dna	K citricum	zvýšení pHU, zvýšení citr	snížení RS pro urát
cystinurie	D penicilamin	snížení cystinurie	snížení RS pro cystin
infekce	k. acetyldroxamová	snížení ureás. akt. snížení pH	snížení RS pro struvit
nízká diuréza	vysoký příjem vody	zvýšný objem moči	snížení RS obecně

s urolitiázou. Tento způsob terapie je *neekonomický* a v některých případech může dojít k závažnému *poškození* pacienta (sekundární hyperparatyreóza s negativní Ca bilancí a osteoresorpcí po podání celulósa-fosfátu, hyperkalcémie u primární hyperparatyreózy po podání thiazidů, retence vápníku u normofosfatemických hyperabsorpčních kalciurií po terapii ortofosfátem, paratyreoidektomie není řešením u renálních kalciurií, atp.).

2. *moderní medicína upřednostňuje terapii selektivní*, indikovanou až po zjištění etiopatogeneze urolitiázy, nebo alespoň typu kamene (tabulka 3).

Provádíme-li selektivní léčbu, *omezujeme tím možný výskyt nežádoucích účinků neselektivní terapie, efektivněji kontrolujeme výskyt recidiv kamenů, výhodněji korigujeme extrarenální komplikace urolitiázy a někdy můžeme i stávající konkrement vhodně zvolenou terapií rozpustit.*

Při aplikaci selektivní léčby postupujeme následujícím způsobem.

A) Hyperkalciurii ovlivňujeme následovně:

- *Při absorpčním typu I* se obecně doporučuje podávat natrium celulosalfosfát (NaCP) v dávce 10–15 g denně. Jde o nerezorbovatelný iontoměnič, sodnou sůl esteru celulózy a kyseliny fosforečné, která inhibuje absorpci vápníku a zvýší jeho výdej stolicí.

Léčba NaCP je nevhodná u pacientů s kardiálními obtížemi, hypertenzí, hyperparatyreózou, selháním ledvin, hyperfosfatémií a u žen v graviditě. Někteří autoři popisují po podávání NaCP negativní bilanci vápníku se sekundární aktivací paraty-

reoidey. Nevýhodou podávání NaCP je také pokles magnezinurie a vzestup oxalurie, proto se doporučuje při jeho aplikaci *nízkooxalátová dieta* a kombinace s léky, obsahujícími *hořčík*.

Obvykle podáváme 10 mEq *Mg citrátu* (např. 10 mmol – tj. 5 tbl Mg citricum a 500 mg) 2× denně odděleně od NaCP. Je prokázáno, že hořčík snižuje výdej kalciumoxalátu močí a současně zvyšuje jeho rozpustnost a stabilitu. Hořčík je možno podávat i ve formě *Magnosolu* v dávce 1–2×1.

V našich zemích se traduje i používání tzv. *Ljугrenovy směsi*, kde je Mg smíchán s pyridoxinem a fosforečnanem vápenatým. K podávání této směsi je řada pracovišť skeptická, protože je někdy považována za placebo.

Vliv na utilizaci vápníku a oxalátů ve střevě mohou mít i *vlákniny*. V literatuře je popisován také příznivý účinek podávání *fytlátů* u hyperabsorpcí. Tyto látky vytvářejí spolu s Ca a Mg (ale i s Fe a Zn) ve střevě špatně rozpustné sloučeniny. Někteří autoři podávají při hyperabsorpci *thiazidy*. Thiazidy jsou jediná diuretika s hypokalciurickým efektem, představují lék první volby v dlouhodobé metafylaxi kalciové litiázy a některých hyperkalciurických stavů. Po podání thiazidů se zvyšuje magnezinurie, výdej pyrofosfátu a zinku močí. Index Ca/Mg v moči klesá. Urikosurie a oxalurie někdy mírně klesají nebo se nemění, citraturie klesá. Proto se doporučuje podávat *thiazidy v kombinaci s kalium citricum* v denní dávce 30–40 mmol (6–8 tbl K citricum 500 mg).

Někteří autoři doporučují kombinovat thiazidy s *amiloridem* (prevence hypokalémie), po jehož podání se však sníží i citraturie (deplece extracelulární tekutiny). Z těchto důvodů při metafylaxi urolitiázy raději užíváme čistý thiazid v kombinaci s kalium-citrátem.

Mezi nežádoucí účinky thiazidů patří vzestup urikémie, kalcémie, pokles kalémie, Mg v séru a především diabetogenní efekt thiazidů. Tyto léky mohou vyvolat nauzeu, anorexii, únavnost a poruchy potence. Podávání thiazidů u hyperabsorpčních kalcérií však nemá trvalejší efekt (nejdéle jeden rok, poté se kalcémie opět zvyšuje), proto se toto diuretikum „rezervuje“ především pro renální poruchy se zvýšenými ztrátami vápníku.

Denní dávka se pohybuje od 50–150 mg. Kontraindikací podání thiazidů je především primární hyperparatyreóza a hypotenze. V graviditě a laktaci není vhodné thiazidy podávat. Relativní kontraindikací je i dna (hyperurikemický efekt), cukrovka, jaterní poruchy.

Při hyperabsorpci podáváme také *alopurinol* (přímý inhibiční efekt a schopnost snížit heterogenní riziko nukleace pro kalciumoxalát). *Omezujeme také příjem soli* (2–3 g denně), protože její vyšší příjem může snížit citraturii a omezit hypokalcierický efekt thiazidů).

- *Při absorptivním typu II* se dříve doporučovala *restrikce Ca* na 400–600 mg za den a *omezení soli* na 2–3 g denně. Dle novějších epidemiologických studií však „hyperabsorbéři“, dodržující dlouhodobě nízkokalciovou dietu, onemocní recidivami konkrementů častěji. Příčinou je hyperoxalurie, která vzniká díky sníženému obsahu Ca v lumen střeva. Proto se nyní doporučuje *postupovat stejným způsobem jako u typu I*.

- *Při renálních ztrátách vápníku* indikujeme *thiazidy* v dávce až 50–150 mg denně, které *kombinujeme s podáváním amiloridu nebo ještě výhodněji kalium citrátu*. Při sekundárních osteopeniích doporučujeme *pravidelnou tělesnou aktivitu*, při které dochází ke zpětné „implantaci“ Ca do kosti, podáváme vitamin D a vápník. Terapie thiazidy je na rozdíl od absorptivních hyperkalciurií účinná i po 10 letech.

- Zjistíme-li *primární hyperparatyreózu* (PHPT), je metodou volby *paratyreoidektomie*. Při nemožnosti provést operaci doporučujeme podávat *ortofosfát* v dávce 0,5 g fosfátu 3–4× denně, čímž dojde k inhibici syntézy vitaminu D a ke stimulaci sekrece pyrofosfátu a citrátu do moči.

Dále se někdy doporučuje zkušební podávání *směsí s hořčíkem, propranololu, estrogenů a cimetidinu*. Medikamentózní terapie však nebývá úspěšná. Thiazidy jsou u PHPT kontraindikovány pro riziko hyperkalcémie.

- Diagnostikujeme-li *zvýšené ztráty fosforu močí (renal phosphat leak)* s hypofosfatémií, podáváme *ortofosfát* v dávce 1,5 g fosfátu denně. Při perorálním podávání anorganického ortofosfátu se asi 50 % fosforu vyloučí močí. Současně stoupne vylučování pyrofosfátu, který je účinným inhibitorem krystalizace kalcium oxalátu a fosfátu a zvyšuje se i citraturie. Sníží se absorpce vápníku ve střevě a tím i kalcémie. Zvláště pro diabetiky jsou ortofosfáty v tomto případě lepší než thiazidy. Ortofosfát je nevhodné podávat při výskytu floridních infekcí bakteriemi štěpícími ureu, při insuficienci ledvin s hyperfosfatémií, hypertenzi a primární hyperoxalurii.

Podobnou strukturu jako pyrofosfát a podobný inhibiční efekt na krystalizaci Ca-oxalátu a fosfátu mají *bifosfonáty*. Na rozdíl od fosfátů se nehydrolyzují v GIT, a proto je jejich perorální podávání výhodnější. Sníží resorpci vápníku ve střevě, osteoresorpci a klesá i kalcémie (30–45 %).

Podobně jako při renální hyperkalciurii doporučujeme při zvýšených ztrátách fosfátů *pravidelnou tělesnou aktivitu*. Podíl fosfátů v moči můžeme snížit podáváním *aluminiumhydroxidu*. Výhodou je možnost užití i u incipientní renální insuficience, neboť lék působí výhradně v trávicím traktu. Nevýhodou je snížení pyrofosfátu v moči.

- Vyslovíme-li podezření na *zvýšenou primární syntézu vitamínu D*, potom podáváme *ortofosfát*. Kortikosteroidy u urolitiáz indikovány nejsou (pouze u sarkoidózy).

- *Sekundární hyperkalciurie* (imobilizace, sarkoidóza, tumory atp.) léčíme dle primární příčiny.

B) Zjistíme-li hyperoxalurii

- *Při její enterické formě podáváme tekutiny a dietu bez oxalátů*. U osob s malabsorpcí se doporučuje podávat *masné kyseliny o středním řetězci*. Protože je vznik konkrementů multifaktoriální, ovlivňujeme léčebně jednotlivé odchylky.

Pokud současně nacházíme *hypocitraturii*, podáváme *kalium citricum* ve čtyřech denních dávkách, celkově až 120 mmol/den (např. 26 tbl K citricum 500 mg, 2 sáčky Magnosolu). Má-li nemocný průjmy, doporučujeme podávat spíše natrium citrát (Alkalit).

Pokud současně nacházíme *hypomagnezinurii* podáváme *magnesium citricum* v denní dávce 10 mmol (4–5 tbl Mg citricum 500 mg, 1 sáček Magnosolu), které je lépe absorpovatelné a snesitelné než MgO či MgOH. Při hypokalcémii podáváme *Ca citricum* v dávce 400 mg Ca s jídlem.

- Diagnostikujeme-li *primární hyperoxalurii*, podáváme pyridoxin v dávce 200–1000 mg za den a ortofosfát v dávce 1,5–2,5 g fosforu denně. Při podávání vitaminu B₆ sice stoupá urikosurie i kalcémie, ale počet recidiv urolitiázy prokazatelně klesá. Jako prevenci krystalizace moči přidáváme magnesium citricum (viz výše).

Při dietních a mírných „metabolických“ formách hyperoxalurie podáváme *pyridoxin* v dávkách 60–120 mg za den, doporučujeme *diету* se zvýšeným obsahem vápníku a sníženým množstvím šťavelanů (omezujeme příjem vitaminu C, kávy, ořechů, zeleného čaje, čokolády, špenátu, zelených fazolí, řepy, petržele, brambor, kaka, hroznového vína atp.). Vhodná jsou rajčata pro malý obsah kyseliny šťavelové.

V literatuře nacházíme i protichůdné zmínky o podávání *cholestyraminu* k prevenci hyperabsorpce oxalátů.

U všech kalciumoxalátových litiáz obecně podáváme *alopurinol a hořčík* ve formě magneziumcitrátu na snížení rizika krystalizace, agregace a růstu kalciumoxalátových krystalů.

C) Diagnostikujeme-li *hypocitraturickou Ca urolitiázu*, podáváme *citrát* per os, čímž dochází k vazbě citrátu s vápníkem a poklesu saturace moči pro kalciumoxalát, je potlačen růst

a aglomerace krystalů kalcium oxalátu, zvyšuje se inhibiční aktivita moči.

Mnohem výhodnější než natrium citricum je podávání *kalium citricum*, protože natrium citricum zvyšuje obsah sodíku v organizmu a tím i riziko hyperkalciurie a hypertenze; navíc méně zvyšuje citraturii a méně snižuje riziko krystalizace pro kalciumoxalát. Kalium citricum navíc snižuje výskyt lehké hypokalémie, čímž koriguje intracelulární acidózu a zvyšuje citraturii. Snažíme se udržet pH moči kolem 6–7. U těžkých hypocitraturii (RTA, průjmy) podáváme *K citricum* v dávce až 120 mmol (26 tbl denně 500 mg). Protože hypocitraturie vzniká i při podání thiazidů, doporučuje se kombinovat jejich podávání s citrátem (30–40 mmol Kalia citrica = 6–8 tbl K citricum 500 mg).

D) Zjistíme-li **hyperurikosurickou Ca litiázu** či **litiázu kyseliny močové**, doporučujeme **omezit puriny a jednoduché cukry ve stravě**, podáváme **alopurinol** v dávce až 300 mg za den.

Alopurinol je izomer hypoxantinu, blokující xantinoxidázu, takže se místo kyseliny močové vylučují moči její prekurzory. Rovněž jej počítáme mezi nepřímé inhibitory krystalizace; po jejich podání byl popsán i vzestup citraturie.

Efekt alopurinolu očekáváme u urikosurií > 4 mmol za den. Výjimečně může dojít při terapii alopurinolem k vytvoření xantinových kamenů (dlouhodobé podávání velkých dávek nad 500 mg denně). Jako vedlejší účinky podávání alopurinolu se popisují hlavně alergické kožní projevy, svědění, exantém. Při medikaci běžných dávek jsou popisovány občasné průjmy a dyspepsie. V literatuře lze nalézt zmínky i o hepatotoxických účincích (hepatomegalie, icterus), o vzniku leukopenií i subfebrilií. Pro teratogenní efekt alopurinolu jej není vhodné podávat těhotným a dětem. Při terapii alopurinolem je nutná **restrikce NaCl** pod 3–4 g denně (solení zvyšuje hodnoty monosodium urátu).

Při hyperurikosurické Ca litiáze či litiáze kyseliny močové je nutno **alkalizovat** moč nejlépe formou perorálního podávání *kalium citricum* v dávce 30–60 mmol denně (7–13 tbl K citricum 500 mg) a **alkalizujícími minerálkami**. Touto terapií dochází k inhibici heterogenní nukleace pro kalciumoxalát, která je navozena monosodiumurátem.

E) Při cystinurii omezujeme příjem metioninu (ryby, vejce, maso obecně, kasein), **doporučujeme vysoký příjem tekutin** (minerálky s bikarbonátem – Fatra, Bilinská, Salvátor, Santovka, citrusové džusy, jablečnou šťávu), **podáváme kalium citricum** v dávce 30–40 mmol/den (7–9 tbl K citricum 500 mg), **glutamin a D-penicilamin**.

Penicilamin je jednoduchá aminokyselina (degradační produkt penicilinu), jejíž účinek spočívá v rozrušení disulfidické vazby těžce rozpustného cystinu. Moči se pak vylučuje vytvořený penicilamincystein-disulfid, který je ve vodě 50–100× rozpustnější než cystin. Pro menší toxicitu se užívá v léčbě výhradně D-izomer.

Podává se 1–2, výjimečně 3 g penicilaminu denně (např. Metalcaptase). Žádoucí je podávat současně pyridoxin v dávce 40 mg denně, který sníží výskyt vedlejších účinků (kožní projevy, dyspepsie, nefrotický syndrom, cefalgie, atrofie

očního nervu, leukopenie, trombocytopenie). Podání penicilaminu je nevhodné u poruch hematopoetického systému, selhávání ledvin, alergií na penicilin.

Podobné účinky jako D penicilamin má i **alfa-merkaptopropionglycin** (MPG), který je méně toxický.

U cystinurie se doporučuje také podávání **vitaminu C** v gramových dávkách (ovlivní redukcí cystinu na cystein, který je v moči dobře rozpustný).

F) Diagnostikujeme-li **2,8 DHA litiázu** či **xantinovou litiázu**, doporučujeme vysoký **příjem tekutin, alkalizaci a alopurinol**.

G) U **hypomagnezinurických Ca litiáz** podáváme **magnezium oxid či magnezium citrát**; tyto léky užíváme s výhodou obecně u všech kalciumoxalátových urolitiáz (inhibitor krystalizace). Léčba hořčíkem při jeho deficitu je velice efektivní.

H) Vyslovíme-li podezření na **infekční litiázu**, podáváme **antibiotika a chemoterapeutika dle citlivosti a močového pH, ev. i inhibitory ureázy**.

Doporučujeme spíše **okyselující minerálky, rybízovou šťávu, bylinky**, tablety s celaskonem (ne šumivé), **omezujeme mléko, živočišné bílkoviny**.

I) Máme-li podezření na **renální tubulární acidózu**, podáváme **ortofosfáty** a alkalizujeme moč pomocí *K-citricum*. Současné podávání thiazidů při léčbě ortofosfáty je nevhodné. Acidifikace alkalické moči u RTA je závažnou kontraindikací. Přetrvává-li hyperkalciurie, doporučuje se záměna ortofosfátu za thiazidy.

Z méně často užívaných léků se podává s dobrými výsledky u **kalciumoxalátových** konkrementů *Diclophenac* (inhibitor prostaglandinů). Popisuje se i výhodné použití **antagonistů kalcia** (např. nifedipin) u **nefrokalcióz a kalciových konkrementů**. Jako **inhibitor krystalizace kalciumoxalátu a struvitu** byla použita se spornými výsledky také **methylenová modř**.

Důkazy o popisovaných litolytických účincích **éterických olejů** zatím neexistují.

Protože rozpustnost konkrementů závisí mimo jiné i na kyselosti moči (především kyselina močová a cystin jsou špatně rozpustné v kyselé a dobře rozpustné v alkalické moči), snažíme se **ovlivnit pH moči dle analýzy kamene a typu metabolické poruchy**.

1. **Moč alkalizujeme** u cystinurie, urikosurie, litiázy kyseliny močové, při trvale kyselém pH moči pod 5,5, při RTG nekontrastních konkrementech, eventuelně při oxalátové litiáze. Používáme **citráty, šumivé prášky, natrium hydrogencarbonicum, alkalické minerální vody** (Bilinská, Fatra, Salvátor). Při větší alkalizaci je nebezpečí precipitace fosfátových solí.
2. **Moč acidifikujeme pouze výjimečně při nálezů fosfátových infekčních kamenů**. Používáme **ammonium chloratum, minerální vody se sulfáty, kyselinu mandlovou, kyselinu askorbovou, mixturu solvens, L metionin**.

Samostatnou kapitolou je **terapie urolitiázy u dětí**, která není snadná.

U dětí je často negativní vodní bilance (větší perspirace vody), proto musíme o to více pamatovat na hydrataci a pravidelný přísun tekutin (i noční). Z léků podáváme dle výsledků metabolických vyšetření hořčík, pyridoxin, citrátové směsi, ev. thiazidy. U cystinové litiázy vitamín C, popř. penicilamin.

Do metafylaxe zahrnujeme i tzv. vypuzovací kúry, jejichž principem je zvýšení hydrostatického tlaku nad překážkou. Pitný náraz se provádí čajem v množství několika litrů vypitých v krátkém čase. Pít kombinujeme s tělesnou aktivitou a někdy se přidává diuretikum, popřípadě se navodí osmotická diuréza manitolem. Spontánní odchod konkrémentu podporujeme spasmolytiky. Často tyto postupy spojujeme s perorální chemolýzou (tato je indikovaná u urátové, cystinové a struvitové urolitiázy, většina kalciumoxalátových a kalciumfosfátových kamenů je rezistentních) a snažíme se

kombinací obou metod konkrément z urotraktu odstranit. Není výjimkou ani litolýza po parenterální aplikaci „rozpouštědel“.

Zcela na závěr je nutno zmínit se o *dispenzarizaci urolitiaků*.

Domníváme se, že by mělo jít o analogii diabetického programu a dispenzarizace by měla být vedena větším podílem internistů – nefrologů.

O pacienta by se měl starat tým lékařů v čele s internistou, který by ve spolupráci s klinickým biochemikem a urologem zajišťoval komplexní zdravotnickou péči (evidence, anamnéza, objektivní vyšetření, moderní terapeutické a vyšetřovací postupy, biochemické testy, kontrola uroinfekce, preskripce životosprávy, kontroly nežádoucích účinků terapie, edukace).

Tato opatření by měla platit u všech pacientů s recidivující urolitiázou.

Literatura

1. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *NEJM*, 1992; 327: 1141–1152.
2. Hradec E. Urolithiasa. *Cas lek Ces* 1999; 128: 257–261.
3. Krizek V, Sadilek L. Urolithiasa. *Avicenum* 1990: 200 pp.
4. Resnick MI, Pak CY. Urolithiasis: a Medical and surgical References. W.B. Saunders Company, 1990: 1–200.
5. Robertson WG. Saturation inhibition index as a measure of the risk of Calcium oxalate formation. *NEJM*, 1976; 294: 249–252.
6. Schwille PO. Klinische Laboratoriumdiagnostik der Urolithiasis. *Deutsch Med W*, 1981; 106: 999.
7. Stejskal D. Urolitiáza – etiopatogeneze. *Klinická biochemie a metabolismus*, 1994; 1: 100–104.
8. Stejskal D. Urolitiáza – diagnostika. *Klinická biochemie a metabolismus*, 1994; 1: 250–252.
9. Stejskal D. Urolitiáza – terapie. *Klinická biochemie a metabolismus*, 1994; 1: 244–249.
10. Tschope W, Ritz E. Diagnostik der nefrolithiasis, *Deutsch Med W*, 1985; 110: 381–384.