

# МЕТАФИЛАКТИКА НА БЪБРЕЧНО-КАМЕННА БОЛЕСТ



д-р Симона Керезиева<sup>1</sup>,  
проф. д-р Боряна Делийска<sup>1</sup>,  
д-р Радостина Георгиева<sup>2</sup>,  
д-р Дмитри Дмитренко<sup>2</sup>,  
д-р Борислав Божков<sup>2</sup>, доц. д-р Еленко Попов<sup>2</sup>,  
акад. Чавдар Славов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по нефрология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

<sup>2</sup>Клиника по урология и андрология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Уролитиазата е сред най-честите заболявания на пикочно-отделителната система, като честотата ѝ непрекъснато нараства. Разпространена е по цял свят и засяга хора в активна възраст, като нанася големи щети на икономиката. Освен изява като еднократен епизод на бъбречна колика, уролитиазата може да рецидивира, което допълнително да влоши общото състояние на болните, както и да е причина за обструктивна уропатия и влошаване на бъбречната функция. Последното значително понижава работоспособността и качеството им на живот, което представлява допълнителни разходи върху здравната и социалната система за всяка държава.

Нормално в урината се съдържат минимални количества калциеви и оксалатни соли, които могат да доведат до преципитация и литообразуване. Налице са и естествени инхибитори на литогенезата: цитрат, пирофосфат, магнезий, глюкозаминогликани. Следователно, нарушаването на финия баланс между промотори и инхибитори на литогенезата създава предпоставки за образуване на конкременти. Този дисбаланс може да е в резултат на метаболитни заболявания или на диетични грешки, климат, работна среда, които фактори са в основата на лечението на литиазата. Генетични фактори също не могат да

## УРОЛИТИАЗАТА Е ЗАБОЛЯВАНЕ С НАРАСТВАЩА ЧЕСТОТА

поради промените в хранителните навици и в общия начин на живот. Характеризира се с повтаряща се клинична изява и висок потенциал от структурно увреждане на бъбреците и пикочните пътища, както и потенциалното повишаване на системното кръвно налягане. Честата нужда от медицинско лечение и инвазивно урологично поведение излага пациента на рискове от усложнения от лечебните процедури. Литогенният процес включва голям брой системни патологии, които често остават недиагностицирани. Въпреки това, след като бъдат идентифицирани, те могат да бъдат използвани за изграждане на персонализиран лечебен план за пациентите. Метафилактиката бива два вида: „обща метафилактика“ при всички пациенти с уролитиаза и „специфична метафилактика“, предназначена за пациенти с рискови фактори за рецидивираща калкулоза.

## таблица 1

### ОСНОВНИ ВИДОВЕ КОНКРЕМЕНТИ СПОРЕД ХИМИЧЕН СЪСТАВ

Калциев оксалат монохидрат или дихидрат

Калциев фосфат:

- Карбонатен апатит
- Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Пикочна киселина или моноамониев урат или дихидрат на пикочната киселина

Фосфати магнезиев амониев фосфат хексахидрат (струвит или троен фосфатен камък)

Цистин

Ксантин

2.8-дихидроксиагенин

Лекарствени камъни (Indinavir)

Смесени камъни:

- Смесен калциев оксалат-фосфат.
- Смесен пикочна киселина-калциев оксалат.

### Ключови думи:

уролитиаза,  
бъбречно-  
каменна болест,  
метафилактика,  
терапия

бъдат изключени. Най-честите конкременти, които се образуват, са калциево-оксалатните, последвани от калциево-фосфатните, уратните, цистиновите и струвитните (Табл. 1)<sup>[6,10,14]</sup>.

Терапевтичното поведение трябва да бъде насочено не само към овладяване на острия епизод на бъбречната колика и елиминиране на наличния конкремент, но и към профилактика на рецидивите на уролитиазата. На Табл. 2 са представени фактори, предразполагащи към рецидиви на бъбречно-каменна болест. Терминът метафилактика (или вторична профилактика) са лечебни мероприятия, целящи намаляване честотата или избягване на рецидивите на вече появило се хронично заболяване. Доказано е, че прилагането на мерки за метафилактика намалява честотата и риска от рецидивираща уролитиаза<sup>[2]</sup>. Този подход обикновено се основава на промяна в хранителния и двигателния режим на болния. Когато пациентите продължават да формират конкременти на фона на диетичен режим, се обсъжда медикаментозна терапия. Преди пристъпването към нея е необходимо да се направи щателна метаболитна оценка на болния, включително изследване на кръв и 24-часова урина, химичен анализ на конкрементите и образни изследвания. За да има успех тази терапия, медикаментите се приемат в продължение на години<sup>[3,5,9,12,14]</sup>.

Рандомизирани клинични проучвания демонстрират, че повишеният прием на течности има значителни ползи за намаляване епизодите на рецидив при всички видове литиаза<sup>[3,5,6,8,9,12,14]</sup>. Препоръчва се дневен прием на минимум 2.5 литра течности, чрез което да се поддържа диуреза над 2 литра. Този повишен

## таблица 2

### ПРЕДРАЗПОЛАГАЩИ ФАКТОРИ ЗА РЕЦИДИВ НА УРОЛИТИАЗА

#### Деца и тийнейджъри

Анамнеза за рецидивираща уролитиаза (≥3 камъка за 3 години)

#### Единствен бъбрек

Стомашно-чревни заболявания (болест на Crohn, малабсорбция)

Генетично определени камъни: цистинурия  
Първична хипероксалурия; бъбречна тубулна ацидоза  
Дефицит на 2.8-дихидроксиадегин; ксантин оксидаза  
Дефект; кистозна фиброза

#### Нефрокалциноза

#### Фамилна анамнеза за каменна болест

#### Погагра

Остатъчни каменни фрагменти (3 месеца след терапия)

прием на течности спомага за разреждане концентрацията на литогенните соли в урината, така че те да не могат да достигнат точката на свръхнасищане и да се започне литообразуване. Препоръчвани напитки са вода, чай, кафе, червено вино, портокалов сок, докато приемът на безалкохолни напитки с подсладител трябва да се избягва. Ефикасността на лимонения сок в намаляване на рецидивите е изследван в проучването PROBE на Ruggeneti<sup>[13]</sup>. В това проучване лимоният сок, в съчетание с диета с нормална калциева концентрация и ограничен прием на сол и животински протеин, е демонстрирал протективна роля по отношение развитието на рецидиви. Въпреки обещаващите резултати са необходими още проучвания в тази насока.

Необходимо е обемът течности да бъде разпределен на равни часови интервали от време с цел създаване на навик сред пациентите и липса на епизоди на концентрация на урината.

Метафилактиката на най-често срещаните конкременти (калциево

оксалатните) се основава на диета с нормален прием на калций (1000-1200 mg/d), основно за сметка на естествените източници на калций (мляко и млечни продукти, броколи, карфиол, соя и тофу). Ниско калциевите диети не се препоръчват, защото могат да допринесат за загуба на костна маса и водят до повишена оксалурия. Причината за последното е, че при физиологични условия в лумена на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) калциевите йони се свързват с оксалатните в нерезорбируеми соли, които се отделят с фецеса. При ниски концентрации на калций през ГИТ се резорбира голямо количество свободен оксалат, който впоследствие бива екскретиран. Употребата на калциеви добавки не е препоръчителна, тъй като води до повишен риск от литиаза по неизвестни все още механизми<sup>[4,6,9,12,14]</sup>. Едновременно с това трябва да се ограничи консумацията на храни, богати на оксалати – зеленolistни зеленчуци, какао, кафе, шоколад, сок от грейпфрут, сок от червена боровинка<sup>[3,12,14]</sup>. Ако въпреки посочените мерки конкрементите рецидиви-



рат, може да се пристъпи към медикаментозна терапия. Най-често се употребяват тиазидните диуретици. Те увеличават пряко калциевата реабсорбция на ниво дистален тубул, както и непряко – на ниво проксимален тубул, като по този начин намаляват калциевата екскреция. Техните ефекти се проявяват при употребата на високи дози (напр. 50 mg/d hydrochlorothiazide) в продължение на поне две години. Честите странични реакции на тиазидните диуретици са хипотония, мускулни крампи, хипокалиемия, хиперурикемия, хипомагниземия, хиперхолестеролемия, които налагат системни лабораторни профилактични изследвания.

Интересна посока по отношение терапевтичните възможности при калциево оксалатната литиаза е проучването на Gram-негативния анаеробен бактерия *Oxalobacter formigenes*, намиращ се като комменсал в червата и използващ оксалатите като основен източник на енергия. Той може

да разгражда чревния оксалат и да улесни дневната му екскреция при първична хипероксалурия, чрез което намалява и плазмената и уринната концентрация на оксалатите. Той все още е обект на интензивни проучвания като една нова възможност за биотерапевтичен продукт или като част от пробиотиците от следващо поколение<sup>[7,14,15]</sup>.

Пациентите с уратни камъни трябва да спазват диета, при която е ограничен белтъчният внос. Забранява се консумацията на месо от млади животни, дивеч, месни субпродукти, месни бульони. Забранен е и приемът на алкохол и плодови фрешове. При тези болни трябва да се поддържа алкално рН на урината. Употребата на ксантинооксидазния инхибитор аллоригинол идва в съображение при тези болни с уратна литиаза, които са с доказана хиперурикозурия. Дозата на медикамента постепенно се титрира докато стигне 300 mg/d на фона на диетичен режим. Нежеланите лекарствени

реакции на алопуринола са свързани с кожни алергични реакции и риск от провокиране на подагрозен пристъп<sup>[5,9,12,14]</sup>.

При цистинова литиаза, която е рядко срещана и е резултат от генетично обусловено метаболитно нарушение, се препоръчва алкализация на урината. Освен него, може да се използват и специфични медикаменти – tiopronin и D-penicillamine. Tiopronin е лекарство, което е от групата на цистин-свързващите тиолови медикаменти. Той намалява свободния цистин в урината и разтваря вече налични конкременти. Приема се като първа линия на лечение на цистинова литиаза с постепенно титриране на дозата. Нежеланите му лекарствени реакции са треска, астения, обрив, ГИТ непоносимост<sup>[3,12,14]</sup>. D-penicillamine е със същите ефекти като tiopronin, но се употребява много по-рядко от него поради по-честите и по-тежки нежелани лекарствени ефекти, които притежава, вкл. левкопения, тромбоцитопения, хемолитична анемия и нефрозен синдром. Ако ще се употребява, то два пъти в седмицата трябва да се дава и витамин В6<sup>[4,9]</sup>.

Един от водещите инхибитори на образуването на калциеви конкременти в урината е цитратът. Това се осъществява чрез свързването му с калция в урината, чрез което се намалява калциевата концентрация в нея. При хората с уролитиаза количеството на цитрат в урината е понижено, поради което е необходимо да се приложат методи за повишението му. Препоръчва се това да става посредством консумацията на голямо количество плодове и зеленчуци заради високото им алкално съдържание, както и прием на сок от портокал<sup>[3,9,12,14]</sup>.

Добавянето на препарати, съдържащи цитрат, също е често прилагано както при болни с хипоцитратурия, така и при такива с оксалатни, уратни и цистинови конкременти. Цитрат съдържащите препарати алкализират урината и така намаляват риска от литообразуване. Калиево цитратните соли са за предпочитане пред натриевия цитрат и натриевия бикарбонат, защото при тях няма допълнително натриево натоварване. Теоретично по-добър инхибиращ ефект се очаква от калиево-магнезиевия цитрат, който включва и магнезий, тъй като за последния е известно, че също инхибира литогенезата и повишава разтворимостта на калциевия оксалат *in vitro*<sup>[12]</sup>. Най-честите нежелани лекарствени реакции на този тип медикаменти са от страна на ГИТ – гадене, повръщане, стомашен дискомфорт, диария<sup>[3,5,9,12,14]</sup>.

Всички тези диетични промени трябва да бъдат съчетани и с ограничаване консумацията на готварска сол и протеини от животински произход. Установено е, че повишената натриева концентрация е асоциирана с повишена калциева уринна екскреция и понижена цитратна такава, а животинските протеини допълнително увеличават риска от образуване на калциево-оксалатни конкременти поради понижаване концентрацията на цитрата и понижаване уринното рН. Ограничаване на консумацията на месо е задължителен компонент особено в лечението и профилактиката на уратните конкременти<sup>[3,4,5,9,12,14]</sup>.

По отношение на струвитните (инфекциозните) камъни също се разработват медикаменти, чрез които да се инхибира уреазата, чрез което да се превентира литообразуване-

то. Ацетхидроксамовата киселина инхибира уреазата и възстановява нормалните нива на амоняк и понижавя уринното рН. Възможно е и да се употребяват и ацидифициращи медикаменти (амониев сулфат или амониев хлорид), но те имат изразени нежелани лекарствени реакции – тремор, сърцебиене, отоци, протеинурия, главоболие. Но най-добрата терапия за струвитните камъни си остава оперативната интервенция с пълно премахване на конкрементите и последващо санирание на инфекцията<sup>[3,12,14]</sup>.

През 2022 г. е публикувано проучване, изследващо екстракти от двадесет китайски билки. В тях са открити субстанции, инхибиращи кристализацията на калциеви оксалати. Това намалява образуването на съответните конкременти, а с това – и на риска от тяхната интернализация в тубулните епителни клетки, което води до митохондриална дисфункция и от там до клетъчна смърт. Необходими са още проучвания в тази посока<sup>[11]</sup>.

Един от съвременните медикаменти в терапията на захарен диабет тип II е empagliflozin, принадлежащ към групата на SGLT-2 инхибиторите. Установено е, че употребата му редуцира риска от възникване на нефролитиоза с до 40% в сравнение с плацебо, както и в сравнение с GLP-1RA. Един възможен механизъм за това е осмотичната диуреза, която предизвикват в началните етапи от употребата си. Проучвания върху животни посочват, че SGLT-2 инхибиторите водят до повишена бикарбонатна екскреция, а с това – до повишаване на уринното рН. Същевременно проучвания с dapagliflozin сочат, че той увеличава уринната цитратна екскреция<sup>[11]</sup>.

Метафилтактата на БКБ е ключов момент от поведението и лечението, който променя хода на това заболяване с хронично-рецидивиращ характер, целейки да постигне максимално отдалечен период от формирането на нов конкремент. Това забавяне на хода на заболяването има значителен протективен ефект върху бъбречната функция в дългосрочен план и предлага значителни ползи както за пациента, така и за системата на здравеопазване чрез намаляване на броя на необходимите хоспитализации и интервенции. ■

#### Книгопис:

- Balasubramanian P., Wanner C., Ferreira JP., Olstad AP., Elsaesser A., Zinman B., Inzucchi SE. – Empagliflozin and Decreased Risk of Nephrolithiasis: A Potential New Role for SGLT2 Inhibition? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, XX, 1–5. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac154>, Advance access publication 15 March 2022.
- Banov P., Ceban E. – The efficacy of metapylaxis in treatment of recurrent urolithiasis, Journal of Medicine and Life Vol. 10, Issue 3, July–September 2017, pp.188–193
- Borghesi L., Meschi T., Schianichi T., Allegri F., Guerra A., Maggiori U., Novarini A. – Medical treatment of nephrolithiasis, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 31 (2002) 1051–1064, 2002, Elsevier Science (USA), PII: S 0 8 8 9 – 8 5 2 9 ( 0 2 ) 0 0 0 2 6 – 9.
- Dave CN, Schwartz BF – Nephrolithiasis, Medscape.
- Fontanelle L F, Sarti Th D. – Kidney stones: treatment and prevention, (American Family Physician. 2019;99(8):490–496. Copyright © 2019 American Academy of Family Physicians, Volume 99, Number 8, April 15, 2019.
- Hadjizadeh M A R., Hayaldavoudi P., Keshteh R K., Entezari N E., Pakdel R., Roshan N M. – Effect of HardWater on the Prevention and Treatment of Calcium Oxalate Nephrolithiasis in Rats, Middle East J Rehabil Health Stud. In Press(In Press):e110053. doi: 10.5812/mejrh.110053.
- Hiremath S., Viswanathan P. – Oxalobacter formigenes: A new hope as a live biotherapeutic agent in the management of calcium oxalate renal stones, Anaerobe 75 (2022) 102572. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2022.102572>.
- Hughes T, Ho HC, Pietropaolo A, Somani BK. Guideline of guidelines for kidney and bladder stones. Turk J Urol 2020; 46(Suppl. 1): S104-S112.
- InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006–. Preventing kidney stones. 2016 Feb 25 [Updated 2019 Feb 28].
- Johansson, G. – Magnesium in kidney stone disease: pathogenesis and treatment, Department of Internal Medicine, University Hospital, S-75185 Uppsala, Mag. -Bull. 8 (1986).
- Li S., Macarique EGJ., Zhou D., Shi P., Tang W., Gong J. – Discovering inhibitor molecules for pathological crystallization of CaOx kidney stones from natural extracts of medical herbs, Journal of Ethnopharmacology 284 (2022) 114733. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114733>.
- Proven Strategies (kidneystonemelbourne.com.au).
- Ruggeneti P., Caruso MR, Cortinovis M, Perna A., Peracchi T., Giuliano G., Rota S., Brambilla P., Invernici G., Villa D., Diadel O., Trilini M., Natali G., Remuzzi G. – Fresh lemon juice supplementation for the prevention of recurrent stones in calcium oxalate nephrolithiasis: A pragmatic, prospective, randomised, open, blinded endpoint (PROBE) trial, eClinicalMedicine 2022;43: 101227 Published online 14 December 2021 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101227>.
- Sorokin I., Pearle M. S. – Medical therapy for nephrolithiasis: State of the art, <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.08.005>, Asian Journal of Urology (2018) 5, 243e255.
- Tarasiewicz A., Laudanska E., Naumik B. – Oxalobacter formigenes – use of the colon microbiome in the prevention of kidney stones, PMID: 35278301, 2022 MEDPRESS.