

Způsoby metafylaxe u pacientů s různými typy urolitiázy

Methods of metaphylaxis in patients with different types of urolithiasis

Jiřina Marešová¹, Jiří Kočárek^{1,2,3}, Milan Čermák^{1,2}

¹Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno, a. s.

²Urologická klinika, 1. LF UK a ÚVN, Praha

³Urologická klinika, 3. LF a FNKV, Praha

Došlo: 27. 5. 2024

Přijato: 7. 8. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Jiřina Marešová

Urologické oddělení,

Oblastní nemocnice Kladno, a. s.

Vančurova 1548

272 59 Kladno

e-mail: cakirpaloglu@seznam.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Marešová J, Kočárek J, Čermák M. Způsoby metafylaxe u pacientů s různými typy urolitiázy.

Autoři v článku prezentují epidemiologii, rizikové faktory přispívající ke vzniku urolitiáz, věnují se dále laboratornímu vyšetření u litiatiků, včetně problematiky analýzy složení konkrementů a jeho významu. Hlavním cílem článku je předložení metod neinvazivní léčby jednotlivých typů litiázy, především metafylaxe u pacientů s litiázou, a to jak režimových opatřeních, tak i užití farmak, které přispívají ke snížení četností recidiv litiázy, ale i komplikacím, které jsou s tímto onemocněním spojené.

KLÍČOVÁ SLOVA

Urolitiáza, metafylaxe, hyperkalciurie, hyperoxalurie, hyperurikosurie, cystinurie, dihydroxyadenin, xantin.

SUMMARY

Marešová J, Kočárek J, Čermák M. Methods of metaphylaxis in patients with different types of urolithiasis.

The authors present the epidemiology, risk factors contributing to the development of urolithiasis, laboratory examination in lithiatic patients, including the analysis of the composition of concrements and its significance. The main goal of the article is to present the methods of non-invasive treatment of different types of lithiasis, especially metaphylaxis in patients with lithiasis, both regimen measures and the use of drugs that contribute to reducing the frequency of recurrences of lithiasis, as well as complications associated with this disease

KEY WORDS

Urolithiasis, metaphylaxis, hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricosuria, cystinuria, dihydroxyadenine, xanthine.

.....

ÚVOD

Urolitiáza je jedním z nejčastějších onemocnění, se kterým se urolog setkává v každodenní praxi. Patří k často recidivujícím onemocněním a je pokládána za civilizační onemocnění. Životní styl s nedostatkem pohybu, vysoký příjem živočišných bílkovin bohatých na puriny i potravin bohatých na oxaláty, nízký příjem tekutin a nadužívání alkoholu jednoznačně přispívají ke stále vyššímu výskytu litiázy. Léčba urolitiázy si často vyžádá nemalé finanční prostředky a bývá spojena s navazujícími komplikacemi. Důležité je tedy nejen operační řešení aktuálního problému pacienta, ale vzhledem k faktu častých recidiv i následná prevence návratu onemocnění – metafylaxe.

Celou situaci velmi komplikuje fakt, že se jedná o variabilní skupinu onemocnění, kdy je k určení správné metafylaxe u konkrétního pacienta velmi potřebné znát složení konkrementů. Neméně důležitou roli však hraje i metabolické vyšetření. Správně nastavená metafylaxe může nejenom oddálit recidivy a snížit jejich četnost, ale i snížit počet souvisejících komplikací.

EPIDEMIOLOGIE

V posledních dekádách dochází celosvětově k významnému nárůstu incidence a prevalence litiázy, Českou republiku nevyjímaje. V Evropě se nejčastěji vyskytují kalciumoxalátové konkrementy. Infekční konkrementy jsou na ústupu, ačkoli existují regionální rozdíly způsobené rozdílně poskytovanou zdravotní péčí v různých státech. Konkrementy z kyseliny močové jsou na vzestupu napříč všemi vyspělými státy v paralele se stoupajícím výskytem metabolického syndromu.

Ve vyspělých zemích postihuje urolitiáza významnou část populace, v Evropě 5–9 %, v Severní Americe 7–13 % a Asii 1–5 % populace (1). Častěji jsou postiženi muži než ženy v poměru 2 : 1. U mužů se častěji vyskytují konkrementy kalciumoxalátové a z kyseliny močové, zatímco kalciumfosfátové a struvitové kameny jsou častější u žen (2). Urolitiáza u dětí představuje v USA a Evropě 1–3 % celkového výskytu v populaci (3).

PATOGENEZE

U většiny konkrementů tvoří cca 98 % objemu krystalický materiál a cca 2 % matrix bílkovinné povahy (4). Při uroinfektu však mohou vznikat převážně matrixové konkrementy (5). V případě kalciových konkrementů se předpokládá, že jsou iniciovány formací krystalů v intersticiu ledvinných papil (tzv. Randallovy plaky) (6). Randallovy plaky byly popsány poprvé Alexandrem Randallem v r. 1940 jako depozita kalciumfosfátu v organické matrix (proteiny, lipidy) na ploténkách renálních papil, na kterých postupně narůstají krystaly. Byla u nich popsána formace všech kalcium obsahujících konkrementů (7).

RIZIKOVÉ FAKTORY

Ke tvorbě litiázy přispívá nedostatečný příjem tekutin, jež vede k přesycení moči litogenními látkami (Ca^{2+} , kyselina močová, oxaláty), vyšší přísun kalorií, nesprávná strava (vysoký obsah purinů či oxalátů), močové infekce (zejména patogeny rozkládajícími ureu (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*), pH moči – zásadité pH (infekční/fosfátové konkrementy), kyselé pH (konkrementy z kyseliny močové), anatomické odchylky cest močových (zpomalení toku moči), metabolické odchylky (hyperkalciurie, hyperoxalurie, hyperurikosurie, cystinurie), celková onemocnění (hyperparatyreóza, sarkoidóza, Crohnova choroba, malabsorpční stavy), dědičnost, nedostatek inhibitorů krystalizace a agregace (citráty, pyrofosfáty, Mg^{2+} , glykoproteiny), užívání některých léčiv (sulfonamidy, antacida), těhotenství a laktace, vliv zaměstnání (horké provozy).

Vznik urolitiázy je multifaktoriální, metabolické poruchy se vyskytují až u 90 % litiatických pacientů (3, 4, 8).

VYŠETŘENÍ CHEMICKÉHO SLOŽENÍ KONKREMENTU

Analýza močových konkrementů se v současnosti provádí rentgenovou difrakcí (XRD) nebo infračer-

venou spektroskopii s Fourierovou transformací (FTIR). Ty umožňují identifikovat chemickou povahu jednotlivých složek konkrementu a vyhodnotit jejich podíl ve studovaném konkrementu. Převládají konkrementy oxalátu vápenatého, fosforečnanu vápenatého a kyseliny močové. U konkrementů smíšeného složení se povaha jádra může lišit od složení jeho okolních vrstev. Je třeba vzít v úvahu procentuální zastoupení jednotlivých složek ve smíšených konkrementech (9).

METABOLICKÉ VYŠETŘENÍ U LITIÁZY

Metabolické vyšetření mají podstoupit všichni pacienti, u kterých je vysoké riziko recurence:

- Pacienti v mladém věku (především děti a dospívající), při familiárním výskytu, v případech úporně recidivující litiázy (brushit, konkrementy z kyseliny močové, cystin, infekční konkrementy), pacienti s renální insuficiencí, dnou nebo patologickými frakturami skeletu či osteoporózou.
- Pacienti s onemocněními, jež ke tvorbě litiázy predisponují, jako hyperparatyreóza, metabolický syndrom, nefrokalcinóza, polycystické ledviny, gastrointestinální onemocnění (resekce střev, zánětlivá střevní onemocnění, malabsorbce, chronické průjmky), hypervitaminóza D, sarkoidóza, neurogenní měchýř.
- Pacienti s poruchami metabolismu, jako je cystinurie, primární hyperoxalurie, renální tubulární acidóza (RTA), xantinurie, Lesch-Nyhanův syndrom, cystická fibróza.
- Pacienti s anomáliemi močových cest, jako je stenóza PU junkce, podkovovitá ledvina, striktura ureteru, veziko-ureterální reflux, ureterokéla, houbovitá ledvina, solitární ledvina (3, 8, 10).

KREVNÍ TESTY U LITIÁZY

Laboratorní diagnostika je levná a může upozornit na metabolické abnormality, které mohou ke tvorbě konkrementů přispívat.

Všechny typy litiázy: sérové natrium (135–145 mmol/l), kalium (3,5–5,5 mmol/l), chloridy (98–112 μmol/l), kalcium (2,0–2,5 mmol/l), fosfor (0,81–1,29 mmol/l), kyselina močová (119–380 μmol/l), kreatinin (80–100 μmol/l), hladina vit. D, analýza krevních plynů (pH 7,35–7,45, pO₂ 80–90 mmHg, pCO₂ 35–45 mmHg, HCO₃ 22–26 mmol/l, BE +/- 2 mmol/l).

Dle laboratorních nálezů dále: Hyperkalcemie: hormony příštítných tělísek (parathormon), fosfor, hormony štítné žlázy. Primární hyperparatyreóza se může projevit hyperkalcemií, může být potvrzena zvýšenou hladinou PTH a sníženou hladinou fosforu. Vyšetření sérových hladin vápníku je potřeba opakovat, jelikož se hyperkalcemie může vyskytovat intermitentně (11).

Při nízkých hodnotách draslíku a bikarbonátu lze mít podezření na distální renální tubulární acidózu. Pacienti obvykle tvoří kalciumfosfátové konkrementy (12). Zvýšená hladina kyseliny močové v séru může upozornit na dnu, pacienti často trpí litiázou z kyseliny močové.

ANALÝZA MOČI – HODNOCENÍ ODPADŮ DO MOČI

Specifická hmotnost moči odráží stav hydratace pacienta. Důležité je také pH moči. Trvale nízké pH moči (< 5,5) zvyšuje riziko tvorby litiázy z kyseliny močové, trvale zvýšené pH (> 6,5) přispívá ke tvorbě fosfátových konkrementů.

Test 24hodinového sběru moči je základem komplexního metabolického hodnocení. Doporučuje se odebrat dva 24hodinové sběry moči při prvním hodnocení, aby se maximalizovala diagnostická výtežnost. Pokud je zahájena specifická metafylaxe, má být proveden alespoň jeden 24hodinový sběr moči za 4–6 týdnů po zahájení léčby, aby bylo patrné, zda bylo dosaženo požadovaného účinku (13). Moč má být během sběru uchovávána v lednici a na žádanku je potřeba uvést objem moči za 24 hodin, hmotnost a výšku pacienta.

Referenční hodnoty: pH moči (fyziologické pH je 5,0–6,5), kreatinin (7–13 mmol/den u žen

a 13–18 mmol/den u mužů), vápník ($> 5,0$ mmol/den u žen a $> 6,2$ mmol/den u mužů), oxaláty ($> 0,5$ mmol/den může svědčit pro enterální hyperoxalurii $> 1,0$ mmol/den je podezřelé z primární hyperoxalurie), kyselina močová ($> 4,0$ mmol/den u žen a $> 5,0$ mmol/den u mužů), citrát ($< 2,0$ mmol/den), hořčík ($< 3,0$ mmol/den), fosfát (> 35 mmol/den), amoniak (> 50 mmol/den), cystin (normální jedinci vylučují do $0,17$ mmol/den (tj. 40 mg), cystinurici homozygoti $1,66$ – $4,16$ mmol/den (tj. 400 – $1\,000$ mg)) (14).

MOČOVÝ SEDIMENT – KRYSTALY

Mikroskopickým vyšetřením močového sedimentu lze identifikovat krystaly typické pro určité typy konkrementů, např. hexagonální krystaly u cystinurie, obdélníkové krystaly „víka rakve“ u struvitové litiázy či „obálkovité“ krystaly u kalciumoxalátových konkrementů (15).

KULTIVACE MOČÍ

Při podezření na infekci je vždy nutné provést kultivaci moči. Přítomnost bakterií štěpících močovinu (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Ureaplasma*, *Klebsiella*) může být spojena s tvorbou struvitových konkrementů. Močové infekce mají být řešeny před sběrem moči, protože mohou vyvolat hypocitraturii a zvýšení pH, což zkreslí výsledky (19).

OBJEM MOČÍ

Nízký objem moči je jednou z nejčastějších metabolických abnormalit. Základem efektivní léčby všech typů litiázy je zvýšení příjmu tekutin. Obecně by měl být každý litiatik veden k tomu, aby udržoval objem moči alespoň $2,5$ litru denně, což odpovídá příjmu cca $2,5$ – 3 l denně (20).

PH MOČÍ

Hodnota fyziologického pH moči je $5,8$ – $6,2$. Litiáza z kyseliny močové se tvoří v trvale kyselém pH, zvýšené pH podporuje tvorbu konkrementů kalciumfosfátových. Přítomnost bakterií štěpících močovinu zvyšuje pH moči často i nad 8 (21).

HYPERKALCIURIE

Nad $5,0$ mmol/den u žen a nad $6,2$ mmol/den u mužů. Hyperkalciurii u pacienta s normálním sérovým vápníkem lze považovat za idiopatickou, ta může být způsobena zvýšenou střevní absorpcí nebo sníženou renální tubulární reabsorpcí vápníku. Resorpční kalcie je projevem hyperparatyreózy, kdy dochází ke zvýšené kostní resorpci a zvýšené střevní absorpci vápníku. Hyperkalciurii mohou způsobovat i další stavy, např. některé malignity (myelom, lymfom, leukemie), sarkoidóza, Pagetova choroba, hypertyreóza nebo intoxikace vitamínem D (21, 22).



Obr. 1. A: Krystal cystinu (16); B: Krystal struvitu (17); C: Krystal kalciumoxalátu (18)

Fig. 1. Cystine crystal (16); B: Struvite crystal (17); C: Calcium oxalate crystal (18)

HYPEROXALURIE

Hodnota nad 500 $\mu\text{mol}/\text{den}$ (0,5 mmol/den), nejčastěji je idiopatická. Na enterální hyperoxalurii je třeba myslet u pacientů s patologií tenkého střeva (z důvodu malabsorbce tuků), např. stavy po resekci nebo zánětlivá onemocnění (M. Crohn, ulcerózní colitis). Na primární hyperoxalurii je podezření, pokud je hodnota oxalátu v moči vyšší než 1,0 mmol/den . Primární hyperoxalurie je vzácné autozomálně recesivní onemocnění způsobené defektem v metabolismu glyoxylátů (21, 23).

HYPOCITRATURIE

Méně než 2,0 mmol/den . Je přítomna u více než 30 % litiatiků. V 50 % případů se vyskytuje současně s jinými metabolickými abnormalitami a až v 10 % případů existuje samostatně. Citráty chrání před tvorbou konkrementů, protože spolu s vápníkem tvoří rozpustné komplexy, které brání nukleaci a růstu krystalů. Hypocitraturie je nejčastěji idiopatická, ačkoli distální RTA, chronický průjem, infekce močových cest a thiazidová diuretika ji mohou rovněž vyvolat (21, 24).

HYPERURIKOSURIE

Nad 4,0 mmol/den u žen a nad 5,0 mmol/den u mužů je přítomna až u 35 % litiatiků, ačkoli se často vyskytuje i s jinými abnormalitami. Převažuje tvorba litiázy z kyseliny močové, ale až 20 % těchto pacientů tvoří kalciumoxalátové konkrementy. Hyperurikosurie se vyskytuje také u dny, Lesch-Nyhanova syndromu, syndromu nádorové lýzy, myeloproliferativních poruchách či stravě bohaté na živočišné bílkoviny. Vysoký obsah purinů ve stravě vede spolu s vysokou exkrecí kyseliny močové také ke snížení pH moči (21, 25).

DIETNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY

Zvýšená hladina **sodíku** v moči (> 220 mmol/den) zvyšuje vylučování vápníku močí a tím i riziko

vzniku litiázy. Sodík také snižuje vylučování citrátu a zvyšuje vylučování cystinu močí (20, 21).

Nízká hladina **draslíku** v moči může podporovat acidózu a hypocitraturii. Chronické průjmy, užívání diuretik nebo projímadel hladinu draslíku v moči snižují (21, 26).

Hořčík je inhibitorem tvorby konkrementů. Může tvořit komplexy s oxalátem v ledvinách a jeho suplementace navíc může zvýšit vylučování citrátu močí. Špatný stav výživy, zneužívání projímadel a malabsorpční stavy provází nízké hladiny hořčíku (21, 27).

Kreatinin v moči je důležitý pro kompletnost 24hodinového sběru moči. Za normální situace se vylučování kreatininu pohybuje mezi 13,0 až 18,0 mmol/den u mužů a 7,0 až 13,0 mmol/den u žen (1,37 $\text{ml}/\text{s}/1,73 \text{ m}^2$). Vylučování kreatininu by mělo být v jednotlivých dnech konzistentní.

Hladiny **fosforu, síranu a močoviny** mohou být markery množství konzumace živočišných bílkovin (21).

STŘEVNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY

Enterická hyperoxalurie

Vyskytuje se u pacientů se střevní malabsorpcí tuků. Zvýšená vazba vápníku ze stravy s volnými mastnými kyselinami snižuje množství vápníku dostupného k vychytávání oxalátů ze stravy. Vylučování nevstřebaných žlučových solí a mastných kyselin do tlustého střeva zvyšuje jeho permeabilitu k nadměrnému vstřebávání oxalátů (28).

VROZENÁ ONEMOCNĚNÍ, KTERÁ PREDISPONUJÍ KE TVORBĚ LITIÁZY

Primární hyperoxalurie: endogenní nadprodukce oxalátů vede k masivní hyperoxalurii, nefrolitiáze až nefrokalcinóze s parenchymovým ukládáním oxalátů, hyperoxalemii se systémovou oxalózou, vyžadující transplantaci jater a ledvin. Podezřelý je nález konkrementů tvořených čistým kalciumoxalátem monohydrátem.

Léčí se zvyšujícími se dávkami pyridoxinu (vit. B₆), který odklání metabolismus glyoxylátů, čímž snižuje endogenní produkci oxalátů. Doporučují se dávky 5–8 mg/kg/den (23, 29).

Nově je k dispozici lék lumasiran (Oxlumo), který účinně snižuje oxalurii u I. typu primární hyperoxalurie. Lumasiran snižuje hladinu enzymu glykolát oxidázy, čímž snižuje množství dostupného glyoxylátu, substrátu pro syntézu oxalátu. Lze ho podat u pacientů jakéhokoli věku a stadia onemocnění ledvin. Podává se subkutánně. Léčba sestává z nasycovacích dávek podávaných jednou měsíčně po dobu 3 měsíců, po nichž následují udržovací dávky, které se odvíjí od tělesné hmotnosti pacienta (viz příbalová informace přípravku) (30).

Dihydroxyadeninurie: Způsobená mutací enzymu adeninfosforibosyltransferázy. Dochází ke tvorbě konkrémentů 2,8-dihydroxyadeninu, které infiltrují parenchym ledvin, což vede k intersticiální fibróze a selhání ledvin. Včas zavedená celoživotní léčba alopurinolem nebo febuxostatem zabrání nadprodukci DHA. Alkalizace moči je při léčbě DHA konkrémentů neúčinná. Jelikož mají tyto konkrémenty nízkou radiologickou denzitu, mohou být mylně zaměněny za litiázu z kyseliny močové. Vždy je tedy potřeba provést analýzu konkrémentů (31).

Renální tubulární acidóza: Způsobena poruchou zpracování bikarbonátu v renálním nefronu. Bikarbonát je jedním z pufrů, sloužících k udržení normální acidobazické rovnováhy organismu.

Distální renální tubulární acidóza (typ I): Je porucha distální acidifikace moči. Je buď kompletní (nízký bikarbonát v analýze krevních plynů), nebo nekompletní (normální bikarbonát v analýze krevních plynů). Vzniklá acidóza vede ke zvýšenému uvolňování fosforečnanu vápenatého z kostí při pufrování kyselin, zvýšené střevní absorpci vápníku a snížené tubulární reabsorpci těchto iontů. Stupeň hyperkalcémie je úměrný závažnosti acidózy. Ve složení konkrémentu převažuje kalciumfosfát (hydroxylapatit, brushit).

Proximální renální tubulární acidóza (typ II): Je charakterizována snížením proximální reabsorpční kapacity hydrogenuhličitanu, což vede k jeho úbytku v moči, dokud jeho sérová koncentrace neklesne na úroveň dostatečně nízkou k tomu,

aby mohl být veškerý filtrovaný hydrogenuhličitan reabsorbován. Obvykle nebývá spojena s urolitiázou (32; 33).

Hyperparatyreóza: Hyperkalcémie je častým nálezem u primární hyperparatyreózy (4; 10). Nadbytek vápníku v moči může pocházet ze zvýšené střevní absorpce vápníku, zvýšené mobilizace skeletálního vápníku nebo z obojího. Zvýšená renální produkce kalcitriolu při hyperabsorpci střevního vápníku má rozhodující vliv na tvorbu konkrémentů (11, 41). Primární hyperparatyreóza se může projevit hyperkalcémií, lze ji také potvrdit stanovením hladiny parathormonu a sérového fosforu. Zvýšená hladina parathormonu a snížená hladina fosforu podporují diagnózu. Měření vápníku je vhodné opakovat, protože hyperkalcémie se může vyskytovat intermitentně. Pokud je hladina vápníku normální, může podání thiazidového diuretika „demaskovat“ okultní případy vznikem hyperkalcémie. Paratyreoidektomie snižuje riziko recidivy konkrémentů, pokud je dosaženo normokalcémie. Pacienti s hyperparatyreózou mají být vyšetřeni endokrinologem (11, 34).

METAFYLAXE JEDNOTLIVÝCH TYPŮ LITIÁZY

I. Oxalátové konkrémenty (kalcium oxalát monohydrát – whewellit a dihydrát – weddellit)

Kalciumoxalátové konkrémenty jsou nejčastějším typem urolitiázy, se kterým se v České republice, ale i Evropě urolog setkává nejčastěji. Pro vysoký obsah vápníku jsou rtg kontrastní a jejich diagnostika je tedy snazší i s omezenými prostředky (nativní nefrogram).

a) Dietní doporučení při oxalátové litiáze

Vápník: Dieta s omezením vápníku se u oxalátové litiázy nedoporučuje i proto, že vápník brání vstřebávání oxalátů ve střevě. Proto mléčné výrobky u pacientů s oxalátovou litiázou neomezujeme. Ideální množství vápníku v potravě je 1,2 g/den (35).

Oxaláty v potravě: Je vhodné omezit potraviny s vysokým obsahem oxalátů. Vliv oxalátů ve stravě lze zmírnit zvýšením příjmu tekutin a kalcia (mléčné produkty), které vstřebávání oxalátů snižují. Potraviny nejvíce zatížené oxaláty jsou rebarbora, listová zelenina (špenát, mangold, rukola), červená řepa, ořechy, semena, sójové výrobky, čokoláda, čaj, jahody (35, 36).

Sodík: Vylučování vápníku přímo souvisí s vylučováním sodíku. U litiatiků je vhodné snížení příjmu sodíku na méně než 2 g/den (35).

Bílkoviny: Příjem živočišných bílkovin snižuje vylučování citrátu a zvyšuje vylučování vápníku a kyseliny močové ledvinami, čímž okyseluje moč. Je žádoucí omezit příjem bílkovin na méně než 80 g/den (35).

Dieta s nízkým obsahem tuku: Omezený příjem tuků je preventivním opatřením u enterální hyperoxalurie (35).

Úloha diabetu a obezity při tvorbě konkrementů: Inzulínová rezistence může snižovat vylučování citrátu močí a zvyšovat vylučování vápníku. Obezita je spojena se zvýšeným vylučováním oxalátu, kalcia, magnezia, síranu, fosfátu, kyseliny močové a cystinu močí a též vede ke snížení pH moči (vyšší endogenní produkce kyselin tukovou tkání). Snížení hmotnosti a lepší kompenzace diabetu pomáhá předcházet tvorbě konkrementů (35, 37).

b) Medikamenty

Thiazidová diuretika: Snižují kalcii, ale také navozují pozitivní vápníkovou bilanci, čímž zvyšují minerální kostní denzitu. Je ale potřeba vyhnout se hypokalemii a hyperurikemii. Obvyklá zahajovací dávka je 12,5–25 mg hydrochlorothiazidu. Většina pacientů by měla dostávat suplementaci citrátem draselným (35).

Alkalizační látky (kaliumcitrát a natriumcitrát): Citrát zvyšuje pH moči, ale působí i inhibici tvorby vápenatých jader (tvoří s vápníkem rozpustný komplex) a jejich růstu. Tento účinek je závislý na pH, vzrůstá se zvyšujícím se pH moči. Jejich použití se doporučuje u pacientů s i bez hypocitraturie. Upřednostňuje se použití draselné soli citrátu, protože užívání citrátu sodného vede

ke zvýšené kalcii. Obvyklá počáteční denní dávka v prevenci oxalátové litiázy je 5–7,5 g/den. Při dlouhodobém podávání se ale užívá nižších dávek, dávku upravujeme dle hodnoty kontrolní citraturie a kalemie. Suplementace citrátem hraje klíčovou roli při enterální hyperoxalurii (35, 38).

Hyperkalciurie při oxalátové litiáze: U pacientů s hyperkalciurií a/nebo hyperurikosurií lze použít thiazid s alopurinolem. Při podávání hydrochlorothiazidu 50 mg denně je monitorace a suplementace kalia nezbytná. Vhodná je kombinace s kalium šetřícím amiloridem, i když nemusí být dostačující. Vhodná je monitorace magnezemie. Zkušenosti s hydrochlorothiazidem (50 mg/den) a amiloridem (5 mg/den) ukázaly snížení počtu nově vzniklých konkrementů. Část hypokalciurického účinku thiazidu je způsobena zvýšenou absorpcí vápníku v proximálních tubulech (38, 39).

Suplementace kalciumem (vápníkem): Suplementace kalciumem se doporučuje jako preventivní opatření zejména u enterické hyperoxalurie. Kalcium umožňuje tvorbu kalciumoxalátového komplexu ve střevě. Vápník má být suplementován vždy s jídlem do 2 g/den. Preferovaným doplňkem vápníku je například citrát vápenatý, jelikož pomáhá také zvýšit vylučování citrátu močí. Doporučená dávka je 200–400 mg, pokud nelze zvýšit množství vápníku ve stravě (28, 40).

Alopurinol (inhibitor xantinoxidázy): U pacientů s kalciumoxalátovými konkrementy a hyperurikosurií lze zvážit užívání alopurinolu v dávce 300 mg denně jako prevence recidivy litiázy. Kyselina močová (natriumurat) usnadňuje vysrážení krystalů šťavelanu vápenatého (41).

Soli magnezia: Vhodná je dávka 200–400 mg magnezia/den, zejména při výskytu hypomagnezurie a enterální hyperoxalurie, ale obecně se doporučuje všem pacientům s oxalátovými konkrementy, vyjma těch s renální insuficiencí (42).

Pyridoxin (Vit B₆): U primární hyperoxalurie je počáteční dávka 5 mg/kg/den a následná dávka 5–20 mg/kg/den (42).

Hydrogenuhlíčan sodný (bikarbonát): Počáteční dávka je 4,5 g/den při potřebě alkalizace a/nebo přítomnosti hypocitraturie, dlouhodobě se

užívá dávka 0,5–1,0 g za den, jelikož je vhodné jej kombinovat s citráty (42).

Rybí olej: Z pozorování vyplynulo, že u Inuitů v Grónsku, jejichž hlavní složkou stravy jsou čerstvé ryby, se ledvinové konkrementy prakticky nevyskytují. Suplementace kyselinou eikosapentaenovou může vést ke snížení kalcieurie, chybí však podporující klinické studie (35).

II. Fosfátové – hydroxylapatitové, karbonát apatitové, brushitové a struvitové konkrementy

Fosfátové konkrementy jsou heterogenní skupinou onemocnění. Analýza složení fosfátových konkrementů a vyšetření odpadů do moči jsou k nastavení metafylaxe nezbytné. Nejčastěji se vyskytují ve formě hydroxylapatitu nebo karbonát apatitu, méně často brushitu a struvitu. Čistá fosfátová litiáza se vyskytuje zřídka, bývá nejčastěji smíšená s jinými krystaly zejména s kalciumoxalátem. Představuje přibližně 15 % všech močových konkrementů s predominantním výskytem u žen. Ke krystalizaci karbonátového apatitu dochází při $\text{pH} > 6,8$ a jejich výskyt může být spojen s močovou infekcí. Brushit krystalizuje při optimálním pH 6,5–6,8 při vysokých koncentracích vápníku ($> 8 \text{ mmol/den}$) a fosfátu v moči ($> 35 \text{ mmol/den}$). Jeho výskyt naopak nesouvisí s infekcemi močových cest (43).

Hyperkalciurie se vyskytuje u 87 % brushitových a 60 % karbonát apatitových konkrementů. Infekce močových cest bývá spojena s přítomností struvitu. Při primární hyperparatyreóze je nalézán karbonátový apatit v 66,9 % a brushit v 29,1 % případů. Distální renální tubulární acidóza je spojena s hydroxylapatitovými či brushitovými konkrementy (44).

Každá z možných příčin vzniku kalciumfosfátových konkrementů vyžaduje jiný terapeutický přístup.

Infekce: Pacienti tvořící fosfátové konkrementy by měli být pravidelně vyšetřováni a léčeni na infekce močových cest, někteří mohou profitovat z dlouhodobé chemoprolaxe. Obzvláště rizikové jsou bakterie štěpící ureu (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* a *Ureaplasma*) (45).

a) Dietní doporučení – nízkofosfátová dieta

Mléko (do 300 ml denně), tvrdý sýr (do 120 g týdně), tavené sýry, zmrzlina, maso, vejce (do 4 vajec týdně), ořechy a semínka, fazole, cizrna a sója, tučné ryby (sardinky, sled, makrela, losos), korýši a měkkýši, vnitřnosti, chléb, obiloviny a čokoláda (46).

b) Medikamenty

1) Hydroxylapatit (apatit) a karbonát apatit

(dahlit): Jsou nejběžnější formou fosfátové litiázy. Nejčastěji detekovanou odchylkou bývá hyperkalciurie (43).

Hyperkalciurie při fosfátové litiáze: Hydrochlorothiazid (50 mg/den) vede ke snížení počtu nově vznikajících konkrementů. Dávkování jednou denně je preferováno, neboť dávkování 2x denně může způsobit častou nykturii a vést k diskomfortu pacienta. Část hypokalciurického účinku thiazidu je způsobena zvýšenou absorpcí vápníku v proximálních tubulech. Při podávání hydrochlorothiazidu 50 mg denně je nutná monitorace a suplementace kalie, proto je vhodná kombinace s amiloridem – viz níže. Vhodné je monitorovat magnezemii.

Chlorthalidon (25–50 mg/den): Dlouhodobá léčba ale může vést k hypokalemii a hypocitraturii. Vhodná je suplementace kalie.

Indapamid (25–50 mg/den): Mívá méně nežádoucích účinků než hydrochlorothiazid, výskyt hypokalemie i hypotenze je vzácný, je diuretikem první volby.

Thiazidová diuretika zvyšují urikemii, tu je nutné při léčbě kontrolovat.

Amilorid (5 mg/den): Kalium šetřící diuretikum, jeho hypokalciurický účinek je menší než u hydrochlorothiazidu.

Amilorid/hydrochlorothiazid (5 mg/50 mg/den): Zajišťuje hypokalciurický efekt thiazidu, ale zamezuje rozvoji těžké hypokalemie.

L-methionin (200–500 mg 3x denně): Pokud je vhodná acidifikace moči. Může dojít k vymizení fragmentů infekčních konkrementů (struvit/karbonátový apatit či urát amonný). Cílem je pH moči ideálně $< 6,2$.

Citrát draselný a sodný (zpočátku 5–7,5 g/den): Působí inhibici tvorby vápenatých jader a jejich růstu, zpomaluje nukleaci brushitu a také

zpomaluje tvorbu kalciumoxalátu z vápníku obsaženého v brushitu. Preferovaným léčivem má být citrát draselný. Při dlouhodobém podávání jsou obvykle dávky nižší, dávkování je vhodné upravit dle citraturie a kalemie.

Alopurinol (100–300 mg/den): vysoké odpady kyseliny močové zvyšují riziko vzniku také kalciumoxalátových a fosfátových konkrementů (38, 42, 47).

2) Brushit (hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát): Brushit je krystal fosforečnanu vápenatého. Tvoří se snadněji než hydroxylapatit nebo kalciumoxalát. Metafylaxe je shodná s metafylaxí u hydroxylapatitových konkrementů.

Pacienti s brushitovými konkrementy však vyžadují agresivní léčbu, kompletní metabolické vyšetření a pečlivé klinické sledování, jelikož velmi úporně recidivuje (48, 49).

3) Struvit (fosforečnan hořečnato-amonný hexahydrát): Struvitové konkrementy obsahují buď struvit (magneziumamoniumfosfát) a/nebo karbonátový apatit a/nebo urát amonný. Struvit se sráží při pH > 7,2. Struvitové konkrementy vzniklé působením bakterií štěpících ureu (zejména *Proteus mirabilis*) jsou nejlépe léčitelné chirurgickým odstraněním konkrementů. Samotná medikamentózní léčba má obvykle doplňkový charakter, pomáhá kontrolovat následky neléčené struvitové litiázy, ale u pacientů s významnými komorbiditami může představovat nejlepší možnou volbu. Metafylaxe je vesměs shodná s metafylaxí u hydroxylapatitových konkrementů, navíc pak platí níže uvedená doporučení.

Inhibitory ureázy: Doporučení Americké urologické asociace je, aby pacientům s reziduálními nebo recidivujícími struvitovými konkrementy byla nabídnuta léčba inhibitory ureázy, jako je **kyselina acetohydroxamová** (AHA, v Evropě nedostupná). AHA je nejrozšířenějším ireverzibilním inhibitorem bakteriální ureázy a představuje neúspěšnější metodu perorální chemolýzy, měla by však být použita až po vyčerpání chirurgických možností (50, 51, 52).

L-methionin: Je třeba zvážit acidifikaci moči pomocí methioninu nebo chloridu amonného.

L-methionin v dávce 200–500 mg 3× denně. Cílem je pH moči 5,8–5–6,2, ideálně docílit hodnoty pH < 6,2, zejména pokud nelze upravit dietou (47).

III. Konkrementy z kyseliny močové

Ovlivnění chemického složení a pH moči: Riziko vzniku konkrementů z kyseliny močové závisí na obsahu kyseliny močové v moči a zejména na pH moči. Hyperurikosurie vyšší než 4 mmol/den a pH moči trvale nižší než 6,0 podstatně zvyšují riziko tvorby litiázy z kyseliny močové.

Hyperurikemie a hyperurikosurie může být důsledkem nadměrné konzumace živočišných bílkovin (purinů), ale i alkoholu a fruktózy (metabolismus fruktózy v těle vede ke zvýšené produkci kyseliny močové). Mezi další příčiny patří dna, léky (atorvastatin, amlodipin a losartan), méně často stavy jako myeloproliferativní poruchy nebo syndrom nádorové lýzy. Pro tvorbu konkrementů je také stěžejní pH moči (hodnoty pH < 5,5 jsou pro litiázu z kyseliny močové typické). Rizikem je pH moči trvale < 6,0 a zvyšuje se s klesajícím pH moči. Vliv má i endogenní produkce kyselin. Každá lidská buňka produkuje každý den určité množství kyselin. Endogenní produkce kyselin se zvyšuje s rostoucí tělesnou hmotností (42, 53, 54).

a) Dietní doporučení – je třeba vyloučit či omezit

Řepný i třtinový cukr, jelikož fruktóza se v těle metabolizuje za vzniku kyseliny močové. Jinými zdroji fruktózy jsou med a ovoce. Alkohol, při katabolismu etanolu dochází k degradaci purinových nukleotidů. Vnitřnosti a obecně všechny druhy masa. Nejvyšší obsah purinů mají průmyslově zpracované masné výrobky, nevhodné jsou i vývary, některé mořské plody, včetně sledů, mušlí, tresek, tuňáků, pstruhů a tresek, kvasnice a kvasnicový extrakt (42, 55, 56).

Úloha obezity při tvorbě urolitiázy, zejména z kyseliny močové: Zvýšené riziko urolitiázy u obézních souvisí s kaloricky bohatou stravou, nedostatkem pohybu a tělesnou hmotností (endogenní produkce kyselin). Přesycení moči kyselinou močovou se zvyšuje s rostoucím BMI. Je potřeba pacienty motivovat ke zlepšení životního stylu a redukci hmotnosti (42, 57).

Význam diabetu 2. typu při urolitiáze, zejména z kyseliny močové: Diabetes 2. typu je rizikovým faktorem pro vznik zejména litiázy z kyseliny močové. Hlavním roli hraje nízké pH moči ($\leq 5,5$). Takto kyselé prostředí v moči podporuje precipitaci špatně rozpustné kyseliny močové. Inzulinová rezistence snižuje pH moči kvůli zhoršené schopnosti ledvin dostatečně eliminovat kyseliny ve formě amoniaku. Naopak dochází ke spotřebovávání organických kyselin, jako je citrát, a k produkci bikarbonátu. Jsou nutná dietní opatření a důsledná kompenzace diabetu (58, 59).

b) Medikamenty

Léčba spočívá zejména v alkalizaci moči především citrátem draselným v individuální dávce dle dosaženého účinku (pH moči). U pacientů s hyperurikosurií a hyperurikemií nereagující na dietní doporučení je vhodné podávat Alopurinol.

Kaliumcitrát (cca 9–12 g/den): Úprava acidobazické rovnováhy směrem k zásadité oblasti a alkalizace moči, lze využít i k disoluci existujících konkrementů. Optimální hodnota pH čerstvé moči má být v rozmezí pH 6,2–6,8. Dávka 9–12 g/den se užívá při zahájení disoluce konkrementů. Dávka se navyšuje či snižuje dle aktuálního pH moči a kalemie. Dávka určená k metafylaci je nižší, v závislosti na pH moči, dietní opatření jsou však nezbytná.

Bikarbonát sodný (zprvu 1,5 g 3×/den): Úprava acidobazické rovnováhy směrem k zásadité oblasti a alkalizace moči. Optimální pH moči má být pH 6,2–6,8. Dávka se upravuje dle pH, obvykle na 0,5–1,0 g na den, jelikož je méně účinný než kaliumcitrát, proto má být užíván spolu s ním.

Alopurinol (100–300 mg/den): Pro pacienty s hyperurikosurií, kdy nejsou účinná dietní doporučení. Jedná se o pacienty, kteří produkují velké množství kyseliny močové, v důsledku těžké nadváhy nebo enzymatické poruchy. Vyšší dávky jsou vyhrazeny pro pacienty, kteří trpí jak hyperurikosurií, tak hyperurikemií.

Febuxostat (80–120 mg/den): Je kontraindikován při akutní dně, těhotenství a tvorbě xantinoxalových konkrementů (38, 42, 47, 60).

IV. Cystinové konkrementy

Cystinurie je geneticky podmíněné onemocnění, při kterém dochází ke tvorbě cystinových konkrementů v ledvinách. Cystin je aminokyselina přítomná ve většině bílkovin, která obsahuje thiolovou skupinu. Při mutaci v genech pro transportér dibazických aminokyselin v proximálním tubulu dochází k poruše zpětného vstřebávání cysteinu z tubulární tekutiny, což vede k jeho vysokému vylučování močí. Cystein pak dimerizuje na cystiny, který je při fyziologickém pH moči velmi špatně rozpustný a v moči krystalizuje. Cystinurie se diagnostikuje na základě rodinné anamnézy, analýzy složení konkrementů a měřením vylučování cystinu močí. Pod mikroskopem mají krystaly hexagonální tvar (61, 62). Průměrný věk prezentace onemocnění je cca 12 let, přičemž u chlapců se obvykle objevuje dříve a mívá vážnější průběh. Normální hodnota exkrece cystinu močí je $< 0,17$ mmol/den (do 40 mg cystinu/den, nebo < 25 mmol cystinu/mol kreatininu), osoby s defektním transportérem vylučují nejméně 1,66 mmol/den a dokonce až 4,16 mmol/den (63).

a) Forsírovaná hydratace

Hydratace je základem léčby. Cílem je udržet 24hodinovou koncentraci cystinu v moči pod 250–200 mg/l, což je hranice rozpustnosti při pH moči 7. Vzhledem k tomu, že většina dospělých pacientů s cystinurií vylučuje 1,66–4,16 mmol cystinu denně, doporučuje se dosáhnout diurézy alespoň 2,5–3 l denně. U dětí závisí na velikosti pacienta, obecně se doporučuje diuréza minimálně 2 l/1,73 m². Je vhodné příjem 500 ml vody před spaním a dalších 300 ml přes noc. Celkově by tedy měl příjem tekutin tvořit 3,5–4 l denně. Ideální specifická hmotnost ranní moči je $\leq 1,005$ (63, 64).

b) Dietní doporučení

Doporučuje se dieta s nižším obsahem živočišných bílkovin a omezením soli ($< 1,5$ g/den, dospělí < 2 g/den). Potraviny živočišného původu jsou bohaté na cystin a methionin, který se metabolizuje na cystin. Jejich omezení tedy vede ke snížení zátěže kyselinami, zvýšení pH moči, větší rozpust-

nosti cystinu a snížení potřeby alkalií k dosažení ideálního pH moči.

Pro vysoký obsah methioninu je vhodné vyloučit arašíd, pistácie, popcorn, brokolici, houby, květák, avokádo, fazolové klíčky, brambory, špenát, hrášek, tofu, ledvinky, fazole a tempeh. Požívání zeleniny s vysokým obsahem citrátů a malátů je vhodné (63, 64).

c) Medikamenty

Alkalizace moči: Cystin je při fyziologickém pH moči špatně rozpustný. Jeho rozpustnost však dramaticky stoupá v alkalické moči. Při pH 7 je rozpustnost cystinu ~250 mg/l, což se při pH 7,5 zvyšuje na 500 a při pH 8 až na 1 000 mg/l. Dobré rozpustnosti cystinu se tedy dosáhne ideálně při pH moči nad 7,5. V praxi se užívá hydrogenuhličitan sodný a/nebo citrát draselný (63, 65).

Citrát draselný (kaliumcitrát): Obvykle 3–4 g třikrát denně. Je lékem první volby a na rozdíl od **citrátu sodného** zvyšuje pH moči, aniž by se zvýšila cystinurie. Vyšší pH moči také zlepšuje účinnost thiolových léků (viz níže). Nadměrná alkalizace (> 7,5) má však potenciál vyvolat tvorbu kalciumfosfátových konkrémentů, proto je třeba u cystinuriků analyzovat i nové konkrémenty (42, 63, 65).

Hydrogenuhličitan sodný: Má méně gastrointestinálních nežádoucích účinků než kaliumcitrát, ale při jeho užívání dochází k větší exkreci sodíku močí. Alkalizace hydrogenuhličitanem sodným nebo citrátem sodným má být lékem druhé volby po kaliumcitrátu, nebo má být užíván v kombinaci s kaliumcitrátem (63, 65, 66).

Thiolové léky vyvazující cystin (CBTD): U pacientů, kteří nereagují na forsírovanou hydrataci, alkalizaci moči a dietní omezení bílkovin a soli se doporučují CBTD. Nejčastěji se používá **α-merkaptopropionylglycin (tiopronin)** a **D-penicilamin**. Tato léčiva obsahují thiolovou skupinu, díky které dochází k disulfidové výměně s cystinem. Výsledkem jsou dvě molekuly cystinu navázaného CBTD, což je komplex 50× rozpustnější než cystin. Tím se zvyšuje rozpustnost cystinu a snižuje jeho krystalizace. Účinek závisí na dávce. Je vhodné pravidelně měřit obsah cystinu v moči za 24 hod. Pokud zůstává 24hodinová koncentrace cystinu v moči vyšší jak

2 000 μmol/l, je vhodná terapie D-penicilaminem či tioproninem, tak aby došlo k poklesu na méně jak 1 000 μmol/l (ideálně < 500 μmol/l) (63, 66).

D-penicilamin: Užívá se jak ke snížení novotvorby, tak k rozpouštění již existujících konkrémentů. Dávka úzce souvisí s tělesnou hmotností pacienta. Obvyklá doporučená dávka je 1–4 g/den u dospělých a 20–30 mg/kg/den u dětí (ve 3–4 dávkách), dávku je potřeba navyšovat pozvolna a vhodné udržovat spíše v dolní části uvedeného rozmezí. Léčba cystinurie musí být vždy přísně individualizovaná (zejména u dětí) pro časté nežádoucí účinky (alergické reakce, nevolnost, zvracení, lupus-like syndrom, hepatotoxicita, proteinurie, aj.). U pacientů je třeba sledovat funkci ledvin, krevní obraz, jaterní funkce, srdeční funkce a neurologický stav. D-penicilin způsobuje imunosupresi, což zvyšuje riziko infekcí. Celkově je léčba D-penicilaminem účinná, ale vyhrazena zejména těžším případům, kdy samotná alkalizace moči není dostačující (63; 66). Při podávání D-penicilaminu se doporučuje suplementace vitaminem B₆ (pyridoxinem). D-penicilamin je v ČR dostupný pod názvem Kelatine, léčbu schvaluje revizní lékař.

Tiopronin (alfa-merkaptopropionylglycin): Má prokázanou účinnost jak při rozpouštění cystinových konkrémentů, tak v prevenci recidivy. Má méně nežádoucích účinků než u D-penicilaminu, přičemž je při snižování cystinurie stejně účinný. Doporučená počáteční dávka u dospělých je 600–900 mg/den, rozdělených do tří denních dávek, maximální denní dávka je 1 500 mg/den. U dětí s hmotností 20 kg a více se má začít dávkou 15 mg/kg/den (maximálně 40 mg/kg/den). Celkově se dávky u dětí pohybují v rozmezí 500 až 1 500 mg/den rozdělené do 2–3 dávek. Dávkování má být upraveno dle hladiny cystinu v moči, tak aby došlo k poklesu jeho koncentrace pod 250 mg/l. Pokud nelze koncentraci cystinu sledovat pravidelně, je přiměřenou dávkou 1 mg tioproninu na každý 1 mg cystinu vyloučeného za 24 hodin. Nejčastější nežádoucí účinky jsou nevolnost, průjem, vyrážka, horečka, artralgie, proteinurie a zvracení (63, 66). Tiopronin není v současnosti v ČR dostupný.

Inhibitory krystalizace – kaptopril a kyselina alfa-lipoová

Kaptopril: ACE inhibitor, při jehož užití dochází ke tvorbě kaptopril-cystein disulfidu, což vede ke snížení vylučování cystinu močí. Kaptopril-cystein disulfid je též 200× rozpustnější než cystin. Kaptopril má být používán jako alternativa k tradiční léčbě cystinurie (63, 66).

Kyselina alfa-lipoová: je doplněk stravy běžně užívaný při diabetické neuropatii jako antioxidant. Bylo prokázáno, že zvyšuje rozpustnost cystinu a zabraňuje tvorbě konkrementů. Obvykle se doporučují dávky do 1 200 mg/den. Je volně prodejná i v ČR (63, 66).

Antagonisté vazopresinu

Tolvaptan: Antagonista vazopresinového receptoru blokuje účinek antidiuretického hormonu v ledvinách a způsobuje polyurii, což snižuje koncentraci cystinu v moči. Nejčastějším nežádoucím účinkem je extrémní žízeň, může však vyvolat i hepatotoxicitu. V současnosti se k léčbě cystinurie nepoužívá (63, 66).

Vzhledem k tomu, že cystinurie je vzácné onemocnění, může mít mnoho lékařů s péčí o tyto pacienty jen omezené zkušenosti. Na stránkách mezinárodní nadace pro cystinurii jsou shrnuty současné poznatky o léčbě cystinurie (www.cystinuria.org).

V. 2,8-dihydroxyadenin

Deficit adeninfosforibosyltransferázy (APRT) je dědičné autozomálně recesivní onemocnění. APRT je enzym přítomný ve všech lidských buňkách, který katalyzuje tvorbu adeninmonofosfátu z adeninu za přítomnosti fosforibosylpyrofosfátu. V nepřítomnosti APRT je adenin metabolizován xanthinoxidázou na 2,8-dihydroxyadenin, který se vylučuje ledvinami a je nerozpustný v moči, což vede ke krystalurii a urolitiáze (31, 67, 68).

a) Dietní doporučení

K prevenci recidivy se používá hydratace, omezení purinů ve stravě a allopurinol, což je klíčové. Alkalizace moči se nedoporučuje, jelikož se rozpustnost 2,8-DHA do pH 9 nezvyšuje (67, 68).

b) Medikamenty

Alopurinol (300 mg/den, děti 10 mg/kg/den):

Inhibitor xantinoxidázy, snižuje tvorbu 2,8-dihydroxyadeninu. Při léčbě alopurinolem se adenin stává převažujícím purinem vylučovaným močí namísto 2,8-dihydroxyadeninu. Při renálním selhání je potřeba dávky alopurinolu redukovat. Pacienti léčení alopurinolem mají být monitorováni pro možné nežádoucí účinky, zejména poruchy funkce jater, průjem či alergii, dětem by se měl podávat spíše výjimečně, zejména dívkám.

Febuxostat: Je inhibitor xantinoxidázy, při snižování vylučování 2,8-dihydroxyadeninu bývá účinnější než alopurinol. Doporučuje se u pacientů s intolerancí alopurinolu (67, 68).

VI. Xantin

Xantinurie, jedná se o vzácné dědičné onemocnění, které je způsobené nedostatkem xantindehydrogenázy/oxidázy (XDH/XO). Ty katalyzují finální kroky metabolismu purinů, konverzi hypoxantinu a xantinu na kyselinu močovou. Deficit XDH/XO vede k velmi nízkým až nedetekovatelným hladinám kyseliny močové nahrazované xantinem v séru a moči. Výsledná plazmatická akumulace a nadměrné vylučování xantinu močí je zodpovědné za artropatii, myopatii, krystalurickou nefropatii, urolitiázu a selhání ledvin. Většina pacientů je z oblasti Středního východu nebo Středomoří. Jde o onemocnění typicky dětského věku, které může často zůstat skryto při nespecifických potížích (bolesti břicha, dysurie, hematurie). Je tedy důležité, aby děti s těmito symptomy měly vždy ultrazvukové vyšetření břicha a odběry krve a event. i vyšetření odpadů do moči. Diagnózu potvrdí biotický nálezh chybějící aktivity XDH/XO v tenkém stěvě nebo játrech či metody molekulární genetiky (69, 70, 71).

a) Dietní doporučení

U pacientů se užívá především vysoká hydratace a omezení purinů ve stravě (71).

b) Medikamenty

Kauzální léčba neexistuje. Alkalizace moči nemá význam, jelikož pH moči nemá na rozpustnost xantinu vliv (71).

VII. Konkrementy se smíšeným složením

Metafylaxe u konkrementů smíšeného složení je poměrně náročná. Konkrementy smíšené ze dvou složek jsou poměrně časté, nejčastěji se vyskytuje kombinace oxalátu s fosfátem či oxalátu s kyselinou močovou. Léčba má být zaměřena na všechny složky konkrementu, aby se co nejefektivněji minimalizovala možnost recidivy. O metafylaxi jednotlivých typů litiázy pojednávají kapitoly výše.

VIII. Konkrementy neznámého původu

U konkrementů, jejichž chemické složení není známo, lze doporučit obecná preventivní opatření.

- Příjem tekutin, minimálně 1,5–2 ml/kg/hod., tj. 2,5–3,5 l/den.
- Denní příjem 1 000 mg vápníku prokazatelně snižuje oxalurii při užívání s jídlem.
- Omezení příjmu natria snižuje kalciiurii.
- Omezení živočišných bílkovin, jelikož zvyšují acidurii a kalciiurii a snižují citráturii.
- Zvýšení příjmu ovoce a zeleniny zvyšuje pH moči a zvyšuje citráturii. Příjem kalia z ovoce a zeleniny snižuje kalciiurii.
- Užívání citrátů – dávky citrátů nebyly u konkrementů neznámého složení stanoveny, lze ale doporučit volně prodejné doplňky stravy obsahující citráty, např. Lomikam.

ZÁVĚR

Urolitiáza je celoživotní onemocnění s celosvětovou prevalencí cca 10 % a vysokou mírou recidivy

(až 80 % celoživotně, 50 % do pěti let) (4, 10). Onemocnění urolitiázou může probíhat celý život bezpříznakově, nebo může naopak vést k řadě komplikací, jako je obstrukce močových cest, infekce močových cest a chronické poškození ledvin, v krajních případech s nutností nefrektomie. Spolu s pokroky v chirurgické léčbě nefrolitiázy, zejména zdokonalení endoskopických i perkutánních výkonů či zavedení litotrypsy rázovou vlnou, vedlo i zdokonalení následné léčby, tedy metafylaxe, k významnému snížení míry recidivy litiázy.

Většina litiatiků má při vyšetření alespoň jednu identifikovatelnou odchylku, která vede k abnormálním hladinám promotorů nebo inhibitorů tvorby konkrementů. Často jsou tyto odchylky korigovatelné. Odhaduje se, že až polovina všech symptomatických konkrementů by se dalo předejít správnou diagnostikou a léčbou obecných i specifických rizikových faktorů urolitiázy (72).

Jelikož u většiny litiatiků je vhodná dlouhodobá a mnohdy celoživotní léčba, je potřeba metabolické vyšetření opakovat a léčbu revidovat v závislosti na vývoji parametrů, které se snažíme korigovat a udržovat v ideálním rozmezí. U každého pacienta je nutný individuální přístup.

Náklady na léčbu komplikací urolitiázy stále rostou, stejně jako rostou počty operačních výkonů s urolitiázou spojených. Metafylaxe včetně režimových opatření má proto zásadní místo v každodenním životě litiatických pacientů.

LITERATURA

1. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, et al. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol* [Internet]. 2017; 35(9): 1301–1320. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>.
2. Qian X, Wan J, Xu J, et al. Epidemiological Trends of Urolithiasis at the Global, Regional, and National Levels: A Population-Based Study. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2022; 2022: 1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/6807203>.
3. Kočvara R, Drlík M. Dětská urologie. Praha: Maxdorf. Jessenius. 2023. ISBN 978-80-7345-740-2.
4. Drabiščák E, Dorko E, Vargovčák M, et al. Analysis of potential risk factors associated with urolithiasis. *Cent Eur J Public Health* [Internet]. 2022; 30(Supplement): S37–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.21101/cejph.a6812>.

5. **Osther PJS.** Epidemiology of kidney stones in the European union. In: Urolithiasis. London: Springer London; 2012: p. 3–12. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-4387-1_1.
6. **Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE.** The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. J Urol [Internet]. 2007; 177(1): 31–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.088>.
7. **Hellman N.** What are Randall's plaques? [Internet]. Renal Fellow Network. 2008 [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.renalfellow.org/2008/09/24/what-are-randalls-plaques>.
8. **Trinchieri A.** Epidemiology of urolithiasis: an update. Clin Cases Miner Bone Metab. 2008; 5(2): 101–6.
9. **Cloutier J, Villa L, Traxer O, Daudon M.** Kidney stone analysis: „Give me your stone, I will tell you who you are!“ World J Urol [Internet]. 2015; 33(2): 157–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-014-1444-9>.
10. **Zhu S, Fan Y, Hu X, Shao M.** Insights into risk factors for urolithiasis: a mendelian randomization study. BMC Urol [Internet]. 2023; 23(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12894-023-01243-4>.
11. **Eisner BH, Ahn J, Stoller ML.** Differentiating primary from secondary hyperparathyroidism in stone patients: The „thiazide challenge.“ J Endourol [Internet]. 2009; 23(2): 191–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/end.2008.0567>.
12. **Dessombz A, Letavernier E, Haymann J-P, Bazin D, Daudon M.** Calcium phosphate stone morphology can reliably predict distal renal tubular acidosis. J Urol [Internet]. 2015; 193(5): 1564–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.12.017>.
13. **Leslie SW, Sajjad H, Bashir K.** 24-hour urine testing for nephrolithiasis: Interpretation and treatment guidelines. StatPearls Publishing; 2024.
14. **Riaz AP.** Summary urine Normal Values, their significance [Internet]. Labpedia.net. 2021 [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://labpedia.net/summary-urine-normal-values-their-significance>.
15. **Prezioso D, Di Martino M, Galasso R, Iapicca G.** Laboratory assessment. Urol Int [Internet]. 2007; 79(Suppl. 1): 20–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000104437>.
16. **Kowalczyk NS, Zisman AL.** Focus: Rare disease: Cystinuria: Review of a life-long and frustrating disease. The Yale Journal of Biology and Medicine. 2021; 94(4): 681.
17. **Das P, Gupta G, Velu V, et al.** Formation of struvite urinary stones and approaches towards the inhibition—A review. Biomed Pharmacother [Internet]. 2017; 96: 361–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.015>.
18. **Dion R.** The urinary sediment. [Internet]. Connexence.com. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <http://urine.optmq.connexence.com/lmdoceng/d25d001.html>.
19. **Begun FP, Foley WD, Peterson A, White B.** Patient evaluation. Laboratory and imaging studies. Urol Clin North Am [Internet]. 1997; 24(1): 97–116. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70357-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70357-8).
20. **Porena M, Guiggi P, Micheli C.** Prevention of stone disease. Urol Int [Internet]. 2007; 79(Suppl. 1): 37–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000104440>.
21. **Semins MJ, Matlaga BR.** Medical evaluation and management of urolithiasis. Therapeutic Advances in Urology. 2010; 2(1): 3–9. doi:10.1177/1756287210369121.
22. **Letavernier E, Daudon M.** Vitamin D, hypercalciuria and kidney stones. Nutrients [Internet]. 2018; 10(3): 366. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10030366>.
23. **Leumann E, Hoppe B.** The primary hyperoxalurias. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2001; 12(9): 1986–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.v12i91986>.
24. **Heilberg IP, Schor N.** Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2006; 50(4): 823–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302006000400027>.
25. **Bleich HL, Boro ES, Coe FL, Kavalach AG.** Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. N Engl J Med [Internet]. 1974; 291(25): 1344–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm197412192912510>.

26. Ferraro PM, Bargagli M. Dietetic and lifestyle recommendations for stone formers. *Arch Esp Urol*. 2021; 74(1): 112–22.
27. Yachantha C, Hossain RZ, Yamakawa K, et al. Effect of potassium depletion on urinary stone risk factors in Wistar rats. *Urol Res* [Internet]. 2009; 37(6): 311–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-009-0220-6>.
28. Witting C, Langman CB, Assimos D, et al. Pathophysiology and treatment of Enteric hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021; 16(3): 487–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.08000520>.
29. Lorenz EC, Lieske JC, Seide BM, et al. Sustained pyridoxine response in primary hyperoxaluria type 1 recipients of kidney alone transplant. *Am J Transplant* [Internet]. 2014; 14(6): 1433–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12706>.
30. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for advanced primary hyperoxaluria type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C trial. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2023; 81(2): 145-155.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.05.012>.
31. Perazella MA, Herlitz LC. The crystalline nephropathies. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2021; 6(12): 2942–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2021.09.003>.
32. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012; 27(12): 4273–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs493>.
33. Emmett MA. Etiology and diagnosis of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. [Internet]. Uptodate.com. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-diagnosis-of-distal-type-1-and-proximal-type-2-renal-tubular-acidosis>.
34. Mollerup CL. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ* [Internet]. 2002; 325(7368): 807–807. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7368.807>.
35. Finkelstein VA. Strategies for preventing calcium oxalate stones. *CMAJ* [Internet]. 2006; 174(10): 1407–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.051517>.
36. Massey LK, Roman-Smith H, Sutton RAL. Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 1993; 93(8): 901–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8223\(93\)91530-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8223(93)91530-4).
37. Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, Stoller ML. Diabetic kidney stone formers excrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers. *J Urol* [Internet]. 2010; 183(6): 2244–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.02.007>.
38. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* [Internet]. 2011; 79(4): 385–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.389>.
39. Mensenkamp AR, Hoenderop GJJ, Bindels RJM. Recent advances in renal tubular calcium reabsorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2006; 15(5): 524–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mnh.0000242179.38739.fb>.
40. Ruml LA, Pearle MS, Pak CYC. Medical therapy. *Urol Clin North Am* [Internet]. 1997; 24(1): 117–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70358-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70358-x).
41. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* [Internet]. 1986; 315(22): 1386–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198611273152204>.
42. Kok DJ. Metaphylaxis, diet and lifestyle in stone disease. *Arab J Urol* [Internet]. 2012; 10(3): 240–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2012.03.003>.

43. Daudon M, Bouzidi H, Bazin D. Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. *Urol Res* [Internet]. 2010; 38(6): 459–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-010-0320-3>.
44. Pak CYC, Poindexter JR, Peterson RD, Heller HJ. Biochemical and physicochemical presentations of patients with brushite stones. *J Urol* [Internet]. 2004 [cited 2024 Aug 8]; 171(3): 1046–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767267/>.
45. Peerapen P, Thongboonkerd V. Kidney stone prevention. *Adv Nutr* [Internet]. 2023; 14(3): 555–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.advnut.2023.03.002>.
46. Low phosphate diet. [Internet]. Cambridge University Hospitals. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.cuh.nhs.uk/patient-information/low-phosphate-diet>.
47. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol*. 2010; 23(Suppl 16): S165–9.
48. Coe F. Brushite: Key to calcium stone prevention [Internet]. Uchicago.edu. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://kidneystones.uchicago.edu/2020/12/26/why-ss-for-calcium-phosphate-is-so-important>.
49. Klee LW, Brito CG, Lingeman JE. Clinical implications of brushite calculi. *J Urol* [Internet]. 1991; 145(4): 715–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38432-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38432-x).
50. Meng M. Struvite and staghorn calculi treatment & management [Internet]. Medscape.com. 2024 [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/439127-treatment>.
51. Gettman MT, Segura JW. Struvite stones: Diagnosis and current treatment concepts. *J Endourol* [Internet]. 1999; 13(9): 653–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/end.1999.13.653>.
52. Karki N, Leslie SW. Struvite and Triple Phosphate Renal Calculi. StatPearls Publishing; 2023.
53. Grases F, Costa-Bauzá A, Gomila I, Ramis M, García-Raja A, et al. Urinary pH and renal lithiasis. *Urol Res* [Internet]. 2012; 40(1): 41–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-011-0389-3>.
54. Bose A, Bushinsky DA. Nephrolithiasis, nephrocalcinosis, and hypercalciuria. In: *Chronic Renal Disease*. Elsevier; 2020; p. 1103–22.
55. Lubawy M, Formanowicz D. High-fructose diet-induced hyperuricemia accompanying metabolic syndrome-mechanisms and dietary therapy proposals. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023; 20(4): 3596. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph20043596>.
56. Yamanaka H. Alcohol ingestion and hyperuricemia. *Nihon Rinsho* [Internet]. 1996 [cited 2024 Aug 8]; 54(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976122/>.
57. Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology* [Internet]. 2000; 55(6): 825–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00617-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00617-2).
58. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, et al. Urine composition in type 2 diabetes: Predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006; 17(5): 1422–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2005121246>.
59. Daudon M, Traxer O, Conort P, et al. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006; 17(7): 2026–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2006030262>.
60. Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G. Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2006; 21(2): 361–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfi211>.
61. Sadiq S, Cil O. Cystinuria: An overview of diagnosis and medical management. *Turk Arch Pediatrics* [Internet]. 2022; 57(4): 377–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.5152/turkarchpediatr.2022.22105>.
62. Cafasso J. Cystinuria [Internet]. Healthline. 2018 [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.healthline.com/health/cystinuria>.
63. Kowalczyk NS, Zisman AL. Cystinuria: Review of a life-long and frustrating disease. *Yale J Biol Med*. 2021; 94(4): 681–6.

64. **Moussa M, Papatsoris AG, Abou Chakra M, Moussa Y.** Update on cystine stones: current and future concepts in treatment. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2020; 9(2): 71–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.5582/irdr.2020.03006>.
65. **Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson J-O, Tiselius H-G.** A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalization of urine in homozygous cystinuria. *Urol Res* [Internet]. 2001; 29(5): 295–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s002400100200>.
66. **Azer SM, Goldfarb DS.** A summary of current guidelines and future directions for medical management and monitoring of patients with cystinuria. *Healthcare (Basel)* [Internet]. 2023; 11(5): 674. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare11050674>.
67. **Safranow K.** Defekt fosforybozylotransferazy adeninowej (APRT) – molekularne i kliniczne aspekty dihydroksyadeninurii. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 1998; 52(1): 89–104.
68. **Bollee G.** Adenine phosphoribosyltransferase deficiency [Internet]. Orpha.net. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/976?name=2,8-dihydroxyadenine%20urolithiasis>.
69. **Mraz M, Hurba O, Bartl J, et al.** Modern diagnostic approach to hereditary xanthinuria. *Urolithiasis* [Internet]. 2015; 43(1): 61–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-014-0734-4>.
70. **Marzuillo P, Guarino S, Apicella A, et al.** Why we need a higher suspicion index of urolithiasis in children. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.12.021>.
71. **Sebesta I, Stiburkova B.** Hereditary xanthinuria [Internet]. Orpha.net. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/3467?name=xanthinuria>.
72. **Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC.** Dietary and lifestyle risk factors associated with incident kidney stones in men and women. *J Urol* [Internet]. 2017; 198(4): 858–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.124>.