

## 1. Γενικά για τους λίθους φωσφορικού ασβεστίου

1.1. Υπερκορεσμός. Ο υπερκορεσμός των ούρων με δυσδιάλυτα άλατα ασβεστίου αποτελεί την κύρια αιτία δημιουργίας λίθων του ουροποιητικού<sup>[1]</sup>. Ο υπερκορεσμός των ούρων με φωσφορικό ασβέστιο αυξάνει ταχέως σε τιμές pH ούρων πάνω από 6,2<sup>[1]</sup>.

### 1.2. Λίθοι φωσφορικού ασβεστίου.

1.2.1. Χημεία του φωσφορικού ασβεστίου των ούρων. Ο σχηματισμός των διάφορων φωσφορικών αλάτων εξαρτάται από το βαθμό διάστασης του φωσφορικού οξέος των ούρων. Εντός των φυσιολογικών ορίων pH, δισόξινα ( $H_2PO_4^-$ ) και μονόξινα ( $HPO_4^{2-}$ ) φωσφορικά ιόντα συνυπάρχουν στα ούρα σε παρόμοιες συγκεντρώσεις<sup>[2]</sup>. Το φωσφορικό ασβέστιο στα ούρα ευρίσκεται κυρίως ως δισόξινο φωσφορικό ασβέστιο  $Ca(H_2PO_4)_2$ , μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο ( $CaHPO_4$ , γνωστό ως βρουσίτης, brushite) και ως οξέτερο φωσφορικό ασβέστιο  $Ca_3(PO_4)_2$  (μέ τη μορφή υδροξυαπατίτη και ανθρακικού απατίτη). Μετατροπή του  $Ca(H_2PO_4)_2$  σε βρουσίτη και του βρουσίτη σε απατίτη εξαρτάται από το pH των ούρων<sup>[2]</sup>. Ο βρουσίτης ( $CaHPO_4$ ) είναι πολύ δυσδιάλυτος στα ούρα, ενώ το δισόξινο φωσφορικό ασβέστιο  $Ca(H_2PO_4)_2$  είναι πολύ ευδιάλυτο. Σε pH 4,5-6,8, το  $Ca(H_2PO_4)_2$  έχει καλή διαλυτότητα και δεν εμφανίζει τάση κρυστάλλωσης. Όσο όμως το pH των ούρων αυξάνει, ένα πρωτόνιο μπορεί να αποσπαστεί από το  $Ca(H_2PO_4)_2$  το οποίο έτσι μετατρέπεται σε βρουσίτη ( $CaHPO_4$ ). Ο βρουσίτης είναι πολύ δυσδιάλυτος στα ούρα και τείνει να καθιζάνει<sup>[3]</sup>. Το pKa του  $Ca(H_2PO_4)_2$  είναι 6,8, έτσι σε pH 6,8 έχει ήδη μετατραπεί κατά 50% σε  $CaHPO_4$  (βρουσίτη). Αν το pH των ούρων αυξηθεί πάνω από 6,8 επιπλέον (του 50%) ποσοστό του ευδιάλυτου  $Ca(H_2PO_4)_2$  μετατρέπεται σε δυσδιάλυτο  $CaHPO_4$  (βρουσίτη). Αντίθετα, όσο το pH των ούρων μειώνεται η διαλυτότητα των αλάτων φωσφορικού ασβεστίου αυξάνεται. Σε τιμές pH <6,2 η διαλυτότητα οποιουδήποτε άλατος φωσφορικού ασβεστίου είναι μέγιστη<sup>[2][4]</sup>. Επί φυσιολογικού pH ούρων δεν είναι δυνατή η μετατροπή του βρουσίτη σε απατίτη, δηλαδή η δημιουργία κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου  $[Ca_3(PO_4)_2]$ <sup>[2]</sup>. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι για να αποσπαστεί το τελευταίο πρωτόνιο της φωσφορικής ρίζας ( $HPO_4^{2-}$ ) απαιτείται εξαιρετικά αλκαλικό pH (>9,5). Παρατάουτα, η μετατροπή του βρουσίτη σε απατίτη μπορεί να γίνει σε pH ακόμη και 6,9 σε παθολογικές καταστάσεις που ευνοούν τον κορεσμό των ούρων με φωσφορικό ασβέστιο<sup>[2]</sup>.

1.2.2. **Επιδημιολογικά στοιχεία για τους λίθους βρουσίτη και απατίτη.** Αν και η συχνότητά τους αυξάνεται, λίθοι αποτελούμενοι κυρίως από φωσφορικό ασβέστιο εξακολουθούν να είναι λιγότερο συνοί από τους λίθους οξαλικού ασβεστίου<sup>[5]</sup>. Συγκεκριμένα, λίθοι αποτελούμενοι από φωσφορικό ασβέστιο σε ποσοστό πάνω από 50% αποτελούν περί το 10% του συνόλου των λίθων και 15-20% των λίθων ασβεστίου. Όμως, φωσφορικό ασβέστιο ανευρίσκεται σε περίπου 30% των λίθων οξαλικού ασβεστίου<sup>[3]</sup>. Η συνθέστερη μορφή φωσφορικού ασβεστίου στους λίθους του ουροποιητικού είναι ο απατίτης. Ο βρουσίτης είναι λιγότερο συχνός, πιθανά επειδή μετατρέπεται σε απατίτη.

1.2.3. **Λίθοι απατίτη.** Ουρολοιμώξεις από βακτήρια που διασπούν την ουρία ευνοούν το σχηματισμό λίθων ανθρακικού απατίτη. Βέβαια, για το σχηματισμό λίθων ανθρακικού απατίτη δεν είναι απαραίτητο να έχει προηγηθεί ουρολοιμώξη<sup>[6]</sup>. Τιμές pH πάνω από 6,8 και υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου στα ούρα είναι κρίσιμοι παράγοντες της κρυστάλλωσης του απατίτη. Η σωληναρική οξέωση τύπου I, μέσω αύξησης του pH, και ο υπερπαραθυρεοειδισμός, μέσω της υπερασβεστιουρίας, υπερφωσφατουρίας και υποκιτρουρίας, μπορεί να προάγουν τη δημιουργία λίθων απατίτη<sup>[2]</sup>. Οι λίθοι απατίτη αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με λιθοτριψία<sup>[2]</sup>.

1.2.4. **Λίθοι βρουσίτη.** Κρυστάλλοι βρουσίτη σχηματίζονται σε pH 6,2-6,8 όταν συνυπάρχει υπερκορεσμός των ούρων με φωσφορικό ασβέστιο. Οι ουρολοιμώξεις δεν σχετίζονται με τη δημιουργία λίθων βρουσίτη. Υπερασβεστιουρία διαγιγνώσκεται σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις με τις τιμές ασβεστίου που αποβάλλεται στα ούρα να φτάνουν ή και να ξεπερνούν τα 400mg την ημέρα<sup>[2]</sup>. Συχνά μαζί με το βρουσίτη κρυσταλλώνει και οξαλικό ασβέστιο δίνοντας μικτούς λίθους. Σε pH πάνω από 6,8 σχηματίζονται μίγματα κρυστάλλων βρουσίτη και απατίτη<sup>[2]</sup>. Εφόσον ο πλέον κρίσιμος παράγοντας της κρυστάλλωσης του φωσφορικού ασβεστίου είναι η αύξηση του pH των ούρων (>6,2), ασθενείς με λίθους φωσφορικού ασβεστίου θα πρέπει πάντα να ελέγχονται για διαταραχή της οξίνισης των ούρων και πιο συγκεκριμένα για σωληναρική οξέωση τύπου I<sup>[7]</sup>. Παρατάουτα, οι περισσότεροι ασθενείς με λίθους φωσφορικού ασβεστίου δεν εμφανίζουν διαταραχή της οξίνισης των ούρων<sup>[7]</sup>. Οι λίθοι βρουσίτη είναι οι πλέον δύσκολοι στην αντιμετώπιση, καθώς εμφανίζουν τη μεγαλύτερη πυκνότητα και τη μεγαλύτερη σκληρότητα μεταξύ των λίθων φωσφορικού ασβεστίου. 25% των ασθενών με λίθους φωσφορικού ασβεστίου εμφανίζουν λίθους βρουσίτη<sup>[5]</sup>. Ο βρουσίτης θεωρείται πρόδρομος του απατίτη<sup>[4][5]</sup>. Αν ο βρουσίτης δεν μετατραπεί σε απατίτη, θα σχηματιστούν λίθοι βρουσίτη. Τι προκαλεί το σχηματισμό λίθων βρουσίτη αντί απατίτη δεν είναι πλήρως γνωστό. Ενώ οι λίθοι απατίτη αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με λιθοτριψία, οι λίθοι βρουσίτη είναι ιδιαίτερα ανθεκτικοί<sup>[5]</sup>. Οι λίθοι βρουσίτη εμφανίζουν υψηλή και ταχεία τάση υποτροπής (30-60%). Η τάση αυτή είναι σημαντικά υψηλότερη από ότι σε άλλα είδη λίθων<sup>[2]</sup>.

### 1.3. Λίθοι στρουβίτη

1.3.1. Χημεία του στρουβίτη στα ούρα. Στρουβίτης είναι η κοινή ονομασία του εναμμόνιου φωσφορικού μαγνησίου ( $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ )<sup>[2]</sup>. Το άλας αυτό σχηματίζεται σε συνθήκες ουρολοιμώξης από βακτήρια που διασπούν την ουρία (π.χ. *Proteus* και *Providencia spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, κλπ), προκαλώντας ισχυρή αλκαλοποίηση των ούρων μέσω του παραγόμενου υδροξειδίου του αμμωνίου. Τα βακτήρια αυτά παράγουν ουρεάση, ένα ένζυμο το οποίο καταλύει την υδρόλυση της ουρίας των ούρων προς διοξειδίο του άνθρακα και αμμωνία. Η αντίδραση έχει ως εξής:  $(NH_4)_2CO + H_2O \rightarrow CO_2 + 2NH_3$ . Η αμμωνία και το διοξειδίο του άνθρακα υδρολύονται περαιτέρω προς υδροξείδιο του αμμωνίου και διττανθρακικά ιόντα, προκαλώντας ισχυρή αλκαλοποίηση των ούρων<sup>[1]</sup>. Τα κητρικά των ούρων, τα οποία προστατεύουν δημιουργώντας υδατοδιαλυτά άλατα του  $Ca^{2+}$  και του  $Mg^{2+}$ , σε συνθήκες λοίμωξης καταστρέφονται καθώς ως πηγή ενέργειας προσλαμβάνονται από τα βακτήρια και μεταβολίζονται<sup>[2]</sup>.

1.3.2. **Επιδημιολογικά στοιχεία για τους λίθους στρουβίτη.** Οι λίθοι στρουβίτη αποτελούν το 2-15% των λίθων που απομονώνονται<sup>[8]</sup>. Οι λίθοι στρουβίτη μπορεί να προκύψουν εξ αρχής ή να αναπτυχθούν επί ήδη υπάρχοντων λίθων οι οποίοι μολύνθηκαν από βακτήρια που διασπούν την ουρία<sup>[8]</sup>.

1.3.3. **Λιθίαση από στρουβίτη ή φλεγμονώδης λιθίαση.** Οι λίθοι από στρουβίτη μεγαλώνουν πολύ γρήγορα, καθώς οι συνθήκες στα ούρα ευνοούν τη συνεχή τους αύξηση<sup>[2]</sup>. Η κρυστάλλωση δεν έχει ένα συγκεκριμένο ανατομικό σημείο εκκίνησης (π.χ. τις νεφρικές θηλές), αλλά συμβαίνει ταυτόχρονα σε ολόκληρη την αποχετευτική μοίρα του ουροποιητικού<sup>[2]</sup>. Η ταυτόχρονη παρουσία φλεγμονής οδηγεί σε υπερέκκριση βλέννης η οποία λειτουργεί ως οδηγός (matrix) πάνω στον οποίο προσκολλώνται οι κρυστάλλοι στρουβίτη. Σε κατάλληλες συνθήκες οι λίθοι στρουβίτη μέσα σε μερικές εβδομάδες μπορεί να σχηματίσουν τους λεγόμενους «κοραλλιοειδείς λίθους». Οι κοραλλιοειδείς λίθοι εκτός από στρουβίτη, συχνά περιέχουν και απατίτη. Όπως υποδηλώνει το όνομά τους, είναι διακλαδισμένοι λίθοι που καταλαμβάνουν μεγάλο μέρος της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού. Τυπικά καταλαμβάνουν τη νεφρική πύελο και διακλαδίζονται σε πολλούς ή σε όλους τους νεφρικούς κάλυκες<sup>[2]</sup>. Οι λίθοι στρουβίτη και οι κοραλλιοειδείς λίθοι από κοινού ονομάζονται «φλεγμονώδεις ή λοιμώδεις λίθοι» εξαιτίας της στενής τους σχέσης με τις λοιμώξεις του ουροποιητικού. Σε αντίθεση με άλλα είδη λίθων του ουροποιητικού, μικροβιακές καλλιέργειες είτε από την επιφάνεια είτε από το εσωτερικό τους έχουν δείξει ότι τα βακτήρια που διασπούν την ουρία αποικούν τους «φλεγμονώδεις λίθους»<sup>[9]</sup>. Τα έγκλειστα βακτήρια αυτών των λίθων προκαλούν συχνή υποτροπή της λοίμωξης<sup>[7]</sup>. Με την πάροδο του χρόνου και εφόσον οι «φλεγμονώδεις λίθοι» δεν αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά οδηγούν σε νεφρική ανεπάρκεια και/ή απειλητική για τη ζωή σήψη<sup>[9]</sup>.

1.4. Προφύλαξη από υποτροπές των λίθων φωσφορικού ασβεστίου, των λίθων από στρουβίτη και των φλεγμονωδών λίθων. Για την αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών των λίθων η προφύλαξη από υποτροπές είναι μέγιστης σημασίας, εξαιτίας της υψηλής τους τάσης να υποτροπιάζουν. Σε περίπτωσης ουρολοιμώξης από βακτήρια που διασπούν την ουρία είναι απαραίτητη η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής<sup>[2]</sup>. Καθώς η διαλυτότητα οποιουδήποτε άλατος του φωσφορικού ασβεστίου είναι μέγιστη σε τιμές pH <6,2, η οξίνιση των ούρων οδηγεί σε διαλυτοποίηση και αποβολή μικρών λίθων ή των υπολειπόμενων συγκριμάτων μετά από λιθοτριψία και πρόληψη δημιουργίας νέων<sup>[2]</sup>.

## 2. Struviren®

### L-μεθειονίνη επικαλυμμένα δισκία 500mg

**2.1. Τι είναι το Struviren® και τι περιέχει. Το Struviren®** είναι τρόφιμο ειδικών ιατρικών σκοπών που περιέχει L-μεθειονίνη. Η θερμιδική αξία του Struviren® είναι κάτω από 50Kj (12Kcal) ανά 100gr.

**2.2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση.** Κάθε δισκίο Struviren® περιέχει 500mg L-μεθειονίνης, ως συστατικό με φυσιολογική δράση. Έκδοχα: microcrystalline cellulose, calcium phosphate, maltodextrine, talc, sodium carboxy methyl cellulose, silicon dioxide, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, fatty acid, titanium dioxide, polyvinylpyrrolidone, ethyl cellulose, microcrystalline cellulose, talc, iron oxide, hydroxypropyl cellulose, carnauba wax. **2.3. Μηχανισμός φυσιολογικής δράσης.** Η L-μεθειονίνη κορηγούμενη από το στόμα προκαλεί μεταβολική οξίνιση των ούρων. Η L-μεθειονίνη είναι ένα από τα απαραίτητα αμινοξέα, δηλαδή ένα από τα αμινοξέα που δεν μπορεί να συνθέσει ο οργανισμός και πρέπει να λαμβάνεται από τις τροφές. Απορροφάται σχεδόν ποσοτικά από το λεπτό έντερο μέσω μιας πρωτεΐνης-φορέα<sup>[2]</sup>. Μεταβολίζεται στο ήπαρ, μέσω κυστεΐνης, προς θειικά ιόντα και πρωτόνια. Κατά τη θεραπεία με μεθειονίνη είναι απαραίτητη η λήψη φυλλικού οξέος ώστε να αποτρέπεται η αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο πλάσμα<sup>[10]</sup>. Η χρόνια υπερομοκυστεΐναιμία (ομοκυστεΐνη πλάσματος >1,35mg/Lt) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο<sup>[10]</sup>. Η L-μεθειονίνη αποβάλλεται σχεδόν ποσοτικά στα ούρα (89-100%) με τη μορφή θειικών ιόντων και πρωτονίων<sup>[2]</sup>. Σε μία μελέτη υγιών εθελοντών, μετά από άπαξ δόση 1500mg L-μεθειονίνης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του pH των ούρων σε τιμές 6,0-6,2 η οποία παρέμεινε σημαντική για 8 τουλάχιστον ώρες. Η οξύτητα των ούρων διατηρήθηκε για 24ώρες αν και σε τιμές υψηλότερες του 6,2<sup>[2]</sup>. Ο υπερκορεσμός σε στρουβίτη και βρουσίτη των ούρων 24ώρου μειώθηκε στατιστικά σημαντικά<sup>[2]</sup>. Δεν επηρεάστηκαν τα επίπεδα πλάσματος της παραθυρεοειδούς ορμόνης, γλυκογόνου, ινσουλίνης ή της αυξητικής ορμόνης μετά από λήψη υψηλών δόσεων L-μεθειονίνης (6g/ημέρα)<sup>[2]</sup>. Επιπλέον δεν επηρεάστηκε ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης<sup>[2]</sup>. Σε άλλη μελέτη<sup>[11]</sup>, ασθενείς με φλεγμονώδεις λίθους υπό αγωγή με L-μεθειονίνη παρακολούθησαν για 10 έτη. Υποτροπή της λιθιασικής νόσου παρατηρήθηκε μόνο στο 10% αυτών των ασθενών<sup>[11]</sup>. Οι μελέτες αποτελεσματικότητας της L-μεθειονίνης έδειξαν ότι η επαρκής οξίνιση των ούρων ήταν ο πλέον σημαντικός παράγοντας πρόληψης υποτροπών<sup>[2]</sup>. Σε φλεγμονώδεις λίθους συνιστάται η μακρόχρονη κορήγηση αντιβιοτικών σε συνδυασμό με L-μεθειονίνη για οξίνιση των ούρων (pH 5,8-6,2)<sup>[2]</sup>.

**2.4. Ενδεδειγμένη χρήση.** Προφύλαξη από υποτροπές λίθων φωσφορικού αβεστίου, στρουβίτες, φλεγμονώδεις λίθους.

**2.5. Δοσολογία και τρόπος λήψης.** Η συνήθης δόση του Struviren® είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα. Παρατάτα, η δόση μπορεί να κυμαίνεται από 500mg έως 3.000mg την ημέρα. Η πλέον κατάλληλη για τον ασθενή δόση είναι εκείνη που επιτυγχάνει να ρυθμίσει το pH των ούρων μεταξύ 5,8 και 6,2. Η συνολική ημερήσια δόση θα πρέπει να μοιράζεται σε δύο ίσες δόσεις (πρωί και βράδυ). Για ταχεία οξίνιση των ούρων είναι χρήσιμο η θεραπεία να εκκινεί με δύο δισκία δύο φορές την ημέρα.

**2.6. Προσδιορισμός του pH των ούρων με ειδικές pH-μετρικές λωρίδες.** Η συσκευασία του Struviren® περιέχει pH-μετρικές λωρίδες ακριβείας οι οποίες αποτελούνται από δύο διαφορετικούς δείκτες προσδιορισμού του pH. Το εύρος μέτρησης pH αυτών των λωρίδων είναι 4,50 με 9,00. Ο ένας δείκτης είναι πιο ευαίσθητος σε τιμές pH μεταξύ 4,50 και 6,50, ενώ ο άλλος σε τιμές pH μεταξύ 6,75 και 9,0. Η πλέον αντιπροσωπευτική εικόνα της οξύτητας των ούρων δίνεται από τα ούρα της δεύτερης πρωινής κένωσης της κύστης<sup>[12][13][14][15]</sup>. Για καλύτερα αποτελέσματα το pH είναι σκόπιμο να ελέγχεται ακόμη μία φορά την ημέρα, κατά προτίμηση το βράδυ πριν την κατάκλιση και με κενό στομάχι, καθώς η παρουσία τροφής και η πέψη επηρεάζουν έντονα το pH των ούρων. Ο επαναληπτικός έλεγχος διασφαλίζει ότι το pH παραμένει όλο το 24ωρο μεταξύ 5,8 και 6,2. Η επίδραση του Struviren® στο pH των ούρων είναι άμεση ακόμη και μετά την πρώτη δόση. Επομένως, ο ασθενής μπορεί εύκολα και γρήγορα να ρυθμίσει το pH των ούρων του και να προσδιορίσει τη βέλτιστη για το σκοπό αυτό δοσολογία του Struviren®.

**2.7. Αντενδείξεις.** Το Struviren® αντενδείκνυται σε ασθενείς με: -νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια -μεταβολική οξέωση -σωληναριακή οξέωση τύπου I -υπερομοκυστεΐναιμία -υπερουριχαιμία -υπερουρικοζουρία -λίθους ουρικού οξέος -λίθους κυστίνης. **2.8. Προφυλάξεις.** Σε περίπτωση υποθυρεοειδισμού τα επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος ίσως είναι αυξημένα. Πριν τη θεραπεία με L-μεθειονίνη θα πρέπει να ελέγχεται η λειτουργικότητα του θυρεοειδούς. Συγχορήγηση L-μεθειονίνης με αμοξυκιλίνη (Amoxil®, Augmentin®), σουλφοναμίδες (Septrin®, Bactrimel®) ή νιτροφουραντοΐνη μπορεί να παρατείνει και να ισχυροποιήσει τη δράση τους καθώς τα αντιβιοτικά αυτά είναι ασθενή οξέα και τείνουν να επαναρροφώνται με την οξίνιση των ούρων. Επειδή δεν υπάρχουν επαρκείς κλινικές μελέτες δεν θα πρέπει να κορηγείται L-μεθειονίνη σε παιδιά κάτω των 12 ετών. **2.9. Ανεπιθύμητες ενέργειες.** Αίμα: Σε ασθενείς με προδιάθεση σε μεταβολική οξέωση μπορεί να επηρεαστεί η τιμή του pH αίματος. Νευρικό σύστημα: Υπνηλία και ευερεθιστότητα. Πεπτικό σύστημα: Ναυτία και έμετος. **2.10. Κύηση.** Κατηγορία C. Η χρήση της L-μεθειονίνης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε εγκύους. **2.11. Προειδοποιήσεις.** Μην υπερβαίνετε τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Φυλάξτε μακριά από παιδιά. Διατηρείται σε θερμοκρασία 15-30°C. Το ξηραντικό που περιέχεται στον διαφανή πλαστικό φακελίσκο έχει σκοπό την προστασία των pH-μετρικών λωρίδων από την υγρασία. Εάν οι pH-μετρικές λωρίδες έλθουν σε επαφή με υγρασία χάνουν την ακρίβεια στην μέτρηση του pH. Μην αφαιρείτε το ξηραντικό από τον πλαστικό φακελίσκο. Μην χρησιμοποιείτε το σκεύασμα μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία. Τα συμπληρώματα διατροφής δεν αποτελούν υποκατάστατα της διαίτας. **2.12. Προσοχή:** Το Struviren® θα πρέπει να χρησιμοποιείται κάτω από ιατρική επίβλεψη για τη διαιτητική διαχείριση ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν διαταραχή της φυσιολογικής οξίνισης των ούρων. Το προϊόν αυτό δεν προορίζεται για πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινης νόσου. Μην υπερβαίνετε τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Φυλάξτε μακριά από παιδιά. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας αν είστε έγκυος, θηλάζετε, βρίσκεστε υπό φαρμακευτική αγωγή ή αντιμετωπίζετε προβλήματα υγείας. Διατηρείται σε θερμοκρασία 15-30°C. Το ξηραντικό που περιέχεται στον πλαστικό φάκελο έχει σκοπό την προστασία των pH-μετρικών λωρίδων από την υγρασία. Εάν οι pH-μετρικές λωρίδες έλθουν σε επαφή με υγρασία χάνουν την ακρίβεια στην μέτρηση του pH. Μην αφαιρείτε το ξηραντικό από τον πλαστικό φάκελο. Μην χρησιμοποιείτε το σκεύασμα μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία.

**2.13. Συσκευασία:** Χάρτινο κουτί που περιέχει 1). 60 δισκία Struviren® (3 blisters x 20 δισκία) 2) Επανασφραγιζόμενο διαφανή πλαστικό φακελίσκο με 14 pH-μετρικές λωρίδες, έγχρωμο πίνακα τιμών pH εύρους 4,50-9,00 και ξηραντικό. 3). Οδηγίες χρήσης. **2.14. Υπεύθυνος κυκλοφορίας:** MEDITRINA Ltd, Ηρακλείου 117, 15238 Χαλάνδρι, Τηλ 2106726260. **2.15. Παρασκευαστής:** Truffini & Regge Farmaceutici Srl, Milan, Italy. **2.16. Αριθμός κοινοποίησης ΕΟΦ:** 30353/05-ΑΠΡ-2016

## 3. Βιβλιογραφία

- [1] Worcester E.M. et al, Clinical Practice Calcium Kidney Stones N Eng J Med 2010, 363, 954-963. [2] Hesse A. et al, Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification a review W J Urol 1999, 17, 308-315. [3] Goldfarb D.S., A Woman with Recurrent Calcium Phosphate Kidney Stones Clin J Am Soc Nephrol 2012, 7, 1172-1178. [4] Pak C.Y.C. et al, Spontaneous precipitation of brushite in urine: evidence that brushite is the nidus of renal stones originating as calcium phosphate. Proc Natl Acad Sci USA 1971, 68, 1456-1460. [5] Krambeck A.E. et al, Brushite Stone Disease as a Consequence of Lithotripsy? Urol Res 2010, 38, 283-299. [6] Carpentier X. et al, Relationships between carbonation rate of apatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. Urology 2009, 73, 968-975. [7] Xu H. et al, Kidney stones-An update on current pharmacological management and future directions 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. [10] Maron B.A. et al, The Treatment of Hyperhomocysteinemia Ann Rev Med 2009, 60, 39-54. [11] Jarrar K. et al, Struvite stones: long-term follow up under metaphylaxis. Ann Urol 1996, 30, 112-11. [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.