

Metafylaxe urolitiázy v roce 2013

MUDr. Pavel Rajmon, MUDr. Zdeněk Mucha, MUDr. Jan Vrána, MUDr. Milan Král, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UP, Olomouc

Základním předpokladem pro správné vedení sekundární prevence je správné rozdělení pacientů podle rizika. Jen nízké riziko vykazuje 75 % nemocných. V těchto případech stačí v další prevenci doporučit zásady všeobecné metafylaxe. Jen 25 % pacientů je ohroženo vysokým rizikem recidiv. Tyto nemocné je nutno včas rozpoznat a odpovídajícím způsobem dále metabolicky vyšetřit. Dle zjištěného individuálního biochemického rizika je u těchto pacientů nutno zahájit specifickou medikamentózní metafylaxi.

Klíčová slova: urolitiáza, rizikové faktory, metabolické vyšetření, metafylaxe.

Metaphylaxis of urolithiasis in 2013

The right differentiation of patients based on the degree of their disorders' risk is an essential precondition for the appropriate use of secondary prevention. In fact, 75 per cent of patients' disorders classify as low risk. Such cases can be treated according to the principles of general metaphylaxis. Only 25 per cent of patients face a high risk of further attacks. Consequently, it is imperative to identify these cases in time and perform additional metabolic tests. Having correctly identified the individual biochemical risk in these patients, a specific metaphylaxis approach using suitable drugs must be taken.

Key words: urolithiasis, risk factors, metabolic tests, metaphylaxis.

Urol. praxi, 2014; 15(1): 12–17

Úvod

Urolitiáza sama o sobě není nemoc. Jde o patologický proces vyznačující se tvorbou solidních krystalických částic až konkrementů v ledvinách a vývodných močových cestách. Etiopatogeneze litiázy je multifaktoriální, zapříčiněná spolupůsobením mnohých rizikových faktorů endogenních i exogenních, renálních i extrarenálních (1). Z určitého pohledu lze urolitiázu charakterizovat jako interní onemocnění s urologickými důsledky. Často jsou močové konkrementy příznakem jiného, celkového onemocnění. Žel většina lékařů nepohlíží k urolitiáze jako k metabolickému onemocnění a považují konkrementy za záležitost oboru urologie a diagnostikou metabolických poruch se nezabývají (2, 3).

Urolitiáza je charakteristická svým masovým výskytem a tendencí k recidivám. Prevalence kolísá v celosvětovém měřítku mezi 4–15 %. V posledních letech je registrován trend strmého nárůstu výskytu urolitiázy, a to zejména v sociálně a ekonomicky vyspělých společnostech, kam patří země EU. Například podle statistik je v Německu současná prevalence 4,7 %. Incidence (počet nově diagnostikovaných případů v období 1 roku) se v posledních letech ztrojnásobila: z 0,54 % na současných 1,47 % (4). Příčiny je třeba hledat ve změnách životních podmínek, ve stravovacích zvyklostech, ale také ve zlepšení základní medicínské péče, například zavedení rutinního sonografického vyšetření. Dalším významným rysem je tendence k recidivám. Vzrůstající náklady na ambulantní i hos-

pitalizační léčbu nutí k zamyšlení a umocňují význam metafylaxe.

Hlavní zásadou správné metafylaxe je zhodnocení rizika recidivy

Pro recidivu nemá zvýšené riziko 75 % pacientů. U těchto nemocných v prevenci dalšího výskytu litiázy stačí dodržovat zásady všeobecné metafylaxe, která spočívá ve vyvážené stravě, vysokém přívodu tekutin a ve změně životních zvyklostí, včetně redukce hmotnosti.

Vysoké riziko recidiv vykazuje 25 % litiatiků. U těchto nemocných je třeba si počínat jinak. Musí být včas rozpoznáni a metabolicky vyšetřeni, protože v prevenci recidiv vyžadují navíc metafylaxi specifickou, která je dána složením konkrementu a biochemickými rizikovými faktory. Pouhá všeobecná metafylaxe zde nestačí (5, 6).

Klasifikace rizika recidiv

U každého nemocného po litiatické příhodě je nutno provést spolehlivou analýzu močového konkrementu a základní diagnostická vyšetření.

Analýza močového konkrementu – mineralogické metody. Standardními metodami jsou: infračervená spektroskopie a rtg difrakce. Další spolehlivou metodou je polarizační mikroskopie.

Základní diagnostické vyšetření: cíl sleduje vyhodnotit individuální riziko, podchytit organické či metabolické poruchy. Patří sem: anamnéza, klinické somatické vyšetření a laboratorní vyšetření krve a moči (tabulka 1).

Pokud se uvedenými vyšetřeními neodkryjí žádné rizikové faktory, tak je pacient zařazen do skupiny nízkého rizika a další laboratorní diagnostika není nutná, stejně tak není nutná žádná medikamentózní terapie. U těchto nemocných v prevenci recidiv stačí doporučení zásad všeobecné metafylaxe včetně případných změn dosavadních životních zvyklostí. Následná urologická sledování nejsou nutná.

Pacienti s vysokým rizikem pro recidivu vyžadují kromě zásad všeobecné metafylaxe navíc další, rozšířené metabolické vyšetření, specifické podle druhu konkrementu, které vysvětlí odpovídající biochemické rizikové faktory. Tyto faktory jsou pak klíčem k úspěšné specifické medikamentózní metafylaxi. Je třeba si uvědomit,

Tabulka 1. Základní diagnostická vyšetření po litiatické příhodě

Anamnéza	Dřívější výskyt konkrementů, jejich složení, stravovací zvyklostí, farmakologická a rodinná anamnéza výskytu litiázy
Klinická vyšetření	Fyzikální tělesné vyšetření a sonografie
Laboratorní vyšetření	<u>Krev:</u> kreatinin, Ca – ionizované či celková hodnota + albumin, KM <u>Moč:</u> chemicky a sediment, pH, specifická hmotnost, v případě leukocyturie – močová kultivace

že každému druhu litiázy přísluší metabolický problém, jehož farmakologická léčba usiluje o normalizaci narušené látkové výměny, popřípadě o zlepšení složení moči. Další urologické sledování těchto nemocných je plně indikováno (4, 5, 6).

Všeobecná metafylaxe

Jde o opatření, nikoliv medikamentózního charakteru, k prevenci recidiv s cílem vyřadit či normalizovat biochemické rizikové faktory v moči. Tyto zásady jsou důležité pro všechny nemocné bez ohledu na zjištěnou úroveň rizika. Tato metafylaxe má tři základní pilíře: pitný režim, vyvážená strava, normalizace všeobecných rizikových faktorů.

Pitný režim

Snižuje přesycení moči litogenními substancemi. K efektivní profylaxi je vhodný takový přísun tekutin, aby hustota moči byla maximálně 1,010 g/cm³. To odpovídá denní diuréze 2,0–2,5 l. Při normální funkci ledvin to představuje příjem 2,5–3,0 litry tekutin. Doporučuje se pít pravidelně, rozděleně v průběhu dne 5–6 x. Aby se zabránilo noční močové superkoncentraci, měli by pacienti přijímat dávku tekutin před ulehnutím ke spánku. Noční mikce 1 x platí pro tyto nemocné jako normální. Při pitném režimu je třeba rovněž zohlednit aktuální tělesnou aktivitu, velikost povrchu těla, okolní teplotu a vlhkost vzduchu. Doporučenými tekutinami je obyčejná voda a močově neutrální nápoje, ke kterým patří ovocné a bylinné čaje a ředěné ovocné extrakty. Vhodné minerální vody jsou s nízkým obsahem sodíku (Na⁺) a vysokým obsahem bikarbonátu (HCO₃⁻). Těmto kritériím vyhovují naše stolní minerální vody. Dnes již není nutné zcela zakazovat konzumaci černé kávy, černého čaje, vína a piva. Nevhodná je však jejich nadměrná konzumace.

Vyvážená strava

Měla by obsahovat dostatek vlákniny a balastních látek obsažených v ovoci, zelenině a v celozrnném pečivu. Dalším předpokladem je nízký obsah NaCl (3–5 g). Při vyšším příjmu se zvyšují denní ztráty Ca močí a klesá vylučování citrátů jako nejdůležitějšího inhibitoru krystalizace. Důležitý je dále kontrolovaný obsah bílkovin. Doporučuje se omezený přísun živočišných bílkovin (především tzv. červeného masa – hovězího a vepřového) 0,8–1,0 g/kg/den. Tiselius doporučuje denně přijímat maximálně 150 gramů masa a uzenin. Vyšší přívod těchto bílkovin totiž vyvolává lehkou metabolickou

acidózu s nepříznivými metabolickými důsledky: vyšší ztráty Ca, Na a KM do moči a naopak nižší vylučování citrátů močí. Doporučuje se dále dostatečný přísun Ca v potravě (800–1 000 mg). Vápník vytváří ve střevě s oxaláty špatně rozpustné komplexy, které pak nevstřebány odcházejí stolicí ven z těla.

Normalizace všeobecných rizikových faktorů

Jde o změnu životního stylu spočívající v redukci tělesné hmotnosti. Udržovat BMI v rozmezí 18–25 kg/m². Důležitý je dostatek pohybu a snížení úrovně stresu (5, 6, 7, 8).

Kritéria pacientů s vysokým rizikem recidiv

Metabolická aktivita konkrementů: vysoký počet recidiv 3 a více/3 roky.

Všeobecné faktory: litiáza dětí a mladistvých, rodinný výskyt litiázy, infekční konkrementy, urátová litiáza (či s obsahem urátů), solitární ledvina.

Nemoci spojené s tvorbou konkrementů: hyperparatyreóza (HPTH), nefrokalcinóza, onemocnění gastrointestinálního traktu (intestinální resekce a By-passy, M. Crohn, malabsorpční syndrom), sarkoidóza.

Geneticky podmíněná tvorba konkrementů: cystinurie, primární hyperoxalurie, renální tubulární acidóza (RTA), xantinurie, cystická fibróza.

Podávání rizikových medikamentů: aktivní složky krystalizující v moči (Amoxycilin, Ciplox, Efedrin, sulfonamidy) nebo medikamenty nepříznivě ovlivňující složení moči (kortikoidy, cytostatika, vit. D, laxativa, tablety s obsahem Ca).

Anatomické abnormality spojené s tvorbou konkrementů: dřeňová cystóza, obstrukce PUJ, divertikly kalichů, striktury močového, VUR, ureterokély, podkovovitá ledvina (4, 5, 6).

Pacienti s vysokým rizikem – další vyšetření

Rozšířené metabolické vyšetření podle druhu konkrementu spočívá v analýze krve a moči. Při vyšetření moči – denních ztrát se standardně provádí 2 následné sběry moči/24 hodin. Sběrná nádoba je konzervována 5% thymolem nebo se uchovává během sběru při teplotě +8 °C. Sběr moči se realizuje minimálně 20 dní po vymočení konkrementu či jeho odstranění (6).

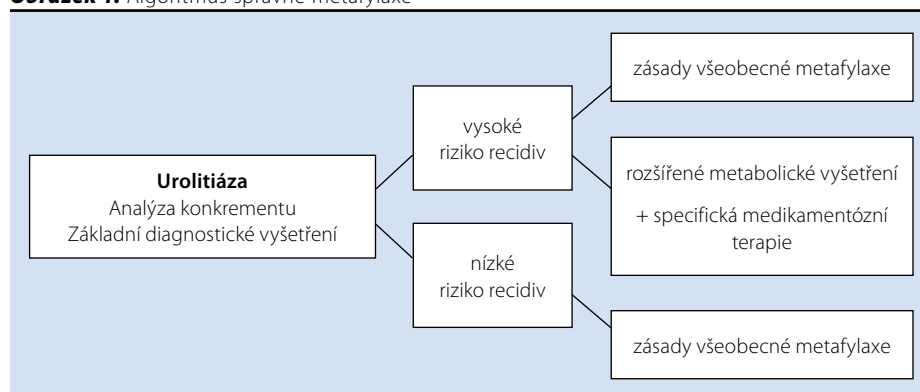
Medikamenty používané ke specifické metafylaxi

Alkalické citráty: (Na citrát, K citrát, K⁺Mg citrát, K bikarbonát, Na bikarbonát) – jsou nejsilnějším inhibitorem krystalizace pro Ca-oxalát. Kaliový podíl je protektivní iont, který koriguje event. intracelulární acidózu v tubulárních buňkách ledvin, a tím se snižuje zpětné resorpce citrátů z primární moči a dochází ke zvýšené inhibiční aktivitě moči. Zvyšují pH moči, a tím zlepšují rozpustnost kyseliny močové. Alkalické citráty na sebe dokážou vázat volné Ca⁺⁺ ionty v moči, a tím snižovat saturaci Ca-oxalátu. Metabolickým efektem podávání alkalických citrátů je: zvýšení pH moči, zvýšení citraturie (dUCitra) a pokles kalcieurie (dUCa) (9, 10).

Thiazidy: zvyšují reabsorpci Ca z primární moči v distálním tubulu. Jsou indikovány při prokázané, výrazné, citrát refrakterní hyperkalcemii (při dUCa 8 mmol a více/den). Jejich dlouhodobé podávání může vyvolat nežádoucí účinky: hypotenzi, hyperurikemii, hypokalemii se sníženou glukózovou tolerancí. Proto jsou u pacientů nutné pravidelné kontroly laboratoře.

Allopurinol: je inhibitor xantinoxidázy (enzym přeměny hypoxantinu na xantin a dále na kyselinu močovou). Výsledkem je vyšší hladina dobře rozpustného hypoxantinu a pokles koncentrace kyseliny močové v krvi a v moči. Využívá se nejenom u konkrementů z kyseliny močové, ale také u pacientů s Ca-oxaláty, u kte-

Obrázek 1. Algoritmus správné metafylaxe



rych se zjistí jako rizikový faktor vyšší hodnota kyseliny močové v moči a v krvi. Kyselina močová má totiž podobnou krystalickou strukturu s Ca-oxaláty a může podporovat jejich další růst – heterogenní riziko nukleace.

Kalcium (Ca): váže na sebe oxaláty ve střevě za vzniku Ca-oxalátových komplexů, které jsou špatně rozpustné a odcházejí pak stolicí z těla ven. Výsledkem je snížení enterické hyperoxalurie. Z této indikace je smysluplné podávání vápníku k navýšení běžné denní potřeby (800–1 000 mg) o dalších 500 mg/den. Kalcium by se mělo podávat asi 30 minut před jídlem.

Magnézium (Mg): konkuruje Ca++ iontům ve vazbě na oxaláty ve střevě i v moči. Vytváří Mg-oxalátové komplexy. Ve střevě tím snižují absorpci volného oxalátu do krve, a tím i odpad do moči. V moči jsou zase Mg-oxalátové komplexy lépe rozpustnější než Ca-oxaláty.

Pyridoxin (vit. B₆): ovlivňuje endogenní produkci oxalátů zvýšenou transaminací glyoxalátu na glycin. Metabolickým efektem je snížení hyperoxalurie (dUOxalátů). Ve vysokých dávkách může být použit u pacientů s primární hyperoxalurií.

L-metionin: jde o aminokyselinu – donor protonů. Používá se k acidifikaci moči. Dlouhodobého okyselení moči se však dosáhne jen velmi obtížně. Krom L-metioninu lze použít amoniumchlorát NH_4Cl . Užití u fosfátových, infekčních konkrementů.

Tiopronin (alfa-merkaptopropionglycin): je schopen štěpit disulfidovou vazbu cystinu a vytváří cystein-farmakon komplexy, které jsou mnohem rozpustnější než cystin. U nás tento preparát není registrován ani dovážen.

Captopril (ACE-inhibitor): má podobný účinek jako tiopronin. Výsledky studií jeho efektivity však nejsou jednoznačné a je doporučován jen jako alternativa tioproninu (6, 11).

Penicilamin: je aminokyselina, degradační produkt penicilinu. Rovněž štěpí disulfidovou vazbu cystinu za vzniku penicilamincystein-disulfidu, který je 50–100 x rozpustnější než cystin. Má však řadu nežádoucích účinků: nefrotický syndrom, neurologické, střevní, kožní a hematologické komplikace. Proto je třeba velmi pozvolna titrovat dávku. Vhodné je současné podávání pyridoxinu (3).

Základní rozdělení konkrementů dle etiologie

- Cystinové, urátové, xantinové a struvit. – vznikají pouze v důsledku přesycení moči litogenní substancí.
- Konkrementy s obsahem kalcia: Ca-oxaláty, Ca-fosfáty – mají multifaktoriální etiologii.

Na jejich vzniku se podílí nejen supersaturace moči, ale i nerovnováha mezi působením promotorů a inhibitorů krystalizace. Mezi hlavní inhibitory krystalizace patří: citráty, Mg, kyselé mukopolysacharidy a pyrofosfáty (12).

Ca-oxalátové konkrementy – diagnostický postup

Základní diagnostické vyšetření k posouzení rizika

Pacienti bez rizika – zde již nejsou indikovány žádná další laboratorní vyšetření ani žádná medikamentózní terapie. U těchto nemocných doporučujeme zásady všeobecné metafylaxe. Následná urologická sledování nejsou nutná.

Pacienti v vysokém riziku – doporučují se rovněž zásady všeobecné metafylaxe + je nutné další rozšířené metabolické vyšetření, posouzení k biochemickým rizikovým faktorům, které jsou základem pro nutnou, specifickou medikamentózní metafylaxi. Další urologické sledování je plně indikováno.

Rozšířené metabolické vyšetření

Krev: PTH (při zvýšené hodnotě Ca v rámci základního vyšetření), Na, K, Cl.

Moč: denní profil pH (minimálně 4 x denně), 2 x 24hodinový sběr moči: jeho objem a specifická hmotnost + denní ztráty (dU/24): Ca, oxaláty, KM, citráty, Mg.

Multifaktoriální geneze Ca-oxalátových konkrementů podmiňuje poněkud komplexnější medikaci, takže je často špatná dlouhodobá compliance pacientů. Medikamentózní profylaxe závisí na zjištěných rizikových faktorech (4, 6).

Litogenní rizikové faktory pro Ca-oxaláty

1. Hyperkalciurie (dUca více jak 5,0 mmol/den). Dělí se na 3 základní typy: absorpční – zvýšené vstřebávání Ca ve střevě, renální – porucha reabsorpce Ca renálními buňkami a resorpční – zvýšené uvolňování Ca z kostí do krve, odkud pak filtrací přechází do moči. Pro specifickou metafylaxi mají spíše význam klinické stavy doprovázené hyperkalciurií. Jde o hyperkalciurii doprovázející renální tubulární acidózu (RTA) a hyperparatyreózu (HPT).

Hyperkalciurie doprovázející RTA: vrozená či sekundární neschopnost tubulárních buněk secernovat H⁺ ionty proti koncentračnímu spádu do moči. Dojde k vývoji kostní resorpce Ca z kostí do krve a v moči dochází ke zvýšenému

zpětnému vstřebávání citrátů. Laboratorním projevem RTA je: metabolická acidóza, (v krvi pokles K – u kompletní formy), vysoké pH moči na lačno (větší než 5,8) a vysoké dUca/24, dUfosfátů/24 a pokles dUcitrátů/24. Diagnóza RTA je pomocí acidifikačního testu dle Dawis-Wronga (podání NH_4Cl 0,1 g/kg hmotnosti) za sledování pH moči. Diagnóza je potvrzena, pokud přetrvává pH moči trvale vyšší než 5,4. Terapie: alkalické citráty (9–12 g/den) nebo NaHCO_3 (3 x 1,5 g/den). Kontrola efektivity terapie podle ASTRUP, nikoliv pH moči. V případě hyperkalciurie dU-Ca nad 8 mmol/24 přidat hydrochlorotiazid 25–50 mg/den.

Hyperparatyreóza (HPT): nejčastější příčinou je adenom příštítných tělísek. V klasickém klinickém obraze se vyskytuje kostní přestavba, vředová choroba žaludku a urolitiáza. Účinkem PTH se zvyšuje resorpce Ca z kostí, zvyšuje se absorpce Ca ze střeva do krve i zpětná resorpce Ca z primární moči. Ta však nestačí pro velkou filtrační nálož Ca v krvi a dochází k hyperkalciurii. PTH uvolňuje i fosfor z kostí a zvyšuje jeho ztráty moči. Dochází k porušení koncentrační schopnosti ledvin. Laboratorními projevy HPT: v krvi – vysoké Ca, i PTH a nízká hladina fosforu. V Moči – vysoké ztráty dUca/24, i dUfosforu/24, nízká hustota moči. Terapie: pouze chirurgická, standardem je nyní odstranění epiteliálních tělísek s autologní transplantací tkáně příštítných tělísek do svaloviny předloktí.

2. Hyperoxalurie (dUoxalátů více jak 0,5 mmol/den). Jsou 2 základní typy: primární a sekundární.

Primární hyperoxalurie: vzácná dědičná porucha – enzymatický defekt způsobující endogenní nadprodukcí oxalátů s následným ukládáním oxalátů do tělesných tkání. Nejvíce jsou postiženy ledviny, kde dochází k úporné recidivující Ca-oxalátové urolitiáze včetně ukládání oxalátových depozitů v intersticiu ledvin, glomerulech i tubulárních buňkách, což brzy vede k selhání ledvin již v raném věku. Dalšími postiženými orgány jsou: srdce, kosti, klouby a nervový systém. Na primární hyperoxalurii musíme mít podezření, pokud laboratorně prokážeme enormní denní ztráty oxalátů moči – více jak 1,0 mmol/den. Diagnóza i léčba by měla být soustředěna do speciálních center. Diagnóza se potvrzuje z biopsie jater nebo mutační genovou analýzou genu AGXT či GR. Možnosti konzervativní terapie jsou velmi omezené a mají jen dočasný efekt. Jde o vysoký přívod tekutin – min. 4 litry/den, podávání alkalických citrátů (9–12 g/den) a megadávky pyridoxinu:

300–1 000 mg/den. Jedinou kauzální léčbou je simultánní transplantace jater a ledvin.

Sekundární hyperoxalurie (dU oxalátů v rozmezí 0,5–1,0 mmol/den). Může být absorpční – způsobená extrémním příivodem oxalátů v potravě či nadměrným vstřebáváním střevními buňkami. (Zde má velký význam přítomnost iontů Mg^{++} či Ca^{++} ve střevním obsahu.) Enterická hyperoxalurie – jako další sekundární forma se může vytvářet při změnách absorpčních poměrů ve střevě: chronická pankreatitida, po střevních resekcích či při zánětlivých onemocněních (M. Crohn, Colitis ulceróza). V těchto případech dochází k poruše vstřebávání žlučových a mastných kyselin. Ty pak odcházejí stolicí jako vápenatá mýdla. Nedostatek Ca^{++} ve střevním obsahu pak vede ke zvýšení obsahu volného oxalátu a ten může volně difundovat do krve a filtrací do moči.

3. Hyperurikosurie (dU KM více než 4,0 mmol/den). Vlivem podobné krystalické struktury může mít vysolovací efekt na Ca-oxalát.

4. Hypocitraturie (dU citrátů méně než 2,5 mmol/den). Citráty jsou nejsilnější inhibitory krystalizace pro Ca-oxalát. Váže na sebe Ca^{++} ionty v moči, zvyšuje pH moči, a tím rozpustnost kyseliny močové, snižuje v moči supersaturaci Ca-oxalátu až o 50 %.

5. Deficit Mg^{++} . Magnézium ve střevě i v moči je schopno vytvářet s oxalátem komplexy, a tím snížit podíl volného oxalátu v obou prostředích (1, 7, 13, 14).

Specifická metafylaxe u Ca-oxalátové litiázy

Alkalické citráty či $NaHCO_3$: jsou medikamenty první volby. Podáváním těchto substancí dochází ke snížení zpětné resorpci citrátů v tubulárních buňkách, což vede ke zvýšení vylučování citrátů do moči. Ty jsou nejsilnějším inhibítorem krystalizace pro Ca oxalát. Váží na sebe v moči Ca^{++} ionty a jsou zpravidla dostačující při hodnotě hyperkalciurie 5–8 mmol/den. Dále alkalizují pH moči, a tím zvyšují rozpustnost kyseliny močové. V případě metafylaxe Ca-oxalátů není třeba sledovat pH moči.

Thiazidy: přidávají se sekundárně k citráty zpravidla při výrazné hyperkalciurii (dU Ca 8 a více mmol/den). Takto vysoké ztráty již bývají citrát-refrakterní.

Mg: potřeba jeho podávání je mezinárodně diskutována kontroverzně. Indikací je hyperoxalurie, zde ale v kombinaci s citráty. Podávání je kontraindikováno při renální insuficienci výraznějšího stupně.

Allopurinol: podává se, pokud se jako rizikový faktor prokáží vyšší ztráty kyseliny močové (dUKM více jak 4 mmol/den) a/nebo vyšší hodnota KM v krvi (více jak 380 mikromol/l).

Tabulka 2. Specifické metafylaxe u Ca-oxalátových konkrementů

Litogenní rizikové faktory	Indikace k metafylaxi	Specifická metafylaxe
Hyperkalciurie	dUCa 5–8 mmol/24	Alkalické citráty 9–12 g/den nebo $NaHCO_3$ 1,5–3 g/den
	dUCa nad 8 mmol/24	Primárně alkalické citráty Sek. Thiazidy 25–50 mg/den
Hyperoxalurie (sekundární)	dUoxa více jak 5 mmol/24	Omezení oxalátů v dietě Calcium tbl. 500 mg/den Magnézium 200–400 mg/den
Hyperurikosurie	dUKM více jak 4 mmol/24	Dietní omezení purinů Alkalické citráty 9–12 g/den nebo $NaHCO_3$ 1,5–3 g/den + Allopurinol 100 mg/den
Hyperurikosurie + Hyperurikémie	dUKM více jak 4 mmol/24 + hyperurikémie více jak 380 mikromol/l	Stejně jako uvedeno výše + Allopurinol 300 mg/den
Hypocitraturie	dUcitra méně než 2,5 mmol/24	Alkalické citráty 9–12 g/den
Hypomagnéziurie	dUMg méně než 3,0 mmol/24	Mg 200–400 mg/den Kontraindikace při CHRI

Tabulka 3. Specifická metafylaxe Ca-fosfátových konkrementů

Litogenní rizikové faktory	Indikace k metafylaxi	Specifická metafylaxe
Nejprve nutno vyloučit HPT a RTA		
Hyperkalciurie	dUCa více jak 8 mmol/24	Hydrochlorotiazid 25–50 mg/den
pH moči	pH stabilně více jak 6,2	Oksylení moči NH_4Cl nebo L-metionin, cíle: pH 5,8–6,2

Kalcium (Ca): je indikováno při prokázané enterální hyperoxalurii, protože při této poruše se ztrácí Ca stolicí, je smysluplné podávání vápníku nad normální denní potřebu, která činí 800–1 000 mg. Nad tuto denní potřebu se doporučuje podávat ještě 500 mg/den. Mělo by se podávat asi 30 minut před hlavním jídlem.

U vysoce rizikových nemocných s častými agresivními recidivami je nutná kombinovaná terapie (4, 6).

Ca-fosfátové konkrementy

Vyskytují se ve dvou minerálních formách a každá má svou odlišnou genezi i specifickou metafylaxi.

Karbonátapatit (Dahlit): vzniká při pH moči nad 6,8 a při hyperkalciurii a hypocitraturii. K těmto podmínkám dochází především u RTA nebo při močové infekci.

Kalciumhydrogenfosfátdihydrát (Brushit): vzniká při pH moči 6,5–6,8 a při hyperkalciurii a hyperfosfaturii. Močová infekce zde nehraje žádnou roli. K těmto podmínkám dochází při RTA a hyperparatyreóze (HPT).

Ca-fosfátové konkrementy – diagnostický postup

Základní diagnostické vyšetření: k zařazení do rizikové skupiny či nikoliv.

Rozšířené metabolické vyšetření: u pacientů s vysokým rizikem:

Krev: PTH (při zvýšené hodnotě Ca v rámci základního vyšetření), Na, K, Cl.

Moč: denní profil pH (minimálně 4 x denně), 2 x 24hodinový sběr moči: jeho objem a specifická hmotnost + denní ztráty (dU/24): Ca, citráty, fosfor.

V případě močové infekce u karbonátapatitu (dahlit) jsou metafylaktická opatření stejná jako u infekčních konkrementů (4, 5, 6).

Infekční konkrementy

Pacienti s infekčními konkrementy patří do skupiny vysokého rizika.

Struvit (magnéziumamoniumfosfáthexahydrát), dále sem patří i dahlit a amoniumuráty.

Rozhodující pro vznik je močová infekce bakteriemi, které tvoří ureázu. Tento enzym štěpí ureu, a tím dochází v moči ke zvýšení hladiny amoniaku a pH. Bakterie produkující ureázu obligátně: *Proteus*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Ureaplasma urealyticum*. Fakultativními producenty jsou: *Klebsiella spp.*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Stafylococcus spp.* Tvorba konkrementů a močová infekce tvoří začarovaný kruh.

Specifická metafylaxe u infekčních konkrementů

- Kompletní odstranění masy konkrementů
- Eradikace močové infekce cíleným ATB
- Vysoký přívod tekutin (2,5–3 litry/den) k poklesu litogenních substancí
- Okyselení moči (pH 5,8–6,2) zlepšuje rozpustnost struvitu; farmakologicky lze použít L-metionin 200–500 mg 3 x denně, nebo NH₄Cl 1 g 2–3 x denně (4, 15)

Konkrementy z kyseliny močové

Pacienti s urátovou litiázou patří do skupiny vysokého rizika.

Etiologické faktory urátové litiázy: trvale kyselé pH moči (pH menší než 6,0) a hyperurikémie (dUKM více než 4,0 mmol/24). Je známa přímá exponenciální závislost krystalizace kyseliny močové na nízké pH moči. Naopak v alkalickém prostředí je možné urátové krystaly a konkrementy opět rozpustit.

Rizikový faktor – hyperurikémie (KM v séru více než 380 mikromol/l) pro tvorbu urátových konkrementů však nepředstavuje nutnou podmínku.

Laboratorní vyšetření u urátových konkrementů

Krev: KM, kreatinin.

Moč: denní profil pH (minimálně 4 x denně), 2 x 24hodinový sběr moči: jeho objem a specifická hmotnost + denní ztráty (dUKM/24).

Specifická metafylaxe u urátových konkrementů

Alkalické citráty nebo NaHCO₃; dávkování podle pH moči tak, aby pro litolýzu bylo dosaženo pH 7,0–7,2. Pro prevenci recidiv stačí pH moči 6,2–6,8. Allopurinol: při prokázané hyperurikémii (dUKM více jak 4,0 mmol/24) 100 mg/den. V případě prokázané hyperurikémie (KM v séru více jak 380 mikromol/l) 300 mg/den. Součástí metafylaxe je doporučení nízkopurinové diety (4, 5, 6).

Cystinové konkrementy

Nemocní s cystinurií patří do vysokého rizika.

Cystinové konkrementy vznikají krystalizací cystinu v moči v případě cystinurie (dUcystinu více jak 0,8 mmol/24). Jde o autosomálně recesivní poruchu reabsorpce dibazických aminokyselin: cystin, ornitin, arginin a lysin z proximálního tubulu ledvin, ale také ze sliznice tenkého střeva. Pouze cystin je velmi špatně rozpustný. Jeho rozpustnost závisí na pH moči. V rozmezí pH 5–7 je nerozpustný. Při vyšších hodnotách pH rozpustnost stoupá.

Tabulka 4. Specifická metafylaxe urátové litiázy

Litogenní rizikové faktory	Indikace k metafylaxi	Specifická metafylaxe
Hyperurikémie	dUKM více jak 4,0 mmol/24	Nízkopurinová dieta + Allopurinol 100 mg/den Allopurinol 300 mg/den
Hyperurikémie + hyperurikémie	KM v séru více jak 380 mikromol/l	
Nízké pH moči	pH moči trvale menší než 6,0	Alkalické citráty nebo NaHCO ₃ v dávce dle pH Pro chemolýzu: pH 7,0–7,2 Pro prevenci: pH 6,2–6,8

Tabulka 5. Metafylaxe cystinové litiázy

Indikace k metafylaxi	Specifická metafylaxe
Snížení koncentrace cystinu a zvýšení rozpustnosti	Pitný režim více jak 3,5 litru/den, alkalické citráty nebo NaHCO ₃ s cílem pH 7,5–8,5
dUcystinu méně než 3,0 mmol/24	<u>Fakultativně:</u> Tiopronin 0,25–2,0 g/den nebo penicilamin 1,5–2,0 g/den, alternativně Captopril
dUcystinu více jak 3,0 mmol/24	<u>Obligátne:</u> Tiopronin nebo Penicilamin alternativně Captopril

Diagnóza cystinurie je dána vyšetřením kvantitativních ztrát cystinu moči: dUcystinu/24 hod. Cílem metafylaxe je pokles koncentrace cystinu v moči a zlepšení jeho rozpustnosti. Všem pacientům se doporučuje důsledný pitný režim: minimálně 3,5 litru/den rozdělených v průběhu dne do pravidelných dávek včetně večera a noci tak, aby nedocházelo k noční superkoncentraci. Dalším opatřením je alkalizace moči alkalickými citráty nebo natriumbikarbonáty tak, aby bylo dosaženo pH moči 7,5–8,0. Podávání specifické medikamentózní metafylaxe (Tiopronin, Captopril, Penicilamin) se doporučuje buď fakultativně – pokud selhávají výše uvedené terapeutické principy (při nižších ztrátách: dU méně než 3,0 mmol/24), nebo obligátne – pokud jsou ztráty vyšší. Dříve doporučované megadávky L-askorbové kyseliny (3–5 g/den) nevykázaly ve studiích dobré výsledky. Koncentrace cystinu klesla maximálně o 20%. Proto se v metafylaxi doporučuje jen zřídka (6, 16).

Konkrementy neznámého složení

K posouzení individuálního rizika se doporučují tato vyšetření:

- anamnéza: dřívější konkrementy a jejich složení, dietní zvyklosti, užívané medikamenty, rodinný výskyt litiázy
- klinické a zobrazovací vyšetření: fyzikální nálezy, sonografie, rtg, duální nativní CT
- laboratorní vyšetření: krev: kreatinin, Ca-ionizované či celková hodnota + albumin, KM, moč: chemický a sediment, pH denní profil minimálně 4 x, specifická hmotnost, v případě leukocyturie – močová kultivace (4, 6)

Závěr

Základním předpokladem pro správné vedení metafylaxe je klasifikace pacientů podle

zjištěného rizika – na nízké a vysoce rizikové. 75 % nemocných nevykazuje zvýšené riziko recidiv. V těchto případech jsou doporučovány zásady všeobecné metafylaxe. Tito pacienti nevyžadují medikamentózní terapii ani následná sledování. Jen 25 % případů má velké riziko recidiv. Tito nemocní musí být včas rozpoznáni a dále metabolicky vyšetřeni. Kromě dodržování zásad všeobecné metafylaxe vyžadují další, specifickou metafylaxi, která závisí na druhu konkrementu a zjištěném biochemickém riziku. Vysoce rizikové nemocné je třeba sledovat. První kontrola se doporučuje po 3–4 měsících po prvotním nastavení léčby. Tehdy se provádí klinické a sonografické vyšetření a také metabolické vyšetření včetně dvou 24hodinových sběrů moči. Dle výsledků se provede případná korekce terapie. Další následné kontroly stačí v 1/2ročních a později i v ročních intervalech. Problémem při dlouhodobém sledování je udržet dobrou spolupráci s pacientem. Tento problém lze řešit individuálním přístupem a správným vedením nemocného. Základem úspěchu je informovaný a motivovaný nemocný.

Literatura

1. Zvara V, Revúsová V. Močové konkrementy. Veda 1988: 268 s.
2. Křížek V, Sadílek L. Urolitiáza, etiopatogeneze, konzervativní terapie a prevence. Praha: Avicenum 1990.
3. Stejskal D. Metabolická problematika v léčbě urolitiázy. Urol. Praxi, 2009; 10(2): 72–78.
4. Arbeitskreis „Harnsteine“ der Akademie der Deutschen Urologen. S2 Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis. Urologe, 2009; 48 (9): 1084–1093.
5. Staub M. Metaphylaxe von Harnsteinerkrankungen. Urologe, 2011; 50(10): 1323–1334.
6. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. EAU Guidelines on urolithiasis 2013. Dostupný z WWW: <http://www.Uroweb.org>.

7. Rajmon P, Mucha Z. Kalciumoxalátová litiáza – zásadní význam sekundární prevence. Urol. Praxi, 2008; 9(5): 216–222.
8. Kočvara R, Ptáček V, Tuřková J. Metafylaxe urolitiázy, způsob a výsledky. Čas. Lék. Čes, 1989; 128: 266–269.
9. Ganter K, Winter P, Brockhaus S, Hesse A. Alkalisierung des Harns zur Metaphylaxe bei Kalziumoxalatsteinen K-Zitrat v.s. Na-K-Zitrat. Urologe B, 1996; 36(6): 461–465.
10. Rinnab L, Hautmann RE, Straub M. Alkalizitrata in der Urologie. Urologe A, 2004; 43(4): 429–439.
11. Stejskal D. Etiopatogeneze a metafylaxe metabolických poruch a rizik urolitiázy. Interní Med., 2003; 1: 8–14.
12. Grasses F, Connte A. Urolithiasis, inhibitors and promoters. Urological Research, 1992; 20(1): 86–88.
13. Straub M, Hautmann RE, Hesse A, Rinnab L. Kalciumoxalatharnsteine und Hyperoxalurie. Urologe A, 2005; 44(11): 1315–1323.
14. Wilbert DM, Wechsel HW, Lahme S. Diagnostik und Therapie der Urolithiasis-Tübinger Konzept. Urologe B, 1998; 38(6): 509–521.
15. Meissner A, Mamoulakis C, Laube N. Harnwegsinfektionen und Urolithiasis. Urologe, 2010; 49(5): 623–628.
16. Král R, Krhut J. Cystinová urolitiáza – komplexní řešení. Urol. Praxi, 2010; 11(3): 152–153.

Článek přijat redakcí: 26. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 27. 7. 2013

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Pavel Rajmon

Urologická klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
pavel.rajmon@seznam.cz

