Klikva velkoplodá v profylaxi infekce močových cest u pacientů s roztroušenou sklerózou a intermitentní katetrizací. Pilotní placebem kontrolovaná studie

MUDr. Aleš Vidlář, Ph.D., FEBU¹, MUDr. Eva Burešová, doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.¹, MUDr. Miroslava Romžová², doc. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.², prof. MUDr. Ján Švihra, PhD.³, doc. RNDr. Jitka Vostálová, Ph.D.⁴, prof. MUDr. RNDr. Vilím Šimánek, DrSc.⁴

¹Urologická klinika FN Olomouc

²Urologická klinika FN Hradec Králové

³Urologické oddělení Nemocnice Martin, Slovensko

⁴Ústav lékařské chemie a biochemie LF UP Olomouc

U pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) se neurologický deficit projevuje širokým spektrem klinických potíží, včetně mikčních dysfunkcí. Infekce močových cest (IMC) zhoršují kvalitu života pacientů a mohou významně ovlivnit průběh onemocnění. Pilotní, randomizovaná a placebem kontrolovaná studie ověřila, že šestiměsíční užívání 1,5 g (odpovídá 75 g čerstvého plodu) klikvy velkoplodé denně mělo vliv na kvalitu života a na možné snížení rizika onemocnění infekcí močových cest pacientů s RS. Průkaz profylaxe IMC plodem *V. macrocarpon* však vyžaduje rozsáhlejší klinickou studii.

Klíčová slova: *Vaccinium macrocarpon*, klikva velkoplodá, infekce močových cest, roztroušená skleróza.

Cranberry in the prophylaxis of urinary tract infections in patients with multiple sclerosis and intermittent catheterization. A pilot placebo-controlled trial

In patients with multiple sclerosis (MS), neurological deficit is manifested by a wide range of clinical complaints, including voiding dysfunction. Urinary tract infections (UTIs) impair the quality of life of patients and may significantly affect the course of the disease. A pilot, randomized and placebo-controlled trial validated that a six-month course of 1.5 g (an equivalent of 75 g of fresh fruit) of the large cranberry daily had an effect on the quality of life and a possible reduction in the risk of urinary tract infections in patients with MS. However, a more extensive clinical trial is required to demonstrate the prophylaxis of UTIs with *V. macrocarpon*.

Key words: *Vaccinium macrocarpon*, cranberry, urinary tract infection, multiple sclerosis.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je závažné neurologické onemocnění, při kterém může demyelinizační proces postihnout jakoukoliv část CNS (1). Neurologický deficit se projevuje širokým spektrem klinických potíží, včetně mikčních dysfunkcí, kdy u části pacientů musí být zajištěna drenáž dolních močových cest čistou

intermitentní katetrizací. U těchto pacientů se často vyskytují infekce močových cest (IMC), které zpravidla zhoršují kvalitu jejich života a také mohou významně ovlivnit průběh onemocnění (ataka po symptomatické uroinfekci) (2).

Plody klikvy velkoplodé (*Vaccinium macrocarpon* Aiton, *Ericaceae*; americká brusinka) byly v tradiční medicíně severoamerických

indiánů používány zejména u urologických onemocnění (3). Plod klikvy je bohatým zdrojem látek jako jsou vláknina, oligosacharidy, některé minerály (K, Cu a Mn), vitaminy C a E a sekundární metabolity. Ze sekundárních metabolitů plodu jsou farmakologicky (*in vitro/in vivo*) studovány triterpenoidy, fenolové kyseliny, flavonoly, anthokyaniny a proanthokyanidiny.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Aleš Vidlář, Ph.D., FEBU, alevi@centrum.cz

Urologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Urol. praxi 2017; 18(2): 77–80

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2017

Článek přijat k publikaci: 9. 3. 2017

Obr. 1. Schéma průběhu studie

Tab. 1. Základní charakteristika pacientů

	Placebo (n = 12)	Klikva (n = 10)	Hodnota p
Pohlaví (M/Ž)	3/9	1/9	0,594
Věk (roky)	51,0 (45,5–54,5)	47,5 (42,3–49,8)	0,460
Výška (cm)	167,5 (163,0–175,8)	167,0 (159,5–174,5)	0,601
Váha (kg)	68,5 (63,5–76,3)	65,5 (62,0–74,5)	0,752
Tělesná teplota (°C)	36,3 (36,2–36,5)	36,3 (36,2–36,5)	0,665
Puls (pulsů za min.)	72 (66–73)	64 (64–72)	0,186
Systolický tlak (mmHg)	120 (114–121)	123 (112–129)	0,754
Diastolický tlak (mmHg)	80 (80–81)	77 (71–80)	0,102

Hodnoty jsou vyjádřeny jako medián, 1. a 3. kvartil

U těchto látek byla prokázána antimikrobiální aktivita vůči *Helicobacter pylori*, *extraintestinální patogenní Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* a *Haemophilus influenzae*. Nápoje s obsahem do 20 % šťávy plodu a doplňky stravy obsahující práškovitou formu extraktu šťávy nebo celého plodu jsou doporučovány pro prevenci IMC, inhibici tvorby zubního plaku a protizánětlivým účinkům v trávicím ústrojí (souborně 4). Intervenční studie konzumace šťávy plodu nebo práškovitého extraktu byly zaměřeny především na primární a sekundární prevenci IMC u dětí a opakovaných IMC u žen. Výsledky klinických zkoušek nelze souhrnně spolehlivě hodnotit z důvodu nedostatečně charakterizovaného podávaného přípravku, kdy je udáván pouze obsah proanthokyanidinů nebo polyfenolů, malého počtu klinicky nedostatečně charakterizovaných subjektů a rozdílného časového trvání zkoušky (5–7). Užívání klikvy velkoplodé je spojeno se snížením rizika kardiovaskulárních onemocnění (souborně 8) a protinádorovými účinky (souborně 9). U všech

dosavadních studií schází srovnání se standardním referenčním materiálem (8).

Tato pilotní, randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie navázala na předchozí klinické zkoušky s celým plodem *V. macrocarpon* (obsah proanthokyanidinů 0,56 %), kdy bylo podáváno po dobu 6 měsíců:

- 1 500 mg plodu denně mužům s ne bakteriální prostatitidou a symptomy dolních cest močových (10),
- 500 mg plodu/den ženám s historií recidivujících IMC (11),
- 250 nebo 500 mg plodu denně mužům se symptomy dolních cest močových (12).

Primárním cílem studie bylo ověřit, má-li šestiměsíční konzumace 1 500 mg denně lyofilizovaného práškovitého plodu *V. macrocarpon* vliv na snížení výskytu IMC u intermitentně katetrizovaných pacientů s diagnózou RS.

Materiál a metodika studie

Jednalo se o randomizovanou dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou multicentrickou klinickou studii, jejímž primárním cílem bylo

ověření šestiměsíční konzumace denní dávky 1 500 mg práškovitého plodu klikvy velkoplodé (odpovídající 75 g čerstvého plodu) na kvalitu života u pacientů s RS. Studie splňovala podmínky CONSORT a byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty 22. 9. 2014. Studie proběhla na Urologických klinikách FN v Olomouci, Hradci Králové a Martině. Schéma průběhu studie je na obrázku 1.

Vstupní kritéria pacientů

Muži a ženy, věk nad 18 let, remitentně relabující forma RS, čistá intermitentní katetrizace, anamnéza recidivujících IMC.

Vylučovací kritéria

Akutní infekce, ataka RS za poslední 3 měsíce před vstupem do studie, antibiotická terapie při vstupu do studie a riziko výskytu litiázy.

Metodika

Pacienti byli randomizováni do:

- skupiny s aktivní léčbou, kdy bylo podáváno 3x denně 500 mg celého práškovitého plodu *V. macrocarpon* (Pacran®, Naturex, USA), obsah bioaktivních látek je uveden na obr. 2, denní dávka 8,4 mg proanthokyanidinů,
- skupiny s placebem (3x denně kapsle placebo – maltodextrin, kanolový olej, hliníkové čítan sodný). Všichni účastníci studie používali k čisté intermitentní katetrizaci lubrikované katetry (Actreen Lite Cath®/Actreen Lite mini®/Actreen Hi-Lite®, B. Braun Medical, France).

Celkový počet účastníků byl 22 subjektů (18 žen a 4 muži). Studie byla zahájena v listopadu 2014 a poslední účastník studii ukončil v dubnu 2016. Základní charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 1.

Sledované parametry

Mikrobiologické vyšetření moči, vybrané markery klinické biochemie a hematologie a parametry zánětu.

Statistika

Získaná data byla analyzována neparametrickým Wilcoxonovým dvouvýběrovým testem (párové a nezávislé vzorky) a hodnocena statistická významnost rozdílů u všech parametrů v den 0 a den 180. Hodnota signifikance byla 5 %. Hodnoty jsou uváděny pro medián (prv-

Obr. 2. Obsah bioaktivních látek v plodu klikvy velkoplodé (11) **Tab. 2.** Výskyt IMC u pacientů do 1. a 2. kontrolní návštěvy^a

	Placebo (n = 12)	Klikva (n = 10)
IMC do 1. kontroly (90. den studie)	5 (5× <i>E. coli</i>)	2 (1× <i>E. coli</i> , 1× <i>M. morgani</i>)
IMC do 2. kontroly (180. den studie)	3 (2× <i>E. coli</i> , 1× <i>E. faecalis</i>)	3 (2× <i>E. coli</i> , 1× <i>E. faecalis</i>)
Celkem	8	5

^aIMC byla diagnostikována pouze u žen**Tab. 3.** Hematologické a biochemické parametry ve skupinách placebo a klikvy 0. a 180. den studie

	Placebo (n = 12)		Klikva (n = 10)	
	den 0	den 180	den 0	den 180
Hemoglobin (g/l)	130 (125–140)	136 (126,5–145,7)	136 (124–139)	131,5 (130–134,7)
Erytrocyty (10 ¹² /l)	4,7 (4,5–5,0)	4,7 (4,48–4,92)	4,5 (4,1–4,6)	4,3 (4,12–4,43)
Leukocyty (10 ⁹ /l)	7,4 (5,8–8,5)	7,1 (6,44–9,36)	7,1 (5,3–8,2)	6,1 (4,41–8,03)
Hematokrit	0,4 (0,38–0,42)	0,4 (0,38–0,43)	0,4 (0,37–0,41)	0,4 (0,38–0,4)
Trombocyty (10 ⁹ /l)	257 (182,5–302,5)	233 (185,5–263,5)	264 (223,7–280)	236 (212,25–279)
Močovina (mmol/l)	4,7 (4,02–5,08)	4,2 (3,88–4,88)	5,1 (4,32–5,6)	4,2 (3,85–4,5)
Kreatinin (μmol/l)	72,5 (61,25–77,5)	77 (70–90,25)	72,5 (65,5–75,5)	78,5 (68–80,75)
CRP (mg/l)	1,5 (0,9–1,8)	1,1 (0,8–1,68)	1 (0,6–2,08)	1,8 (0,82–4,45)*
TAG (mmol/l)	1,1 (0,79–1,84)	1,1 (0,92–1,52)	1,4 (1,04–1,56)	1,4 (1,02–1,96)
Cholesterol (mmol/l)	5,6 (5,01–5,88)	5,4 (4,91–5,89)	5,1 (4,5–5,29)	5,1 (4,34–5,94)
HDL (mmol/l)	1,5 (1,3–1,69)	1,5 (1,24–1,62)	1,3 (1,24–1,79)	1,5 (1,31–1,85)
LDL (mmol/l)	3,5 (3,04–3,88)	3,6 (2,88–4,07)	2,6 (2,3–3,53)	2,9 (2,22–3,49)
Glukóza (mmol/l)	5,2 (4,83–5,65)	5,1 (4,92–5,73)	5 (4,73–5,42)	5 (4,5–5,22)
IL-6 (ng/l)	1,9 (1,5–2,55)	1,9 (1,5–2,85)	3,6 (1,57–4,5)	2,6 (1,65–3,25)

*Hodnota byla signifikantně rozdílná od hodnoty v den 0 ($p < 0,05$). Hodnoty jsou vyjádřeny jako medián, 1. a 3. kvartil

ní a třetí kvartil) nebo jako průměrná hodnota $\pm$ směrodatná odchylka.

Výsledky

V období od listopadu 2014 do dubna 2016 ve 3 centrech (FN Olomouc, FN Hradec Králové, FN Martin) vstoupilo do studie 24 pacientů. Studii dokončilo 22 pacientů.

Ve skupině placebo ($n = 12$) bylo při druhé kontrolní návštěvě (po 90 dnech) kultivačně prokázáno 6 IMC (definice IMC: pyurie, pozitivní kultivace, bakterie $> 10^5$ v 1 ml moči).

Vyvolávajícím patogenem byla 5× *E. coli* a 1× *Enterococcus faecalis*. Ve skupině s aktivní léčbou ($n = 10$) bylo 5 IMC s vyvolávajícími patogeny 3× *E. coli*, 1× *Klebsiella oxytoca* a 1× *Morganella morganii*. Při výstupní návštěvě (po 180 dnech) bylo ve skupině placebo 8 IMC, u kterých byl prokázán patogen 7× *E. coli* a 1× *E. faecalis*. V aktivní skupině bylo 6 IMC, u kterých byla nalezena 4× *E. coli*, 1× *Klebsiella oxytoca* a 1× *Morganella morganii* (tabulka 2).

Pacienti z obou skupin neuvedli v dotazníku žádný nežádoucí účinek, 6 pacientů z ex-

perimentální skupiny zaznamenalo subjektivní zlepšení močení.

U sledovaných parametrů laboratorní medicíny nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami subjektů (tabulka 3).

Diskuze

Ve studii byl sledován počet infekcí močových cest (IMC), typizace původce bakteriální infekce a doba přežití bez IMC u intermitentně katetrizovaných pacientů s remitentně relabující formou RS, kteří užívali 6 měsíců denně 1 500 mg lyofilizovaného práškovitého plodu *V. macrocarpon* obsahujícího 8,4 mg proanthokyanidinů. Sekundárním cílem bylo sledování prozánětlivých markerů CRP a IL-6 u pacientů obou skupin na začátku a v den ukončení studie.

Klinický výzkum účinků komplexu obsahových látek plodu *V. macrocarpon* probíhá více než 25 let. Většina klinických studií je zaměřena na protektivní účinek před opakovanou asymptomatickou IMC u různých věkových skupin ženské populace. Byly testovány různé formy přípravků jako čistá šťáva, komerční džusy obsahující do 20% šťávy a lyofilizovaná šťáva ve formě tablet nebo kapslí, případně lyofilizovaný celý plod *V. macrocarpon*. Protektivní účinek plodu byl připisován snížení pH moči a zvýšení koncentrace kyseliny hippurové. V roce 1998 Howell a spol. (13) publikovali, že adherence uropatogenní *E. coli* na epitel močových cest je inhibována proanthokyanidiny (PAC), které jsou jednou ze strukturních skupin polyfenolů plodu klikvy. Na tuto skupinu látek je standardizována většina klinicky zkoušených přípravků obsahujících *V. macrocarpon* a denní dávka 72 mg PAC je považována za účinnou (14). Jedna z posledních klinických studií se standardizovaným extraktem šťávy plodu (denní dávka 72 mg PAC) na ženách s průměrným věkem 86 let neprokázala po ročním užívání statisticky významný rozdíl ve výskytu bakteriurie a pyurie mezi experimentální skupinou a placebem (15). V naší studii, kdy bylo po dobu 180 dnů podáváno 500 mg denně lyofilizovaného plodu klikvy zdravým ženám s recidivující IMC, došlo v experimentální skupině k statisticky významnému snížení IMC a prodloužení doby přežití přesto, že denní dávka PAC byla 2,8 mg (11). Tento výsledek svědčí o tom, že PAC nejsou jedinými komponenty plodu s antiadhezivním účinkem. Použitím metody mikroskopického měření atomárních sil bylo

nedávno prokázáno, že rovněž frakce anthokyaninů a flavonoidů plodu *V. macrocarpon* silně ovlivňují adhesivní sílu *E. coli* (16).

U většiny studií, kde byla podávána šťáva z klikvy, je zcela opomíjen možný účinek umělého sladidla sukralózy, u kterého byl prokázán negativní vliv na mikroflóru trávicího traktu (17, 18).

Užívání klikvy velkoplodé je tradičně doporučováno v prevenci IMC (19). Je však několik studií, které byly zaměřeny na specifické skupiny pacientů s dočasnou nebo intermitentní katetrizací. Opperman (20) hodnotil 5 klinických studií zaměřených na preventivní účinek šťávy nebo lyofilizovaného extraktu na vznik IMC u katetrizovaných pacientů s poškozením míchy. Výsledky žádné z analyzovaných studií neprokázaly, ve srovnání s placebem, preventivní efekt použitých přípravků na výskyt IMC. Pozitivní výsledky, až 50% snížení výskytu IMC, byly pozorovány u pacientů po urologických a gynekologických operacích, u kterých musel být použit katétr (20–23).

U pacientů s roztroušenou sklerózou a intermitentní katetrizací jsou výsledky aplikace extraktu šťávy plodu *V. macrocarpon* skeptické (24). Po dobu jednoho roku bylo 171 pacientům, po randomizaci do 2 skupin, podáváno placebo nebo denní dávka práškovitého extraktu ze šťávy obsahující 36 mg PAC. Ve studii nebyl nalezen rozdíl v době přežití do první IMC, ani v počtu IMC mezi placebem a experimentální skupinou.

U naší studie, vzhledem k malému počtu intermitentně katetrizovaných pacientů s re-mitentně relabující formou RS, nebylo možné statisticky průkazně vyhodnotit vliv šestiměsíční konzumace 1 500 mg denně práškovitého plodu klikvy velkoplodé (8,4 mg PAC denně) na dobu přežití bez IMC. Nicméně větší počet IMC způsobený *E. coli* u skupiny placeba ve srovnání s experimentální skupinou ukazuje na pozitivní ochranný efekt celého komplexu obsahových látek plodu (slupka, dužina, semena), ne pouze PAC, před IMC. Pro průkaznější závěry by byla

nutná studie s větším počtem pacientů. V souladu s našimi předchozími studiemi pacienti z obou skupin neuvedli žádné nežádoucí účinky, které jsou většinou zmiňovány u klinických zkoušek využívajících šťávu z plodu. Naopak u šesti pacientů z experimentální skupiny došlo ke zlepšení močení.

Závěr

Pravidelné užívání 1,5 g práškovitého plodu *V. macrocarpon* (klikvy velkoplodé) ukázalo na možný preventivní účinek na výskyt IMC u pacientů s RS. V aktivní skupině byl ve srovnání s placebem zaznamenán nižší výskyt infekce vyvolané uropatogenní *E. coli*. Podpůrná terapie byla pacienty dobře tolerována a nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky. Konzumace celého plodu může snižovat riziko vzniku antibi-otické rezistence.

Tato studie byla finančně podpořena institucionálními prostředky Univerzity Palackého v Olomouci – RVO 61989592.

LITERATURA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359: 1221–1231.
2. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. Brain 2002; 125: 952–960.
3. Klein MK. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) Aiton. In Encyclopedia of dietary supplements (Editors Coates PM, Blackman MR, Cragg CM, Levine M, Moss J, White JD). Marcel Dekker, New York 2005: 143–149.
4. Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A, et al. Cranberries and Their Bioactive Constituents in Human Health. Adv Nutr. 2013; 4(6): 618–632.
5. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2012; Issue 5, Art.No.: CD001321.
6. Wang CH, Fang CC, Chen NC, et al. Cranberry- containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations. Arch Intern Med 2012; 172: 988–996.
7. Liska DJ, Kern HJ, Maki KC. Cranberries and urinary tract infection: How can the same evidence lead to conflicting advice? Adv Nutr. 2016; 7: 498–506.
8. Blumberg JB, Basu A, Krueger CG, et al. Impact of cranberries on gut microbiota and cardiometabolic health: Proceedings of the Cranberry Health Research Conference 2015. Adv Nutr 2016; 7(Suppl): 759S–770S.
9. Weh KM, Clarke J, Kresty LA. Cranberries and cancer: An update of preclinical studies evaluating the cancer inhibitory potential of cranberry and cranberry derived constituents. Antioxidants 2016; 5: 27, Doi 10.3390/antiox.5030027.
10. Vidlar A, Student V Jr, Vostalova J, Fromentin E, Roller M, Simanek V, Student V. Cranberry fruit powder (FlowensTM) improves lower urinary tract symptoms in men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. World J Urol 2016; 34(3): 419–424.
11. Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, et al. Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? Phytother Res 2015; 29(10): 1559–1567.
12. Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, et al. The effectiveness of dried cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) in men with lower urinary tract symptoms. Brit J Nutr 2010; 104(8): 1181–1189.
13. Howell AB, Vorsa N, Marderosian AD, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. N Engl J Med 1998; 339: 1085–1086.
14. Occhipinti A, Germano A, Maffei ME. Prevention of urinary tract infection with Oximacro®, a cranberry extract with a high content of A-type proanthocyanidins: A preclinical double-blind controlled study. Urol J 2016; 13: 2640–2649.
15. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Bianco L, et al. Effect of cranberry capsules on bacteriuria plus pyuria among older women in nursing homes: A randomized clinical trial. JAMA 2016; 316(18): 1879–1887.
16. Gupta P, Song B, Neto C, Carmesano TA. Atomic force microscopy-guided fractionation reveals the influence of cranberry phytochemicals on adhesion of *Escherichia coli*. Food Funct. 2016; 7: 2655–2666.
17. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature 2014; 514(7521): 181–186. doi: 10.1038/nature13793. Epub 2014 Sep 17.
18. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. Gut Microbes 2015; 6(2): 149–155. doi: 10.1080/19490976.2015.1017700. Epub 2015 Apr 1.
19. Micali S, Isgro G, Bianchi G, Miceli N, Calapai G, Navarra M. Cranberry and recurrent cystitis: More than marketing? Crit Rev Food Sci Nutr 2014; 54: 1063–1075.
20. Opperman EA. Cranberry is not effective for the prevention or treatment of urinary tract infections in individuals with spinal cord injury. Spinal Cord 2010; 48(6): 451–456.
21. Barnoiu OS, Sequeira-Garcia Del Moral J, Sanchez-Martinez N, Diaz-Molina P, Flores-Sirvent L, Baena-Gonzalez V. American cranberry (proanthocyanidin 120 mg): Its value for the prevention of urinary tracts infections after urethral catheter placement. Actas Urol Esp 2015; 39(2): 112–117.
22. Foxman B, Cronenwett AEW, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsule and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 194e1–8.
23. Dieter AA. Cranberry capsules (2 taken twice daily for average 38 days) reduce the risk of postoperative urinary tract infection in women undergoing benign gynaecological surgery involving intraoperative catheterisation. Evid Based Med 2015; 20(4): 137.
24. Gallien P, Amarengo G, Benoit N, et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Mult Scler. 2014; 20(9): 1252–1259.