



Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич  
добре клиничке праксе

# Метаболичко испитивање, медикаментно лечење и превенција рецидива калкулуса у мокраћном систему

Београд, 2023.



Академија медицинских наука  
Српског лекарског друштва

Министарство здравља Републике Србије  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Републичка стручна комисија за нефрологију и урологију

**Национални водич добре клиничке праксе**  
**МЕТАБОЛИЧКО ИСПИТИВАЊЕ,**  
**МЕДИКАМЕНТНО ЛЕЧЕЊЕ И ПРЕВЕНЦИЈА**  
**РЕЦИДИВА КАЛКУЛУСА**  
**У МОКРАЋНОМ СИСТЕМУ**

**Београд, 2023.**

Израдила Радна група за израду Водича добре клиничке праксе  
„Метаболичко испитивање, медикаментно лечење и превенција рецидива  
калкулуса у мокраћном систему“

Национални водич добре клиничке праксе  
„Метаболичко испитивање, медикаментно лечење и превенција  
рецидива калкулуса у мокраћном систему”

Министарство здравља Републике Србије  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Републичка стручна комисија за нефрологију и урологију

Издавач: Министарство здравља Републике Србије, Београд

**Уредник:**  
Проф. др Сања Симић Огризовић

**Лектор:**  
Урош Васиљевић

**Техничка припрема и штампа:** Агенција Формат, Београд

Тираж:  
100

ISBN-978-86-82424-05-5

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд

616.6(083.1)

МЕТАБОЛИЧКО испитивање, медикаментно  
лечење и превенција рецидива калкулуса у мокраћном  
систему : национални водич добре клиничке праксе /  
Израдила Радна група за израду водича добре клиничке  
праксе „Метаболичко испитивање, медикаментно  
лечење и превенција рецидива калкулуса у мокраћном  
систему” ; [уредник Сања Симић Огризовић]. - Београд :  
Министарство здравља Републике Србије, 2023 (Београд :  
Агенција Формат). - 38 стр. : граф. прикази, табеле ; 30 cm

На врху насл. стр.: Академија медицинских наука  
Српског лекарског друштва [и] Републичка стручна  
комисија за нефрологију и урологију. - Тираж 100. - Стр.  
3: Предговор / Љубица Ђукановић. - Библиографија: стр.  
37-38.

ISBN 978-86-82424-05-5

а) Урологија -- Упутства

COBISS.SR-ID 112207369

## ПРЕДГОВОР

Национални водичи добре клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије су препоруке засноване на доказима које треба да помогну лекарима и осталим здравственим радницима, али и корисницима здравствених услуга, у доношењу најбољих могућих одлука од значаја за очување здравља, дијагностиковање и лечење болести.

Препоруке за клиничку праксу нису новина, оне постоје још од времена Хипократа који је око 400 година п. н. е. написао Хипократов корпус, први водич у коме су наведене препоруке засноване на тадашњим сазнањима из медицине. Све до 1992. године водичи су се углавном заснивали на традицији или ставовима ауторитета. Те године је *Institute of Medicine* (САД) образовао *Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines* који је припремио *Clinical Practice Guidelines – Directions for a New Program*. У том водичу су први пут дефинисане смернице за израду водича који треба да се заснивају на испитивању тренутних доказа, а у складу са принципима медицине засноване на доказима. Од тада је објављен велики број водича које су припремила удружења лекара и тела која су оснивале владе.

Министарство здравља Републике Србије започело је израду националних водича 2001. године и до 2013. објавило преко 50 водича добре клиничке праксе, од којих су неки били иновирани и по два пута. Са циљем да се установи континуирана израда нових и ажурирање већ постојећих водича, Министарство здравља је крајем 2019. године поверило Академији медицинских наука Српског лекарског друштва (СЛД) да у сарадњи са Министарством организује и руководи израдом водича. Приступајући овом послу, Академија медицинских наука СЛД формирала је радну групу која је у сарадњи са Министарством здравља припремила осавремењену верзију Упутства за израду, развој и примену водича добре клиничке праксе. У њему су сажето приказана правила за израду водича и поступак за њихов развој и примену. Све кораке у изради водича прати председништво Академије медицинских наука СЛД и одговарајућа републичка стручна комисија. Упутство истиче одговорност радне групе за израду водича коју чине лекари различитих струка са искуством у области којој је водич намењен. Квалитет сваког водича гарантују чланови радне групе, али и сви они који нацрт водича оцењују. А сваки водич оцењују рецензенти, истакнути стручњаци из области за коју је водич написан, председништво Академије медицинских наука СЛД и чланови надлежне републичке стручне комисије. Сви они са много одговорности и пажње учествују у свим корацима током израде водича свесни да ће се препоруке водича користити у пракси као препоруке струке, али и препоруке Министарства које националне водиче издаје.

Национални водичи добре клиничке праксе нису обавезујући за лекаре у Србији, али се од лекара очекује да се са њима пажљиво упознају и да настоје да их примењују у клиничкој пракси поштујући специфичност сваког болесника. Препоруке у водичима су засноване на доказима, а то значи на резултатима истраживања и рада великог броја лекара и тимова из целог света. Управо због тога препоруке националних водича захтевају да их лекари упознају и примењују, а то ће допринети да приступ заштити здравља и лечењу болести буде уједначен и усаглашен са најсавременијим ставовима медицине који се поштују у целом свету.

Проф. др Љубица Ђукановић  
Председник Академије медицинских наука СЛД

## РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

*Проф. др Сања Симић Огризовић, интерниста, нефролог*

Општа болница „Medigroup“, Београд

Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

### **Секретар**

*Асс. др Јелена Павловић, интерниста, нефролог*

Клиника за нефрологију, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

Медицински факултет Универзитета у Београду

### **Чланови**

*Др сци. мед. Драгана Атанасијевић, специјалиста социјалне медицине, Мастер менаџер здравствених услуга*

Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, Београд

*Доц. др Оташ Дурутовић, уролог*

Клиника за урологију, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

Медицински факултет Универзитета у Београду

*Проф. др Виолета Кнежевић, интерниста, нефролог*

Клиника за нефрологију и имунологију, Универзитетски клинички центар Војводине, Нови Сад

Медицински факултет у Новом Саду

*Проф. др Дијана Јовановић, интерниста, нефролог*

Клиника за нефрологију, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

Медицински факултет Универзитета у Београду

*Доц. др Снежана Јовичић, специјалиста медицинске биохемије, супспецијалиста клиничке ензимологије*

Фармацеутски факултет Универзитета у Београду

*Проф. др Јагода Јорга, специјалиста хигијене и медицинске екологије, супспецијалиста за исхрану*

Медицински факултет Универзитета у Београду

*Проф. др Драгица Миленковић, уролог*

Медицински факултет Универзитета у Београду

*Асс. др Марија Милинковић, интерниста, нефролог*

Клиника за нефрологију, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

Медицински факултет Универзитета у Београду

*Проф. др Бранка Митић, интерниста, нефролог*

Клиника за нефрологију, Универзитетски Клинички центар Ниш

Медицински факултет Универзитета у Нишу

*Прим. др сци. мед. Марина Фишековић Кремић, специјалиста опште медицине*

Дом здравља Нови Београд, Београд

*Проф. др Мирјана Шумарац Думановић, интерниста, ендокринолог*

Клиника за ендокринологију и поремећаје метаболизма,

Универзитетски клинички центар Србије, Београд

Медицински факултет Универзитета у Београду

## РЕЦЕНЗЕНТИ

*Проф. др Вишња Лежасић, интерниста, нефролог*  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет Универзитета у Београду

*Проф. др Драгослав Башић, уролог*  
Клиника за урологију Универзитетског клиничког центра, Ниш  
Медицински факултет Универзитета у Нишу

*Проф. др Љубица Ђукановић, интерниста, нефролог*  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет Универзитета у Београду

## НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

### Ниво доказа:

- А. Докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије високе поузданости (мало лажно позитивних и/или лажно негативних грешака)
- Б. Докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије
- Ц. Рандомизоване студије ниске поузданости (много лажно позитивних и/или лажно негативних грешака)

### Степен препоруке:

- I Доказано је да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна (Неопходно је)
- IIa Процена ставова/доказа је у корист употребљивости (Требало би)
- IIb Применљивост је мање документована доказима (Може да се препоручи)
- III Постоје докази и опште мишљење да дата препорука није примењива, а у неким случајевима може да буде и штетна (Не може да се препоручи)
- √ Препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич (Може да се препоручи)

## САДРЖАЈ

УВОДНА РЕЧ .....	9
ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА .....	11
ЕПИДЕМИОЛОГИЈА КАЛКУЛОЗЕ МОКРАЋНОГ СИСТЕМА .....	15
ОСНОВНО МЕТАБОЛИЧКО ИСПИТИВАЊЕ .....	16
СПЕЦИФИЧНО МЕТАБОЛИЧКО ИСПИТИВАЊЕ .....	18
ОПШТЕ МЕРЕ ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ РЕЦИДИВА КАЛКУЛУСА У МОКРАЋНОМ СИСТЕМУ .....	19
СПЕЦИФИЧНО МЕТАБОЛИЧКО ИСПИТИВАЊЕ У ЗАВИСНОСТИ ОД ВРСТЕ КАЛКУЛУСА .....	22
МЕДИКАМЕНТИ У ЛЕЧЕЊУ МЕТАБОЛИЧКИХ ПОРЕМЕЋАЈА И СПРЕЧАВАЊУ РЕЦИДИВА КАЛКУЛУСА У МОКРАЋНОМ СИСТЕМУ .....	31
СПЕЦИФИЧНЕ МЕРЕ ПРЕВЕНЦИЈЕ И МЕДИКАМЕНТНОГ ЛЕЧЕЊА ПОЈЕДИНИХ ТИПОВА КАЛКУЛУСА .....	32
ЛИТЕРАТУРА: .....	37





## УВОДНА РЕЧ

Калкулоза мокраћних путева представља значајан здравствени проблем не само због учесталости него и због веома високе инциденце рецидива. Због тога је превенција поновне појаве калкулуса у мокраћном систему од највећег значаја, а она ће бити ефикасна само ако је откривен узрок настанка калкулозе. Последњих деценија забележен је невероватан напредак ендоскопско-уролошких метода лечења калкулуса у мокраћном систему али се испитивању настанка калкулуса и превенцији рецидива не поклања довољна пажња. Водич добре клиничке праксе „Метаболичко испитивање, медикаментно лечење и превенција рецидива калкулуса у мокраћном систему“ пружа препоруке управо за то како открити узрок настанка калкулуса у мокраћном систему и спречити рецидиве.

У водичу су најпре приказани епидемиологија и фактори ризика за настанак калкулозе у мокраћним путевима. Следе поглавља посвећена методама метаболичког испитивања, а затим поглавља о општим и специфичним мерама превенције рецидива калкулозе. У свим поглављима јасно су истакнуте препоруке које су затим објашњене подацима из литературе и искуства аутора. Све препоруке су градиране према нивоу и степену доказа, што ће бити значајно при њиховој примени. Посебан квалитет водича је то што је богато илустрован табелама и алгоритмима који ће олакшати разумевање и примену препорука.

Водич је написан уз поштовање Упутства за израду, развој и примену водича добре клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије и намењен је првенствено за метаболичко испитивање и медикаментно лечење адолтне популације. До сада није постојао национални водич посвећен овом значајном здравственом проблему, па ће његово објављивање значајно допринети правилном дијагностиковању, превенцији и лечењу калкулозе мокраћног система.

Водич добре клиничке праксе „Метаболичко испитивање, медикаментно лечење и превенција рецидива калкулуса у мокраћном систему“ израдила је радна група чији је председник проф. др Сања Симић Огризовић, нефролог, а остали чланови специјалисти урологије, нефрологије, ендокринологије, нутритивне медицине, клиничке биохемије, социјалне медицине и опште медицине. Мултидисциплинарност ове радне групе и искуство њених чланова у различитим областима медицине омогућили су квалитетан и савремен садржај водича. Квалитет водича потврдила су и експертска мишљења рецензента, као и чланова Председништва Академије медицинских наука СЛД и Републичке стручне комисије за нефрологију и урологију Министарства здравља Републике Србије. Све то препоручује овај водич лекарима различитих струка, а пре свега уролозима, нефролозима и специјалистима клиничке биохемије. Само њихова сарадња и пажљива обрада сваког болесника са калкулозом мокраћних путева у складу са препорукама овог водича омогућиће њихово правилно лечење и, што је још значајније, превенцију рецидива калкулозе.

Проф. др Игор Митић, председник  
Републичке стручне комисије за нефрологију и урологију  
Министарства здравља Републике Србије



## ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА

### Основно метаболичко испитивање

**Препорука 1.** Код свих особа које су имале макар једну епизоду стварања калкулуса у мокраћном систему потребно је урадити анализу камена и основно метаболичко испитивање (Б, Пб.)

### Специфично метаболичко испитивање

**Препорука 2.** Код особа са високим ризиком за поновно стварање калкулуса у мокраћном систему потребно је спровести специфично метаболичко испитивање. (Б, Пб)

**Препорука 3.** Специфично метаболичко испитивање спроводи се најмање 20 дана после елиминације калкулуса из мокраћног система и подразумева анализу 24-часовне мокраће коју пацијент сакупља два узастопна дана, као и одређивање *pH* вредности појединачних узорака урина. (Ц, Пб)

**Препорука 4.** За специфично метаболичко испитивање потребно је да је уринокултура болесника стерилна и да је ЈГФ  $>60 \text{ mL/min}$ . (Ц, Пб)

### Опште мере за превенцију рецидива калкулуса у мокраћном систему

**Препорука 5.** Све особе које су једном формирале калкулус у мокраћном систему, без обзира на индивидуални ризик за рекурентну калкулозу, требало би да се придржавају превентивних мера. (А, I).

**Препорука 6.** Све особе које су макар једном формирале калкулус у мокраћном систему треба да узимају од 2,5 до 3 литра течности да би се постигла дневна диуреза од 2,5 литра. (А, I; Б, IIa)

**Препорука 7.** Циљ дневног уноса калцијума је од 1.000 до 1.200 *mg*/дан. (Б, Iб)  
Уколико је потребна супституција калцијума код особа са калцијум-оксалатном калкулозом, калцијум препарате би требало уносити током јела. (Б, Пб)

**Препорука 8.** Код особа са калцијум-оксалатном калкулозом и хиповитаминозом Д, препоручује се да се дају препарати витамина Д уз контролу калциурије. (Б, Пб)

**Препорука 9.** Код особа са рекурентном калцијум-оксалатном и уратном калкулозом препоручује се смањен унос протеина животињског порекла и потпуно избегавање исхране богате пуринима. (Б, Пб)

**Препорука 10.** Дневни унос натријума код особа са рекурентном калцијум-оксалатном калкулозом је до 2,5 *g*/дан, односно 6 *g* кухињске соли дневно. (Б, Пб)

**Препорука 11.** Не препоручује се дневни унос суплемената витамина Ц од преко 1.000 *mg* јер повећава излучивање оксалата. (Ц, Пб)

## Специфично метаболичко испитивање у зависности од врсте калкулуса

- Препорука 12.** Специфично метаболичко испитивање калкулуса се препоручује код болесника са присутним факторима ризика за рекурентну калкулозу. (Б, Пб)
- Препорука 13.** Специфично метаболичко испитивање подразумева одређивање у серуму: креатинина, натријума, калијума, хлорида, калцијума, албумина, неорганског фосфата, магнезијума, мокраћне киселине, бикарбоната, паратхормона и витамина Д. (Ц, Пб)
- Препорука 14.** Специфично метаболичко испитивање подразумева одређивање у 24-часовном урину: натријума, калијума, хлорида, калцијума, неорганског фосфата, магнезијума, мокраћне киселине, оксалата и цитрата. (Ц, Пб)
- Препорука 15.** Специфично метаболичко испитивање подразумева одређивање профила *pH* вредности у појединачним узорцима урина (најмање 4 током дана). (Ц, Пб)
- Препорука 16.** Кад постоји висока сумња на реналну тубулску ацидозу тип 1 одређује се ацидобазни статус у крви и, уколико је он у референтним вредностима а профил *pH* појединачних узорака урина константно изнад 5,8, потребно је потврдити дијагнозу некомплетне реналне тубулске ацидозе тестом оптерећења амонијум хлоридом (0,1 g/kg ТТ). (Ц, Пб)
- Препорука 17.** За дијагнозу цистинске нефролитијазе, уколико не постоји калкулус за анализу, потребно је одређивање цистина у појединачном узорку урина (цијанид-нитропрусидни тест) или квантитативно у 24-часовном урину. (Ц, Пб)

### *Калцијумски калкулуси и нефрокалциноза*

- Препорука 18.** Дијагноза калцијум-оксалатних и фосфатних калкулуса подразумева одређивање креатинина, натријума, калијума, хлорида, јонизованог калцијума (или укупног калцијума и албумина), неорганског фосфата, мокраћне киселине, паратхормона и витамина Д у серуму, ацидобазни статус крви и натријума, калијума, неорганског фосфата, хлорида, калцијума, оксалата, мокраћне киселине, цитрата и магнезијума у 24-часовном урину. Такође је потребно у одредити специфичну тежину као и *pH* профил у појединачним уринима. (Б, Па)

### *Уратни и амонијум уратни калкулуси*

- Препорука 19.** Дијагноза уратних и амонијум-уратних калкулуса подразумева одређивање креатинина и мокраћне киселине у серуму и у 24-часовном урину, као и *pH* профила у појединачним узорцима урина. (Б, Па)

### *Струвитни калкулуси*

- Препорука 20.** Дијагноза струвитних калкулуса обухвата одређивање креатинина у серуму, одређивање *pH* профила у појединачним узорцима урина и уринокултуру. (Б, Па)

### *Цистински калкулуси*

- Препорука 21.** Дијагноза цистинских калкулуса подразумева одређивање креатинина у серуму, концентрације цистина у 24-часовном урину, као и *pH* профила у појединачним узорцима урина. (Б, Ia)

**Препорука 22.** Цистин у појединачном урину се може и квалитативно одредити тестом са цијанид-нитропрусидом. (Ц, Пб)

### **Медикаменти у лечењу метаболичких поремећаја и спречавању рецидива калкулуса у мокраћном систему**

**Препорука 23.** Фармаколошка терапија је неопходна код болесника са високим ризиком за рекурентну нефролитијазу у циљу њене превенције и она се користи заједно са општим превентивним мерама и дијетом. (А, I)

**Препорука 24.** Тиазидни диуретици се препоручују за смањење калцијума у урину у превенцији рецидива калцијумских калкулуса. (А, I – Б, IIа)

**Препорука 25.** Алкални цитрати и натријум бикарбонат се препоручују за алкализацију урина и повећање цитрата у урину у циљу превенције рекурентности калцијумских калкулуса. (А, I – Б, IIа)

**Препорука 26.** Л-метионин се препоручује за ацидификацију мокраће у циљу превенције стварања калкулуса у инфицираном урину. (Ц, IIа)

**Препорука 27.** Инхибитори ксантин оксидазе (алопуринол или фебуксостат) се препоручују код хиперурикозурије и код хиперурикемије као додатна терапија за превенцију рецидива уратних калкулуса. (Б, IIа - IIб)

**Препорука 28.** Пиридоксин се препоручује код примарних оксалурија у циљу превенције стварања калцијум оксалатних калкулуса. (Ц, IIа)

**Препорука 29.** Тиопронин се препоручује за смањивање цистина у урину. (Ц, IIа)

### **Специфичне мере превенције и медикаментног лечења појединих типова калкулуса**

#### *Специфичне мере и фармакотерапија у спречавању рекурентности калцијум-оксалатних калкулуса*

**Препорука 30.** Превенција рекурентности калцијум-оксалатних калкулуса подразумева, уз опште превентивне мере, и специфичну исхрану, алкализацију мокраће и примену тиазида. (А, I- Б, IIб)

**Препорука 31.** Лечење примарног хиперпаратиреоидизма је хируршко. (А, I)

**Препорука 32.** Дистална ренална тубулска ацидоза лечи се применом алкалних цитрата. (Б, IIа -б)

#### *Специфичне мере и фармакотерапија у спречавању рекурентности калцијум-фосфатних калкулуса*

**Препорука 33.** Превенција рекурентности калцијум фосфата зависи од састава калкулуса – апатит или брушит. (Б, IIа)

***Специфичне мере и фармакотерапија у спречавању рекурентности уратних и амонијум уратних калкулуса***

**Препорука 34.** Превенција рекурентности уратне калкулозе подразумева уз опште превентивне мере, специфичну дијету, алкализацију мокраће алкалним цитратима (циљна  $pH$  вредност од 6,5) и давање инхибитора ксантин оксидазе. (Б, 2б)

***Специфичне мере и фармакотерапија у спречавању рекурентности струвитних и калкулуса у инфицираном урину***

**Препорука 35.** Превенција рекурентности калкулуса у инфицираном урину (струвит, брушит и амонијум урат) уз опште превентивне мере, подразумева дуготрајну примену антибиотика и ацидификацију мокраће. (Б, Па)

***Специфичне мере и фармакотерапија у спречавању рекурентности цистинских калкулуса***

**Препорука 36.** Превенција рекурентности цистинске калкулозе подразумева првенствено да дневни унос течности буде 3,5-4 L да би се постигла диуреза од 3 L, уз алкализацију мокраће (циљна  $pH$  вредност од између 7 и 7,5) и терапију тиопронином (250-2.000 mg/дан). (Б, Пб)

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА КАЛКУЛОЗЕ МОКРАЋНОГ СИСТЕМА

Формирање калкулуса у мокраћном систему и морбидитет који он изазива данас поприма пандемијске размере и у константном је порасту. Калкулус се најчешће формира код особа који живе у земљама са топлим и сувом климом, а преваленција се креће између 2% и 20%. Највећа је код мушкараца на Блиском истоку, док у Европи и САД варира између 2% и 10%. Уопштено говорећи, мушкарци оболевају три пута чешће него жене, међутим све већи број жена и деце има нефролитијазу, за шта се окривљују начин исхране, повећана гојазност и промена стила живота (1,2). Преваленција нефролитијазе у дечјем узрасту у индустријализованим земљама износи око 5% (3).

У последње две деценије, увођење мање инвазивних лапароскопских метода у уролошку терапију болесника са нефролитијазом свакако је допринело смањењу морбидитета и бржем опоравку болесника. Међутим, стварање нових калкулуса и број рекурентних епизода и даље представља велики здравствени проблем.

Инциденција рецидивантне калкулозе после прве епизоде је висока и у првих пет година износи 50% а у току 10 година чак 80% до 90% (4). Подаци из литературе говоре да особе које су макар једном у животу формирале калкулус у мокраћном систему имају чешће метаболичке поремећаје него здраве особе (5), а да особе са понављаним епизодама калкулозе имају израженије ове абнормалности него особе које су само једном формирале калкулус (6).

Дезинтеграција постојећег калкулуса у мокраћном систему и његова елиминација не превенира стварање новог. Зато је неопходно код свих болесника који су имали калкулус у мокраћном систему проверити постојање неког од метаболичких поремећаја и потом их едуковати како да спрече стварање нових калкулуса. Међутим, иако би метаболичко испитивање било од значајне користи за велику већину болесника са нефролитијазом, они се не испитују у довољној мери.

Индикативни су резултати добијени у епидемиолошким студијама рађеним у САД, који су показали да се само код 7% болесника са рекурентном калкулозом уради метаболичко испитивање на нивоу примарне заштите, али да је тај проценат око 3 до 4 пута већи уколико болесника лече нефролог и уролог (7). Аутори овог испитивања су анкетирањем болесника дошли до податка да би 81% анкетираних особа радије узимало профилактичку терапију него поново имало епизоду калкулуса у мокраћном систему, а 92% би се радије лечило медакаментно него хируршки.

У Табели 1 су приказана стања и поремећаји који представљају висок ризик за рекурентну нефролитијазу (8). Како се из табеле може видети, осим општих фактора поједини генетски условљени поремећаји, бубрежне болести, али и уролошке малформације могу представљати висок ризик за рекурентну нефролитијазу.



**Табела 1. Стања и поремећаји који представљају висок ризик за рекурентну нефролитијазу (8)**

<p><b>Општи фактори</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Рани почетак уролитијазе (посебно код деце и тинејџера)</li> <li>➤ Породична историја калкулозе</li> <li>➤ Брушитни калкулуси</li> <li>➤ Калкулуси који садрже мокраћну киселину и урате</li> <li>➤ Инфицирани калкулуси</li> <li>➤ Солитарни бубрег (не повећава ризик за развој калкулуса, али је превенција рецидива калкулуса од велики значаја)</li> </ul>
<p><b>Болести повезане са формирањем калкулуса</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Хиперпаратиреоидизам</li> <li>➤ Нефрокалциноза</li> <li>➤ Гастроинтестиналне болести (нпр. јејуно-илеални бајпас, интестиналне ресекције, Кронова болест, маласорптивна стања, ентерална хипероксалурија) и баријатријска хирургија</li> <li>➤ Саркоидоза</li> </ul>
<p><b>Наследне болести</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Цистинурија (тип А, АБ и Б)</li> <li>➤ Примарна хипероксалурија (ПХ)</li> <li>➤ Ренална тубулска ацидоза (РТА) тип I</li> <li>➤ Леш-Нијанов (<i>Lesch-Nyhan</i>) синдром</li> <li>➤ Недостатак глукозо-6-фосфатазе</li> <li>➤ Цистична фиброза</li> </ul>
<p><b>Лекови повезани са формирањем калкулуса</b></p>
<p><b>Анатомске абнормалности повезане са формирањем калкулуса</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Сунђераст бубрег (тубуларне ектазије)</li> <li>➤ Опструкције уретеропелвичног врата</li> <li>➤ Дивертикулуми, цисте каликса</li> <li>➤ Уретералне стриктуре</li> <li>➤ Везико-уретерални рефлукс</li> <li>➤ Потковичасти бубрег</li> <li>➤ Уретерокеле</li> </ul>

## ОСНОВНО МЕТАБОЛИЧКО ИСПИТИВАЊЕ

**Препорука 1.** Код свих особа које су имале макар једну епизоду стварања калкулуса у мокраћном систему потребно је урадити анализу камена и основно метаболичко испитивање. (Б, Пб)

Пре метаболичког испитивања код свих болесника, било после прве или рекурентних епизода калкулозе, неопходно је да се калкулус анализира инфрацрвеном спектроскопијом или дифракцијом X-зрака (9). Препорука је да се анализира сваки калкулус чак и када се зна састав претходног, јер су код истог болесника са рекурентном калкулозом могуће промене састава калкулуса (10).

Код болесника којима није урађена анализа калкулуса започиње се са испитивањем приказаним у Табели 2.

**Табела 2.** Испитивање болесника са непознатим саставом калкулуса (11)

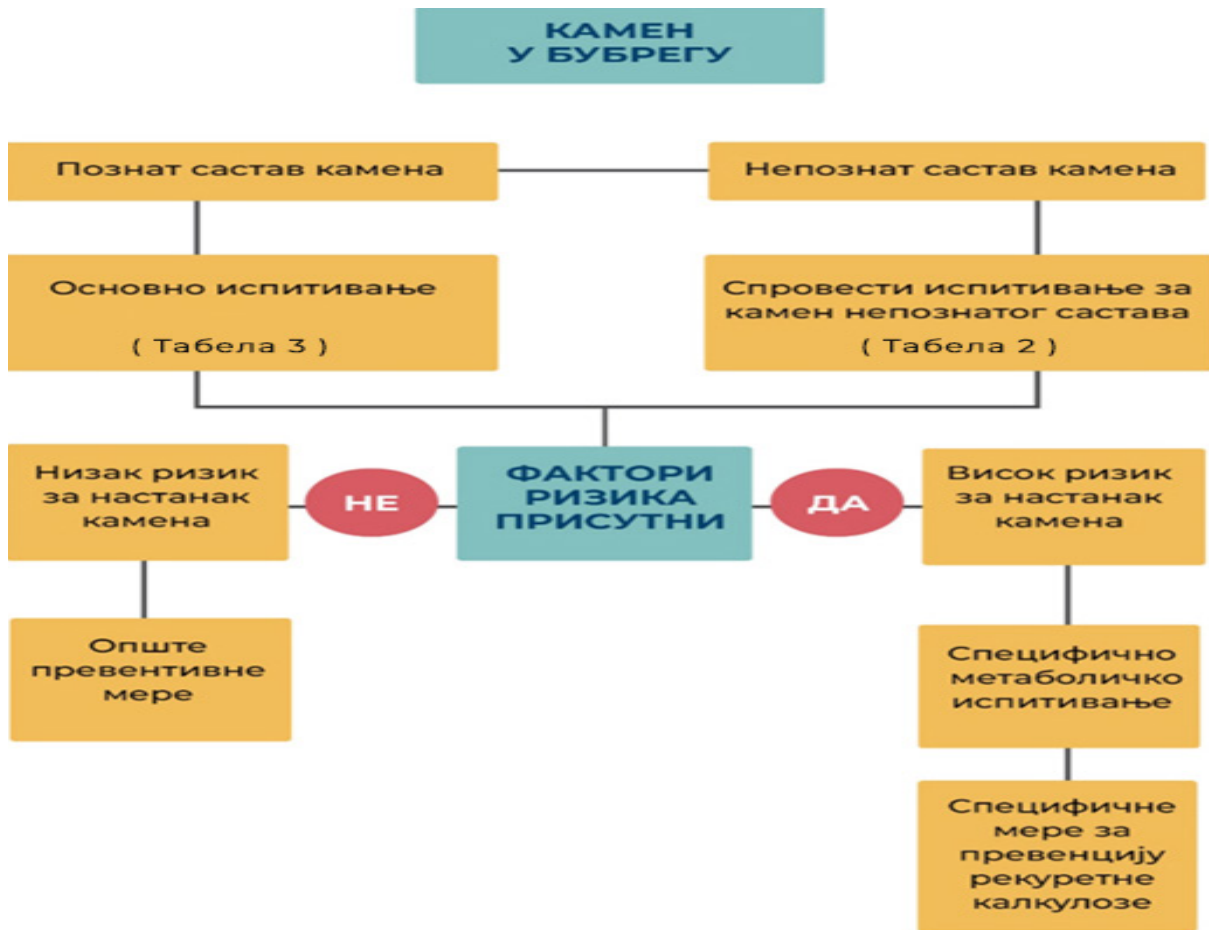
<b>Историја болести</b>	Историја калкулозе (ранији догађаји, породична анамнеза)
	Навике у исхрани
	Употреба лекова
<b>Методe визуализације уротракта</b>	Ултразвук Мултислајсни скенер без контраста у случају сумње на камен
<b>Биохемијске анализе крви</b>	Креатинин
	Калцијум (јонизовани или укупни калцијум + албумин)
	Мокраћна киселина
<b>Анализа појединачног узорка урина</b>	Физичко-хемијска анализа урина: леукоцити, еритроцити, нитрити, протеини, <i>pH</i> вредност урина, специфична тежина урина
	Седимент јутарњег урина
	Уринокултура
	Профил <i>pH</i> вредности урина (после сваког мокрења, најмање 4 узорка у току дана)
	Анализа урина на цистин (цијанид нитропруسدни тест)

После елиминације камена сваком болеснику треба урадити основно испитивање приказано у Табели 3 и проценити да ли постоји низак или висок ризик за поновно стварање калкулозе од чега зависи даља терапија (Схема 1).

**Табела 3.** Основно испитивање особа са нефролитијазом (11)

<b>Историја болести</b>	Историја калкулозе (ранији догађаји, породична анамнеза)
	Навике у исхрани
	Коморбидитети
<b>Методe визуализације уротракта</b>	Ултразвук
<b>Биохемијске анализе крви</b>	Креатинин
	Калцијум (јонизовани или укупни калцијум + албумин), фосфор и паратхормон
	Мокраћна киселина
<b>Анализа урина</b>	Физичко-хемијска анализа урина: леукоцити, еритроцити, нитрити, протеини, <i>pH</i> вредност урина, специфична тежина урина
	Уринокултура

Уколико базична испитивања покажу да код особе постоји сумња на примарни хиперпаратиреоидизам, потребна су додатна испитивања за потврду дијагнозе у смислу визуелизације паратиреоидних жлезда (ултразвук врата и потом скинтиграфија (*S-MIBI*)). Уколико базична испитивања установе степен бубрежне слабости са јачином гломерулске филтрације (ЈГФ)  $<60 \text{ mL}/\text{min}$ , нису индикована специфична метаболичка испитивања која подразумевају 24-часовно сакупљање урина јер је екскрециона и концентрациона моћ тубула смањена.



**Схема 1.** Редослед испитивања и лечење болесника са познатим и непознатим саставом калкулуса у зависности од степена ризика за настанак рецидива калкулозе мокраћног система (према водичу Европског удружења уролога, реф. 11)

## СПЕЦИФИЧНО МЕТАБОЛИЧКО ИСПИТИВАЊЕ

- Препорука 2.** Код особа са високим ризиком за поновно стварање калкулуса у мокраћном систему потребно је спровести специфично метаболичко испитивање. (Б, Пб)
- Препорука 3.** Специфично метаболичко испитивање спроводи се најмање 20 дана после елиминације калкулуса из мокраћног система и подразумева анализу 24-часовне мокраће коју пацијент сакупља два узастопна дана, као и одређивање *pH* вредности појединачних узорака урина. (Ц, Пб)
- Препорука 4.** За специфично метаболичко испитивање потребно је да је уринокултура болесника стерилна и да је ЈГФ >60 *mL/min*. (Ц, Пб)

Само особе са високим ризиком за рецидивантну нефролитијазу захтевају специфично метаболичко испитивање (10), које би требало индивидуализовати на основу састава калкулуса.

Специфично метаболичко испитивање подразумева сакупљања 24-часовног урина два узастопна дана у боцама запремине 2,5-3 литра, а током тих дана требало би да особе буду на уобичајеној исхрани. Боца у којој ће се сакупљати 24-часовни урин за одређивање цитрата, оксалата, неорганског фосфата и цистина мора да садржи конзерванс – 5 *mL* 6 *mol/L* хлороводоничне киселине на литар урина. У овом узорку се не могу одређивати електролити и мокраћна киселина. За друго сакупљање 24-часовног урина у коме се одређују остали параметри данас се више не примењују раније препоруке да се у боце додају конзерванси ради стабилности састојака мокраће, јер они могу да представљају извор интерференција са методама одређивања. Зато се препоручује да боца за сакупљање 24-часовног урина не садржи конзерванс, већ да се чува на температури мањој

од 6°C у току сакупљања. (*The Revised European Urinalysis Guidelines, Preanalytical phase*). У сваком случају, узорак 24-часовног урина треба анализирати одмах по доношењу у лабораторију. Начин сакупљања урина треба да се дефинише у сарадњи са лабораторијом.

За метаболичко испитивање и сакупљање 24-часовног урина, потребно је да особа буде без калкулуса у мокраћном систему, односно да прође најмање 20 дана од избацивања или одстрањивања камена. Такође, неопходно је да уринокултура буде стерилна и ЈГФ већа од 60 mL/min.

Код пацијената код којих се примењују терапијске мере за превенцију рецидива формирања калкулуса у мокраћном систему неопходно је праћење њихове ефикасности. Прва контрола би требало да буде 8 до 12 недеља после започињања превентивних терапијских мера и подразумева испитивање праћених параметара у крви и 24-часовном урину, као и контролни ултразвук. Када се успоставе препоручене вредности параметара који се прате, довољно је радити анализу крви и 24-часовног урина на сваких 12 месеци (8).

## ОПШТЕ МЕРЕ ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ РЕЦИДИВА КАЛКУЛУСА У МОКРАЊНОМ СИСТЕМУ

- Препорука 5.** Све особе које су једном формирале калкулус у мокраћном систему, без обзира на индивидуални ризик за рекурентну калкулозу, требало би да се придржавају превентивних мера. (А, I)
- Препорука 6.** Све особе које су макар једном формирале калкулус у мокраћном систему треба да узимају од 2,5 до 3 литра течности да би се постигла дневна диуреза од 2,5 литра. (А, I; Б, IIa)
- Препорука 7.** Циљ дневног уноса калцијума је од 1.000 до 1.200 mg/дан. (Б, IIb)  
Уколико је потребна супституција калцијума код особа са калцијум-оксалатном калкулозом, препарате калцијума би требало уносити током јела. (Б, IIb)
- Препорука 8.** Код особа са калцијум-оксалатном калкулозом и хиповитаминозом Д, препоручује се да се дају препарати витамина Д уз контролу калциурије. (Б, IIb)
- Препорука 9.** Код особа са рекурентном калцијум-оксалатном и уратном калкулозом препоручује се смањен унос протеина животињског порекла и потпуно избегавање исхране богате пуринима. (Б, IIb)
- Препорука 10.** Дневни унос натријума код особа са рекурентном калцијум-оксалатном калкулозом је до 2,5 g/дан, односно 6 g кухињске соли дневно. (Б, IIb)
- Препорука 11.** Не препоручује се дневни унос суплемената витамина Ц од преко 1.000 mg јер повећава излучивање оксалата. (Ц, IIb)

Без обзира на тип калкулуса и степен ризика за поновно формирање калкулуса, све особе са нефролитијазом требало би да се придржавају превентивних мера приказаних у Табели 4. Оне, пре свега, подразумевају унос довољне количине течности да би дневна диуреза била најмање два литра. Такође, без обзира на састав калкулуса, препоручује се и смањен унос соли, јер смањена екскреција натријума повећава реасорпцију калцијума у дисталним тубулима. Препоручен је смањен унос оксалата храном и ограничен унос беланчевина животињског порекла код болесника са уричком дијатезом. Код болесника са метаболичким синдромом и нефролитијазом препоручују се добро познате мере умерене физичке активности и смањења телесне тежине (8,12).

**Табела 4. Опште превентивне мере (11)**

Унос течности	<b>Количина течности 2,5-3 литара/дан</b>
	Дневни унос течности
	Напици са неутралном <i>pH</i> вредношћу
	Диуреза 2-2,5 литара/дан
	Специфична тежина урина <1.010
Нутритивни савети за уравнотежену исхрану	Уравнотежена исхрана
	Исхрана богата биљкама и влакнима
	Нормалан унос калцијума: 900-1.200 <i>mg</i> /дан <sup>а</sup>
	Ограничен унос кухињске соли ( <i>NaCl</i> ): 5-6 <i>g</i> /дан (садржи 40% натријума)
	Ограничен унос протеина животињског порекла: 0,8-1 <i>g/kg</i> /дан <sup>б</sup>
Савети за кориговање општих фактора ризика	<i>BMI</i> : 18-24,5 <i>kg/m</i> <sup>2</sup> (циљне вредности за одрасле, није примењив за децу)
	Мере за ограничење стреса
	Адекватна физичка активност
	Спречавање великих губитака течности

*BMI*: *Body Mass Index*, индекс телесне масе; *NaCl*: натријум-хлорид

<sup>а</sup> Изузеци: болесници са апсорптивном хиперкалциуријом, ексцесивна екскреција калцијума  $\geq 8$  *mmol*/дан

<sup>б</sup> Опрез: унос протеина зависан је од узрастне групе, због тога рестрикције протеинског уноса у детињству треба пажљиво разматрати

### Унос течности (вода, чајеви, воћни сокови)

Значај повећаног уноса течности, и то првенствено воде, у смањењу рецидивантних епизода калкулозе доказан је у великом броју рандомизовано контролисаних и опсервационих студија обухваћених метаанализама (смањење ризика за чак од 60% до 80%) (13). Препоручује се унос између 2,5 и 3 литара/дан или диуреза >2,5 литара/дан, али се унос течности треба повећати у данима када су већи губици знојењем, било због већих физичких напора или због високе спољне температуре ваздуха.

Подаци о узимању других течности осим воде (чајеви, кафа, воћни сокови) у одређеним количинама су различити. Неки аутори сматрају да њихова рестрикција није неопходна уколико је унос воде задовољавајући на дневном нивоу (14). Ипак потребно је нагласити да је неопходно уносити неутралне течности, што поред водоводске воде (чиста вода за пиће има *pH* вредност од 7) обухвата и обичне воћне чајеве (инфузе) као и друге биљне чајеве, укључујући и оне који се препоручују за болести мокраћних путева и бубрега. Са друге стране, црни и зелени чајеви се ограничавају или потпуно искључују, јер садрже веће количине оксалата. Међутим, кафа се не ограничава већ остаје у оквиру препорука за одраслу здраву популацију, што је 400 *mg* кофеина дневно (4 еспреса или 5-6 домаћих црних кафа).

Олигоминералне (нискоминералне) и минералне воде не разликују се од обичне воде по свом утицају на стварање калкулуса у мокраћном систему. Међутим, алкалне воде (*pH* >7, најчешће до *pH* 8,8 али и до *pH* 9,5) утичу и на *pH* вредност желуца и могу довести до неутрализације желудачне киселине и смањене апсорпције гвожђа, витамина Б12 и протеина. (*Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Water*, [efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1459](https://efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1459)). С друге стране, не треба заборавити да се бактериолошка исправност флашираних вода контролише само у моменту пуњења и упитна је уколико дуже стоје ван фрижидера.

Од воћних сокова препоручује се само уношење сока од лимуна и поморанце, јер су извор лимунске (цитратне) киселине која везује калцијум у урину и смањује његову концентрацију у мокраћи, истовремено је алкализујући. Понекад делује збуњујуће да се препоручује сок од лимуна а да се истовремено ограничава суплементација витамином Ц (аскорбинском киселином). И

поред тога што садрже витамин Ц, цитруси су првенствено извор цитратне киселине, а витамин Ц је чиста аскорбинска киселина која је прекурсор оксалата и не везује калцијум из урина. Што се тиче осталих воћних сокова и безалкохолних слатких освежавајућих напитака, они и иначе нису за препоруку, јер су то непотребне калорије, поготово за особе са вишком килограма и масном јетром. Са друге стране, слободна фруктоза подстиче излучивање оксалата, калцијума и мокраћне киселине у мокраћи.

### Унос калцијума и суплементација витамином Д

Дневни унос калцијума би требало да буде од 900 до 1.200 mg. Више се не препоручује дијета са мањим уносом калцијума, јер се код тих болесника рецидиви калкулуса чак чешће јављају, пошто се калцијум ресорбује из костију смањујући коштану масу. Особе које храном уносе нормалне количине калцијума (1.200 mg дневно) и смањено уносе животињске протеине имају 51% нижу инциденцију рекурентних епизода калкулозе, него болесници који смањено уносе калцијум (400 mg дневно) (15).

Најбољи извори калцијума су млеко, јогурт, сир, сардине, потом сојино млеко, тофу, поједине махунарке и житарице и поврће из породице кеља. Биодоступност из биљних извора знатно је мања због присутних фитата и оксалата, који са калцијумом праве нерастворљиве соли (*Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Calcium*, [efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4101](https://efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4101)).

Мултицентрична студија *Nurses' Health Study II* са више десетина хиљада испитаника је чак показала да повећан унос калцијума храном смањује ризик од нефролитијазе, јер калцијум из унетих намирница смањује ресорпцију оксалата из црева (16). У литератури постоје различити подаци о ризику за настанак нефролитијазе код жена у менопаузи које користе калцијумске суплементе у циљу превенције и терапије остеопорозе. Уколико је неопходно да се додатно узимају препарати калцијума, препорука је да се они узимају током оброка, јер се на тај начин везују оксалати из хране а не повећава излучивање калцијума мокраћом (16).

Улога недостатка витамина Д и његове надокнаде у формирању калкулуса у мокраћном систему није још потпуно разјашњена и поред чињенице да међу особама које формирају калкулусе постоји висока преваленција хиповитаминозе Д (чак 1/3). Такође је описана повезаност нефролитијазе и смањене густине костију. Велика ретроспективна студија са више од 50 000 испитаника је показала да је код болесника са нефролитијазом ризик од патолошких фрактура значајно већи (HR 1,5) него код особа које нису формирале калкулусе (17).

*Elkoush* и сар. (18) су у оквиру метаболичког испитивања особа са нефролитијазом код 26% болесника пронашли повишене вредности паратхормона, а од тога 91% је имало ниске вредности витамина Д. Суплементација витамином Д код болесника са нефролитијазом је била предмет истраживања многих студија, а резултати су различити. Метаанализа *Malih* и сар. (19) је показала да, иако суплементи витамина Д независно од дозе повећавају ризик за хиперкалциурију и хиперкалцемију, не повећавају ризик за нефролитијазу.

### Унос животињских протеина

Унос велике количине животињских протеина снижава рН вредност урина уз повећано излучивање недисоциране мокраћне киселине и смањено излучивање цитрата, што све предиспонира уратну нефролитијазу. У односу на класичну исхрану у западним земљама, вегетеријанска исхрана смањује ризик од кристализације мокраћне киселине за 93% (20). Иако је велика проспективна студија *Curha* и сар. (21), која је обухватила особе које формирају идиопатске калцијумске калкулусе и контролне испитанике, доказала да је свакодневни већи унос протеина (животињских и биљних) и хране богате пуринама повезан са нефролитијазом, остале касније студије нису имале тако убедљиве резултате.

## Унос соли

Истраживања су показала да особе са идиопатском хиперкалциуријом имају виши натријум у урину, што је последица већег уноса натријума храном, у поређењу са особама које нормално излучују калцијум (22). У рандомизованој студији *Nouvenne* и сар. (23) која је обухватила 210 болесника са хиперкалциуријом и калцијумским калкулусима, код једне трећине болесника дијета са ниским уносом соли довела је не само до смањеног натријума у урину, већ и до смањене екскреције калцијума и оксалата и њихове нормализације у урину.

Потребно је напоменути да кухињска со садржи 40% натријума и, према препорукама *NICE (National Institute for Clinical Excellence)* за превенцију рецидивантне калкулозе, унос натријума не би требало да буде већи од 2.300 до 2.500 mg, што би одговарало уносу око 6 g кухињске соли дневно (24). Међутим, сваку препоруку треба прилагодити сваком поједином болеснику па ће се и приликом препоручивања уноса соли водити рачуна о постојању хипертензије, инсуфицијенције срца или бубрега и других болести или стања које захтевају редукцију соли. Велики извори натријума су и сода бикарбона и прашак за пециво, који се често користе у пекарској индустрији и у нашим домаћинствима. Поред тога, сакривена со се налази и у различитим готовим производима, од пекарских и сухомеснатих до готових супа и сосова.

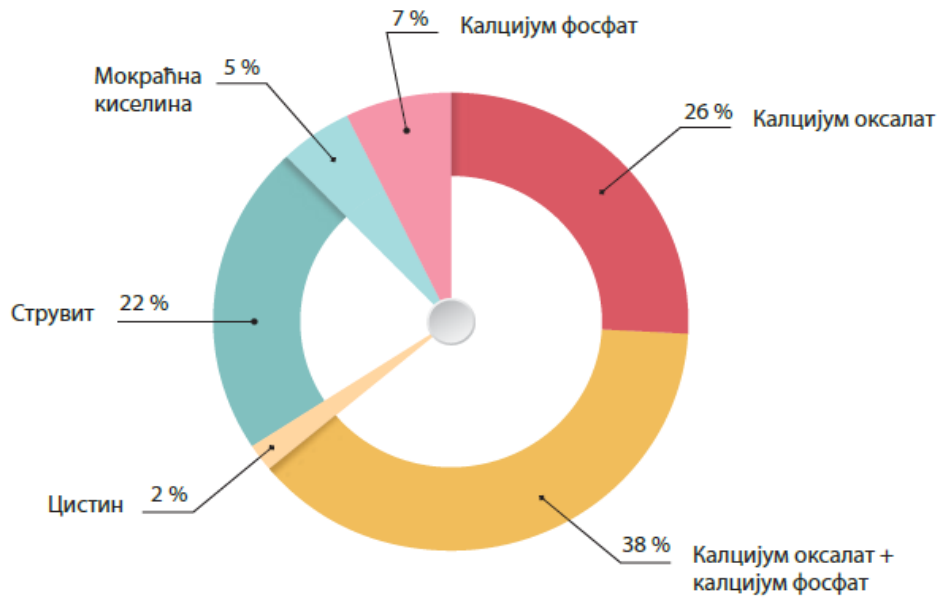
## Суплементација витамином Ц

Показано је да је дневни унос витамина Ц од 1 до 2 g у виду суплемената повезан са повећаним излучивањем оксалата код особа са нефролитијазом. Већ је напоменуто да је витамина Ц прекурсор оксалата (25).

## СПЕЦИФИЧНО МЕТАБОЛИЧКО ИСПИТИВАЊЕ У ЗАВИСНОСТИ ОД ВРСТЕ КАЛКУЛУСА

- Препорука 12.** Специфично метаболичко испитивање калкулуса се препоручује код болесника са присутним факторима ризика за рекурентну калкулозу. (Б, Пб)
- Препорука 13.** Специфично метаболичко испитивање подразумева одређивање у серуму: креатинина, натријума, калијума, хлорида, калцијума, албумина, неорганиског фосфата, магнезијума, мокраћне киселине, бикарбоната, паратхормона и витамина Д. (Ц, Пб)
- Препорука 14.** Специфично метаболичко испитивање подразумева одређивање у 24-часовном урину: натријума, калијума, хлорида, калцијума, неорганиског фосфата, магнезијума, мокраћне киселине, оксалата и цитрата. (Ц, Пб)
- Препорука 15.** Специфично метаболичко испитивање подразумева одређивање профила *pH* вредности у појединачним узорцима урина (најмање 4 током дана). (Ц, Пб)
- Препорука 16.** Када постоји висока сумња на реналну тубулску ацидозу тип 1 одређује се ацидобазни статус у крви и, уколико је он у референтним вредностима а профил *pH* појединачних узорака урина константно изнад 5,8, потребно је потврдити дијагнозу некомплетне реналне тубулске ацидозе тестом оптерећења амонијум хлоридом (0,1 g/kg ТТ). (Ц, Пб)
- Препорука 17.** За дијагнозу цистинске нефролитијазе, уколико не постоји калкулус за анализу, потребно је одређивање цистина у појединачном узорку урина (цијанид-нитропрусидни тест) или квантитативно у 24-часовном урину. (Ц, Пб)

Заступљеност појединих врста калкулуса у земљама западне хемисфере је приказана на Схеми 2. Како се може видети, калцијумски калкулуси састављени од кристала калцијум-оксалата и/или калцијум-фосфата чине око три четвртине свих калкулуса.



**Схема 2.** Заступљеност појединих врста калкулуса у земљама западне хемисфере (према Chen и сар, реф. 26)

### Калцијумски калкулуси и нефрокалциноза

**Препорука 18.** Дијагноза калцијум-оксалатних и фосфатних калкулуса подразумева одређивање креатинина, натријума, калијума, хлорида, јонизованог калцијума (или укупног калцијума и албумина), неорганског фосфата, мокраћне киселине, паратхормона и витамина Д у серуму, ацидобазни статус крви, као и одређивање натријума, калијума, неорганског фосфата, хлорида, калцијума, оксалата, мокраћне киселине, цитрата и магнезијума у 24-часовном урину. Такође је потребно у одредити специфичну тежину као и *pH* профил у појединачним уринима. (Б IIа)

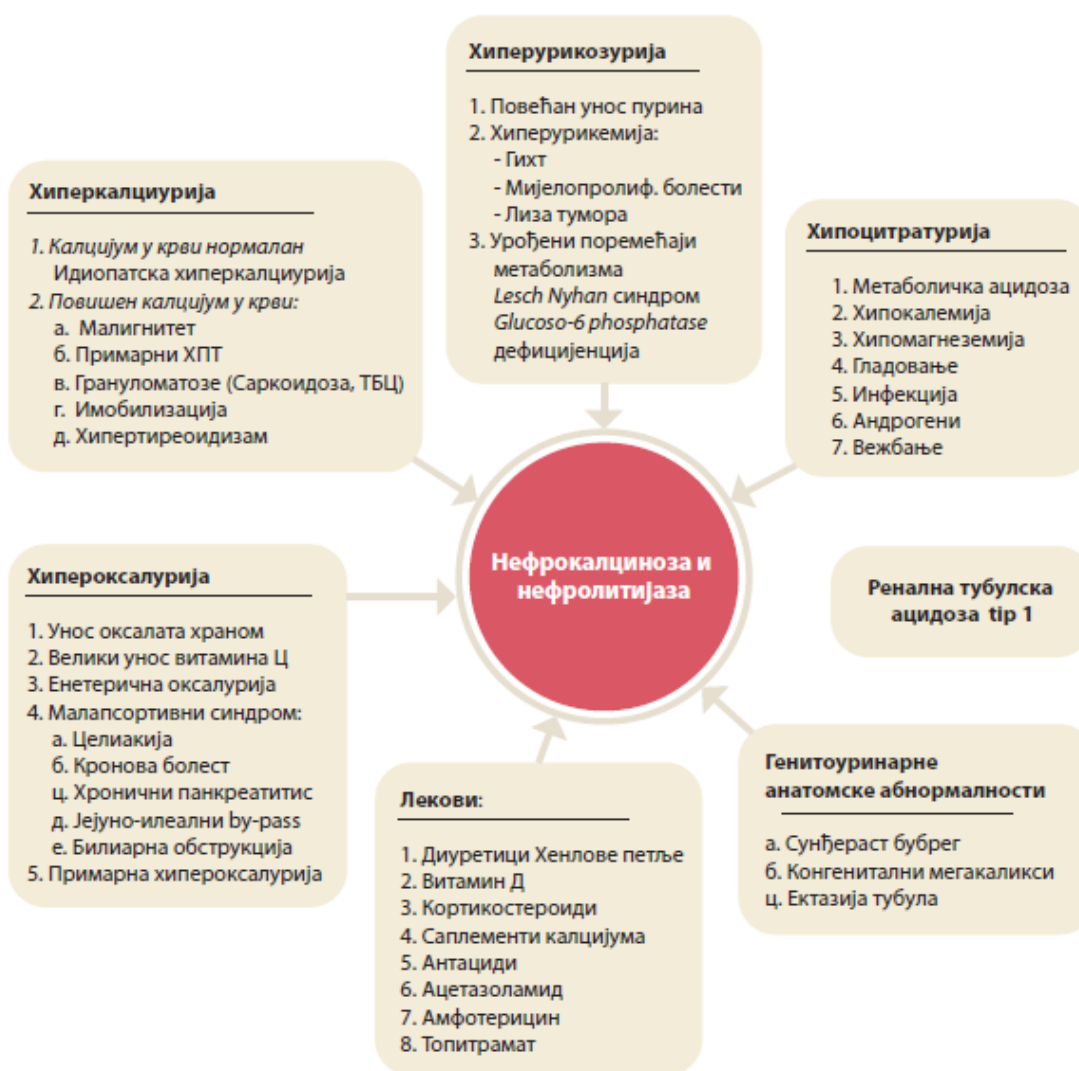
Око 85% свих калцијумских калкулуса у мокраћним путевима грађено је од **калцијум-оксалата** који могу да кристализују у два облика: вевелит (калцијум-оксалат монохидрат), који настаје при високој концентрацији оксалатне киселине у мокраћи, и веделит (калцијум-оксалат дихидрат), чијем стварању погодују високе концентрације калцијума и магнезијума у 24-часовном урину.

Калкулус од **калцијум-фосфата** (15% свих калцијумских калкулуса) појављује се најчешће услед повећане концентрације калцијума и фосфата у алкалном и инфицираном урину. Обично је удружен са струвитом или са калцијум-оксалатном калкулусом. Калкулус може да буде у облику карбонат-апатит-хидроксиапатита (кристализује на *pH* >6.8) и чешће је повезан са инфекцијом или брушита (кристализује на *pH* >6,5-6,8) који је ређе повезан са инфекцијом, али чешће настаје због повишених вредности калцијума (>8 mmol/дан) и фосфата (>35 mmol/дан) у 24-часовном урину. Брушит рецидивира у чак 60% случајева (27).

Код неких особа, повишене концентрације калцијума, фосфата и оксалата у урину и/или алкалан урин не доводе до стварања калкулуса у мокраћном систему, већ се депозити калцијума таложе у медули, пирамидама или у кортексу бубрега (у деловима који су оштећени инфекцијом, инфарктом или тумором), стварајући **унилатералну или билатералну нефрокалцинозу**. Најчешћи метаболички фактори ризика који доводе до нефрокалцинозе су хиперпаратиреоидизам, примарна хипероксалурија, ренална тубулска ацидоза, идиопатска хиперкалциурија и хипоцитратурија, а од генетски условљених Дентова (*Dent*) болест и Бартеров (*Barter*) синдром (12,26).

На Схеми 3 приказани су најчешћи узроци настанка калцијумских калкулуса (калцијум-оксалата и калцијум-фосфата) и нефрокалцинозе.





**Схема 3.** Најчешћи узроци настанка калцијумске нефролитијазе и нефрокалцинозе (према Chen и сар, реф. 26)

У Табели 5 приказане су међународно прихваћене граничне вредности параметара који се мере у 24-часовном урину и користе у дијагностичке и терапијске сврхе.

**Табела 5.** Граничне вредности параметара мерених у 24-часовном урину (11)

Параметар	Граничне вредности
<b>pH</b>	Константно < 5,8 (суспектна РТА) Константно > 7,0 (суспектна инфекција) Константно < 5,8 (суспектан <i>acidic arrest</i> )
<b>Специфична тежина</b>	>1010
<b>Калцијум</b>	>5 mmol/24 h > 8 mmol/24 h
<b>Фосфор</b>	>35 mmol/24 h
<b>Мокраћна киселина</b>	>4 mmol/24 h (жене), >5 mmol/24 h (мушкарци)
<b>Оксалат</b>	>0,5 mmol/24 h (суспектна интестинална хипероксалурија) >1,0 mmol/24 h (суспектна примарна хипероксалурија)
<b>Цитрат</b>	<2,5 mmol/24 h
<b>Магнезијум</b>	<3 mmol/24 h
<b>Цистин</b>	>3 mmol/24 h

Напомена: РТА - ренална тубулска ацидоза.

**Хиперкалциурија** је у 50% случајева идиопатска. Она настаје или због повећане апсорпције калцијума у цревима, или због поремећене реапсорпције калцијума у тубулима. Код повећане апсорпције у цревима долази до хиперкалцемије што са једне стране повећава филтрацију калцијума, а са друге води до смањеног лучења паратхормона. То за последицу има смањену реапсорпцију калцијума у проксималним тубулима и хиперкалцијурију. Због смањене реапсорпције калцијума у проксималним тубулима долази до хипокалцемије и повећане секреције паратхормона што узрокује повећану апсорпцију калцијума из црева, хиперфилтрацију калцијума и хиперкалцијурију (28). Треба напоменути да у појединим малигним болестима, али и у саркоидози, туберкулози, хипертиреозидизму и хиперпаратиреозидизму може постојати хиперкалцијурија као последица хиперкалцемије (26).

**Хипероксалурија** најчешће настаје због повећане апсорпције оксалата из хране или због малапсорпције масти, и то је тзв. интестинална оксалурија или секундарна оксалурија са оксалатима у урину између 0,5 и 1 mmol/дан. Јавља се после ресекције црева и баријатријских хируршких процедура, али и код Кроне болести. Калцијум се због недовољне апсорпције масти у лумену црева везује за масне киселине уместо за оксалат, који зато остаје слободан и апсорбује се у колону, улази у крв, а потом излучује путем мокраће. Ако болесник са нормалном функцијом црева уноси храном више оксалата (кока-кола, чоколада, зелена салата и остало лиснато поврће), могу се благо повећати оксалати у мокраћи (28-30). Примарна хипероксалурија је генетски детерминисана, а постоје три типа повезана с мутацијама у специфичним генима укљученим у метаболизам глиоксилата, прекурсора оксалата. Излучивање оксалата у примарној хипероксалурији је много веће него у секундарној (>1 mmol/дан), док је код идиопатске калцијум-оксалатне нефролитијазе оксалурија најчешће 0,45-0,85 mmol/дан (31).

На схеми 4 је приказан алгоритам за дијагнозу калцијум оксалатне нефролитијазе.



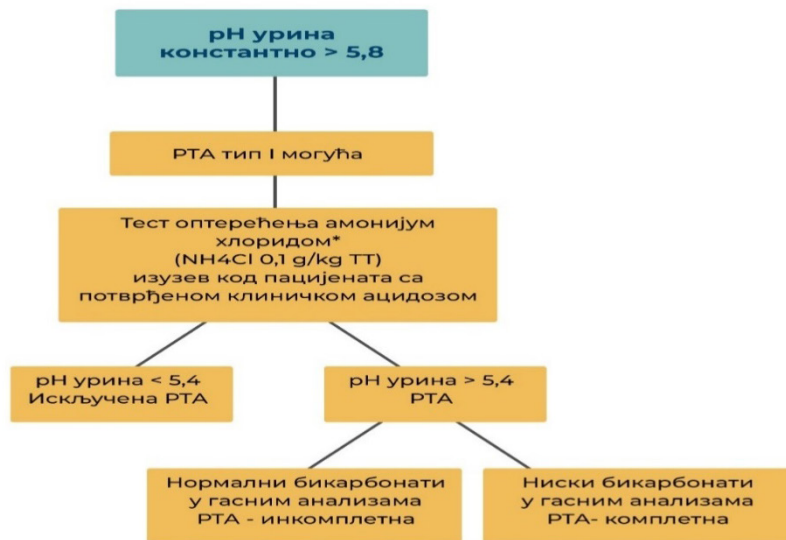
**Схема 4.** Дијагностички и терапијски алгоритам за калцијум-оксалатну нефролитијазу (према водичу Европског удружења уролога, реф. 11)

Код око 20% болесника са калцијум-оксалатним калкулусима постоји **хиперурикозурија** која чини да се око уратног нуклеуса кристализује калцијум оксалат, а код одређеног броја особа ниска *pH* вредност урина узрокује ко-кристализацију урата и калцијум оксалата (у литератури на енглеском језику та појава се назива *acid arrest*) (28).

**Цитрат** је један од најважнијих инхибитора кристализације калцијумских калкулуса и за његово смањење у мокраћи је најчешће одговорна метаболичка ацидоза и хипокалијемија. Недостатак цитрата и код болесника са нормалном калциуријом и оксалуријом може довести до кристализације и формирања калкулуса (32).

На **примарни хиперпаратиреозидизам** (код 3% до 5% особа је узрок калцијум-оксалатне или фосфатне нефролитијазе) посумња се на основу хиперкалцемије, хипофосфатемије и повећане концентрације паратхормона у серуму. Обично постоји и хиперкалциурија, која повећава сатурацију мокраће калцијум-оксалатом и/или калцијум-фосфатом (28). Након постављања дијагнозе примарног хиперпаратиреозидизма, приступа се визуелизацији увећаних паратиреоидних жлезди помоћу ултразвука, а потом се хиперактивност паратиреоидеја потврђује скинтиграфијом врата и/или целог тела (*S-MIBI*) код сумње на ектопичну локализацију паратиреоидеје.

**Дистална ренална тубулска ацидоза** (РТА тип 1) је релативно редак узрок калцијумске нефролитијазе, а дијагноза се поставља доказивањем системске ацидозе уз *pH* профил урина >5,8. Уколико је ацидобазни статус у крви у референтним вредностима, индикуван је тест оптерећења амонијум хлоридом ( $NH_4Cl$  0,1 g/kg ТТ). Уколико је *pH* профил урина >5,4 током теста, потврђује се РТА, коју често прати нефрокалциноза (28). На Схеми 5 је приказан алгоритам за дијагнозу РТА типа 1.



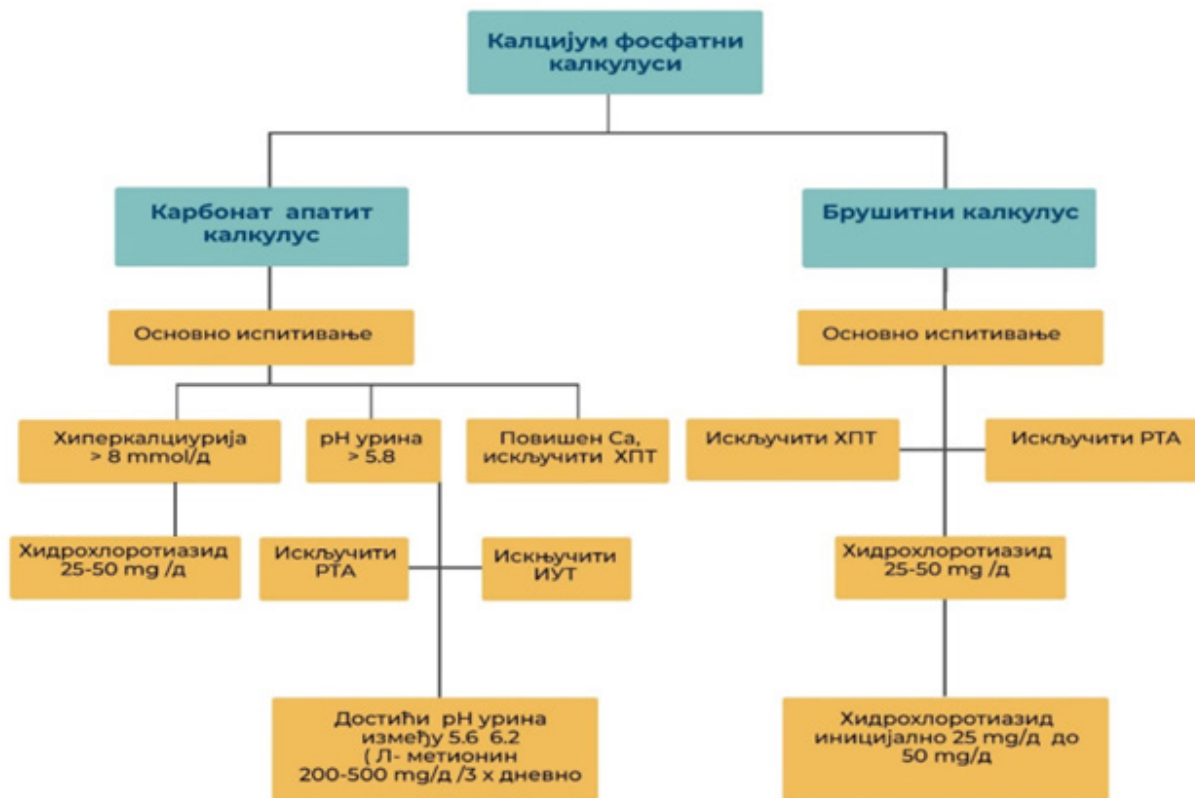
**Схема 5.** Алгоритам за дијагностиковање реналне тубулске ацидозе типа 1 (према водичу Европског удружења уролога, реф. 11)

Напомена:

\* Алтернатива тесту оптерећења са амонијум хлоридом је давање мање дозе 0,05 g/kg ТТ током 3 дана (може да да сличне резултате а пацијенти боље подносе).

Код одраслих особа најчешћи узрок медуларне нефрокалцинозе су примарни хиперпаратиреозидизам, дистална ренална тубулска ацидоза и сунђерасти бубрег, док су код кортикалне нефрокалцинозе најчешћи узроци кортикална некроза, туберкулоза и хронични гломерулонефритиси. Најчешћи узрок нефрокалцинозе трансплантираног бубрега је хронично одбацивање (26).

На Схеми 6 је приказан алгоритам за дијагнозу калцијум-фосфатне нефролитијазе.



**Схема 6.** Дијагностички и терапијски алгоритам за калцијум-фосфатну нефролитијазу (према водичу Европског удружења уролога, реф. 11)

Напомене: РТА – ренална тубулска ацидоза, ИУТ- инфекција уринарног тракта, ХПТ- хиперпаратиреозидизам

### Уратни и амонијум уратни калкулуси

**Препорука 19.** Дијагноза уратних и амонијум-уратних калкулуса подразумева одређивање креатинина и мокраћне киселине у серуму и у 24-часовном урину, као и *pH* профила у појединачним узорцима урина. (Б, Па)

Калкулуси мокраћне киселине (уратни калкулуси) чине од 5% до 10% свих калкулуса у мокраћном систему, док у земљама Медитерана и земљама Блиског истока могу да чине чак 75% свих калкулуса. Уратни калкулуси се формирају када је мокраћа презасићена недисоцираном мокраћном киселином и често рецидивирају (27).

Хиперурикозуријом се сматра излучивање мокраћне киселине  $>4 \text{ mmol/дан}$ . Истовремено може постојати и хиперурикемија, али је она ретко повезана са формирањем калкулуса.

Амонујум-уратни калкулуси су повезани са инфекцијом уринарног система, малапсорпцијом масти (инфламаторне болести црева, илеостома, абзус лаксатива), као и са малнутрицијом. Чести су у мокраћној бешици, формирају се у урину када је *pH* вредност  $>6,5$  и када постоји хиперурикозурија (33).

У Табели 6 приказани су фактори повезани са стварањем уратне калкулозе.

**Табела 6. Фактори повезани са стварањем уратне калкулозе**

<p><b>Смањена <math>pH</math> вредност урина (&lt;5.5)</b></p> <p>Повећан унос протеина животињског порекла</p> <p>Дијареја</p> <p>Инсулинска резистенција (дијабетес типа 2, гојазност, метаболички синдром)</p>
<p><b>Смањено излучивање мокраће</b></p> <p>Неадекватан унос течности</p> <p>Повећан екстраренални губитак течности</p>
<p><b>Хиперурикозурија</b></p> <p>Повећан унос пурина храном</p> <p>Хиперурикемија</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Гихт</li> <li>– Прелаз мокраћне киселине из интраћелијског у екстраћелијски простор (мијелопролиферативне болести, синдром лизе тумора)</li> </ul> <p>Урођени поремећаји метаболизма</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Леш-Нијанов (<i>Lessch-Nyhan</i>) синдром</li> <li>– Недостатак глукозо-6-фосфатазе</li> </ul>
<p><b>Лекови</b></p> <p>Салицилати</p> <p>Пробенецид</p> <p>Алопуринол (често удружен са ксантинском калкулозом)</p> <p>Меламин (у контаминираним формулама млека за бебе)</p>

Код гихта, идиопатске уратне литијазе и дехидратације, средња  $pH$  вредност урина је обично испод 5,4 (чак <5,0), па се кристали урата и калкулуси формирају и када је концентрација мокраћне киселине у референтној вредности. Ако ипак постоји хиперурикемија и хиперурикозурија, каменци и муљ могу да се формирају чак и када је  $pH$  вредност урина нормална (нпр. током хемотерапије малигнух тумора и код мијелопролиферативних болести или Леш-Нијановог синдрома). Инсулинска резистенција је у метаболичком синдрому одговорна за поремећај излучивања амонијум јона, што доводи до прекомерно киселог урина ( $pH$  вредност <5), хиперурикозурије и стварања уратног калкулуса (28).

Диференцијална дијагноза између хиперурикузуричног формирања калцијум-оксалатних калкулуса и уратних калкулуса се може поставити на основу  $pH$  вредности урина:  $pH$  је виши од 5,5 код калцијум-оксалатне а нижи од 5,5 код уратне калкулозе.

На Схеми 7 је приказан алгоритам за дијагнозу уратне и амонијум-уратне нефролитијазе.

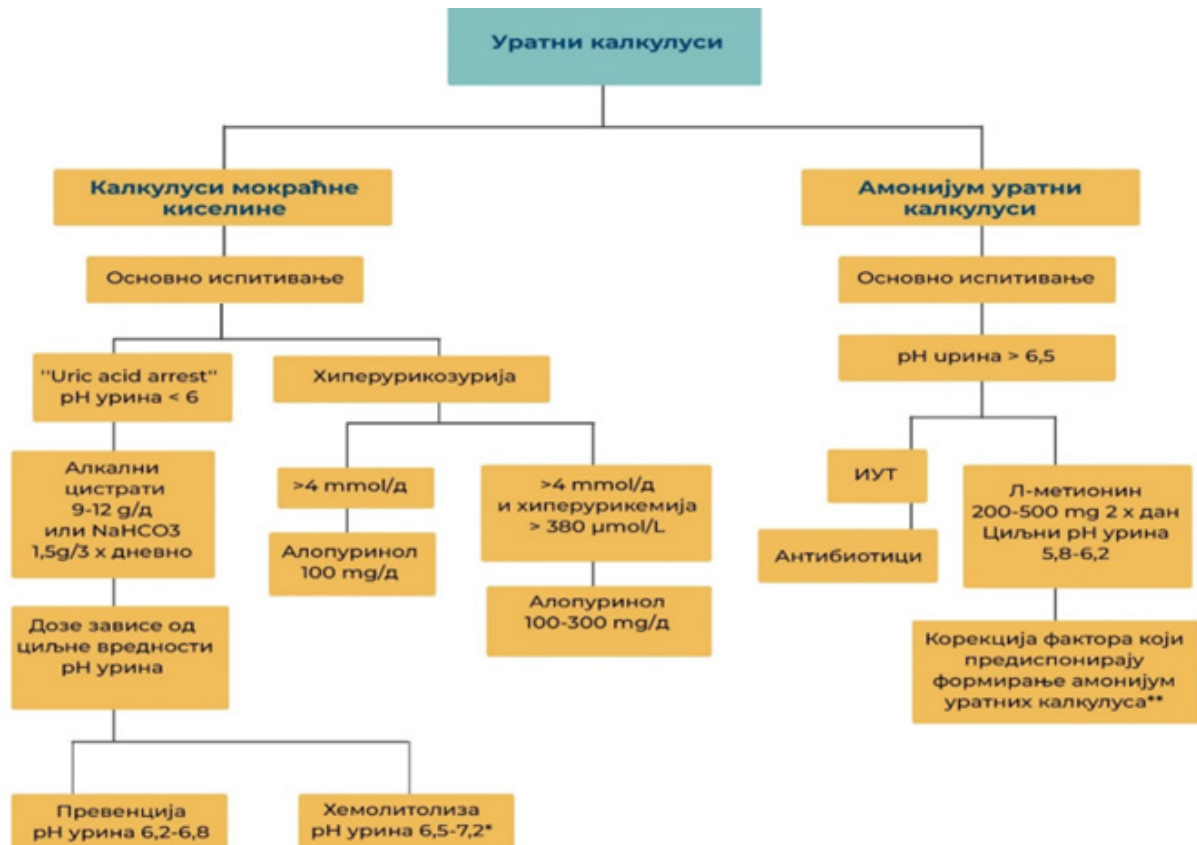


Схема 7. Алгоритам за дијагностиковање и лечење уратне и амонијум-уратне нефролитијазе (према водичу Европског удружења уролога, реф. 11)

Напомене:

\* Хемолитолуза је растварање уратних калкулуса при високим  $pH$  вредностима али тако алкалан урин може довести до формирања калцијум-фосфатног калкулуса.

\*\* Код пацијената са повећаном екскрецијом мокраћне киселине може бити користан алопуринол.

## Струвитни калкулуси

**Препорука 20.** Дијагноза струвитних калкулуса обухвата одређивање креатинина у серуму, одређивање  $pH$  профила у појединачним узорцима урина и уринокултуру. (Б, Па)

Струвитни калкулуси ( $MgNH_4PO_4$ ) се стварају у алкалном урину насталом због инфекције урина бактеријама које стварају уреазу (најчешће *Proteus species*). У инфицираном алкалном урину се могу створити и калкулуси калцијум фосфата (карбонат апатит), јер је преципитација фосфата повећана у алкалном урину, али и калкулуси амонијум урата, као што је већ напоменуто. Струвитни калкулуси чине око 15% свих калкулуса у мокраћном систему (34). Струвитни калкулуси могу да нарасту тако да испуне бубрежну карлицу и чашице и да формирају коралиформни камен. Осим струвитних, и цистински и уратни калкулуси често могу да постану превелики да би ушли у уретер и тако формирају коралиформну калкулозу.

На Схеми 8 је приказан алгоритам за дијагнозу калкулуса у инфицираном урину (струвит, апатит и амонијум урат).



АНА- ацетихидроксамична киселина

**Схема 8.** Алгоритам за дијагностиковање и терапију калкулуса у инфицираном урину (струвит, апатит и амонијум-урат) (према водичу Европског удружења уролога, реф. 11)

### Цистински калкулуси

**Препорука 21.** Дијагноза цистинских калкулуса подразумева одређивање креатинина у серуму, концентрације цистина у 24-часовном урину, као и *pH* профила у појединачним узорцима урина. (Б, Па)

**Препорука 22.** Цистин у појединачном урину се може и квалитативно одредити тестом са цијанид-нитропрусидом. (Ц, Пб)

Цистински калкулуси чине од 1% до 3% свих калкулуса мокраћног система код одраслих и од 5% до 6% код деце, и спадају у калкулусе који често рецидивирају. Цистинурија се наслеђује аутозомно-рецесивно или ређе аутозомно-доминантно са некомплетном пенетрацијом. Она настаје услед урођеног дефекта реапсорпције двобазних аминокиселина – лизина, аргинина, орнитина и цистина – кроз четкасти покров проксималних тубула. Цистин је слабо растворљив у мокраћи и спонтано кристализује и при физиолошкој киселости мокраће (27).

Дијагноза се поставља анализом калкулуса као и квалитативним тестовима мокраће док се типични шестоугаони кристали виђају у само 20% до 25% анализираних урина код болесника са цистинуријом. Квалитативни колориметријски тест са цијанид-нитропрусидом детектује присуство цистина када је његова концентрација  $>0,6 \text{ mmol/L}$  са 75% сензитивности и 95% специфичности. Лажно позитивни резултати могу бити код пацијената са Фанконијевим (*Fanconi*) синдромом или са хомоцистинуријом или код пацијената који пију ампицилин или сулфо-препарате (35-37).

У случају да нема калкулуса за анализу потребно је квантитативно одредити цистинурију у 24-часовном урину (патолошки налаз је  $>2,5 \text{ mmol/L}$ ) (37).

Иако се код пацијената са цистинуријом најчешће стварају цистински калкулуси, јер се цистин слабо раствара у мокраћи, код 10% ових пацијената калкулус не садржи цистин. Зато код сваког пацијента са калкулозом треба спровести метаболичко испитивање (28).

## МЕДИКАМЕНТИ У ЛЕЧЕЊУ МЕТАБОЛИЧКИХ ПОРЕМЕЋАЈА И СПРЕЧАВАЊУ РЕЦИДИВА КАЛКУЛУСА У МОКРАЋНОМ СИСТЕМУ

- Препорука 23.** Фармаколошка терапија је неопходна код болесника са високим ризиком за рекурентну нефролитијазу у циљу њене превенције и она се користи заједно са општим превентивним мерама и дијетом. (А, I)
- Препорука 24.** Тиазидни диуретици се препоручују за смањење калцијума у урину у превенцији рекурентности калцијумских калкулуса. (А, I – Б, IIa)
- Препорука 25.** Алкални цитрати и натријум бикарбонат се препоручују за алкализацију урина и повећање цитрата у урину у циљу превенције рекурентности калцијумских калкулуса. (А, I – Б, IIa)
- Препорука 26.** Л-метионин се препоручује за ацидификацију мокраће у циљу превенције стварања калкулуса у инфицираном урину. (Ц, IIa)
- Препорука 27.** Инхибитори ксантин оксидазе (алопуринол или фебуксостат) се препоручују код хиперурикозурије и код хиперурикемије као додатна терапија за превенцију рекурентности уратних калкулуса. (Б, IIa - IIb)
- Препорука 28.** Пиридоксин се препоручује код примарних оксалурија у циљу превенције стварања калцијум оксалатних калкулуса. (Ц, IIa)
- Препорука 29.** Тиопронин се препоручује за смањивање цистина у урину. (Ц, IIa)

Осим што би требало да спречава поновно стварање калкулуса, идеални лек за спречавање рекурентне нефролитијазе би требало да, буде без споредних и нежељених ефеката и лак за употребу. У Табели 7 су приказани лекови који се користе у спречавању рекурентне нефролитијазе и њихове индикације, дозе и споредни ефекти.

**Табела 7.** Медикаменти за спречавање поновног формирања калкулуса у мокраћном систему: индикације, дозе и споредни ефекти (11)

Агенс	Индикације	Доза	Специфичности и нежељени ефекти	Тип калкулуса
Алкални цитрати *	Алкализација Хипоцитратурија Инхибиција кристализације калцијум оксалата	5-12 g/дан (14-36 mmol/дан) Деца: 0,1-0,15 g/kg/дан	Дневна доза зависи од рН вредности урина	Калцијумоксалат Урат Цистин
Алопуринол	Хиперурикозурија Хиперурикемија	100-300 mg/дан Деца: 1-3 mg/kg/дан	100 mg код изоловане хиперурикозурије Бубрежна слабост захтева корекцију дозе. Алергија (тривијална – озбиљна) Формирање ксантинских калкулуса	Калцијум оксалат Урат Амонијум урат 2,8-дихидроксиадинин
Фебуксостат	Хиперурикозурија Хиперурикемија	80-120 mg/дан	Контраиндикован код акутног гихта и трудноће. Формирање ксантинских калкулуса	
Препарати калцијума*	Ентерална хипероксалурија	> 2.000 mg/дан у зависности од екскреције оксалата	Унос 30 мин пре јела	Калцијум оксалат



Агенс	Индикације	Доза	Специфичности и нежељени ефекти	Тип калкулуса
Каптоприл	Цистинурија Активно смањивање цистина у урину	75-150 mg	Друга линија терапије уколико постоје озбиљни нежељени ефекти Тиопонина	Цистин
Л-метионин*	Ацидификација	600-1.500 mg/дан	Хиперкалциурија Деминерализација костију Системска ацидоза Не дуготрајно	Инфицирани калкулуси Амонијум урат Калцијум фосфат
Препарати магнезијума*	Иzolована хипомагнезиурија Интестинална хипероксалурија	200-400 mg/дан	Бубрежна слабост захтева корекцију дозе. Дијареја, хронични губитак алкалија, хипоцитратурија	Калцијум оксалат
Натријум* бикарбонат	Алкализација Хипоцитратурија	4,5 g/дан		Калцијум оксалат Урат Цистин
Пиридоксин	Примарна хипероксалурија	Почетна доза 5 mg/kg/дан Максимална доза 20 mg/kg/дан	Полинеуропатија	Калцијум оксалат
Тиазиди (хидро-хлортиазид)	Хиперкалциурија	25-30 mg/дан Деца: 0,5-1 mg/kg/дан	Ризик од ниског крвног притиска, дијабетеса, хиперурикемије и хипокалемије праћене интрацелуларном ацидозом и хипоцитратуријом	Калцијум оксалат Калцијум фосфат
Тиопронин**	Цистинурија Активно смањење цистина у урину	Почетна доза 250 g/дан Максимална доза 2.000 mg/дан	Ризик од тахифилаксе и протеинурије	Цистин

Напомене:

\* OTC (*over-the-counter*) - лекови који се могу издавати без лекарског рецепта.

\*\* Лек још увек није регистрован у нашој земљи.

## СПЕЦИФИЧНЕ МЕРЕ ПРЕВЕНЦИЈЕ И МЕДИКАМЕНТНОГ ЛЕЧЕЊА ПОЈЕДИНИХ ТИПОВА КАЛКУЛУСА

Специфичне мере и фармакотерапија у спречавању рецидива калцијум-оксалатних калкулуса

**Препорука 30.** Превенција рекурентности калцијум-оксалатних калкулуса подразумева, уз опште превентивне мере, и специфичну исхрану, алкализацију мокраће и примену тиазида. (А, I- Б, IIb)

**Препорука 31.** Лечење примарног хиперпаратиреоидизма је хируршко. (А, I)

**Препорука 32.** Дистална ренална тубулска ацидоза лечи се применом алкалних цитрата. (Б, IIa-б)

На Схеми 4 је приказан алгоритам лечење пацијената са калцијум-оксалатном калкулозом. Уз опште превентивне мере и исхрану, код калцијумске нефролитијазе дају се тиазидни диуретици уколико је излучивање калцијума у урину  $>6 \text{ mmol/дан}$ . Најчешће се даје хидрохлортиазид

(25-50 mg/дан), ређе, индапамид (2,5 mg/дан). Концентрација калијума у серуму треба редовно да се контролише, јер хипокалијемија може да смањи цитрат у мокраћи и повећа калциурију. Саветује се исхрана са мањим уносом соли и протеина животињског порекла. Исхрана богата сољу смањује терапијски ефекат тиазида и повећава калциурију (11, 38-41).

У поглављу о општим мерама већ је напоменуто да би дневни унос калцијума требало да буде од 1 до 1,2 g, а ако су суплементи калцијума неопходни, пожељно би било да се узимају током оброка.

Хипоцитратурија се лечи алкалијама које повећавају екскрецију цитрата у мокраћи. Чешће се употребљавају цитратне, а ређе бикарбонатне соли. Цитратне соли калијума су боље од натријум бикарбоната, јер оптерећење натријумом повећава калциурију и смањује успех лечења. Препоручена дневна доза алкалних цитрата је 9-12 g/дан а натријум бикарбоната 1,5 g два пута дневно (11,41).

Лечење хипероксалурије изазване повећаном апсорпцијом у цревима (интестинална хипероксалурија) првенствено подразумева исхрану без оксалата, смањен унос масти и додавање калцијума уз оброке како би везивао оксалате у лумену црева и спречавао њихову апсорпцију. Важна је адекватна надокнада течности код болесника са учесталим течним столицама и давање алкалних цитрата (11,30).

Код хипероксалурије типа 1 даје се пиридоксин (почетна доза 5 mg/kg/дан до 20 mg/kg/дан), који код 1/3 болесника значајно смањује излучивање оксалата урином, уз алкалне цитрате и магнезијум (200-400 mg/дан). Код одраслих болесника неопходан је дневни унос значајних количина течности, и то од 3,5 до 4 L, да би се постигла диуреза >3 L (8, 31).

Код болесника који путем мокраће повећано излучују мокраћну киселину (>4 mmol/дан) потребно је смањити унос пурина или дати и инхибиторе ксантин оксидазе (алопуринол 100 mg/дан или фебуксостат 80 mg/дан) (8).

Лечење дисталне реналне тубулске ацидозе (РТА) се чини парадоксалним због давања алкалних цитрата или натријум бикарбоната код болесника са већ алкалним урином. Међутим, ове алкалије су кључ у нормализацији метаболичких поремећаја (интрацелуларне ацидозе) која је узрок формирања калкулуса. Унос алкалија смањује тубулску реапсорпцију цитрата и доприноси нормализацији излучивања цитрата мокраћом, што смањује хиперкалциурију. Терапијски успех се прати мерењем *pH* вредности крви у комплетној РТА. Уколико по успостављању ацидобазне равнотеже и даље постоји хиперкалциурија од >8 mmol/дан, дају се тиазиди (8,40,41).

У Табели 8 приказане су препоруке за лечење особа са реналном тубулском ацидозом типа 1.

**Табела 8.** Фармаколошка терапија особа са дисталном реналном тубулском ацидозом типа 1 (11)

Биохемијски фактори ризика	Образложење за фармаколошко лечење	Лек
Хиперкалциурија	Екскреција калцијума >8 mmol/дан	Хидрохлортиазид <ul style="list-style-type: none"> <li>• Одрасли 25 mg/дан иницијално, до 50 mg/дан</li> <li>• Деца 0,5-1 mg/kg/дан</li> </ul> Алтернативно код одраслих: Хлорталидон 25 mg/дан Индапамид 2,5 mg/дан
Неадекватан <i>pH</i> урина	Излучивање цитрата <2,0 mmol/дан	Алкални цитрати 9-12 g/дан или Натријум бикарбонат 1,5 g x3/дан

Терапијски приступ за лечење нефрокалцинозе би требало да се усмери, пре свега, ка метаболичкој или генетској болести која је у основи нефрокалцинозе уз минимизирање биохемијских фактора ризика (8).

## Специфичне мере и фармакотерапија у спречавању рекурентности калцијум-фосфатних калкулуса

**Препорука 33.** Превенција рекурентности калцијум фосфата зависи од састава калкулуса – апатит или брушит. (Б, Па)

На Схеми 6 је приказан алгоритам за лечење особа са калцијум-фосфатном калкулозом. Већ је напоменуто да су ови калкулуси чести у случајевима примарног хиперпаратиреоидизма и РТА типа 1. Ако се ове дијагнозе потврде, први поремећај захтева хируршку терапију, а лечење РТА је фармаколошко и претходно већ описано.

У случајевима да су наведени поремећаји искључени уз опште превентивне мере и исхрану препоручује се смањивање хиперкалциурије тиазидима, а ако је калкулус од апатита потребни су закишељавање мокраће Л-метионином (300-500 *mg* 3 пута дневно) и одржавање *pH* вредности урина на нивоу од између 5,8 и 6,2, уз претходно искључивање инфекције. Уколико постоји удружена инфекција саветује се лечење као и за калкулусе у инфицираном урину (8, 34).

## Специфичне мере и фармакотерапија у спречавању рекурентности уратних и амонијум уратних калкулуса

**Препорука 34.** Превенција рекурентности уратне калкулозе подразумева уз опште превентивне мере, специфичну дијету, алкализацију мокраће алкалним цитратима (циљна *pH* вредност од 6,5) и давање инхибитора ксантин оксидазе. (Б, 2б)

На схеми 7 су приказани алгоритми лечења уратних и амонијум уратних калкулуса. Поред општих мера и дијете, лечење уратне нефролитијазе има два циља: први, да се алкализује мокраћа, а други, да излучивање мокраћне киселине буде мање од 4,0 *mmol/24* сата. Пожељно је дати 1-3 *mmol/kg* телесне масе алкалија дневно, распоређено равномерно у три или четири дозе (једну дозу треба дати пред спавање). Може се давати натријум бикарбонат, али, пошто натријум појачава екскрецију калцијума у дисталним тубулима, данас се чешће препоручују калијум или магнезијум цитрат (у дози за постизање *pH* вредности урина од 6,5 до 6,8). Код болесника са метаболичким синдромом треба лечити инсулинску резистенцију и дати одговарајућу дијету. Смањен унос пурина саветује се болесницима са хиперурикозуријом. Ако се уратни каменци и даље стварају упркос лечењу већим количинама течности, алкалијама и исхрани са смањеним уносом пурина, потребно је додати и алопуринол (300 *mg*) уколико је концентрација мокраћне киселине у серуму >380  $\mu\text{mol/L}$ , а у урину >4,0 *mmol/дан*. У случају само повишене концентрације мокраћне киселине у урину, довољно је 100 *mg* алопуринола. Са *pH* вредношћу урина од између 6,5 и 7,2 могуће је постићи и хемијску разградњу уратних калкулуса (хемолитолиза), али постоји ризик од формирања калцијум фосфатних калкулуса (8,26,27).

Терапија амонијум уратних калкулуса подразумева пре свега лечење инфекције и закишељавање мокраће Л-метионином (200-500 *mg* 2 пута дневно) да би циљна *pH* вредност урина била између 5,8 и 6,2.

## Специфичне мере и фармакотерапија у спречавању рекурентности струвитних и калкулуса у инфицираном урину

**Препорука 35.** Превенција рекурентности калкулуса у инфицираном урину (струвит, брушит и амонијум урат) уз опште превентивне мере, подразумева дуготрајну примену антибиотика и ацидификацију мокраће. (Б, Па)

На схеми 8 приказан је алгоритам за лечење калкулуса од струвита, апатита и амонијум урата у инфицираном урину. Осим општих превентивних мера и исхране, специфично лечење

подразумева и хируршко одстрањивање калкулуса, као и краткотрајну и дуготрајну антибиотску терапију, закишељавање мокраће и примену инхибитора уреазе (8,42,43).

Отворена хируршка интервенција успешно отклања калкулусе и поправља функције бубрега, уколико постоји опструкција. Литотрипсија и перкутана нефролитотомија, како саме тако и у комбинацији, увелико су замениле отворене хируршке поступке. Током ових процедура успешно се одстрањује од 50% до 90% калкулуса. Међутим, код 25% болесника калкулус се поново јавља (38).

Антибиотску терапију треба ограничити на лечење акутних инфекција и одржавање стерилног урина после операције да би се спречило поновно стварање калкулуса или успорио њихов раст. При избору антибиотика водич треба да буде уринокултура и култура фрагмената калкулуса одстрањених хируршким интервенцијом. Болесницима који се не могу подвргнути хируршком уклањању калкулуса, даје се ацетохидроксамична киселина која је инхибитор уреазе. Треба имати на уму да овај лек има бројна озбиљна споредна дејства као што су главобоља, тремор и тромбофлебитис. Ацидификација мокраће може се постићи дуготрајним давањем амонијум-хлорида у дози од 1,5 до 3 g што успорава раст калкулуса, али може и да повећа калцијум у урину и потпомогне стварање калцијумоксалатних калкулуса (27).

### Специфичне мере и фармакотерапија у спречавању рекурентности цистинских калкулуса

**Препорука 36.** Превенција рекурентности цистинске калкулозе подразумева првенствено да дневни унос течности буде 3,5-4 L да би се постигла диуреза од 3 L, уз алкализацију мокраће (циљна pH вредност од између 7 и 7,5) и терапију тиопронином (250-2.000 mg/дан). (Б, Пб)

На Схеми 9 је приказан алгоритам за метаболичко лечење и спречавање рекурентности цистинских калкулуса.



**Схема 9.** Алгоритам за метаболичко лечење и спречавање рекурентности цистинских калкулуса (према водичу Европског удружења уролога, реф. 11)

Лечење цистинурије и превенција рекурентности цистинских калкулуса подразумева пре свега обилан унос течности, чак и у току ноћи, тако да се потенцира дневна диуреза од преко 3 L, док се у исхрани препоручује избегавање превеликог уноса протеина. Од користи може да буде повећање *pH* вредности мокраће изнад 7,5 применом алкалија. Смањен унос соли (2.300 mg/дан натријума) може да смањи екскрецију цистина за више од 40%. Због својих честих споредних дејстава, лекови који са цистином формирају растворљиве комплексе (алфамеркаптопропионил-глицин, пенициламин и тиопронин) употребљавају се само када унос течности, редукција соли и терапија алкалијама не делују (8,28).

Тиопронин је за сада најбоље решење са смањивање цистина у урину када је цистинурија  $>3 \text{ mmol/дан}$ , међутим споредни ефекти као што су нефротски синдром или некомпљантност болесника због дуготрајне терапије су чести разлози прекида терапије (8). Контроверзни су и резултати спречавања цистинске калкулозе давањем аскорбинске киселине (када је цистинурија  $<3 \text{ mmol/дан}$ ), као и инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима. Давање каптоприла се предлаже у случају да је тиопронин неефикасан или недоступан (8,45).

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160–5.
2. Qian X, Wan J, Xu J, Liu C, Zhong M, Zhang J, Zhang Y, Wang S. Epidemiological Trends of Urolithiasis at the Global, Regional, and National Levels: A Population-Based Study. *Int J Clin Pract* 2022;2022:6807203.
3. Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, et al. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study. *J Urol* 2012;188:247–52.
4. Daudon M, Jungers P, Bazin D, et al. Recurrence rates of urinary calculi according to stone composition and morphology. *Urolithiasis* 2018;46:459–70.
5. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001;59:2290–8.
6. Yagisawa T, Chandhoke PS, Fan J. Metabolic risk factors in patients with first-time and recurrent stone formations as determined by comprehensive metabolic evaluation. *Urology* 1998;52:750–5.
7. Bensalah K, Tuncel A, Raman JD, et al. How physician and patient perceptions differ regarding medical management of stone disease. *J Urol* 2009;182:998–1004.
8. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines. *European Urology* 2015;67:750–63.
9. Mandel N, Mandel I, Fryjoff K, et al. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. *J Urol* 2003;169:2026–9.
10. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, et al. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol* 1999;162:27–30.
11. Skolarikos A, Neisius A, Petřík A, et al. EAU Guidelines of Urolithiasis. European Association of Urology 2022. Доступно на [d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2022\\_2022-03-24-142444\\_crip.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2022_2022-03-24-142444_crip.pdf).
12. Simić Ogrizović S. Nefrolizijaza i nefrokalcinoza. U: Đukanović Lj Dimković N, Jovanović D, Ležaić V, Naumović R, Simić Ogrizović S, urednici. *Bolesti bugrega*. Beograd: Akademska misao; 2021. str. 355-72.
13. Cheungpasitporn W, Rossetti S, Friend K, et al. Treatment effect, adherence, and safety of high fluid intake for the prevention of incident and recurrent kidney stones: A systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2016;29:211–9.
14. Shuster J, Jenkins A, Logan C, et al. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: A randomized prevention trial. *J Clin Epidemiol* 1992;45:911–6.
15. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346:77–84.
16. Curhan C, Willett C, Knight L, et al. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004; 26;164:885–91.
17. Denburg MR, Leonard MB, Haynes K, et al. Risk of fracture in urolithiasis: A population-based cohort study using the health improvement network. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2133–40.
18. Elkoushy MA, Sabbagh R, Unikowsky B, et al. Prevalence and metabolic abnormalities of vitamin D-inadequate patients presenting with urolithiasis to a tertiary stone clinic. *Urology* 2012;79:781–5.
19. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(4):1039–51.
20. Rule AD, Lieske JC, Li X, et al. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Amer Soc Nephrol* 2014;25:2685–7.
21. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:833–8.

22. Damasio PC, Amaro CR, Cunha NB, et al. The role of salt abuse on risk for hypercalciuria. *Nutr J* 2011;10:3.
23. Nouvenne A, Meschi T, Prati B, et al. Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium oxalate stone formers: A 3-month, randomized, controlled trial. *AJCN* 2010;91:565–70.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence: Renal and ureteric stones: assessment and management (NG118) [Internet]. 2019 Jan 8; 1–34. Доступно на [nice.org.uk/guidance/ng118](https://www.nice.org.uk/guidance/ng118).
25. Baxmann AC, De OG Mendonca C, Heilberg IP. Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. *Kidney Int* 2003;63–71:1066.
26. Chen W, Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis. In: Johnson R, Feehally J, Floege J, Tonelli M, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2018. pp: 688–702.
27. Hesse A, Tiselius H-G, Jahnen A. *Urinary Stones, diagnosis, treatment, and prevention*, 2nd edition. KARGER Basel, Freiburg, Paris, London, New York 2002.
28. Asplin JA, Coe FL, Favus MJ. Nephrolithiasis. In: Longo DL, Kaspar DL, Jamson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 18<sup>th</sup> ed. New York, Mc Graw-Hill, 2012. pp: 2382–7.
29. Han H, Segal M, Seifter J, Dwyer J. Nutritional Management of Kidney Stones (Nephrolithiasis). *Clin Nutr Res* 2015;4:137–52.
30. Hoppe B, Leumann E, von Unruh G, et al. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. *Front Biosci* 2003;8:e437–43.
31. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75:1264–71.
32. Caudarella R, Vescini F. Urinary Citrate and Renal Stone Disease: The Preventive Role of Alkali Citrate Treatment. *Arch Ital Urol Androl* 2009;81(3):182–7.
33. Chou YH, Huang CN, Li WM, et al. Clinical study of ammonium acid urate urolithiasis. *Kaohsiung J Med Sci* 2012;28:259–64.
34. Bichler H, Eipper E, Naber K, et al. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:488–98.
35. Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005;20:19–24.
36. Hakagawa Y, Coe FL. A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. *Clin Chim Acta* 1999;289:57–68.
37. Boutros M, Vicanek C, Rozen R, Goodyer P. Transient neonatal cystinuria. *Kidney Int* 2005;67:443–8.
38. Bhojani N, Bjazevic J, Wallace B, et al. UPDATE - Canadian Urological Association guideline: Evaluation and medical management of kidney stones. *Can Urol Assoc J* 2022;16:175-188.
39. Parks JH, Coe FL. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. *BJU Int* 2009;103:1238–46.
40. Lotan Y, Cadeddu JA, Roerhborn CG, Pak CY, Pearle MS. Cost effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol* 2004;172:2275–81.
41. Domrongkitchaiporn S, Khositseth S, Stitchantrakul W, Tapaneyaolarn W, Radinahamed P. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;39:383–91.
42. Maxwell AP. Genetic renal abnormalities. *Medicine* 2007;35:386–92.
43. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris)* 1996;30:112–7.
44. Abou Chakra M, Dellis AE, Papatsoris AG, Moussa M. Established and recent developments in the pharmacological management of urolithiasis: an overview of the current treatment armamentarium. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21:85-96.
45. Cohen TD, Strem SB, Hall P. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 1995;154:164–6.

