

**RANDOMIZOVANÁ ŠTÚDIA
NA ZHODNOTENIE ÚČINNOSTI
A EFEKTIVITY NÁKLADOV
PRÍRODNÝCH BRUSNICOVÝCH
VÝROBKOV PRI PREVENCII
INFEKCIÍ MOČOVÝCH CIEST U ŽIEN**

LYNN STOTHERS, MD



Randomizovaná štúdia na zhodnotenie účinnosti a efektivity nákladov prírodných brusnicových výrobkov pri prevencii infekcií močových ciest u žien

Lynn Stothers, MD

Ústav chirurgie, Oddelenie urológie a Ústav zdravotnej starostlivosti a epidemiológie na University of British Columbia, Vancouver, B.C., Kanada

STOTHERS L. Randomizovaná štúdia na zhodnotenie účinnosti a efektivity nákladov prírodných brusnicových výrobkov pri prevencii infekcií močových ciest u žien.

The Canadian Journal of Urology. 2002,9(3):1558-1562.

Ciel': Porovnanie účinnosti a efektivity nákladov koncentrovaných tabliet z brusníc, brusnicovej šťavy a placebo pri prevencii infekcií dolných močových ciest (IMC) u dospelých žien zo spoločenského hľadiska.

Materiály a metodika: Na vzorke stopäťdesiat náhodne vybraných sexuálne aktívnych žien vo veku od 21 do 72 rokov sa počas jedného roka jednotlivo skúmali tri druhy profylaxie: placebo šťava + placebo tablety, placebo šťava + tablety z brusníc a brusnicová šťava + placebo tablety. Tablety boli užívané dvakrát denne, džús trikrát denne po 250 ml. Výsledkom skúmania bolo: (1) >50 % zníženie symptomatických infekcií močových ciest za rok (symptómy + $\geq 100\,000$ jednoduchých organizmov/ml) a (2) >50 % zníženie ročnej spotreby antibiotík. Efektivita nákladov bola prepočítavaná v dolároch za prevenciu infekcie močových ciest. Na identifikáciu špecifických klinických prípadov šetrenia nákladov bol aplikovaný stochastický stromový analytický model.

Výsledky: Brusnicová šťava aj brusnicové tablety štatisticky výrazne znížili počet pacientov, ktorí minimálne raz do roka trpeli symptomatickými infekciami močových ciest (brusnicová šťava na 20 % a tablety na 18 %), zatiaľ čo v prípade placebo sa počet pacientov znížil len na 32 % ($p < 0,05$). Priemerné ročné náklady na profylaxiu boli 624 dolárov v prípade užívania brusnicových tabliet a 1 400 dolárov v prípade brusnicovej šťavy. Finančne najvýhodnejšie boli prípady, keď pacienti za rok trpeli viac ako dvakrát symptomatickou infekciou močových ciest (za predpokladu 3 dní užívania antibiotík) a boli viac ako dva dni práceneschopní alebo nútení nosiť ochrannú spodnú bielizeň v prípade naliehavej inkontinencie. Celková ročná spotreba antibiotík bola v oboch prípadoch dvakrát nižšia v porovnaní s placebom. Pri porovnávaní efektivity nákladov bolo využitie brusnicových tabliet na prevenciu finančne dvakrát výhodnejšie ako využitie organickej šťavy.

Záver: Tablety z brusníc sa ukázali byť finančne najvýhodnejším riešením na prevenciu proti infekciám močových ciest.

Kľúčové slová: infekcie močových ciest, efektivita nákladov

Úvod

Brusnice (*Vaccinium macrocarpon*) a brusnicová šťava boli po stáročia využívané pôvodnými obyvateľmi Ameriky nielen ako zdroj potravy, ale tiež na lekárske účely, vrátane liečby ochorení močového mechúra a obličiek. Keď sa stali známe aj v Európe, používali sa na liečbu žalúdočných ochorení, porúch krvného obehu, problémov s pečeňou, skorbutu a proti horúčke. Na prelome 18. a 19. storočia sa brusnice využívali na liečbu močových kameňov a detoxikáciu krvi. Brusnice sú všeobecne pokladané za účinné pri prevencii a liečbe infekcií močových ciest a sú jedným z piatich najviac využívaných prírodných liečiv.¹ Doteraz však neexistoval dostatočne silný dôkaz, ktorý by podporil využitie brusníc pri prevencii infekcií močových ciest.²

Cieľom štúdie bolo zhodnotiť účinnosť a efektivitu nákladov brusnicovej šťavy a tabliet s extraktom z brusníc pri prevencii proti infekciám močových ciest. Našou hypotézou bolo tvrdenie, že pacienti užívajúci tablety obsahujúce extrakt z brusníc, budú trpieť infekciami močových ciest, ktoré sú definované ako symptomatické a pozitívne na infekčné kultúry s $\geq 100\,000$ jednoduchými organizmami na jeden ml, v priemere o 50 % menej v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Na potvrdenie tejto hypotézy sme vybrali čistú, nesladenú šťavu z organicky vypestovaných brusníc a tabletu obsahujúcu brusnicový extrakt a brusnicový koncentrát.

Materiály a metodika

Randomizovaná štúdia bola vykonaná ako dvojito zaslepený test a schválená dozornou radou pre inštitucionálnu etiku. Pred zúčastnením sa na štúdiu mali všetci pacienti kompletný zdravotný záznam, podstúpili preventívne vyšetrenie a odovzdali vzorku moču na jeho rozbor a analýzu bakteriálnej kultúry. Subjekty prizvané k skúške v predošlom roku minimálne dvakrát prekonali symptomatickú infekciu močových ciest pozitívny na jednoduché organizmy a bakteriálnu kultúru, ale pred začatím experimentu bolo po rozbere moču potvrdené, že močové cesty sú bez infekcií. Kritérium na vylúčenie subjektu z experimentu bola neurogénna dysfunkcia močového mechúra, tehotenstvo, alergia na brusnicové výrobky, diabetes liečený inzulínom, imunosupresívne choroby, užívanie steroidov, či dočasne alebo permanentne zavedený katéter. Pacienti podpísali informovaný súhlas a zaviazali sa neužívať počas štúdie žiadne dodatočné produkty

z brusníc a písomne potvrdili, že sú si vedomí, že môžu byť náhodne zaradení do skupiny užívajúcej placebo. Pacienti boli po podpísaní informovaného súhlasu náhodne rozdelení do desaťčlenných skupiniek, ktoré boli následne rozdelené do 3 hlavných skupín (okruhov výskumu):

1. Skupina užívajúca placebo: placebo tableta podávaná dvakrát denne a 250 ml placebo šťavy (filtrovaná voda s potravinovým farbivom a 20 ml ananásového džúsu) podávanej trikrát denne.
2. Skupina užívajúca tablety: jedna tableta s koncentrovanou brusnicovou šťavou (koncentrovaná šťava v minimálnom pomere 1:30) podávaná dvakrát denne a 250 ml placebo šťavy podávanej trikrát denne.
3. Skupina užívajúca šťavu: 250 ml čistej a nesladenej brusnicovej šťavy podávanej trikrát denne a jedna placebo tableta podávaná dvakrát denne. Množstvo šťavy bolo stanovené tak, aby bolo porovnateľné s množstvom extraktu, ktoré obsahuje jedna tableta.

V lekární rozdělili pripravenú šťavu (placebo alebo brusnicovú šťavu) a balenia tabliet (s placebom alebo s brusnicovým extraktom). Výskumník nevedel, do ktorej skupiny boli konkrétni pacienti zaradení.

Pacienti boli pod dozorom 12 mesiacov. Symptómy infekcie dolných močových ciest boli liečené antibiotikami proti konkrétnym bakteriálnym kultúram počas troch dní a následne bola opätovne nasadená preventívna liečba. Splnenie podmienok výskumu bolo zabezpečené dohľadom nad počtom tabliet a dotazníkom o prijímaní tekutín. Záznamy o vedľajších účinkoch boli vedené pomocou otázok pri pravidelných návštevách raz za osem týždňov. Pozitívna bakteriálna kultúra bola definovaná ako $>$ alebo rovná 100 000 jednoduchých organizmov na mililiter.

Efektivita nákladov bola uvádzaná v dolároch potrebných na preventívnu liečbu pre jedného pacienta. Ako zdroj údajov na vypočítanie nákladov na pacienta boli použité recepty, prehliadky a zdravotné záznamy pacienta. Priame náklady pacienta zahŕňali náklady na brusnicovú šťavu, tablety, vodu vo fľaškách, antibiotiká vrátane poplatkov a tiež náklady pri komplikáciách, akými sú neprítomnosť v práci, či poplatky za taxík/parkovacie lístky za účelom návštevy lekára. Nepriame náklady pacienta zahŕňali stratu príjmu. Čas neprítomnosti v zamestnaní bol ocenený priemerným hrubým týždenným príjmom skupiny pred začatím štúdie, t.j. 675 dolárov na týždeň. Priame náklady

zdravotníckeho sektora zahŕňali návštevy u lekára a prehliadky. Na zhodnotenie finančne výhodných možností bol použitý stochastický stromový analytický model.

Štatistické metodika zahŕňala analýzu rozptylu (ANOVA) na štatistické určenie významu priemerného počtu infekcií v jednotlivých okruhoch výskumu. Účinnosť bola stanovená na 80 % a význam bol definovaný ako $p <$ alebo rovné 0,05.

Výsledky

Na štúdiu sa zúčastnilo 150 sexuálne aktívnych žien vo veku 21-72 rokov (priemer 42 rokov), 50 ich bolo náhodne rozdelených do desaťčlenných skupín pre každý okruh. Zo žien bolo 52 v menopauze a 15 diabetičiek bez liečby inzulínom. 117 žien pracovalo mimo domácnosti s priemernou hrubou ročnou mzdou 35 000 dolárov (v rozmedzí 15 000 dolárov – 62 000 dolárov). Pred štúdiou bol priemerný počet infekcií močových ciest za predošlý kalendárny rok bol 2,8 (v rozmedzí 2 – 5).

Tabuľka č. 1 zobrazuje tieto údaje podľa skupín. Mesačná miera zhody pre každú zo skupín je znázornená na obrázku č. 1.

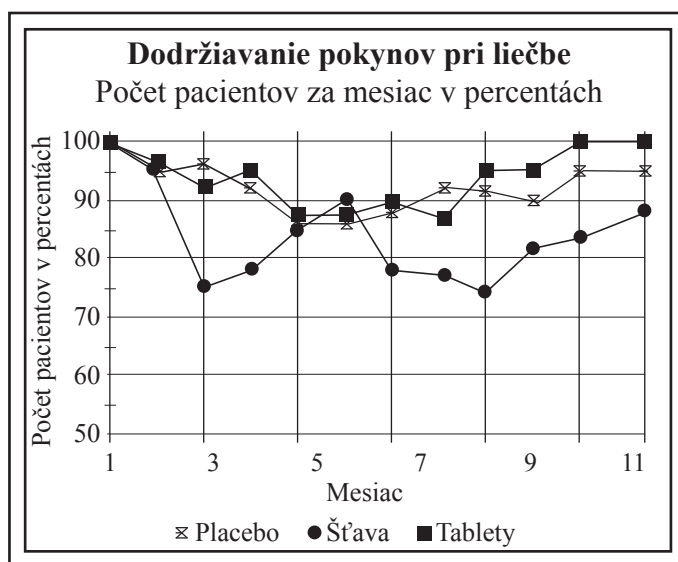
Počet žien, ktoré počas liečby minimálne jedenkrát prekonali infekciu močových ciest bol v placebo skupine 16 (32 %), v skupine užívajúcej šŕavu sa vyskytlo 10 prípadov (20 %, $p <$ 0,05) a 9 prípadov (18 %) v skupine užívajúcej tablety. Priemerný počet prípadov infekcie močových ciest v kalendárnom roku nasledujúcom po liečbe bol 0,72 v placebo skupine, 0,30 v skupine užívajúcej šŕavu ($p <$ 0,05) a 0,39 v skupine užívajúcej tablety ($p <$ 0,05).

Komplikácie, ktoré boli zaznamenané u pacientok v placebo skupine boli: bolesť hlavy (2 pacientky) a mierna nevoľnosť (2 pacientky). Žiadna z týchto pacientok neukončila liečbu. V skupine pacientok užívajúcich šŕavu sa tri pacientky sťažovali na symptómy refluxu a v dôsledku toho dve z nich v štúdiu nepokračovali. Komplikácie, ktoré sa vyskytli v skupine pacientok užívajúcich tablety boli: mierna nevoľnosť (4 pacientky) a zvýšená frekvencia črevnej aktivity (1 pacientka). Žiadna z nich sa nedožadovala prerušenia liečby. Osem pacientok sa sťažovalo na veľkosť tabliet a dve uviedli, že mali problémy s ich prehĺtaním.

Ročné náklady na profylaxiu boli 624 dolárov na brusnicové tablety (vypočítané ako 0,73 kanadských dolárov za jednu kapsulu, jedna kapsula dvakrát denne a daň 14 %) a 1 400 dolárov na brusnicovú šŕavu (vypočítané ako 5,30 kanadských dolárov

za liter, 250 ml podávaných trikrát denne, bez dane). Pomer efektivity nákladov pre šŕavu bol 3 333 kanadských dolárov na jednu preventívnu liečbu infekcie močových ciest s 82 % priamych nákladov na pacienta, 6 % nepriamych nákladov a 11 % priamych nákladov na zdravotnícky sektor. Pomer efektivity nákladov tabliet bol 1 890 kanadských dolárov za jednu preventívnu liečbu infekcie močových ciest so 73 % priamych nákladov na pacienta, 5 % nepriamych nákladov a 21 % nákladov na zdravotnícky sektor.

U 150 žien, ktoré sa zúčastnili štúdie, bol pred štúdiou priemerný počet dní užívania antibiotík v priebehu jedného kalendárneho roka 6 (v rozmedzí 3-17). Tieto hodnoty klesli v priemere na 4,0 v placebo skupine (v rozmedzí 0-9), na 2,9 v skupine pacientok užívajúcich šŕavu a na 2,1 v skupine pacientok užívajúcich tablety. Pred uskutočnením štúdie boli priemerné ročné náklady na antibiotiká pre jedného pacienta 18,60 dolárov (v rozmedzí 7,50-90,00 dolárov). Počas štúdie boli priemerné náklady 7,30 dolárov (v rozmedzí 0-51,10 dolárov) v placebo skupine, 5,13 dolárov (v rozmedzí 0-42 dolárov) v skupine pacientok užívajúcich šŕavu a 4,70 dolárov (v rozmedzí 0-42,25) v skupine pacientok užívajúcich tablety.



Obrázok 1

Porovnanie dodržiavania pokynov v jednotlivých skupinách pri liečbe preukázalo, že pacientky v skupine s brusnicovou šŕavou dodržiavali podmienky pri liečbe menej ako tie, ktoré boli v skupine s tabletami a placebo, pričom percentuálne vyjadrenie dodržiavania podmienok kleslo pod 80 % počas piatich z dvanástich mesiacov.

Tabuľka 1: Porovnanie charakteristík (bez výrazných zmien medzi jednotlivými skupinami, > 0,05)

	Placebo (počet = 50)	Tablety (počet = 50)	Šťava (počet = 50)
Vek (rozsah a (priemer))	21-72 (43)	23-68 (40)	21-70 (44)
Pred a po menopauze	34:16	30:20	37:13
Príjem (priemerná ročná mzda v dolároch)	40 000	34 500	37 800
Počet IMC za predošlý rok (rozsah a (priemer))	2-5 (3,5)	2-4 (3,1)	2-5 (3,3)

Diskusia

Štúdia preukázala, že brusnice sú účinným prostriedkom prevencie infekcií močových ciest u žien trpiacich opakujúcimi sa infekciami močových ciest. Zistili sme, že počas užívania produktov z brusníc trpelo infekciami močových ciest o 40 % menej žien v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo šťavu (19 % vs 32 %), ako aj to, že ženy za rok prekonal v priemere o polovicu menej infekcií močových ciest. Rovnako aj v skupine žien užívajúcich placebo bol zaznamenaný pokles infekcií močových ciest v porovnaní s predchádzajúcim rokom, čo však mohlo byť spôsobené následkom vyššieho príjmu tekutín v podobe placebo šťavy.

V Cochrane systematic review of the literature z roku 2000¹ sa objavilo 6 prípadov štúdií skúmajúcich účinok brusníc pri prevencii infekcií močových ciest. Dve zo šiestich štúdií bolo vylúčených, pretože infekcia močových ciest nebola predmetom výsledkov skúmania. Žiadna zo zvyšných štyroch nespĺňala kritériá dostatočnej randomizácie. Tri z týchto štyroch prípadov boli navzájom sa prekrývajúce komplexné štúdie.³⁻⁵ Z týchto, dva prípady obsahovali vzorku, ktorá bola príliš malá. Vo Fodovej štúdií, len 21 subjektov dokončilo experiment a v Haverkornovej štúdií bolo do záverečnej analýzy zahrnutých len sedem subjektov. Štvrtá štúdia bola štúdia paralelných skupín⁶, pri ktorej však experiment dokončilo len 10 pacientov. Len dve zo spomenutých štúdií boli dvojito zaslepené. Najdôveryhodnejšia randomizovaná dvojito zaslepená štúdia³ preukázala, že pitie 300 ml brusnicovej šťavy denne znížilo výskyt infekcií močových ciest u starších žien o takmer 50 %. Medzi dvoma skupinami v tejto štúdií však boli výrazné rozdiely v počiatočnom stave. Napriek tomu, že dve z ďalších troch štúdií tiež preukázali účinnosť brusníc, záver správy znel, že keďže štúdie boli realizované pomerne nesprávnym spôsobom, nebol predložený presvedčivý dôkaz o účinnosti brusníc pri prevencii infekcie močových ciest. V odporúčaní

sa uvádza, že je nevyhnutná randomizovaná kontrolovaná zaslepená štúdia.

Od Cochrane review sa vyskytlo niekoľko ďalších správ o účinnosti brusnicovej šťavy pri prevencii infekcie močových ciest. Schlager a kol. nezistili žiadne vplyvy na výskyt baktérií v moči u detí s neurogénym močovým mechúrom⁷. Šťava bola podávaná v objeme cca 60 ml (2 unce) koncentráta alebo placebo bez ohľadu na vek a výšku. Správa nepodáva žiadne informácie o miere dodržiavania pokynov, ktorá bola pravdepodobne veľmi nízka najmä u malých detí. Reid a kol. realizovali otvorenú krížovú pilotnú štúdiu u 15 pacientov s poškodenou miechou⁸. Výsledky štúdie naznačili, že pitie brusnicovej šťavy znížilo adhéziu gram-negatívnych aj gram-pozitívnych baktérií. Kontiokari a kol. realizovali vo Fínsku randomizovanú otvorenú štúdiu⁹ porovnávajúcu tri skupiny – skupina užívajúca brusnicovú šťavu, skupina užívajúca nápoj s laktobacilom a skupina bez intervencie. Štúdia preukázala, že brusnicový koncentrát účinne znižoval výskyt opakovaných infekcií močových ciest v porovnaní so skupinou bez intervencie, a nápoj s laktobacilom takýto účinok nemal.

Mechanizmus terapeutického účinku brusníc ostáva nejasný. V roku 1923 výskumníci preukázali, že konzumácia brusníc má za následok okyslenie moču a vyvodili teoretický záver, že liečebný účinok spôsobuje práve kyselina hippurová¹⁰. Toto tvrdenie však bolo v roku 1959 vyvrátené¹¹. V roku 1984 Sobota vyhlásil, že brusnicová šťava zabraňuje adhéziu baktérií na uroepiteliálne bunky a má teda potenciál pri liečbe infekcií močových ciest^{12,13}. Najnovšie výskumy podporujú teóriu, že terapeutický účinok je naozaj dôsledkom zabraňovania adhézie baktérií. Zabraňovanie adhézie bolo zistené pri baktériách *E coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* a *Pseudomonas*. Označených bolo niekoľko molekúl, ktoré sú považované za dôvod zabraňovania adhézie: kyselina hippurová¹⁴, fruktóza¹⁵, kyselina askorbová¹⁶ a proantokyandíny^{17,18}. Trieda *Vaccini-*

um, brusnice a čučoriedky, je jedinečná vysokou koncentráciou kyseliny chinovej, ktorá sa aromatizuje na kyselinu benzoovú a po pridaní glycínu sa zmení na kyselinu hippurovú. Kyselina hippurová sa vyskytuje v moči po konzumácii brusníc a bolo preukázané, že zabraňuje adhézii baktérií³. Fruktóza, ktorá sa nachádza v každom ovocí, zabraňuje adhézii tyčinkových baktérií typu 115. Ešte novšie výskumy preukázali, že proantokyandidíny nachádzajúce sa v brusniciach, zabraňujú adhézii *E coli*, tyčinkových baktérií typu P, na bunkových povrchoch^{15, 18}.

Nech je mechanizmus terapeutického účinku brusníc akýkoľvek, hromadia sa dôkazy o tom, že konzumácia brusnicových produktov znižuje výskyt infekcií močových ciest. Teraz je dôležité stanoviť finančne najefektívnejší spôsob podávania. Náklady na prevenciu jednej infekcie močových ciest boli pomerne vysoké. Kvalita a kvantita šťavy však bola veľmi vysoká, a teda pochopiteľne aj náklady. Potrebná je ďalšia štúdia, ktorá by pri zachovaní účinku stanovila objem brusnicovej šťavy alebo veľkosť/účinnosť tabliet. Je pravdepodobné, že bude potrebné výrazne znížiť objem šťavy alebo použiť brusnicový nápoj. Brusnicová šťava v čistej a nesladenej forme nechutí veľmi dobre, dokonca je označovaná za „nepiteľnú“. Pre pacientov by bolo vhodnejšie pravidelne konzumovať nápoj pripravený z brusnicovej šťavy, v ktorom je zriadená šťava a je osladený fruktózou (ktorej terapeutické účinky na infekcie močových ciest sú tiež známe), alebo tablety s potrebnými aktívnymi látkami. Ak sa nápoj z brusnicovej šťavy osvedčí v zaslepenej kontrolovanej štúdii s placebom, tak môže byť najvhodnejším prostriedkom na liečbu, keďže je ľahko dostupný a finančne je oveľa výhodnejší ako organická čistá nesladená šťava použitá v štúdii. Účinné by mohli byť aj čučoriedky, prípadne čučoriedková šťava, ktoré sú oveľa chutnejšie¹⁹. Komplikácie spojené s užívaním brusníc ako prírodného liečiva sú ojedinelé. Americký úrad na kontrolu potravín a liečiv, systém monitorujúci nepriaznivé účinky špeciálnej stravy, čo je dobrovoľný ohlasovací systém (<http://vm.cfsan.fda.gov/cgi-bin/aems2.cgi?REPNO=12864>), pozná len jeden prípad nepriaznivého účinku (alergická reakcia).

Štúdia má niekoľko obmedzení:

- Šťava s placebom nebola úplne zhodná s čistou nesladenou brusnicovou šťavou, ale po vizuálnej stránke bola dostatočne podobná a účastníci nemali možnosť tieto šťavy porovnať, keďže štúdia nemala krížovú fázu.
- Brusnicové výrobky nie sú regulované a preto nebola známa koncentrácia aktívnych

látok. Nebolo teda možné porovnať účinnosť výrobkov a koncentrácia v rámci jednotlivých dávok toho istého výrobku sa mohla meniť.

- Dodržiavanie pokynov oznamovali priamo účastníci štúdie, čo môže byť nepresné.
- Do štúdie boli zaradené len netehotné ženy a účinok brusníc na deti, mužov alebo tehotné ženy môže byť teda spochybňovaný.

Ženám trpiacim opakovanými infekciami močových ciest sú často predpisované nízkozátážové profylaktické antibiotické prípravky, v týchto prípadoch však boli zaznamenané zvyšujúce sa výskyt kmeňov rezistentných voči antibiotikám.²⁰ Z toho dôvodu je liečivo, akým je brusnicová šťava, ktoré sa nezameriava na konkrétny kmeň baktérií, v prípade účinnosti veľmi žiadané.

Záver

Brusnicová šťava a brusnicové tablety spolu so zvýšeným príjmom tekutín sú pri prevencii proti infekciám močových ciest u sexuálne aktívnych žien s opakujúcimi sa infekciami močových ciest účinnejšie ako samotný zvýšený príjem tekutín. Naše výsledky podporujú závery iných randomizovaných štúdií, ktoré skúmali skupinu dospelých žien, že produkty z brusníc by mali byť ponúkané ako možnosť klinickej liečby opakujúcich sa infekcií močových ciest. Desať až pätnásť percent žien bude trpieť menej častými infekciami dolných močových ciest, ak bude klasická liečba, založená na zvyšovaní príjmu tekutín, doplnená o liečbu pomocou produktov z brusníc.

Na stanovenie optimálneho množstva a finančne najvýhodnejšej metódy podávania liečby sú potrebné ďalšie štúdie.

Zoznam použitej literatúry:

- 1) Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD001321.
- 2) Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991;13(5):1024-1025.
- 3) Avom J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnowski I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994;272(8):588-589.
- 4) Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, Potvin G, Wells G, Schillinger JF. Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Can J Urol* 1995;2(1):98-102.
- 5) Haverkorn MJ, Mandigers J. Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice [letter]. *J Am Med Assoc* 1994;272(8):590.
- 6) Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ, Mickelsen RA. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis (letter). *J Farm Pract* 1997;45(2):167-168.
- 7) Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr* 1999;135(6):698-702.
- 8) Reid G, Hsieh J, Potter P, Mighton J, Lam D, Warren D, Stephenson J. Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2001;39(1):26-30.
- 9) Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus CG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *Br Med J* 2001;30;322(7302):1571
- 10) Blatherwick NR, Long ML. Studies on urinary acidity. The increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *J Biol Chem* 1923;57:815-818.
- 11) Bodel PT, Cotran R, Kass EH. Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid. *J Lab Clin Med* 1959;54:881-888.
- 12) Sobota AE. Inhibition of bacterail adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Unit* 1984;131(5):1013-1016.
- 13) Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates, *Microbios* 1988;55:173-182.
- 14) Kinney AB, Blourst M. Effect of cranberry juice on urinary pH *Nurs Res* 1979;28(5):287-290.
- 15) Foo LY, Yu Y, Howell AB, Vorsa N. A-type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod* 2000;63:1225-1228.
- 16) Habash Mb, Van der Mei HC, Busscher HJ, Reid G. The effect of water, ascorbic acid, and cranberry derived supplementation on human urine and uropathogen adhesion to silicone rubber. *Can J Microbiol* 1999;45(8):691-694.
- 17) Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1989;33(1):92-98.
- 18) Howell AB, Vorsa N, Marderosian AD, Foo LY, Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998;339:1085-1086.
- 19) Ofek I, Goldhar J, Sharon N. Anti-escherichia coli adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *Adv Exp Med Biol* 1996;408:179-183.
- 20) Bennett J, Brown CM. Use of herbal remedies by patients in a health maintenance organization. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000;40(3):349-351

