

# Lijekovi u liječenju urolitijaze

---

**Sabljić, Antonio**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:115672>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-20**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Sveučilišni preddiplomski studij kemije

Antonio Sabljic

**Lijekovi u liječenju urolitijaze**

(Medications for treating urolithiasis)

Završni rad

Mentor: izv. prof. dr. sc. Berislav Marković

Neposredni voditelj: dr. sc. Anamarija Stanković, asistent

Osijek, 2018.

## SAŽETAK

Urolitijaza ili nefrolitijaza je bolest urinarnog trakta u kojoj dolazi do stvaranja kamenaca u mokraćnom sustavu, a nastaje kao posljedica prekomjernog izlučivanja slabo topljivih tvari mokraćom. Bubrežni kamenci su treća najčešća bolest mokraćnog sustava, nakon uroinfekcije i bolesti prostate.

U glavne uzročnike bubrežnih kamenaca ubrajamo hiperkalciuriju, hiperoksaluriju, hiperurikozuriju, hipocitaturiju te cistinuriju. Hiperoksalurija nastaje kao posljedica endogene (unutrašnje) hiperprodukcije oksalata. Hiperoksalurija je stanje koje se definira kao povišeno izlučivanje oksalata mokraćom.

Odsutnost crijevne bakterije *Oxalobacter formigenes* u gastrointestinalnom traktu dovodi do povećane apsorpcije oksalata što dovodi do hiperoksalurije. Kao jedan od razloga ne postojanja kolonizacije bakterije *Oxalobacter formigenes* ističe se dugotrajno uzimanje antibiotske terapije, čime se narušava pH crijevne flore.

Osobe s dijagnosticiranom urolitijazom osjećaju vrlo oštru, tupu i neugodnu bol. Oboljelima na raspolaganju stoje dvije skupine lijekova: nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPL) (diklofenak, indometacin) te opiodi (hidromorfin, tramadol). Prostaglandini imaju različite funkcije u tijelu, jedna od njih je povećanje osjetljivosti receptora boli na mehaničke i kemijske podražaje. Nesteroidni protuupalni lijekovi smanjuju proizvodnju prostaglandina blokirajući djelovanje enzima ciklooksigenaze (COX) uključenog u njihovo stvaranje.

Opioidi prvenstveno svoj analgetski učinak ostvaruju mehanizmom sprječavanja pohrane serotonina i noradrenalina, tvari koje su važne u prijenosu boli te specifičnim vezanjem za opioidne receptore koji su također važni u prijenosu boli.

**Ključne riječi:** bubrežni kamenci, oksalatni kamenci, bakterija *Oxalobacter formigenes*, hiperoksalurija, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSL), opiodi.

## ABSTRACT

Urolithiasis or nephrolithiasis is a disease of the urinary tract, which is resulting in formation a kidney stone in the urinary tract and it comes about as a consequence of excessive secretion of poorly soluble substances by urine. Kidney stones are the third most common urinary tract disease, after uroinfection and prostate disease.

The main causes of kidney stones include hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricosuria, hypocitraturia and cystinuria. Hyperoxaluria is the result of endogenous (internal) hyperproduction of oxalate. Hyperoxaluria is a condition that is defined as elevated urinary excretion of oxalate.

The absence of intestinal bacteria *Oxalobacter formigenes* in the gastrointestinal tract leads to increased oxalate absorption leading to hyperoxaluria. One of the reasons for the absence of colonization of *Oxalobacter formigenes* is the prolonged time use of antibiotic therapy, which disrupts the pH of the intestinal flora.

People with diagnosed urolithiasis feel very sharp, dull, and unpleasant pain. There are two groups of medications available to the patients: the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (diclofenac, indomethacin) and opioids (hydromorphone, tramadol). Prostaglandins have different functions in the body, one of which is the increase in receptors sensitivity to pain in mechanical and chemical stimuli. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the production of prostaglandins by blocking the activity of the cyclooxygenase enzyme (COX) involved in their production.

Opioids primarily have their analgesic effect through the mechanism of preventing storage of serotonin and noradrenaline, substances that are important in pain transfer and specific binding to opioid receptors that are also important in the transmission of pain.

**Keywords:** kidney stones, oxalate stones, *Oxalobacter formigenes*, hyperoxaluria, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids.

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD.....   | 1  |
| 2. UROLITIJAZA .....   | 2  |
| 2.1 Bubrežni kamenci .....   | 3  |
| 2.2 Kalcijevi kamenci .....  | 5  |
| 2.2.1 Oksalatni kamenci .....  | 6  |
| 2.2.2 Fosfatni kamenci .....   | 7  |
| 2.2.3 Karbonatni kamenci .....   | 7  |
| 2.2.4 Hiperkalciurija .....  | 8  |
| 2.2.5 Hiperoksalurija.....   | 9  |
| 2.2.6 Oxalobacter formigenes .....                                     | 11 |
| 2.3 Uratni kamenci.....  | 11 |
| 2.3.1 Hiperurikozurija .....   | 12 |
| 2.4 Cistinski kamenci.....   | 12 |
| 2.5 Ksantinski kamenci.....  | 13 |
| 3. LIJEKOVI .....  | 14 |
| 3.1 Lijekovi koji potiču nastanak kamenaca.....                        | 14 |
| 3.2 Liječenje bubrežne kolike .....                                    | 15 |
| 3.3 Medikamentozno liječenje .....                                     | 17 |
| 3.3.1 Tiazidski diuretici .....  | 20 |
| 3.3.2 Alopurinol .....   | 21 |
| 3.3.3 Kalijev citrat .....   | 21 |
| 3.3.4 D-pencilamin .....   | 22 |
| 3.3.5 Alfa-merkaptopropionilglicin .....                               | 23 |
| 3.3.6 Acetohidroksamska kiselina .....                                 | 24 |
| 3.4 Nesteroidni antiinflamatorni (protuupalni) lijekovi- NSPL<br>..... | 24 |
| 4. ZAKLJUČAK.....  | 27 |
| 5. LITERATURA .....  | 28 |

## 1. UVOD

Nefrolitijaza ili urolitijaza je česta, recidivirajuća bolest urinarnog trakta u današnjem modernom društvu kojoj pridonosi promjena prehrane i moderan način života.<sup>[1]</sup> Njezini korijeni postojanja teku duboko u doba Egipatskih mumija iz 4800. p.n.e, u čijim su bubrezima i mokraćnom mjehuru pronađeni bubrežni kamenci.<sup>[2]</sup> Urolitijaza je multifaktorska bolest (jer na nastajanje kamenaca utječe spol, genetska predispozicija, rasa, klima, prehrana, tvrdoća vode, ...) u kojoj se kamenac formira u bilo kojem mjestu unutar urinarnog trakta, a čiji uzrok leži u niz događaja koji dovode do poremećaja ravnoteže između promotora i inhibitora kristalizacije u mokraćnom sustavu.<sup>[2]</sup> Po kemijskom sastavu uglavnom se radi o kalcijevim kamencima koji se češće javljaju u obliku kalcijeva oksalata, a rjeđe u obliku kalcijeva fosfata.<sup>[1]</sup>

Kako bi se utvrdila dijagnoza bubrežnih kamenaca neophodan je fizički pregled bolesnika, te svakako laboratorijske pretrage mokraće i krvnog seruma kako bi se pravilno postavila anamneza. Također, za pravilno uspostavljanje anamneze na raspolaganju stoje mnogobrojne radiološke pretrage. Računalna tomografija (CT) je zlatni standard u dijagnosticiranju kamenaca. Snimka abdomena CT-om ima nekoliko prednosti u odnosu na druge radiološke pretrage (UZV<sup>1</sup>, IVU<sup>2</sup>, MRU<sup>3</sup>) jer prikazuje kamenac, njegovu veličinu, anatomsku lokaciju i pomaže u odabiru najprikladnijeg načina odstranjivanja.<sup>[1]</sup>

Ultrazvuk (UZV) je potpuno neinvazivna pretraga, relativno jeftina, široko dostupna te se kod svakog bolesnika može ponavljati više puta. Ultrazvučni pregled urotakta temelji se na tome da kamenac visoke gustoće jako reflektira ultrazvučni val, a on se na monitoru vidi kao svijetlo područje. Isto tako, zbog svoje tvrdoće i nepropusnosti valova posteriorno od kamenca stvara se područje bez odjeka nazvano „fenomen sjene“. Međutim, probleme predstavljaju maleni kamenci (manji od 3 - 4 mm) jer oni nemaju fenomen sjene i prikazuju se slično kao ostatak tkiva bubrega. Za kamence veće od 5 mm, UZV ima osjetljivost 96 % i specifičnost blizu 100 %.<sup>[1]</sup>

---

<sup>1</sup> ultrazvuk

<sup>2</sup> intravenska urografija

<sup>3</sup> magnetska rezonanca

Kamenci se najčešće prezentiraju bubrežnom kolikom, međutim ona može izostati kod bubrežnih kamenaca koji su veliki i koji nisu doveli do opstrukcije pojedinih kaliksa.<sup>[1]</sup>

Ako se pacijentu dijagnosticira urolitijaza prvi korak u liječenju predstavlja smanjenje boli koja se manifestira kao oštra i tupa bol uzrokovana kamencima. Najčešće se koriste nesteroidni antiinflamatorni (protuupalni) (NSPL) lijekovi kao što su diklofenak, indometacin ili ibuprofen.<sup>[1]</sup>

U ovom radu su predstavljene skupine lijekova koje služe kao profilaksa te pridonose kontroli metaboličkih abnormalnosti u tijelu koje uzrokuju kamence, a neki lijekovi mogu dovesti do otapanja postojećih kamenaca.

## **2. UROLITIJAZA**

Urolitijaza je multifaktorska bolest današnjeg užurbanog načina života, te se sve više javlja kod osoba mlađe populacije kao posljedica nepravilne prehrane i modernog načina života. Urolitijaza je manifestirana lumbalnom boli iznenadnog početka, koja može biti praćena mučninom, povraćanjem ili hematurijom.<sup>[3]</sup>

U provedenim kliničkim i epidemiološkim istraživanjima ustanovljena je povećana koštana pregradnja i niža koštana masa u bolesnika s urolitijazom. Deficit koštane mase posebno je uočen kod kalcijeve urolitijaze idiopatske prirode. Čimbenici povezani s gubitkom koštane mase u bolesnika s urolitijazom za sada su još uvijek nepoznati. Smanjenje unosa kalcija, kao i povećani unos soli te proteina životinjskog podrijetla se smatraju „*triggerima*“ (okidačima).<sup>[3]</sup>

U pravilnom postavljanju dijagnoze, važno je obiteljsko nasljeđe, lijekovi koje bolesnik koristi, prehrambene navike te svakako dob bolesnika. Prvi korak u pregledu svakog bolesnika na kojeg se sumnja da ima bubrežni kamenac je pregled sedimenta mokraće. Kamencima koji se operacijski odstrane treba napraviti kemijsku analizu infracrvenom spektroskopijom i/ili rendgensku difrakcijsku analizu.<sup>[1]</sup>

## 2.1. Bubrežni kamenci

Bubrežni kamenci su česta pojava današnjeg društva, tijekom života javljaju se kod 5 – 10 % populacije te su izraženiji u mediteranskom području zbog povećanog unosa soli.<sup>[1]</sup> O kamencima su pisali i brojni hrvatski, pa i slavonski liječnici. Tako je poznati osječki, ali i hrvatski liječnik dr. Ferdo Knopp pisao o svojim „herojskim“ nastojanjima da kirurškim putem odstrani kamence mokraćnog mjehura kod žena odstranjivanjem kroz „vodopust“ (uretru).<sup>[4]</sup>

Kemijsku karakterizaciju bubrežnih kamenaca pokrenuo je Johann Florian Heller (Austrijski kemičar) u 19. stoljeću. Godine 1849. uvodi urinometar za određivanje specifične težine mokraće. Mjerenje specifične težine mokraće služi za grubu procjenu sposobnosti i vitalnosti bubrega. Normalan raspon specifične težine mokraće je od 1003 do 1030. Ako je specifična težina mokraće 1023 i više, znači da je sposobnost bubrega normalna.<sup>[5]</sup>

Prema kemijskom sastavu kamenci se dijele na kamence mokraćne kiseline, kalcijeve kamence, infektivne kamence i cistinske kamence. Ta podjela omogućuje usporedbu čimbenika rizika odgovornih za razvoj urolitijaze u određenoj populaciji.

Koncem 18. stoljeća i početkom 19. stoljeća ustanovljeni su glavni sastojci mokraćnih kamenaca (mokraćna kiselina, kalcijev oksalat, magnezij amonijev fosfat i cistin).<sup>[6]</sup> U sastavu kamenaca najčešće su komponente u obliku kalcija, oksalata, fosfata, karbonata i urata, a prema zastupljenosti spojeva u sastavu bubrežnih kamenaca razlikujemo kamence sastavljene od kalcijevih, magnezijevih i amonijevih soli s oksalatima, fosfatima i karbonatima, kamence mokraćne kiseline, cistinske i ksantinske kamence.

U **tablici 1** su prikazane komponente sadržane u svim kamencima. U većini kamenaca je prisutno dva ili više spojeva. Najčešći spoj sadržan u smjesi je kalcijev amonijev oksalat oko 57,8 %. Ukupno je 95 kamenaca analizirano. Većina njih je zaprimljena u komadićima. Istraživanje je provedeno na 52 osobe ženskog spola te 43 osoba muškog spola. Omjer osoba ženskog spola prema osobama muškog spola je bio 1,2:1. Godine pacijenata su se kretale od 18 godina do 67 godina s prosječnom dobi od 36 godina.<sup>[7]</sup>

Ova istraživanje je provedeno u privatnom laboratoriju u Kathmandu. Svi prikupljeni bubrežni kamenci iz različitih bolnica i klinika grada u razdoblju od svibnja 2012. godine do travnja 2013. godine poslani su u patologijski laboratorij u Kathmand. Bubrežni kamenci su



analizirani pomoću kvalitativne biokemijske tehnike s pomoću opreme tvrtke BIOLABO SA.<sup>[7]</sup>

Bubrežni kamenci su prvo pretvoreni u prah (zdrobljeni). Zatim je 50 mg praha pomiješano s 10 kapi 1,65 mol dm<sup>-3</sup> HCl (klorovodične kiseline) kako bi se dobio reagens koji će se koristiti za ispitivanje amonijaka, fosfata, magnezija, mokraćne kiseline i oksalata. Za testiranje prisutnosti kalcija uzeto je 50 µL ovog reagensa te pomiješano s 5 mL destilirane vode kako bi se dobio još jedan reagens. Destilirana voda je korištena kao negativan test za uspostavljanje autentičnosti rezultata.<sup>[7]</sup>

**Tablica 1.** Smjesa kationa i aniona pronađenih u bubrežnim kamencima.<sup>[7]</sup>

| <b>Smjesa spojeva u kamencima</b>                       | <b>Broj kamenaca</b> | <b>%</b>   |
|---|----------------------|------------|
| Kalcijev amonijev oksalat                               | 55                   | 57,8       |
| Kalcijev oksalat i kalcijev fosfat + amonijak           | 12                   | 12,8       |
| Amonijev oksalat i amonijev fosfat                      | 1                    | 1,05       |
| Kalcijev magnezijev fosfat                              | 1                    | 1,05       |
| Kalcijev amonijev fosfat i fosfat mokraćne kiseline     | 2                    | 2,1        |
| Kalcijev amonijev magnezijev fosfat                     | 3                    | 3,05       |
| Kalcijev amonijev magnezijev fosfat i mokraćna kiselina | 1                    | 1,05       |
| Kalcijev amonijev oksalat i mokraćna kiselina           | 13                   | 13,8       |
| Kalcijev magnezijev amonijev oksalat                    | 1                    | 1,05       |
| Kalcijev amonijev magnezijev fosfat i karbonat          | 2                    | 2,1        |
| Kalcijev amonijev magenzij oksalat i fosfat             | 1                    | 1,05       |
| Kalcijev amonijev oksalat fosfat i mokraćna kiselina    | 1                    | 1,05       |
| Amonijev oksalat  | 1                    | 1,05       |
| Kalcij i amonijak                                       | 1                    | 1,05       |
| <b>Ukupno</b>   | <b>95</b>            | <b>100</b> |

## 2.2. Kalcijevi kamenci

Kalcijevi kamenci su najčešći oblik kamenaca i čine oko 80 % svih kamenaca.<sup>[8]</sup> Kalcijeve kamence možemo podijeliti prema soli od kojih su sastavljeni; oksalatni, fosfatni i karbonatni. Kamenci kalcijeva oksalata dolaze u obliku kalcijeva oksalata monohidrata ( $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) ili dihidrata ( $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), dok kamenci kalcijeva fosfata dolaze u obliku hidroksiapatita ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ ), karbonatnog apatita ( $\text{Ca}_{9.75}[(\text{PO}_4)_{5.5}(\text{CO}_3)_{0.5}]\text{CO}_3$ ), te brushita ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ).<sup>[9]</sup>

Kalcijevi kamenci (**slika 1.**) se na prvi pogled razlikuju po boji i tvrdoći. Promjena u samoj strukturi kamenca je ovisna o biokemijskim promjenama u mokraći i anatomskom mjestu rasta kamenca. Kalcijev oksalat monohidrat ima tvrdi strukturu, glatku površinu, okrugao je, smeđe do crne boje, prisutan je kod 75 % bolesnika te se na radiološkoj pretrazi dobro vidi. Kalcijev oksalat dihidrat također je rigidan, šiljast, nazubljene površine, sivo do smeđe boje, prekriven sitnim kristalićima, prisutan kod 25 % bolesnika.<sup>[10]</sup>



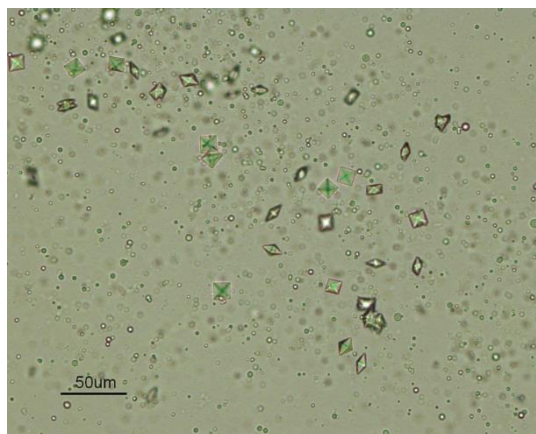
**Slika 1.** Kalcijevi kamenci.<sup>[30]</sup>

### 2.2.1. Oksalatni kamenci

Najučestalija vrsta kamenaca su kamenci kalcijeva oksalata.<sup>[11]</sup> Oksalatni kamenci su izrazito rigidni, površina im je glatka, a boja je tamno siva ili tamnosmeđa. Većina kamenaca kalcijeva oksalata je manja od 2 cm u promjeru. Kalcijevi oksalatni kamenci javljaju se većinom u ljetnom razdoblju zbog gubitka vode iz organizma za vrijeme toplih mjeseci što dovodi do porasta prezasićenosti kako mokraćnom kiselinom tako i kalcijevim oksalatom. Kalcijev oksalat monohidrat (**slika 2.**) se češće pojavljuje u srednjoj i starijoj životnoj dobi, dok kalcijev oksalat dihidrat (**slika 3.**) se javlja kod populacije mlađe životne dobi.<sup>[11]</sup>



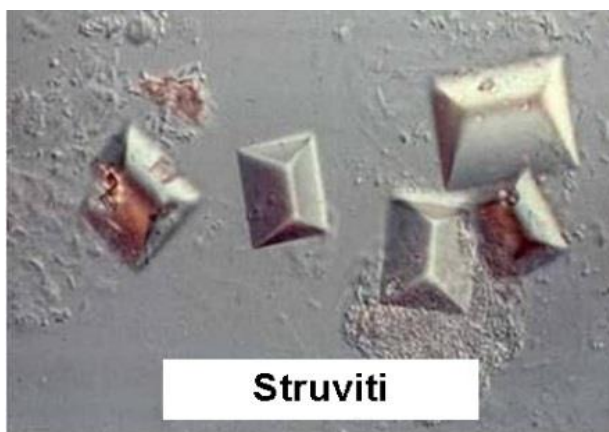
**Slika 2.** Prikaz strukture kalcijeva oksalata monohidrata. <sup>[27]</sup>



**Slika 3.** Prikaz strukture kalcijeva oksalata dihidrata. <sup>[27]</sup>

### 2.2.2. Fosfatni kamenci

U fosfatne kamence ubrajamo struvitne kamence ili infekcijske kamence. Struvitni kamenci se ističu velikim kristalima koraljnog oblika te se na taj način mogu razlikovati od fosfatnih kamenaca. Oblik urolitijaze uzrokovan struvitnim kamencima nastaje ako je prisutna infekcija bakterijama koje imaju sposobnost cijepanja uree.<sup>[11]</sup> Kao produkt cijepanja uree nastaje amonijak, koji se u lužnatoj otopini veže s magnezijem i fosforom. Enzim ureazu posjeduju bakterije sojeva *Proteus* i *Providencia*, kao i neki sojevi *Klebsiella pneumoniae* i *Serratia marcescens*.<sup>[12]</sup> Struvitne kamence nazivamo još i „odljevnim kamencima“ jer mogu ispuniti čitav kanalni sustav bubrega.<sup>[13]</sup> Fosfatni kamenci su bijeli, sivkasti ili žućkasti, meke konzistencije, lako se drobe te su dobro uočljivi pri radiološkoj pretrazi (**slika 4.**)<sup>[10]</sup>



**Slika 4.** Prikaz strukture struvitnih kamenaca.<sup>[27]</sup>

### 2.2.3. Karbonatni kamenci

Karbonatni kamenci su soli kalcijevih kamenaca te dolaze u obliku apatita i brushita. Bubrežni kamenci sastavljeni od čistog apatita ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F}, \text{Cl}, \text{OH})$ ) obično su mali, bijele boje s vrlo finom granularnom površinom. Kamenci sastavljeni od apatita ponekad mogu biti svijetlosmeđi s glatkom sjajnom površinom. Kamenci s primjesom apatita, kalcijeva oksalata monohidrata i kalcijeva oksalata dihidrata općenito su glatki sferični sa svijetlosmeđim pločicama na površini.<sup>[14]</sup>

Kamenci sastavljeni od brushita ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) rastu pri  $\text{pH} \approx 6,5$  kada su povišene koncentracije kalcija i fosfata u mokraći. S viskom koncentracijom kalcija u mokraći čisti

brushit se može taložiti. Ako pH mokraće raste iznad 6,8 dolazi do formiranja karbonatnog apatita (**slika 5.**) umjesto brushita. Brushitni kamenci vrlo brzo rastu te se često vraćaju. Oni su vrlo teški za odstranjivanje zbog svoje kompaktnosti i kristalne strukture. U bolesnika sa brushitnim kamencima, mokraća je često prezasićena što rezultira ili teškom hiperkalciurijom ili ekstremnom hipocitraturijom.<sup>[15]</sup>



**Slika 5.** Bubrežni kamenci kalcijeva karbonata.<sup>[19]</sup>

#### **2.2.4. Hiperkalciurija**

Hiperkalciurija je vrlo čest metabolički poremećaj koji je okarakteriziran prekomjernim izlučivanjem kalcija u mokraći. Hiperkalciurija se smatra glavnim rizičnim čimbenikom za nastanak urolitijaze. Definirana je vrijednostima izlučenog kalcija u mokraći te one iznose  $> 4 \text{ mg/kg/24h}$  ili  $>$  od  $0,1 - 0,125 \text{ mmol/kg/24h}$  izlučenog kalcija.<sup>[16]</sup> Prisutna je kod 5 - 10 % opće populacije. Njezina učestalost varira u različitim geografskim sredinama. Smatra se multifaktorskim poremećajem jer na nju utječu različiti čimbenici kao što su klimatski uvjeti, prehrambene navike, genetska predispozicija, ... Klasificirana je u dvije osnovne skupine kao idiopatska i sekundarna.<sup>[16]</sup>

Idiopatska hiperkalciurija je metabolički poremećaj koji uključuje prekomjerno izlučivanje kalcija u mokraću bez istovremeno prisutne hiperkalcemije odnosno povišenih razina kalcija u serumu bez poznatog uzroka hiperkalciurije. Ona se dijeli na absorptivnu unutar koje postoje još tri tipa, zatim renalnu i resorptivnu.<sup>[16]</sup>

Sekundarna hiperkalciurija je metabolički poremećaj o kojem govorimo kada nam je uzrok poznat, odnosno proces koji dovodi do prekomjernog izlučivanja kalcija u mokraću. Prehrana je jedan od glavnih okidača koji može imati utjecaj na promet kalcija u bubrežnim tubulima. Količina soli, proteina, kalcija, fosfata i kalija u hrani ima značajan utjecaj na izlučivanje kalcija. Povećan unos proteina hranom utječe na povećanu ukupnu količinu izlučene kiseline u mokraći, za razliku od kalija koji ima suprotan učinak tako da utječe na smanjenje ukupne količine izlučene kiseline. Isto tako, nedostatak fosfata uzrokuje hiperkalciuriju posredovanu povećanjem sinteze vitamina D.<sup>[16]</sup>

### **2.2.5 Hiperoksalurija**

Hiperoksalurija čini 2 – 20 % metaboličkih faktora odgovornih za pojavu urolitijaze. Hiperoksalurija nastaje kada postoji endogena (unutarnja) hiperprodukcija oksalata odnosno definira se kao povišeno stanje izlučivanja oksalata mokraćom. Normalnim se smatra izlučivanje oksalata do 0,11 – 0,46 mmol/1,73m<sup>2</sup>/24h. U djece je općenito prihvaćena gornja granica izlučivanja oksalata u mokraći od 0,5 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/24h.<sup>[17]</sup>

Hiperoksalurija može biti; prirođena ili primarna i stečena ili sekundarna te kao poseban oblik se ističe idiopatska ili umjerena hiperoksalurija.

Primarna hiperoksalurija je autosomno-recesivno nasljedna bolest koja obuhvaća preveliku endogenu produkciju i izlučivanje oksalata. Prvi puta u povijesti bolest je prepoznao Lepoutre 1925. godine. Takve grupe bolesti obilježene su povećanim izlučivanjem oksalata što rezultira stvaranjem bubrežnih kamenaca. Izlučivanje oksalata mokraćom je u pravilu iznad 0,7 mmol/1,73m<sup>2</sup>/24h. Do danas, su poznata tri enzimska defekta povezana sa primarnom hiperoksalurijom (tip 1, tip 2 i tip 3).<sup>[17]</sup>

**Tip 1** primarne hiperoksalurije je autosomno recesivno nasljedna bolest uzrokovana nedostatkom specifičnog enzima za jetru, alanin-glioksilat-aminotransferaze (AGT). Pojedinci s ovom bolesti su pod rizikom od rekurentne nefrolitijaze (ponovnog pojavljivanja nefrolitijaze), nefrokalciinoze te zatajenja bubrega. Sinonim za ovu bolest je glikolična acidurija.<sup>[17]</sup>

**Tip 2** primarne hiperoksalurije je bolest uzrokovana nedostatkom enzima glioksilat-reduktaze-hidroksipiruvat-reduktaze (GRHPR). Karakterizirana je rekurentnom nefrolitijazom i nefrokalcinozom. Sinonimi za ovu bolest su L-glicerična acidurija i deficijencija D-glicerat dehidrogenaze.<sup>[17]</sup>

**Tip 3** primarne hiperoksalurije je bolest uzrokovana poremećajem u funkciji enzima 4-hidroksi-2-oksoglutarat aldolaze (HOGA). Kao takva bolest prvi puta je opisana 1996. godine.<sup>[17]</sup>

**Tablica 2.** Tri tipa primarne hiperoksalurije te zahvaćeni enzimi.<sup>[17]</sup>

| <b>Primarna hiperoksalurija</b> | <b>Zahvaćeni enzim</b>                                   |
|---------------------------------|--|
| Tip 1                           | Alanin-glioksilat aminotransferaza (AGT)                 |
| Tip 2                           | Glioksilat reduktaza – hidroksipiruvat reduktaza (GRHPR) |
| Tip 3                           | 4-hidroksi-2-oksoglutarat aldolaza (HOGA)                |

Sekundarna hiperoksalurija može se pojaviti kao rezultat prevelikog prehranbenog unosa ili otrovanja s prekursorima oksalata (prehranbena hiperoksalurija) ili kao rezultat crijevne hiperapsorpcije oksalata (enteralna hiperoksalurija).<sup>[17]</sup>

Idiopatska hiperoksalurija predstavlja izlučivanje oksalata mokraćom u vrijednostima između 0,4 mmola i 0,6 mmola na 1,73 m<sup>2</sup> na dan naziva se umjerenom, idiopatskom ili *mild* hiperoksalurijom. Uzrok idiopatske hiperoksalurije nije razjašnjen. Uglavnom se prepisuje metaboličkim promjenama kod osobe koje uzrokuju veliku proizvodnju oksalata ili hiperapsorpciju oksalata u gastrointestinalnom traktu. Kao mogući uzroci navode se nedostatak piridoksina (vitamin B6), smanjen unos kalcija hranom, defekt transporta oksalata u crijevu. Deficit piridoksina dovodi do povećanog stvaranja oksalata iz razloga što je piridoksin kofaktor transaminacije glioksalata u glicin, pa kod njegovog deficita dolazi do nagomilavanja glioksalata koji je supstrat za sintezu oksalata. Stoga unos piridoksina može doprinijeti smanjenu pa čak i normalizirati izlučivanje oksalata mokraćom kod bolesnika.<sup>[17]</sup>

### 2.2.6 Oxalobacter formigenes

Nedostatak bakterije *Oxalobacter formigenes* u crijevima može biti ključan za razvoj hiperoksalurije. *Oxalobacter formigenes* je anaerobna crijevna bakterija koja prirodno prerađuje oksalat. Kao jedan od glavnih razloga njezinog nestanka iz gastrointestinalnog trakta je dugotrajna peroralna antibiotska terapija te je onda moguća povećana apsorpcija oksalata. *Oxalobacter formigenes* je otporna na penciline, ali je izuzetno osjetljiva na makrolide, fluorokinolone i tetracikline. Katalizira crijevnu razgradnju oksalata u mravlju kiselinu i ugljikov (IV) oksid.<sup>[24]</sup> Kod pacijenata koji imaju uratne kamence te im je nestala prirodno prisutna bakterija *Oxalobacter formigenes* nađeno je i do 40 % povećanog izlučivanja oksalata u odnosu na pacijente koji imaju normalnu intestinalnu floru. Obično kolonizira gastrointestinalni trakt do treće godine čovjekova života, prisutna je u 70 – 80 % odrasle populacije. Kada se jednom izgubi kolonizacija tj. prisutnost bakterije teško se može obnoviti.<sup>[17]</sup>

### 2.3. Uratni kamenci

Uratni kamenci su kamenci mokraćne kiseline (sadrže mokraćnu kiselinu, natrijev urat i amonijev urat) koji nastaju u izrazito kiseloj mokraći ( $\text{pH} < 5,5$ ) kristalizacijom nedisocirane mokraćne kiseline.<sup>[18]</sup> Mnogobrojna istraživanja su pokazala da je zastupljenost uratnih kamenaca u Republici Hrvatskoj češća u Dalmatinskim predjelima nego u ostalim dijelovima Hrvatske. Kao moguće glavne uzročnike navode se topla klima (dehidracija organizma) te kiselost mokraće (prevelik unos purina) kao posljedica načina prehrane.<sup>[19]</sup> Bolesnici kojima su dijagnosticirani uratni kamenci trebaju izbjegavati namirnice bogate oksalatima poput blitve, brokule, rabarbare, raštike, šparoga, špinata...

Uratni kamenci su češći kod pacijenata oboljelih od gihta. Na **slici 6.** prikazani su uratni kamenci.

Kamenci, kao što su uratni moguće je otopiti više tjednom peroralnom primjenom kalijeva citrata. Kalijev citrat alkalizira samu mokraću, te se uz veliku hidrataciju prirodnim putem izluče djelići smrvljenog kamenca.<sup>[11]</sup>





**Slika 6.** Uratni kamenci.<sup>[19]</sup>

### 2.3.1 Hiperurikozurija

Hiperurikozurija se definira kao dnevno izlučivanje urata  $> 800$  mg u muškaraca i  $> 750$  mg u žena. Hiperurikozurija je najčešće uzrokovana prekomjernim unosom hrane bogate purinima ili prekomjernim stvaranjem mokraćne kiseline. Pojava uratnih kamenaca je u porastu, osobito u razvijenim zemljama, a kao rizični čimbenici koje vode ka nastanku uratnih kamenaca smatraju se genetska predispozicija, nizak pH mokraće, mali urinarni volumen i hiperurikozurija.<sup>[20]</sup>

### 2.4 Cistinski kamenci

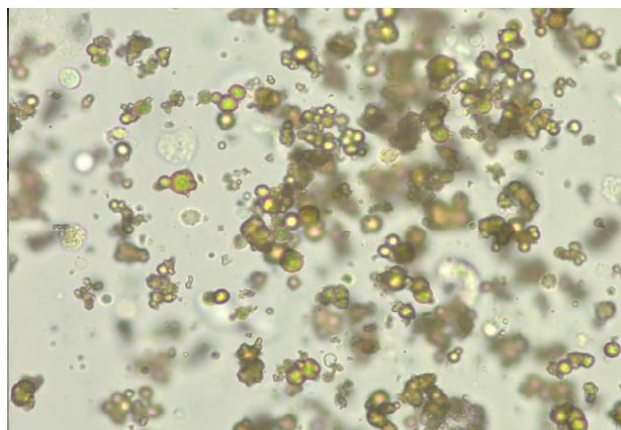
Cistinski kamenci su vrlo rijetki, čine oko 2 – 3 % svih kamenaca.<sup>[21]</sup> Posljedica su hereditarnog poremećaja u transportu dibazičnih kiselina (cistin, lizin, arginin, ornitin) u proksimalnom tubulu i sluznici crijeva. Povećano izlučivanje cistina mokraćom dovodi do kristalizacije cistina i formiranja u konačnici cistinskih kamenaca. Cistin je dimer dvije molekule cisteina i znatno je manje topljiv u mokraći od cisteina. Normalne vrijednosti cistina u mokraći iznose 40 – 80 mg/24 sata, a cistinurija je definirana kao vrijednost više od 250 mg u 24-satnoj mokraći.<sup>[4]</sup> Najčešći je tip I cistinurije koja se prenosi autosomno recesivno.<sup>[12]</sup> Kamenci koji zbog toga nastaju su mali, okrugli, blijedo-žućkasti ili zelenkasti i vrlo mekani (**slika 7.**)<sup>[22]</sup> Topljivost im se povećava pri višem pH.<sup>[23]</sup>



**Slika 7.** Cistinski kamenaci.<sup>[27]</sup>

## 2.5 Ksantinski kamenci

Ksantinski kamenci su vrlo rijetki. Javljaju se u slučaju postajanja prirodene metaboličke greške koja se naziva ksantinurija. Ksantinurija je rijedak genetički poremećaj uzorkovan nedostatkom enzima ksantin oksidaze. Spomenuti enzim katalizira reakciju pretvorbe hipoksantina u ksantin, te dalje ksantina u mokraćnu kiselinu. Ksantinski kamenci su mekani, glatke površine, žute ili svijetlosmeđe boje (**slika 8.**).



**Slika 8.** Ksantinski kamenci.<sup>[27]</sup>

### 3. LIJEKOVI

#### 3.1 Lijekovi koji potiču nastanak kamenaca

Razni lijekovi mogu uzrokovati nastanak kamenaca (**tablica 2.**). Kamenci mogu nastati od komponenata lijeka ili njegovih metabolita te lijekovi mogu uzrokovati promjene koje olakšavaju nastanak kamenaca. Znanstvenici su otkrili da topimarat (Topamax), lijek koji se obično propisuje za liječenje migrenskih napadaja i migrenoznih glavobolja, može povećati vjerojatnost razvoja bubrežnih kamenaca. U skupinu lijekova koji dovode do rekurentnog (ponovnog) pojavljivanja bubrežnih kamenaca spadaju aspirin, antacidi, diuretici (lijekovi koji se koriste za smanjenje nakupljanja tekućine), određeni antibiotici, antiretrovirusni lijekovi (za liječenje HIV-a) te antiepileptički lijekovi.<sup>[29]</sup>

Bubrežni kamenci koji su indicirani primjenom određenih lijekova obuhvaćaju oko 1-2 % svih bubrežnih kamenaca. Oko 70 % lijekova je uključeno u kristaluriju (prisutnost kristala u mokraći) što može izazvati stvaranje bubrežnih kamenaca. Lijekovi ometaju metabolizam kalcija, oksalata i purina te dolazi do predispozicije stvaranja bubrežnih kamenaca. Također, pojava bubrežnih kamenaca može biti posljedica izravne kristalizacije određenog lijeka u mokraći. U obje situacije litogenska tvar, koja uzrokuje pojavu kamenca, može se pohraniti na već prisutne bubrežne kamence. Bolesnici s postojećim bubrežnim kamencima imaju veći rizik od dobivanja bubrežnih kamenaca spomenutim lijekovima.<sup>[29]</sup>

Tako lijek, acetazolamid, derivat sulfonamida, (Diamox) inhibira izlučivanje citrata i povećava pH mokraće koji dovodi do kalcijevi fosfatnih kamenaca. Istodobna uporaba natrijevog bikarbonata ili postojeća hiperkalciurija povećavaju rizik.<sup>[29]</sup>

Alopurinol uzrokuje nastanak metabolita oksipurinola (inhibira ksantin oksidazu) koji se precipitira (taloži) u mokraćnom putu te dovodi do nastanka oksipurinolskih kamenaca.<sup>[29]</sup> Alopurinol dovodi do teške ksantinurije koja dovodi do nastanka ksantinskih kamenaca.

Amoksicilin (antibiotik) dovodi do stvaranja kristalurijske, rizik se povećava zbog niske razine pH vrijednosti mokraće.<sup>[29]</sup>

**Tablica 2.** Lijekovi koji potiču nastanak kamenaca.<sup>[25]</sup>

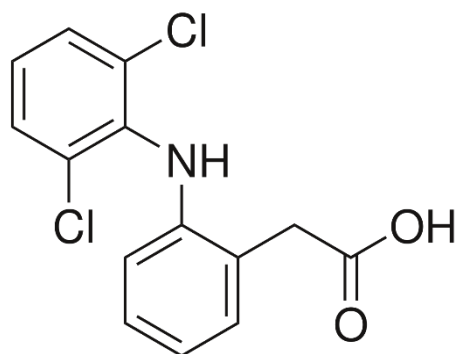
| <i>Lijekovi koji induciraju promjene za olakšanu formaciju kamenaca</i> | <i>Lijekovi ili njihovi metaboliti koji su u sastavu kamenaca</i> |
|---|---|
| acetazolamid  | aciklovir   |
| alopurinol  | alopurinol  |
| amonijev klorid   | alfa-metil-dopa   |
| furosemid   | ceftriakson   |
| glukokortikoidi   | ciprofloksacin  |
| indapamid   | diklofenak  |
| laksativi   | efedrin   |
| fenilbutazon  | indinavir i drugi inhibitori proteaze                             |
| kalijev bikarbonat  | fenazopiridin   |
| kalijev citrat  | sulfadiazin   |
| natrijev bikarbonat   | tetraciklin   |
| natrijev citrat   | triamteren  |
| sulfonilureaza  | trimetoprim- sulfometoksazol                                      |
| kemoterapija  |   |
| tiazidski diuretici   |   |
| topiramat   |   |
| zonisamid   |   |

### 3.2 Liječenje bubrežne kolike

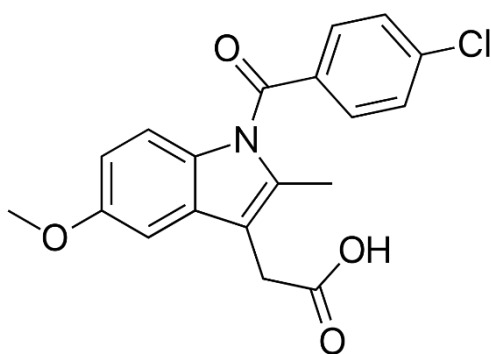
Urolitijaza je najčešće predstavljena u obliku bubrežnih kolika. Bubrežne kolike predstavljaju izrazito bolna stanja koja se manifestiraju u lokaliziranom lumbalnom dijelu s tendencijom širenja ka preponama i spolnim organima uslijed pokretanja kamenaca u bubregu. Nastaje zbog akutne, potpune ili djelomične, opstrukcije mokraćnih puteva kamencom. Prvi korak u liječenju urolitijaze je reduciranje boli. Nesteroidni antiinflamatorni (NSPL) su prvi izbor lijekova koji se koristi. Nesteroidni protuuplani lijekovi smanjuju proizvodnju prostaglandina koji imaju različite funkcije u tijelu, a jedna od njih je povećanje osjetljivosti receptora boli na mehaničke i kemijske podražaje. Ovi lijekovi, smanjuju proizvodnju prostaglandina blokirajući djelovanje enzima ciklooksigenaze (COX) uključenog u njihovo stvaranje.

Najčešće se koriste diklofenak (**slika 9.**), indometacin (**slika 10.**) ili ibuprofen (**slika 11.**). Jedan od najčešće propisivanih i korištenih lijekova je diklofenak koji dolazi pod tvorničkim imenom „Voltaren Forte“. Međutim, potrebno je naglasiti oprez kod korištenja diklofenaka koji smanjuje glomerularnu filtraciju u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, ali ne u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Bolesnici koji planiraju na ESWL (*Extracorporal Shock Wave Lithotripsy*) odnosno izvantjelesno razbijanje mokraćnih kamenaca ne smiju koristiti NSPL-ove zbog mogućnosti krvarenja nakon zahvata.

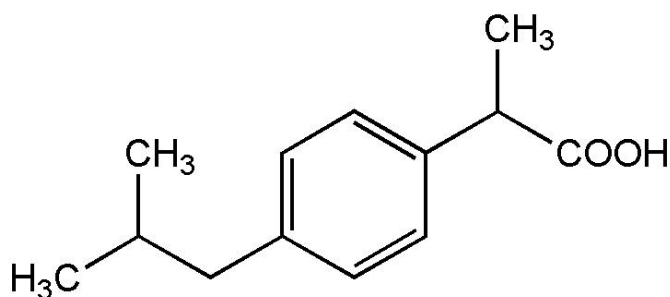
Druga skupina lijekova koja se primjenjuje su opoidi kao što su hidromorfin, pentazocin ili tramadol. Opoidi su analgetici koji svoje djelovanje ostvaruju specifičnim vezanjem za opioidne receptore koji su važni u prijenosu boli. Svoj analgetski učinak ostvaruje prvenstveno mehanizmom sprječavanja pohrane serotonina i noradrenalina, tvari važnih u prijenosu boli, a manje djelovanjem na opioidne receptore. Osnovna razlika između NSPL-a i opoida što korištenje opoida ne ovisi o bubrežnoj funkciji niti ne povećava rizik od krvarenja i zato su poželjni kod osoba s bubrežnom insuficijencijom. Nuspojave koje su vezane uz korištenje opoida su konstipacija, retencija mokraće, respiratorna depresija, sedacija i ovisnost. Ako nakon primjene ovih lijekova se ne uočava reduciranje boli u bolesnika potrebno je napraviti drenažu.<sup>[1]</sup>



**Slika 9.** Strukturna formula diklofenaka.<sup>[26]</sup>



**Slika 10.** Strukturna formula indometacina.<sup>[26]</sup>



**Slika 11.** Strukturna formula ibuprofena.<sup>[26]</sup>

### 3.3 Medikamentozno liječenje

U medikamentoznom liječenju koriste se: diuretici, analizirajuće tvari, inhibitori apsorpcije iz probavnog trakta, nadoknada fosfata, nadoknada kalcija, lijekovi koji smanjuju mokraćnu kiselinu i inhibitori ureaze (**tablica 3.**).

Diuretici: tiazidski diuretici upotrebljavaju se u snižavanju kalcija u mokraći u bolesnika s ponavljanim kamencima koji imaju hiperkalciuriju te u pacijenata s medularnim spongioznim bubrezima (poremećaj kod kojega su bubrežni kanalići, koji sadrže mokraću prošireni, pa uslijed toga tkivo bubrega djeluje spužvasto) koji imaju kamence. U pravilu ti diuretici povisuju razinu kalcija u serumu. Početna doza je 25 mg, a može se mijenjati ovisno o kalciju u mokraći. Treba obvezno mjeriti kalij jer hipokalijemija dovodi i do hipocitraturije

(davanje kalija ispravlja i hipokalijemiju i hipocitaturiju). Izlučivanjem kalcija mokraća se za 4 do 5 godina vraća u prvobitno stanje u 50 % bolesnika. <sup>[1]</sup>

Alkalizirajuće tvari: kalijev citrat i sok od limuna mogu se propisati pacijentima kako bi se povećala koncentracija citrata u mokraći. Citrat je inhibitor stvaranja kamenaca i u pravilu se daje bolesnicima koji imaju hipocitaturiju. Kalijev citrat podiže pH mokraće za 0,7 – 0,8. Uobičajena je doza 60 mEq<sup>4</sup> u 3 do 4 dnevne doze. Oprezan treba biti u pacijenata s renalnom insuficijencijom (zatajenje bubrega) te onima koji uzimaju diuretike koji štede kalij. Natrijev i kalijev bikarbonat kao i sok od naranče alternativni su alkalizirajući čimbenici. Za razliku od već spomenutih alkalizirajućih tvari, ne postoje lijekovi koji dovode do zadovoljavajućega i dugotrajnog snižavanja pH mokraće. <sup>[1]</sup>

Inhibitori apsorpcije iz probavnog trakta: celuloza fosfat veže kalcij u crijevu te time smanjuje apsorpciju kalcija i njegovo izlučivanje putem crijeva. Koristi se u terapiji hiperkalciurije tipa I u slučaju ponavljanih kamenaca. Uobičajena doza je 5 grama 3x dnevno uz obrok. Doza se može prilagoditi prema nalazu kalcija u 24 – satnoj mokraći. Alternativno liječenje je uporaba hidroklorotiazida (sulfonamidni diuretik) s kalijevim citratom kako bi se spriječila moguća hipokalijemija i hipocitaturija. <sup>[1]</sup>

Nadoknada fosfata: gubitak fosfata mokraćom najbolje se nadomješta fosfatom. Obično se započinje 3 do 4x 250 mg/danu, a doza se može udvostručiti ovisno o serumskim vrijednostima kalcija i fosfora. <sup>[1]</sup>

Nadoknada kalcija: enteralna hiperoksalurična kalcijeva nefrolitijaza (prekomjerna apsorpcija oksalata iz crijeva; teža vrsta sekundarne hiperoksalurije) uspješno se liječi kalcijevim preparatima. Kalcijev glukonat i kalcijev citrat dobro se apsorbiraju te su učinkovitiji u podizanju razine kalcija u serumu. Kalcijev karbonat i kalcijev fosfat slabije se resorbiraju, ostaju u lumenu crijeva i vežu za oksalate čime smanjuju njihovu resorpciju. Ti preparati sa slabijom apsorpcijom optimalni su za liječenje enteralne hiperoksalurične kalcijeve nefrolitijaze. Moraju se davati za vrijeme obroka. <sup>[1]</sup>

---

<sup>4</sup> miliekvivalent; mjerna jedinica koncentracije elektrolita u otopini - izražavanje koncentracije tvari po litri otopine

Lijekovi koji snižavaju koncentraciju mokraćne kiseline: Alopurinolom se liječi hiperurikozurična kalcijeva nefrolitijaza s hiperuricemijom (povišena razina urata odnosno ioniziranih oblika mokraćne kiseline u krvi) ili bez nje te bolesnici s mokraćnim kamencima. Za razliku od urikozuričnih lijekova koji smanjuju razinu serumske mokraćne kiseline povećavajući izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom, alopurinol je inhibitor ksantinoksidaze te smanjuje razinu mokraćne kiseline u serumu i urinu. On nema utjecaja na biosintezu purina. Povećana razina ksantina i hipoksantina u mokraći ne uzrokuje nefrolitijazu. Liječenje se započinje sa 100 mg i može se povećati do 300 mg/dan u nekoliko doza ili u jednoj dozi uz praćenje razine mokraćne kiseline u mokraći. Alopurinol se najbolje podnosi kada se uzima nakon jela.<sup>[1]</sup>

Inhibitori ureaze: upotrebljavaju se u liječenju struvitnih kamenaca. Tu se ubraja acetohidroksamična kiselina koja povratno inaktivira bakterijsku ureazu, smanjuje razinu amonijaka u mokraći i posljedično snižava pH mokraće. Koristi se u dodatnom liječenju bolesnika s kroničnim infekcijama urotrakta s bakterijama koje imaju ureazu i koji imaju struvitne kamence. Najbolji se rezultati postižu nakon odstranjenja kamenaca kao profilaksa. Daje se 250 mg 3 do 4x u danu (maksimalna doza 10 do 15 mg/kg/dan).<sup>[1]</sup>

**Tablica 3.** Sintetički lijekovi za urolitijazu.<sup>[24]</sup>

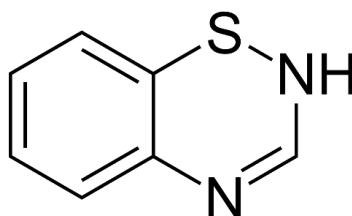
| <i>Lijek/sintetička molekula</i>  | <i>Vrsta kamenca na koji djeluje</i>                  |
|---|---|
| tiazidski diuretici (hidroklorotiazid, triklormetiazid, klortalidon, indapamid) | kalcijev oksalatni kamenac, kalcijev fosfatni kamenac |
| kalijev fosfat  | kalcijev oksalatni kamenac                            |
| natrijev celulozni fosfat   | kalcijev oksalatni kamenac                            |
| alopurinol  | kamenci mokraćne kiseline                             |
| D-pencilamin  | cistinski kamenci                                     |
| febuxostat  | kamenci mokraćne kiseline                             |
| kalijev citrat  | kalcijev oksalatni kamenac, kamenci mokraćne kiseline |
| alfa blokeri (tamsulosin, terazosin, doksazosin)                                | uratni kamenci  |
| alfa merkaptopropionilglicin  | cistinski kamenci                                     |
| acetohidroksamska kiselina  | struvitni kamenci                                     |
| blokatori kalcijevih kanala (nifedipin)   | uratni kamenci  |



|  |  |
|--|--|
| acetazolamide  | cistinski kamenci, kamenci mokraćne kiseline |
| natrijev bikarbonat                                    | kamenci mokraćne kiseline                    |
| NSAIDs (diklofenak, indometacin, ketorolak, ibuprofen) | sve vrste kamenaca                           |

### 3.3.1 Tiazidski diuretici

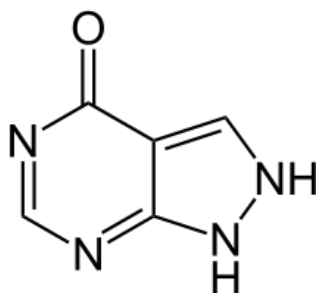
Tiazid (**slika 12.**) i srodni diuretici su indicirani za liječenje bubrežnih kamenaca povezanih sa idiopatskom hiperkalciurijom. Tiazidi povećavaju reapsorpciju kalcija u nefronu i time smanjuju ekskreciju kalcija mokraćom. Također, podižu razinu kalcija u serumu, višak se apsorbira u kosti do maksimalnog kapaciteta nakon čega slijedi opuštanje. Početna doza iznosi 25 mg, no ona se može mijenjati ovisno o koncentraciji kalciju u mokraći. U 50 % bolesnika ekskrecija kalcija vraća se u prvobitno stanje za 4 - 5 godina. Dugotrajni efekt postižu kod bolesnika s renalnom hiperkalciurijom jer dovode do korekcije sekundarnog hiperparatireodizma. Nuspojave koje su javljaju su hipokalijemija koja predstavlja stanje smanjenje koncentracije kalija u krvi dovodi do hipocitraturije što utječe na smanjeno izlučivanje citrata mokraćom (davanje kalija korigira i hipokalijemiju i hipocitraturiju), hiperparatireoidizam koji se odnosi na stanje prekomjernog lučenje hormona paratireoidne žlijezde, erektilna disfunkcija i smanjenje libida.<sup>[1]</sup>



**Slika 12.** Strukturna formula tiazida.<sup>[26]</sup>

### 3.3.2 Alopurinol

Kod liječenja hiperurikozurične kalcijeve nefrolitijaze i uratnih kamenaca koristi se alopurinol. Hiperurikozurija se definira kao razina mokraćne kiseline više od 800 mg/dnevno u muškaraca ili više od 750 mg/dnevno u žena, gotovo je uvijek uzrokovana pretjeranim unosom proteina. Može uzrokovati stvaranje kamenaca kalcijeva oksalata (hiperurikozurična nefrolitijaza kalcijevim oksalatom). Alopurinol (**slika 13.**) je inhibitor ksantin-oksidaze te doprinosi smanjenju sinteze urične kiseline i njezinu ekskreciju putem bubrega. Liječenje se obično započinje sa 100 mg/dan, a može se maksimalno povećati i do 300 mg/dan u nekoliko doza ili čak u jednoj dozi uz kontinuirano praćenje razine mokraćne kiseline u mokraći. Lijek se najbolje podnosi kada se uzima nakon obroka. Hiperurikozurija u blažim slučajevima se može kontrolirati smanjenim unosom hrane koja je bogata purinom. Za sprječavanje uratnih kamenaca uz alopurinol potrebno je dnevna diureza iznad 2 litre te podizanje pH vrijednosti mokraće kalijevim citratom na vrijednost iznad pH = 6,5. Ovom metodom liječenja se mogu otopiti i veliki bubrežni kamenci, a time se izbjegava nepotrebno operacijsko liječenje.<sup>[1]</sup>

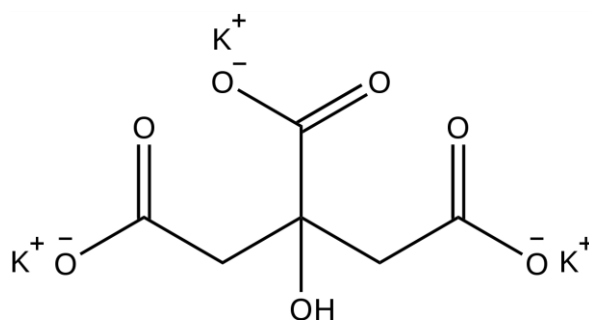


**Slika 13.** Strukturna formula alopurinola.<sup>[26]</sup>

### 3.3.3 Kalijev citrat

Citrat je inhibitor stvaranja kamenaca i daje se bolesnicima koji imaju hipocitratURIJU. Najčešće se daju kalijev citrat (**slika 14.**), sok od limuna ili neki drugi alternativni alkalizirajući agensi kao što su sok od naranče te natrijev i kalijev bikarbonat. Kalijev citrat podiže pH mokraće za 0,7 – 0,8. Uobičajena doza iznosi 60 mEq (miliekvivalenata) u 3 - 4 dnevne doze. Tijekom primjene ovog lijeka treba biti oprezan kod bolesnika s renalnom insuficijencijom te onima koji uzimaju diuretike koji štede kalij. Također, se koriste i kod bolesnika s kalcij-oksalatnim kamencima koji su nastali kao posljedica hipocitratURIJE. Kako,

kalijev citrat dovodi do porasta citrata u mokraći što smanjuje saturaciju kalcijevog oksalata. Isto tako, predviđen je za liječenje uričnih kamenaca i blažih oblika hiperurikozurične kalcijske nefrolitijaze.<sup>[1]</sup>



**Slika 14.** Strukturna formula kalijeva citrata.<sup>[26]</sup>

### 3.3.4 D-pencilamin

D-pencilamin (**slika 15.**) se koristi u slučaju cistinskih kamenaca za tretiranje cistinurije. Djelovanje D-pencilamina se temelji na formiranju pencilamin-cistein heterodimera koji su znatno topljivi od cistein-cistein homodimera, to utječe na otapanje cistinskih kamenaca i vodi sniženoj razini cistina u mokraći. Međutim, korištenje ovog lijeka je ograničeno zbog raznih nuspojava koje uključuju nefrotski sindrom, leukopeniju, trombocitopeniju, neuropatiju, dermatitis te pancitopeniju.<sup>[24]</sup>

Nefrotski sindrom predstavlja skupinu sindroma koji zahvaćaju bubrege, te dovode do jakog i dugotrajnog gubitka bjelančevina mokraćom (osobito albumina), zadržavanja viška soli i vode u tijelu te do povećane razine lipida u krvi.

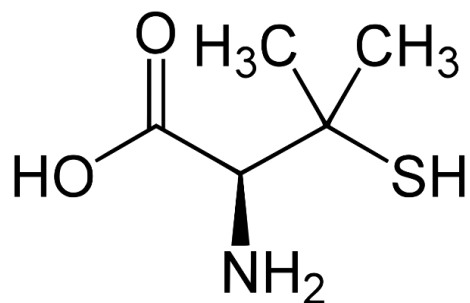
Leukopenija (leukocitopenija) je smanjen broj bijelih krvnih zrnaca, leukocita, u krvi, a takvo stanje dovodi do povećanog rizika od infekcija.

Trombocitopenija označava smanjeni broj trombocita (krvnih pločica) u krvi što dovodi do ne mogućnosti zgrušavanja krvi.

Neuropatija je bolest perifernog živčanog sustava, javlja se kao posljedica infekcija. Često izaziva bol, ukočenost, slabost u rukama i nogama, ali se može javiti i u drugim dijelovima tijela.

Dermatitis predstavlja akutno stanje kože koje uključuje simptome poput upala, opticanja, svrbeža, iritacije i peckanja.

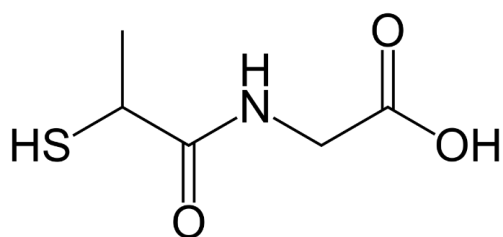
Pancitopenija je bolest okarakterizirana smanjenjem svih krvnih stanica u krvi (eritrocita, leukocita i trombocita).



**Slika 15.** Strukturna formula D-pencilamina.<sup>[26]</sup>

### 3.3.5 Alfa-merkaptopropionilglicin

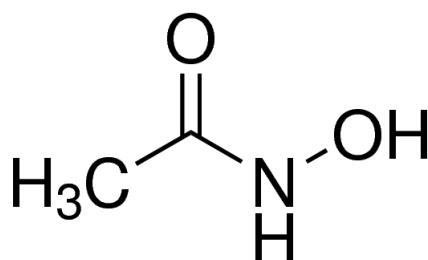
Alfa-merkaptopropionilglicin ili tiopronin (**slika 16.**) je lijek koji uzrokuje manje nuspojave za razliku od D-pencilamina te se koristi kao bolja alternativa koja pridonosi smanjenoj učestalosti opasnih nuspojave. Učinkovitost samog lijeka i njegova dostupnost su vrlo mali u odnosu na D-pencilamin. Djelovanje lijeka sastoji se u vezanju molekule cisteina, koja je znatno topljivija od cistina. Time se blokira vezanje dviju molekula cisteina u cistin.<sup>[24]</sup>



**Slika 16.** Strukturna formula alfa-merkaptopropionilglicin ili tiopronina.<sup>[26]</sup>

### 3.3.6 Acetohidroksamska kiselina

Acetohidroksamska kiselina (**slika 17.**) se koristi u slučaju struvitnih kamenaca koji su obično povezani sa infekcijom mokraćnih puteva uzrokovanih proizvodnjom ureaze. Acetohidroksamska kiselina djeluje kao inhibitor ureaze te tako sprječava moguće infekcije koje su povezane sa struvitnim kamencima. Kao i svaki drugi lijek i ovaj uzrokuje mnogobrojne opasne nuspojave kao što su duboka venska tromboza, hemolitička anemija, gastrointestinalni poremećaj, tremor i alopecija.<sup>[24]</sup>



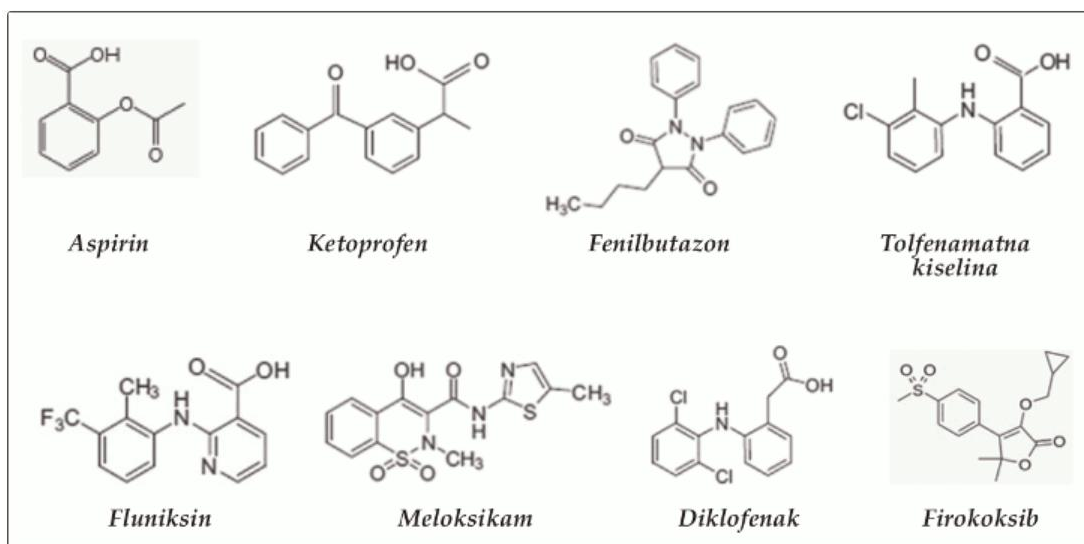
**Slika 17.** Strukturna formula acetohidroksamske kiseline.<sup>[26]</sup>

### 3.4 Nesteroidni antiinflamatorni (protuupalni) lijekovi- NSPL

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPL) (eng. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs*) je skupina lijekova analgetskog, protuupalnog i antipiretskog djelovanja (**slika 18.**). Samo djelovanje NSPL-a očituje se periferno i u leđnoj moždini, a cilj im je smanjenje upale i boli. Pojam „nesteroidni“ se rabi kako bi se razlikovali od steroida (glukukokortikoida) koji su snažni protuupalni lijekovi, ali im je mehanizam djelovanja različit.<sup>[28]</sup>

Za njihovo uspješno djelovanje odgovorno je inhibitorno djelovanje enzima ciklooksigenaze (eng. *Cyclooxygenase, COX*) koji je ključan enzim u biosintezi prostaglandina. Kako sam enzim, COX, sudjeluje u brojim fiziološkim procesima poput prijenosa informacija u središnjem živčanom sustavu, primjenom NSPL-a može do njihovih promjena. Najveća pogreška prilikom korištenja NSPL-a je istodobno korištenje kortikosteroida pri čemu može doći do toksičnosti.<sup>[28]</sup>

NSPL-i su heterogena skupina kemijskih spojeva. Slabe su organske kiseline, s  $pK_a$  vrijednošću od 3 do 5. Apsorbiraju se gotovo u potpunosti iz probavnog trakta, te hrana ne utječe na njihovu bioraspoloživost. Metaboliziraju se u jetri putem izoenzima citokroma.<sup>[28]</sup>



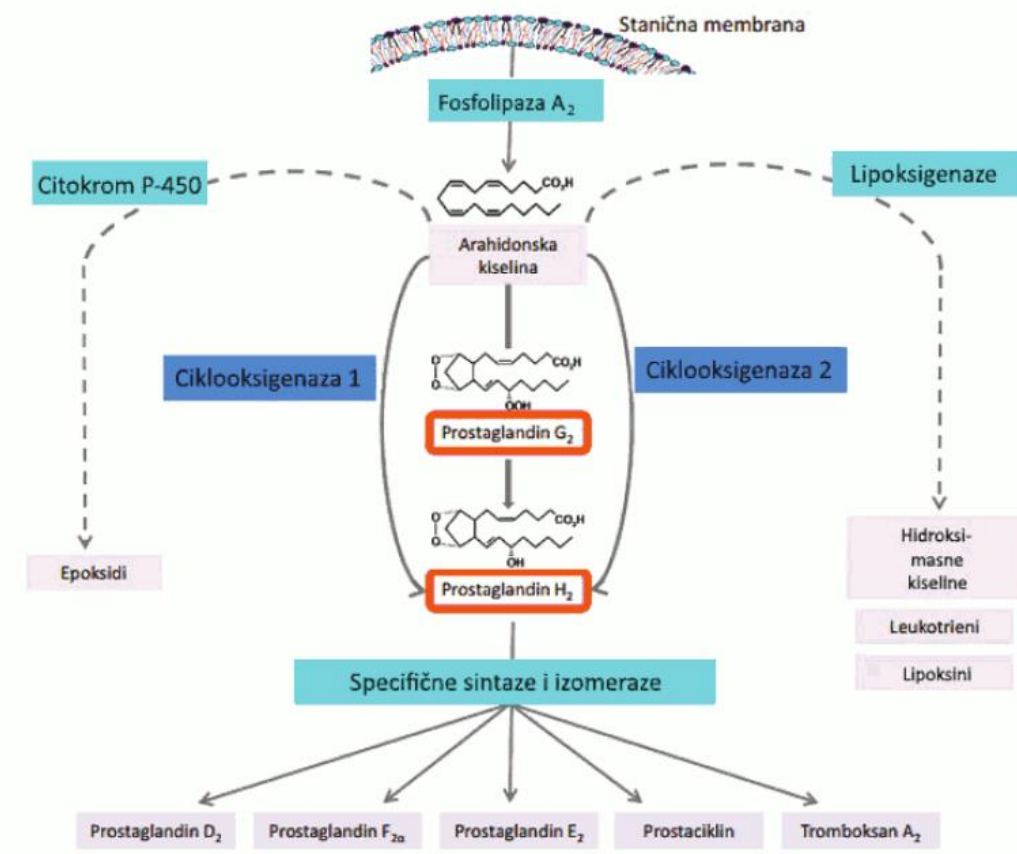
**Slika 18.** Strukturne formule pojedinih NSPL-a.<sup>[23]</sup>

Na **slici 19.** prikazan je mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova koji se temelji na sposobnosti inhibicije COX enzima (ciklooksigenaze) biosintetskog puta prostanoida. Prostanoidi uključuju skupinu PG (*PG, engl. Prostaglandin*), prostacikline i tromboksane (TX) koji se izlučuju uslijed upalne reakcije pri ozljedi ili iritacije tkiva, stvaraju se i oslobađaju kao odgovor na različite podražaje u svrhu održavanja tjelesne homeostaze.

Postoje tri signalna puta kojima može ići oksidacija AA (arahidonske kiseline) (*AA, engl. Arachidonic acid*), ovisno o enzimima koji kataliziraju taj put. Arahidonska kiselina je nezasićena masna kiselina koja se nalazi u fosfolipidima stanične membrane. Najznačajniji je izvor prostaglandina u ljudskom tijelu. Arahidonska kiselina potječe iz linolne kiseline u hrani. Unutarstanična koncentracija slobodne arahidonske kiseline je mala. Ima ulogu signalne molekule tijekom oslobađanja iz stanične membrane djelovanjem fosfolipaze  $A_2$ , kao odgovor na proteolitičke ili hormonske signale. Djelovanjem enzima COX (ciklooksigenaze) nastaju prostanoidi, zatim djelovanjem lipoksigenaze nastaju leukotrieni,

lipoksini i različite hidroksimasne kiseline te djelovanjem citokroma P – 450 epoksigenaze nastaju epoksidi.

Sam mehanizam djelovanja NSPL-a djeluje tako da inhibira enzime COX koji su uključeni u zatvaranje prstena i dodavanje kisika AA, arahidonskoj kiselini, nezasićenoj masnoj kiselini koja se nalazi u fosfolipidima stanične membrane pri njezinoj pretvorbi u prostaglandine PG, prostanoidi uključuju skupinu PG. Glavni enzim koji odcjepljuje AA je fosfolipaza A<sub>2</sub>, inače zimogeni (inaktivni) oblik enzima u bazalnim uvjetima. Taj se enzim uglavnom nalazi vezan uz staničnu membranu, što je bitno budući da će svaki događaj koji naruši cjelovitost membrane povećati njegovu aktivnost.



**Slika 19.** Uloga ciklooksigenaza u biosintezi prostanoida.<sup>[28]</sup>

#### 4. ZAKLJUČAK

Jedan od glavnih „triggera“ odnosno okidača bubrežnih kamenaca je promjena načina života. Bubrežni kamenci spadaju u multifaktorsku bolest te njihovom nastanku doprinose brojni unutarnji i vanjski čimbenici. Klinička slika ne ovisi o veličini kamenaca, jer veliki kamenci mogu biti asimptomatski, a maleni kamenci se mogu prikazati bubrežnom kolikom. U bolesnika na koje se sumnja da imaju bubrežne kamence radi se pregled sedimenta mokraće, elektrolita u krvi, snimka abdomena i ultrazvučni pregled urotrakta. Zastupljenost pojave urolitijaze u Republici Hrvatskoj značajnija je u dalmatinskim predjelima zbog povećanog unosa soli hranom te povećane kiselosti mokraće kao posljedice povećanog unosa purina prehranom.

U ovom završnom radu je opisano medikamentozno liječenje bubrežnih kamenaca sa širokim spektrom dostupnih lijekova. Lijekovi koji se koriste za reduciranje bubrežnih kolika odnosno izuzetno neugodne tupe boli koja nastaje uslijed mobilizacije kamenaca u bubregu su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPL) te opoidi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju proizvodnju prostagladina čija je jedna od uloga povećanje osjetljivosti receptora boli na mehaničke ili kemijske podražaje, najčešće korišteni NSPL-ovi su diklofenak, indometacin te ibuprofen. Diklofenak je najčešće propisivani lijek koji dolazi pod tvorničkim nazivom „Voltaren Forte“.

Druga skupina lijekova uključuje opoide koji se ubrajaju u analgetike. Opoidi svoj učinak ostvaruju specifičnim vezanjem za opoidne receptore koji su važni u prijenosu boli odnosno inhibiraju pohranu serotonina i noradrenalina, tvari koje su važne u prijenosu boli.

Također, u radu su opisani lijekovi koji izravno ostvaruju svoj učinak na postojeće bubrežne kamence prilikom primjene. U njih ubrajamo tiazidske diuretike, alopurinol, kalij-citrat, D-pencilamin, alfa-merkaptopropionilglicin, te acetohidroksamsku kiselinu.



## 5. LITERATURA

- [1] K. Čačković, *Dijagnostika i liječenje bubrežnih kamenaca, Diplomski rad, Zagreb 2014.*
- [2] Sweta Bawari, Archana N. Sah, D. Tewari, *Urolithiasis: An Update on Diagnostic Modalities and Treatment Protocols*
- [3] I. Bilić-Čurčić, T. Kizivat, J. Milas-Ahić, M. Smolić, R. Smolić, I. Mihaljević, A. Tucak, *Urolitijaza i osteoporoza: klinička važnost i terapijske implikacije*
- [4] H. Kuveždić, D. Šimunović, D. Mrazovac, D. Librenjak, R. Oguić, B. Jelaković, D. Mihaljević, A. Reljić, *Cistinska urolitijaza: preporuke za dijagnostiku, liječenje i prevenciju recidiva*
- [5] M. Hemar, *Prilog povijesti medicinske biokemije, Diplomski rad, Zagreb 2013.*
- [6] Williams HE. Nephrolithiasis. *New Engl J Med.* 1974; 290: 33-8.
- [7] S. Koirala, *Significance of analysing chemical composition of renal stones*
- [8] Barnela SR, Soni SS, Saboo SS, Bhansal AS. Medical management of renal stone. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:236–239.
- [9] Radelj M. *Urološki dijagnostički algoritmi.* Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
- [10] Vidović M. *Urologija.* Zagreb: Školska knjiga; 2008.
- [11] D. Čurčija, *Ovisnost sastava bubrežnih kamenaca o životnoj dobi i spolu bolesnika liječenih na zavodu za urologiju KBC Osijek, Diplomski rad, Osijek 2016.*
- [12] Božidar V, i sur. *Interna medicina.* 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
- [13] Šitum M, Gotovac J, i sur. *Urologija.* Zagreb: Medicinska naknada; 2012.
- [14] V. Šerić, V. Babić-Ivančić, H. Kuveždić, A. Tucak, *Analiza sastava bubrežnih kamenaca FTIR spektroskopijom: dvadestogodišnje iskustvo*
- [15] B. Hoppe, Dawn S. Milliner, *Comprehensive Pediatric Nephrology 2008.*
- [16] N. Balog, *Hiperkalciurija u djece, Diplomski rad, Zagreb 2014.*
- [17] A. Barić, *Hiperoksalurija u djece, Diplomski rad, Zagreb 2014.*
- [18] D. Junuzović, A. Prcić, S. Bajramović, M. Hasanbegović, O. Hadžiosmanović, *Vodič za urolitijazu, Sarajevo 2007.*
- [19] I. Habuš, *Brošura, Otvoreni dani Instituta Ruđer Bošković, Zagreb 2010.*
- [20] I. Marić, J. Milas-Ahić, *Epidemiologija i čimbenici rizika uratne urolitijaze, Osijek 2010.*

- [21] Šerić V. *Biomarkeri bubrežnog oštećenja u razvoju kalcij oksalatne urolitijaze (Doktorska disertacija)*. Medicinski fakultet Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; 2012
- [22] Čvorišćec D, Čepelak I. *Štrausova medicinska biokemija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
- [23] Hongshi X, Zisman AL, Coe FL, Worcester EM. Kidney stones: *Un update on current pharmacological management and future directionse*. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:435–447.
- [24] Sweta Bawari, Archana N. Sah\* And D. Tewari, Review Article, *Urolithiasis: An Update on Diagnostic Modalities and Treatment Protocols*
- [25] Denstedt J, Khoury S: 2nd International consultation on Stone Disease, 2008 online izdanje: <http://www.icud.info/publications.html>
- [26] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (preuzeto 17.05.2018.)
- [27] <https://www.kidneyatlas.org/the-5-most-common-types-of-kidney-stones/> (preuzeto 17.05.2018.)
- [28] Thomas Lemke\_ David A. Williams-*Foye's Principles of Medicinal Chemistry Lippincott Williams & Wilkins (2012)*
- [29] <http://www.emedexpert.com/side-effects/kidney-stones.shtml> (preuzeto 24.05.2018.)
- [30] <https://www.thestar.com.my/lifestyle/viewpoints/tell-me-about/2014/07/17/dont-want-no-stone/>(preuzeto 25.06.2018.)