

## PROSPECT

### CITRONAC-KD®

**1. Ce este CITRONAC-KD® și ce conține:** CITRONAC-KD® este un supliment alimentar ce conține CTN80®, un amestec original de citrați.

**2. Compoziția calitativă și cantitativă a CITRONAC-KD®:** Fiecare doză de CITRONAC-KD® conține un amestec original de citrați (pulbere de suc de lămâie, cu min 17% acid citric și citrat de sodiu) 6187 mg, echivalent cu 1691mg citrați și 306 mg sodiu; *potențiator de aromă:* lămâie lime; *îndulcitor:* extract din frunze de Stevia rebaudiana (cu 98% rebaudiozidă). CITRONAC-KD® poate fi consumat de către persoane cu diabet. Fiecare doză de CITONAC-KD® furnizează 80mEq de bicarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) rezultat din metabolizarea hepatică a citratului și conține 306 mg de sodiu elementar. CITRONAC-KD® nu conține potasiu. Valoarea calorică a CITRONAC-KD® este de 323 kcal/100 gr. de produs.

**3. Recomandare de utilizare:** Ca un supliment alimentar cu scopul de a îmbogăți dieta cu citrați.

**4. Doze și mod de administrare CITRONAC-KD®:** Fiecare plic de CITRONAC-KD® trebuie dizolvat în suficientă apă sau suc de fructe și consumat în două doze aproximativ egale, una dimineața și una seara. Prezența alimentelor nu influențează absorbția CITRONAC-KD®. Dizolvat în apă și păstrat la frigider (4°C) CITRONAC-KD® este stabil cel puțin 24 ore.

**5. Precauții la utilizarea CITRONAC-KD®:** CITRONAC-KD® nu trebuie administrat persoanelor cu alcaloză metabolică sau respiratorie. CITRONAC-KD® ar trebui administrat cu precauție persoanelor cu insuficiență cardiacă, edem, insuficiență renală și hepatică, hipertensiune arterială sau hiperaldosteronism. CITRONAC-KD® nu trebuie administrat persoanelor care prezintă infecții urinare asociate cu calculi renali de fosfat, determinate de microorganisme care produc urează (bacterii ce se înmulțesc în prezența ureei).

**6. Sarcină:** acțiunea CITRONAC-KD® nu a fost evaluată pe femeile însărcinate în studii adecvate și bine controlate.

**7. Atenționări:** CITRONAC-KD® este recomandat a fi utilizat în asociere cu o dietă corectă și echilibrată. Nu depășiți doza maximă zilnică recomandată. A nu se lăsa la îndemâna și la vederea copiilor. Femeile însărcinate sau cele care alăptează, persoanele care urmează tratamente medicamentoase sau suferă de o afecțiune medicală trebuie să consulte medicul înainte de administrarea CITRONAC-KD®. A se păstra la temperatura camerei (15-30°C) și evitați contactul produsului cu apa, surse de căldură sau expunerea sa în lumina solară directă. În cazul absorbției umidității, în interiorul ambalajului se pot forma bulgări. Nu folosiți produsul după data de expirare imprimată pe ambalajul exterior. CITRONAC-KD® nu este destinat prevenirii, tratării sau vindecării unei afecțiuni. Suplimentele alimentare nu trebuie utilizate pentru a înlocui o dietă variată și echilibrată și un stil de viață sănătos.

**8. Ambalajul:** Cutie de carton ce conține 20 plicuri cu CITRONAC-KD® și un prospect cu informații despre produs.

Greutate netă: 131,8gr.

**Deținător notificare și reprezentant exclusiv pentru România:** Solartium Group SRL, Calea Dorobanților, nr. 69, sc. 1, cam B, sector 1, Bucuresti, [www.solartium.eu](http://www.solartium.eu)

**Producător:** Nutrilinea Srl, via Gran Bretagna 1, 21013 Gallarate (VA), Italy.

**Sub licență:** Synapsis Trading ltd 2 Riga Ferraïou str. Limassol Cyprus

Produs notificat la SNPMAPS cu nr. AA 13248 / 10.12.2019  
40.06.02-REV01

# Lithoren®

**Citrat de potasiu - Citrat de magneziu - Piridoxină  
30 plicuri**

## Instrucțiuni de Utilizare

### 1. Informații generale

**1.1. Calculii de oxalat de calciu:** 75%-80% dintre calculii renali sunt formați din săruri de oxalat de calciu și fosfat de calciu. Suprasaturația urinară cu săruri de calciu insolubile este factorul determinant pentru formarea calculilor renali<sup>(1-3)</sup>. Când concentrația complexelor de calciu în urină depășește în exces solubilitatea acestora, sarea formată nu mai este dizolvată. Sarea insolubilă astfel formată poate precipita dând naștere la cristale de oxalat de calciu și fosfat de calciu. Cristalele pot forma treptat agregate și în final calculi urinari<sup>(1-3)</sup>.

**1.2. Calculii de acid uric:** 10-12% din calculii urinari sunt compuși din acid uric<sup>(1-3)</sup>. Calculii de acid uric se formează, de obicei, în urina cu pH scăzut și volum redus. Hiperuricozuria, pH-ul scăzut și volumul de urină redus sunt elemente critice pentru formarea calculilor de acid uric. Alcalinizarea urinei este obligatorie<sup>(1-3)</sup> pentru dizolvarea pietrelor de acid uric. PH-ul ar trebui să fie crescut la un nivel mai mare de 6.5 și recomandarea generală este de a menține un pH în intervalul 7,0-7,2.

**1.3. Tulburări metabolice care predispun la urolitiază:** a) Hipocitraturia: este definită prin excreția de citrat urinar <320 mg pe zi. Nivelul scăzut de citrat urinar este un factor de risc bine cunoscut pentru formarea calculilor de calciu<sup>(4-5)</sup>. Hipocitraturia este o afecțiune urinară frecventă, care apare la 20-60% dintre pacienții cu pietre de calciu<sup>(5)</sup>. Citrații urinari sunt în general considerați ca fiind inhibitori puternici ai formării calculilor de calciu<sup>(1-3)</sup>. Citrații acționează prin mai multe mecanisme: fie prin formarea complexelor solubile în apă cu ionii de calciu urinari, prevenind astfel suprasaturația urinară cu oxalat de calciu insolubil și formarea complexelor de fosfat de calciu, fie prin inhibarea agregării și dezvoltarea cristalelor de oxalat de calciu și fosfat de calciu printr-un câmp electrostatic ce nu permite aderarea anionilor de oxalat și fosfat pe suprafața cristalelor deja formate. b) Hipercalciuria: Hipercalciuria este definită prin excreția ionilor de calciu zilnic în urină > 300 mg la bărbați și > 250 mg la femei, în urma unei diete normale. Hipercalciuria este cea mai frecventă afecțiune urinară la pacienții cu calculi de calciu (30-60% dintre pacienți)<sup>(6)</sup>. c) Hiperoxaluria: Este definită prin excreția de oxalat în urină > 40 mg pe zi. Este o afecțiune urinară frecventă la pacienții cu calculi de calciu (30-35% din pacienții cu calculi de calciu)<sup>(6)</sup>. Oxalatul urinar este cel mai puternic factor predispozant pentru formarea calculilor renali. Un gram de oxalat urinar este de 10 ori mai puternic decât un gram de calciu urinar, în vederea formării calculilor renali<sup>(7)</sup>. Oxalatul urinar se găsește în exces la 20-30% dintre pacienții cu calculi de oxalat de calciu recidivanți. Hipercalciuria și hiperoxaluria sunt cei mai importanți factori de risc pentru formarea calculilor de oxalat de calciu. Piridoxina este recomandată<sup>(1-3)</sup> pentru ameliorarea hiperoxaluriei primare. Studiile clinice<sup>(8-10)</sup> au arătat că dozele de piridoxină între 10 și 100 mg pe zi pot reduce eficient excreția de oxalat în urină la pacienții cu hiperoxalurie idiopatică. d) Hipomagneziuria: Este definită prin excreția de magneziu în urină <72 mg pe zi. Hipomagneziuria apare la 20% dintre pacienții cu calculi de calciu<sup>(1-2)</sup>. Magneziul urinar este cunoscut ca fiind un inhibitor puternic al urolitiazii calcice<sup>(1-3)</sup>. Ionii de magneziu reduc suprasaturarea urinei cu oxalat de calciu, prin formarea oxalatului de magneziu solubil în apă și inhibă formarea cristalelor de fosfat de calciu<sup>(1-3)</sup>. e) Aciditatea urinară: Aciditatea urinară patologică poate induce formarea de acid uric (urină prea acidă, adică pH <6,2) sau cristale de fosfat de calciu (urină prea alcalină, adică pH > 6,8). De asemenea, este bine cunoscut faptul că formarea calculilor de oxalat de calciu apare exclusiv în prezența acidului uric sau cristalelor de fosfat de calciu, printr-un proces numit nucleație eterogenă<sup>(4, 11)</sup>. Creșterea acidității urinei este des întâlnită la pacienții cu calculi de acid uric. De asemenea, incapacitatea rinichilor de a acidifica urina este o caracteristică des întâlnită la pacienții cu acidoză tubulară renală.

### 2. Descriere produs

**2.1. Ce este LITHOREN® și ce conține:** LITHOREN® este un aliment dietetic destinat unor scopuri medicale speciale care conține citrat de potasiu, citrat de magneziu și piridoxină, ca ingrediente cu acțiune fiziologică. LITHOREN® nu conține sodiu.

**2.2. Compoziția calitativă și cantitativă:** Ingrediente cu acțiune fiziologică: Fiecare plic de LITHOREN® conține 2,7g de citrat de potasiu echivalent a 975mg sau 25mEq de potasiu, 376mg de citrat de magneziu, echivalent a 60 mg sau 5mEq de magneziu și 25 mg de piridoxină. Ingrediente inactive: acid citric, sucraloză, aromă de portocale.

Substanțe active	DZR/plic	% DZR
Potasiu (citrat tribazic de potasiu)	975 mg (2703 mg)	49%
Magneziu (citrat tribazic de magneziu)	60 mg (376 mg)	20%
Vitamina B6 (Piridoxină)	25 mg	1666%

**2.3. Indicații:** Sub supraveghere medicală, LITHOREN® poate fi utilizat în tratamentul unora dintre cele mai frecvente tulburări metabolice care predispun la calculi renali: 1) LITHOREN® poate fi utilizat în tratamentul dietetic al concentrației scăzute de citrat în urină (hipocitraturie), deoarece conține citrați. 2) LITHOREN® poate fi utilizat în tratamentul dietetic al concentrației crescute de oxalat în urină (hiperoxalurie), deoarece conține piridoxină. 3) LITHOREN® poate fi utilizat în tratamentul dietetic al concentrației crescute de calciu în urină (hipercalcemie), deoarece citrații sunt cunoscuți pentru capacitatea lor de a forma complexe de calciu în urină. 4) LITHOREN® poate fi utilizat în tratamentul dietetic al concentrației scăzute de magneziu în urină (hipomagneziuria), deoarece conține magneziu. 5) LITHOREN® ca alcalinizant urinar poate fi utilizat în normalizarea pH-ului urinei, în cazuri de aciditate urinară crescută. Aciditatea urinară este des întâlnită la pacienții cu calculi de acid uric. De asemenea, incapacitatea rinichilor de a acidifica urina este o caracteristică des întâlnită la pacienții cu acidoză tubulară renală.

**2.4. Doza zilnică recomandată:** Se recomandă administrarea a 2-3 plicuri LITHOREN® pe zi, unul sau două plicuri seara și un plic dimineața. PH-ul urinar necesită

a fi ajustat și monitorizat în mod regulat pentru a se păstra în limitele normale (6,2 - 6,8) sau chiar mai mare (7,0 - 7,2), conform recomandărilor medicale și gradului de tulburare metabolică de bază.

**2.5. Mod de administrare:** Conținutul fiecărui plic se dizolvă în 150 ml de apă. Soluția rezultată este limpede, de culoare portocalie, cu o aromă plăcută de portocale. Păstrată la frigider (2-8°C), soluția este stabilă timp de cel puțin 24 de ore. Se recomandă administrarea produsului în timpul sau la 30 de minute după fiecare masă. LITHOREN® conține sucraloză, un îndulcitor cu zero calorii, astfel încât poate fi administrat în siguranță la pacienții diabetici.

#### **2.6 Evaluarea pH-ului urinar:**

Cutia de LITHOREN® conține 14 benzi de pH, pentru evaluarea corectă a pH-ului urinar. Evaluarea corectă se efectuează pe a doua micțiune matinală. Pentru rezultate optime, o a doua evaluare a pH-ului trebuie efectuată în aceeași zi, de preferință seara, înainte de culcare și cu cel puțin 3 ore după cină sau consumul de cafea, ceai, băuturi carbogazoase, vin sau bere, deoarece alimentele și digestia afectează puternic nivelul pH-ului urinar. Aceste testări au rol de a monitoriza corespunzător și de a menține pH-ul urinar în limite normale (6,2 - 6,8). Menținerea pH-ului urinar în limite normale ar putea reduce la minimum formarea calculilor urinari.

**2.7. Contraindicații:** Nu este recomandată administrarea LITHOREN® la pacienții cu hiperpotasemie. Astfel de afecțiuni includ insuficiență cardiacă cronică sau insuficiență renală, diabet zaharat necontrolat, deshidratare acută (cauzată de diaree sau transpirație excesivă). LITHOREN® nu trebuie administrat împreună cu diuretice economisitoare de potasiu.

**2.8. Precauții:** Hiperpotasemia: Potasemia normală variază între 3,5 și 5,0 mEq/L. Hiperpotasemia ușoară este adesea asimptomatică și ușor de tratat<sup>(15)</sup>. Teste de sânge periodice ale nivelurilor de potasiu sunt recomandate la pacienții care utilizează LITHOREN®, când există riscul de a dezvolta hiperpotasemie.

**2.9. Reacții adverse:** Pe timpul tratamentului cu LITHOREN® unele persoane pot prezenta tulburări gastro-intestinale minore și/sau diaree. Aceste simptome pot fi atenuate prin administrarea produsului în timpul meselor sau prin scăderea dozei.

**2.10. Administrarea în sarcină:** Categoria C. Nu există studii în vivo sau vitro care să demonstreze că administrarea LITHOREN® determină efecte teratogene la făt sau sterilitate la femei. LITHOREN® se administrează femeilor însărcinate doar la recomandarea medicului specialist.

**2.11 Avertizări:** Produsul este un aliment dietetic pentru uz medical special și nu poate înlocui o dietă variată și echilibrată și un mod de viață sănătos. Produsul trebuie utilizat sub supraveghere medicală. A nu se depăși doza zilnică recomandată. A nu se lăsa la îndemana și la vederea copiilor sub 3 ani. A se depozita la temperatura camerei (15-30°C), într-un loc ferit de lumină, căldură și umiditate. A nu se folosi produsul după data indicată pe ambalaj.

#### **2.12 Ambalaj**

Cutie de carton cu 30 plicuri de LITHOREN® a 3,96 g fiecare.

Cutia conține, de asemenea, un prospect pentru informarea pacientului și un plic de plastic zip-lock transparent cu 14 benzi de pH împreună o diagramă de culoare pentru valori ale pH-ului între 4,50 - 9,00 și un desicant.

**Greutate netă:** 118,9g.

#### **Producător:**

Inalme srl., Catania Italy

Sub licență: Meditrina Ltd, 15238 Halandri, Athens, Greece

#### **Unic distribuitor în România:**

SC Solartium Group s.r.l.

Calea Dorobanților nr. 69 sc. 1/4 Sector 1, București, www.solartium.eu

**Produs conform Ordinul Ministerului Sănătății din România nr. 295/2006 și Ordinului MS nr. 387-251/2002.**

**Bibliografie:** (1). Tiselius H-G et al, Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology Update 2008. (2). Turk C et al, European Association of Urology Update 2013. (3). Skolarikos A et al, Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology, Eur Urol 2015, 67, 750-763. (4). Coe FL et al, J Clin Invest 2005, 111, 2598-2608. (5). Zuckerman J-M et al, Rev Urol 2009, 11, 134-144. (6). Eisner BH et al, Urol 2012, 80, 776-779. (7). Leumann E. et al, Nephrol Dial Transplant 1999, 14, 2556-2558. (8). Ortiz-Alvarado O et al, Urol 2011, 77, 1054-1058. (9). Rao TVRK et al, In J Clin Bioch 2005, 20, 166-169. (10). Rattan V et al, Urol Res 1994, 22, 161. (11). Grases F et al, Urol Res 2012, 40, 41-46. (12). Arampatzis S et al, Urol Res 2012, 40, 53-59. (13). Fenton T.R. et al, Nutr Res 2009, 29, 320-326. (14). Grases F et al, Clin Chim Acta 2002, 322, 29-36. (15). Elliott M et al, Can Med Ass J 2010, 182, 1631-1635.

#### **Instrucțiuni de utilizare a benzilor de testare pH**

- 1). Treceți banda prin jetul de urină sau introduceți banda timp de 2-3 secunde într-un recipient cu urină colectată recent.
- 2). Îndepărtați excesul de urină de pe bandă și așteptați 15 secunde pentru stabilizarea culorii.
- 3). Comparați culoarea benzii cu grupul de culori etalon de mai jos.
- 4). Dacă pH-ul urinar este între 2 valori din graficul de pe etalonul de culori, există posibilitatea să nu identificați exact culoarea conform graficului. De exemplu, dacă pH-ul urinar este 5,85 atunci culoarea benzii nu se va potrivi exact cu culorile etalon (5,75-6,0). În acest caz valoarea pH-ului dvs. va fi considerată valoarea inferioară dintre cele două (de ex. 5,75 și nu 6,0).
- 5). Notați valoarea pH-ului în tabelul de pe spatele acestui pliant.
- 6). Aruncați banda. Aceasta nu se va refolosi.

## 1. Informații despre calculii de fosfat

1.1. **Suprasaturafia.** Suprasaturafia urinară cu săruri insolubile de oxalat de calciu și fosfat de calciu este principalul factor al formării calculilor(1). Suprasaturafia fosfatului de calciu crește rapid în momentul în care pH-ul urinar depășește valoarea de 6,2(1).

### 1.2. Calculii de fosfat de calciu.

1.2.1. **Procesele chimice ale fosfatului de calciu în urină.** Procesul de formare al sărurilor de fosfat depinde de disocierea acidului fosforic ( $H_3PO_4$ ) în urină. La valori fiziologice ale pH-ului urinar, ioni fosfat dihidrogenat ( $H_2PO_4^-$ ) și fosfat monohidrogenat ( $HPO_4^{2-}$ ) se prezintă în concentrații aproape egale(2). Fosfatul de calciu este prezent în urină în principal sub formă de fosfat de calciu dihidrogenat  $Ca(H_2PO_4)_2$ , fosfat de calciu monohidrogenat ( $CaHPO_4$ , cunoscut sub numele de brushită) și fosfatul de calciu  $Ca_3(PO_4)_2$  (sub formă de hidroxipatită și săruri carbonat ale apatitelor). Conversia  $Ca(H_2PO_4)_2$  în brushite și brushitelor în apatite depinde de pH-ul urinar(2). Brushita ( $CaHPO_4$ ) este insolubilă în urină, în timp ce fosfatul de calciu dihidrogenat  $Ca(H_2PO_4)_2$  este solubil. La valori ale pH-ului urinar între 4,5-6,8,  $Ca(H_2PO_4)_2$  prezintă o bună solubilitate și nu determină formarea cristalelor. Cu cât pH-ul urinar crește și devine mai alcalin,  $Ca(H_2PO_4)_2$  cedează un proton și se transformă în brushită insolubilă, ce are tendința de a precipita(3). Valoarea pKa a  $Ca(H_2PO_4)_2$  este de 6,8, astfel încât la pH urinar de 6,8, 50% din fosfatul de calciu dihidrogenat este deja transformat în  $CaHPO_4$  (brushită). Cu cât valorile pH-ului urinar cresc peste 6,8 cu atât crește conversia  $Ca(H_2PO_4)_2$  solubil în  $CaHPO_4$  (brushită) insolubil. Astfel, cu cât pH-ul urinar scadește cu atât solubilitatea sărurilor de fosfat de calciu este mai mare. La valori ale pH-ului urinar mai mici de 6,2 solubilitatea sărurilor de fosfat de calciu este din ce în ce mai mare(2)(4). La valori normale ale pH-ului urinar, conversia brushitelor în apatite (cristalizarea fosfatului de calciu  $Ca_3(PO_4)_2$ ) nu este posibilă(2). Acest lucru se datorează faptului că eliminarea ultimului proton al ionului fosfat ( $HPO_4^{2-}$ ) este posibilă la valori ale pH-ului urinar mai mari de 9,5. Totuși, transformarea în apatite este posibilă la valori ale pH-ului mai mici de 6,9, în cazul unor factori patologici precum suprasaturafia urinară cu fosfat de calciu(2).

### 1.2.2. Descrierea calculilor de fosfat de calciu: apatite și brushite.

Deși prevalența calculilor de fosfat de calciu este în creștere, ei reprezintă în continuare o minoră parte din tipurile de calculi(5). Calculii renali formați preponderent (50% sau mai mult) din fosfat de calciu reprezintă până la 10% din toate tipurile de calculi renali și 15%-20% din calculii de calciu. Totodată, fosfatul de calciu este prezent în procent de până la 30% în compoziția calculilor de oxalat de calciu(3). Fosfatul de calciu se prezintă sub diverse forme în calculii renali. Cea mai des întâlnită formă sunt apatitele. Brushita este mai rar întâlnită, probabil datorită transformării acesteia în apatite.

### 1.2.3. Apatitele.

Infecțiile cu bacterii dependente de uree favorizează formarea apatitelor. Infecția nu este singurul factor al formării apatitelor. Acestea pot fi prezente la pacienții cu litiază idiopatică de fosfat de calciu fără infecție asociată(6). Factorii critici pentru cristalizarea apatitelor sunt valorile pH-ului urinar mai mari de 6,8 și concentrațiile înalte de calciu în urină. Acidiza renală tubulară distală (dRTA) prin valori crescute ale pH-ului urinar și hiperparatiroidismul prin hipercalcemie, hiperfosfaturie și hipocitaturie concomitentă pot determina formarea apatitelor(2). Litopriția este un tratament eficient de dezintegrare a apatitelor(2).

### 1.2.4. Brushitele.

Cristalele de brushite se formează chiar și la valori ale pH-ului între 6,2-6,8, în cazul unei suprasaturafii de fosfat de calciu. Formarea brushitelor nu este dependentă de infecția tractului urinar. Hipercalcemia este prezentă în aproape toate cazurile, identificată printr-o excreție a calciului cu valori până la sau mai mari de 4,0mg/zil(2). Foarte des, poate apărea cristalizarea combinată a oxalatului de calciu și a brushitelor. La valori ale pH-ului de peste 6,8, pot apărea calculii mici și brushite și apatite(2). Deoarece factorul determinant al cristalizării fosfatului de calciu este pH-ul urinar alcalin (>6,2), calculii puri de fosfat de calciu ar putea determina suspiciunea unei excreții renale acute defectuoase, mai exact acidoză renală tubulară distală(7). Totuși, formatorii de calculi de fosfat de calciu nu prezintă un dezechilibru al excreției acide(7). Brushitele sunt calculii renali cel mai greu de tratat. Un sfert dintre pacienții cu calculi de fosfat de calciu prezintă brushite(5). Brushitele sunt considerate faze precursore ale formării apatitelor(4-5). Dacă brushitele nu se transformă în apatite, se formează cu siguranță calculi de tip brushite. Nu este pe deplin înțeles care este motivul pentru care brushitele nu se transformă în apatite. În timp ce apatitele se pot sparge ușor, brushitele sunt extrem de dure și foarte dificil de eliminat. Brushitele au un grad mare de recidivă (30-60%). Acest grad de recidivă este mult mai mare comparativ cu alte tipuri de calculi (2). Pacienții cu calculi de tip brushită necesită investigații metabolice amănunțite și tratament al tulburărilor metabolice aferente(2).

### 1.3. Struvitele.

1.3.1. **Procesele chimice ale struvitelor în urină.** Struvitul este un mineral fosfat compus din magneziu amoniu fosfat hexahidrat ( $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ ) (2). Struvitul este cauzat de o infecție urinară cu bacterii producătoare de urează (e.g. Proteus și Providencia spp., Klebsiella pneumoniae etc.). Ureaza este o enzimă produsă de aceste bacterii, ce catalizează hidrolizarea ureei în dioxid de carbon și amoniac. Reacția este definită astfel:  $(NH_2)_2CO + H_2O \rightarrow CO_2 + 2NH_3$ . Amoniacul și dioxidul de carbon, mai departe, hidrolizează în hidroxid de amoniu și bicarbonat, ambele determinând o puternică alcalinizare a urinei(2). Efectul protector al citratului urinar, care formează complexe cu  $Ca^{2+}$  și  $Mg^{2+}$ , dispăre în condițiile unei infecții, datorită metabolizării citratului de către concentrațiile bacteriene ridicate(2).

1.3.2. **Descriere struvite.** Struvitele reprezintă între 2-15% dintre calculii identificați(8). Calculii ce conțin struvite se pot forma singuri sau se pot dezvoltă peste calculi deja existenți, ce sunt infecții cu bacterii dependente de uree(8). Există mai mulți factori predispozanți pentru pacienții formatori de struvite(8).

1.3.3. **Litiază cu struvite (sau calculi infecțioși).** Struvitele se dezvoltă rapid, deoarece condițiile permanente favorizează dezvoltarea(2). Cristalizarea nu este localizată în papilele renale sau caliceale, ci apare simultan în tot sistemul colector(2). Inflamația determină secreția abundentă a mucusului, ce reprezintă o matrice pentru agregarea cristalelor. În aceste condiții, struvitele în câteva săptămâni pot forma "calculi coraliformi". Calculii coraliformi conțin cel mai des fosfat de magneziu-amoniu împreună cu apatite. Sunt calculi extinși ce ocupă o suprafață mare a sistemului colector. De obicei, acoperă pelvisul renal pe suprafața tuturor calicelor(2). Struvitele și calculii coraliformi sunt comun denumiți calculi infecțioși deoarece se asociază cu infecții ale tractului urinar. Culturi ale fragmentelor de calculi infecțioși, obținute atât de pe suprafață cât și din interiorul acestora, au demonstrat existența infecției bacteriene comparativ cu calculii de proveniență diferită în cazul cărora nucleul rămâne steril(9). Atât în cazul struvitelor cât și în cazul calculilor coraliformi bacteriile prezintă astfel încât contribuie la apariția infecțiilor recurente. Nitratele în timp, struvitele sau calculii coraliformi duc la pierderea funcționalității rinichului și/sau sepsis bacterian(9).

1.4. **Profilaxia recurenței calculilor de fosfat de calciu, a struvitelor și a calculilor infecțioși.** Profilaxia recurenței este extrem de importantă în cazul formatorilor de calculi de fosfat. În cazurile de infecție bacteriană cu bacterii producătoare de urează, tratamentul antibiotic este esențial(2). Deoarece solubilitatea fosfatului crește la valori ale pH-ului mai mici de 6,2, acidifierea urinei determină solubilizarea fragmentelor reziduale și previne recidivele(2). Acidifierea urinei controlată susține tratamentul infecției și menținerea valorilor pH-ului urinar mai mici de 6,2 și diluția urinară de 2,5L/24h previne cristalizarea struvitelor și a apatitelor(2). Acidifierea urinară este contraindicată în toate formele de acidoză, în special cea distală RTA(2). Mai mult, acidifierea urinară prezintă risc pentru cristalizarea acidului uric în caz de hiperuricemie(2).

## 2. Struviren®

### L-metionină tablete 500mg

- 2.1. Ce este Struviren® și ce conține. Struviren® este un aliment dietetic destinat unor scopuri medicale speciale care conține L-metionină.  
2.2. Compoziție calitativă și cantitativă. Fiecare tabletă de Struviren® conține 500mg de L-metionină ca ingredient cu acțiune fiziologică.

Ingrediente inactive: celuloză microcristalină, fosfat de calciu, maltodextrină, talc, sodiu carbonat, celuloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, hidroxipropil metilceluloză, acizi grași, dioxid de titan, polivinilpirrolidonă, etil celuloză, celuloză microcristalină, talc, oxid de fier, hidroxipropil celuloză, ceară carnaubă.

**2.3. Mecanism de acțiune fiziologică.** L-metionina administrată oral induce acidifierea metabolică a urinei. L-metionina este un aminoacid esențial (un aminoacid ce nu poate fi sintetizat de corpul uman și astfel este necesară suplimentarea prin dietă). L-metionina este majoritar absorbită în intestinul subțire cu ajutorul proteinei de legătură(2). Este metabolizată în ficat prin cisteină în ioni sulfat și protoni. Pe durata tratamentului cu metionină se pot înregistra creșteri în sânge ale valorilor hormonice datorate aportul de vitamina B [B6, B9 (acid folic) și B12] este inadecvat(10). Hiperhomocisteinemia cronică (homocisteina plasmatică  $>1,35\text{mg/L}$ ) este un factor de risc crescut în cazul bolilor cardiovasculare și al trombozelor. La subiecții sănătoși, Bg-100% din L-metionina administrată oral a fost excretată în urină sub formă de ioni sulfat(2). După o singură doză de 1,500 mg L-metionină s-a observat o reducere semnificativă a pH-ului urinar la valori de 6,0-6,2 într-o perioadă de 8 ore. Acidifierea a fost menținută timp de 24h în grupul tratat cu metionină comparativ cu grupul control(2). Compoziția urinei colectată în 24h arătat o reducere semnificativă a suprasaturajului relative pentru struvite și brushite(2). Nu s-au evidențiat modificări ale nivelurilor serice de parathormon, glucagon, insulină sau ale hormonului de creștere pe durata tratamentului cu doze ridicate de L-metionină (6g/zi). În plus, nu au fost observate modificări ale nivelurilor urinare de adenozin monofosfat ciclic (cAMP) sau rației de filtrare glomerulară (2), 19 pacienți formatori activi de struvite au fost observați pe durata tratamentului cu L-metionină timp de 10 ani. S-au observat recidive în numai 10% dintre cazuri(11). În evaluarea eficacității terapiei cu L-metionină, scăderea pH-ului urinar către valori acide a fost considerat cel mai relevant factor al metafiziologiei(2). Pentru calculi infecțioși este recomandat tratament antibiotic de lungă durată în combinație cu acidifierea urinară prin L-metionină (pH urinar 5,8-6,2)(2). Într-un studiu efectuat pe 33 pacienți de sex feminin diagnosticate cu infecții recurente cronice ale tractului urinar s-a înregistrat o scădere semnificativă a ratei de citoaderență bacteriană în urma tratamentului cu L-metionină(2). Studiul a evidențiat eficacitatea L-metioninei în prevenția reinfecțiilor în caz de infecții urinare cronice(2).

**2.4. Indicații.** Acidifierea metabolică a urinei în scop profilactic împotriva calculilor recurenți de fosfat de calciu, struvite, calculi infecțioși sau în cazul în care acidifierea urinară este recomandată de către medicul curant. **Doze, Zi și mod de administrare.** Doza zilnică recomandată **Struviren®** este de 1 tabletă 500mg de 2 ori pe zi. În anumite cazuri, doza zilnică **Struviren®** poate varia între 500mg și 3000mg. Doza optimă **Struviren®** este doza ce reușește să ajusteze și să mențină pH-ul urinar la valorile între 5,8 și 6,2. Doza zilnică trebuie administrată în 2 prize egale (dimineață și seara). Pentru a atinge rapid acidifierea urinară se recomandă înțierea tratamentului cu 2 tablete/zi.

**2.6. Optimizarea dozei prin utilizarea benzilor de pH.** Cutia **Struviren®** conține noile benzi de pH compuse din 2 indicatori diferiți pentru evaluarea pH-ului în intervalul 4,50-9,00. Unul dintre indicatori este mai sensibil pentru intervalul de pH inferior (pH 4,50-6,50) și cel de-al doilea pentru intervalul de pH superior (pH 6,75-9,00). Evaluarea corectă a pH-ului urinar trebuie efectuată pe cea de-a doua mișcare de dimineață. Pentru rezultate optime, o a doua evaluare a pH-ului urinar trebuie efectuată de preferabil seara, înainte de culcare, pe stomac gol, deoarece alimentele și digestia pot afecta valorile urinare înregistrate. Această a doua evaluare are rolul de a evalua pH-ul pe 24h și de a menține controlul acestuia în intervalul 5,8-6,2. În general, efectul L-metioninei asupra pH-ului urinar se manifestă după 5-6 zile de tratament. Efectul L-metioninei asupra pH-ului urinar se evidențiază chiar de la prima doză de **Struviren®**. Pacientul astfel poate ajusta/personaliza doza în funcție de valorile pH-ului urinar.

**2.7. Contraindicații.** **Struviren®** este contraindicat la pacienții cu: disfuncție renală sau hepatică, acidoză tubulară renală distală, hiperhomocisteinemie, hiperuricemie, hiperuricosurie, litiază urică, litiază de cistină.

**2.8. Precauții.** În caz de hipotiroidism, valorile plasmatice ale hormonului de creștere, înainte de tratamentul cu metionină este necesară evaluarea funcției tiroideene. Co-administrarea metioninei cu antibiotice de tip: ampicilină, sulfonamide sau nitrofurantoină poate conduce la timp de înjumătățire farmacodinamic prelungit și poate potența efectul acestora, deoarece acești acizi bazei tind să fie reabsorbiți prin acidifierea urinară. Nu există studii efectuate pentru administrarea metioninei la copii. L-metionina nu trebuie administrată la copiii sub 12 ani.

**2.9. Reacții adverse.** Sânge: La pacienții cu risc de acidoză metabolică pot apărea modificări ale pH-ului sângelui spre unul acid. Sistemul nervos: Administrarea de metionină poate determina somolență și iritabilitate. Tractul gastrointestinal: Administrarea de metionină poate determina stări de greață și vomă.

**2.10. Sarcină.** Categorie C. **Struviren®** nu a fost testat pe femeile însărcinate. **Struviren®** poate fi administrat femeilor însărcinate în cazul în care beneficiile depășesc riscurile asociate. **Struviren®** se administrează femeilor însărcinate doar la recomandarea medicului specialist.

**2.11. Precauții.** **Struviren®** este un aliment dietetic pentru uz medical special și nu poate înlocui o dietă variată și echilibrată și un mod de viață sănătos. Produsul trebuie utilizat sub supraveghere medicală pentru corectarea tulburărilor metabolice asociate cu apariția calculilor renali. A nu se depăși doza zilnică recomandată. A nu se lăsa la îndemână și la vederea copiilor sub 3 ani. A se depozita la temperatura camerei (15-30°C), într-un loc ferit de lumină, căldură și umiditate. A nu se folosi produsul după data indicată pe ambalaj. Desiccantul inclus în plicul de plastic protejează împotriva umezelii. Nu îndepărtați desiccantul din plic.

**2.12. Ambalaj.** Cutie cu 60 tablete (3 blistere x 20 tablete). Cutia conține, de asemenea, un prospect pentru informarea pacientului și un plic de plastic zip-lock transparent cu 14 benzi de pH, împreună cu o diagramă de culoare pentru valori ale pH-ului între 4,50-9,00 și un desiccant. Produs conform Ordinului Ministerului Sănătății din România nr. 295/2006 și Ordinului MS nr. 387-251/2002.

Producător. Truffini & Regge Farmaceutici SRL, Milano, Italia.

Importator. SC Nutraceutics SRL, Calea Dorobanți 69/4, Sector 1, București, Tel. +40.21.2117183

### 3. Referințe

- 1). Worcester E.M. et al, N Eng J Med 2010, 363, 954-963. 2). Hesse A. et al, W J Urol 1999, 17, 308-315. 3). Goldfarb D.S, Clin J Am Soc Nephrol 2012, 7, 1172-1178. 4). Pak C.Y.C. et al, Proc Natl Acad Sci USA 1971, 68, 1456-1460. 5). Krambeck A.E. et al, Urol Res 2010, 38, 283-299. 6). Carpentier X. et al, Urology 2009, 73, 968-975. 7). Xu H. et al, Exp Opin Pharmacoth 2013, 14, 435-447. 8). Turk C. et al, Guidelines on urolithiasis EAU 2013. 9). Preminger G.M. et al, AUA Guideline on the management of Staghorn Calculi Am Urol Assoc 2005, 101. Maron B.A. et al, Ann Rev Med 2009, 60, 39-54. 11). Jarrar K. et al, Ann Urol 1996, 30, 112-111. 12). Grases F et al, Urol Res 2012, 40, 41-46. 13). Arampatzis S et al, Urol Res 2012, 40, 53-59. 14). Fenton T.R. et al, Nutr Res 2009, 29, 320-326. 15). Grases F et al, Clin Chim Acta 2002, 322, 29-36.

### Instrucțiuni de utilizare a benzilor de testare pH

- 1). Treceți banda prin jetul de urină sau introduceți banda timp de 2-3 secunde într-un recipient cu urina colectată recent.
- 2). Îndepărtați excesul de urină de pe bandă și așteptați 15 secunde pentru stabilizarea culorii.
- 3). Comparați valoarea benzii cu grupul de culori etalon de mai jos.
- 4). Dacă pH-ul urinar este între 2 valori din grupul de etalon de culori, există posibilitatea să nu identificați exact culoarea conform graficului. De exemplu, dacă pH-ul urinar este 5,85 atunci culoarea benzii nu se va potrivi exact cu culorile etalon (5,75-6,00). În acest caz, valoarea pH-ului dvs. va fi considerată valoarea inferioară dintre cele două (de ex. 5,75 și nu 6,00).
- 5). Notați valoarea pH-ului în tabelul de pe spatele acestui pliant.
- 6). Aruncați banda. Aceasta nu se va refolosi.