Magistraliter příprava – Elsinorské prášky

Mgr. Zuzana Bobrovová
EDUKAFARM, Praha

Elsinorské prášky patří dnes již k raritním magistraliter přípravkům, i když v některých částech republiky jsou ještě stále předepisovány. Patří mezi antiobezitika, působící centrálním mechanismem tak, že zvyšují termogenezi organismu a tím také spalování energie. Navíc tlumí chuť k jídlu noradrenergním mechanismem. Jedná se o kombinaci efedrinu s kofeinem s dávkou 20 mg efedrinu a až 50 mg kofeinu v jedné tobolce. V některých případech je přidávána i kyselina acetylsalicylová.

Účinnost

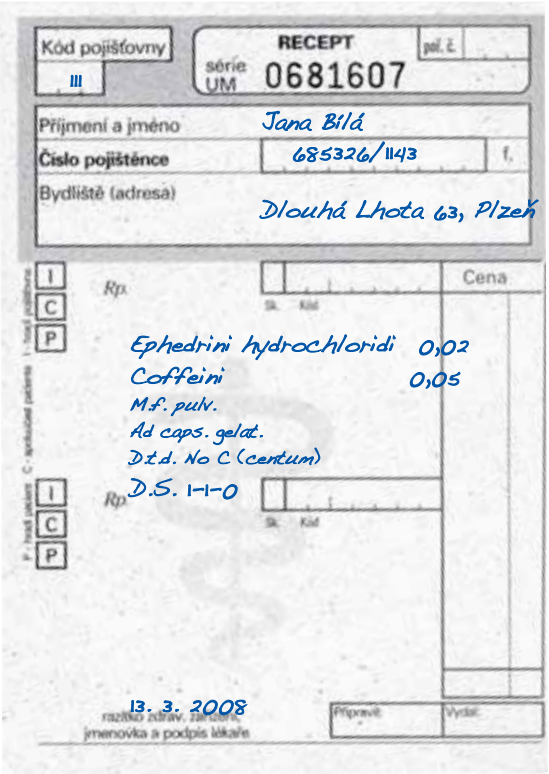
Ve vědecké literatuře se objevuje jako nejčastěji používaná dávka 60–150 mg efedrinu denně, později bylo přijato jako maximální denní dávka 90 mg.

Kombinace efedrin/kofein je prověřena klinickými studiemi, již v roce 1993 byla provedena dvojitě zaslepená, randomizovaná studie, do níž bylo zařazeno 180 obézních pacientů ve věku od 20 do 65 let. Těmto pacientům byla podávána kombinace 200 mg kofeinu a 20 mg efedrinu, jednotlivé látky samostatně, nebo placebo, vše třikrát denně po dobu 24 týdnů. Studii dokončilo 141 pacientů s těmito výsledky: celkový úbytek hmotnosti činil 16,6 kg u kombinace, 14,3 kg u efedrinu, 11,5 kg u kofeinu a 13,2 kg u placeba. Na tuto studii navazovala ještě otevřená část, ve které pokračovalo 99 pacientů. Od 24. do 50. týdne byly nadále dodržovány stejné podmínky a výsledkem za tuto dobu byl průměrný úbytek 1,1 kg.

Byla provedena také dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s dávkováním 100 mg kofeinu a 10 mg efedrinu v jedné tabletě, do níž bylo zařazeno 32 obézních adolescentů. Pacienti pod 80 kg dostávali třikrát denně jednu tobolku, ostatní dvojnásobek. Po 20 týdnech užívání se BMI snížil o více než 5 % ve skupině s kombinací efedrin/kofein u 81 % pacientů, zatímco ve skupině placeba jen u 31 %. Průměrný úbytek hmotnosti v léčené skupině byl 14,4 kg.

V roce 2007 byly toxické účinky efedrinu a kofeinu ověřeny na zvířecím modelu, v němž byla sledována i dávková závislost účinků obou látek (0–25 mg/kg efedrinu a 15–30 mg/kg kofeinu). Na zvířatech byla pozorována salivace, hyper-aktivita, ataxie a letargie, histologická analýza ukázala kardiotoxicitu – hemoragie, nekrózy a jiné dege-nerativní změny myokardu. Změny se projevily u dávky 12,5 mg/kg a ve vyšších koncentracích prudce vzrůstaly.

Byly provedeny ještě další studie, které prokázaly účinek samotného efedrinu nebo jeho kombinace s jinými termogenními látkami. Objevuje se mezi nimi také kombinace efedrin/ /aspirin, z čehož plyne případný přídavek kyseliny acetylsalicylové v Elsinorských prášcích.


Kód pojišťovny
III
RECEPT
série UM 0681607
pol. č.
Příjmení a jméno Jana Bílá
Číslo pojištěnce 685326/1143
Bydliště (adresa) Dlouhá Lhota 63, Plzeň
Cena
Rp.
Ephedrini hydrochloridi 0,02
Coffeini 0,05
M.f. pulv.
Ad caps. gelat.
D.t.d. No C (centum)
D.S. 1-1-0
13. 3. 2008
razítko zdrav. zařízení, jmenovka a podpis lékaře
Připravil
Vydal

Nežádoucí účinky

Od dříve hojně používaných tobolek se dnes upouští, a to z důvodu výskytu mnoha nežádoucích účinků. Po jednorázové aplikaci může po Elsinorských prášcích dojít k přechodnému zrychlení tepové frekvence a vzestupu systolického krevního tlaku. K často udávaným vedlejším účinkům, patří i psychická agitovanost, nespavost, deprese, závratě a suchost v ústech.

Kontraindikace

Elsinorské prášky se nedoporučuje podávat pacientům s těžší hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční, arytmiemi, neurocirkulační astenií, epilepsií, psychickými poruchami, glaukomem, při těžších poruchách jaterních a ledvinných funkcí. Nepodáváme je rovněž dětem, starým lidem a těhotným a kojícím ženám.

Elsinorské prášky by neměly být podávány déle než 3 měsíce.

Rozhodnutí FDA

V roce 2004 vydal Úřad pro potraviny a léčiva USA (FDA – Food and Drug administration) rozhodnutí o stažení Elsinorských prášků, stejně jako ostatních přípravků s obsahem efedrinu, z amerického trhu. V prohlášení stálo, že tyto přípravky výrazně zvyšují riziko u pacientů s diabetem, srdečními chorobami, hypertenzí, hyperthyreózou, anorexií, bulimií, insomnií, depresemi, sebevražednými tendencemi, žaludečními ulcerózami, hypertrofií prostaty a dalšími. Samozřejmostí je nevhodnost pro děti a mládež. Již před tímto rozhodnutím však přibývalo zpráv o tom, že efedrin není tím nejbezpečnějším lékem. Například Haller a Benowitz přinesli v roce 2000 zprávu o 10 případech úmrtí a 13 případech trvalé invalidity v důsledku užívání efedrinu.

Závěrem

Vzhledem k narůstající dostupnosti modernějších a bezpečnějších antiobezitik se zdá, že již není důvod riskovat výskyt nežá-doucích účinků Elsinorských prášků. V USA byla tato magistraliter příprava stažena z trhu již před 5 lety, doufejme, že Česká republika na základě klinických studií bude brzy následovat.

Literatura u autora

Chondroitinsulfát… ale jak a kde?

PharmDr. Vladimír Végh

Edukafarm, Praha

Chondroitinsulfát, látka tvořící složku chrupavek a pojivových tkání, je často používán v terapii osteoartrózy a jiných degenerativních kloubních onemocnění. Jeho účinnost je ověřena řadou klinických studií, zohledněna odbornými doporučeními, a obliba mezi veřejností je poměrně velká.

Chondroitinsulfát (ChS) je ve značné míře užíván ve formě doplňků stravy. Jak však ukázalo naše hodnocení této skupiny výrobků v minulém čísle (FarmiNews 1/2008), jejich kvalita je bohužel různorodá.

Že se nejedná o ojedinělé zjištění, potvrdil, zcela nezávisle, na posledním 7. Středoevropském revmatologickém kongresu v Praze (CECR 2008) profesor Nicola Volpi z Univerzity v Modeně, který prezentoval analýzu 10 doplňků stravy s obsahem ChS dostupných v ČR. Analýza provedená čtyřmi odlišnými metodami (izotachoforéza, 3 různé metody HPLC) dokázala, že nalezené množství odpovídalo deklarovanému obsahu pouze u 4 z 10 analyzovaných výrobků (**tabulka 1**). Obchodní názvy přípravků bohužel nebyly uvedeny, ale zjištěné kvalitativní nedostatky jsou opět alarmující.

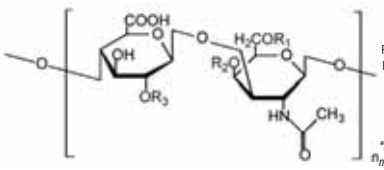
Použitá metoda / Vzorek	A	B	C	D	E	F	G	H	I	L
	cps.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.	cps.	tbl.	tbl.	tbl.	tbl.
Deklarované množství (%)	**47,2**	**16,9**	**1,5**	**12,4**	**24,1**	**12,3**	**12,3**	**30,7**	**1,6**	**6,0**
Izotachoforéza (%)	0,12	0,34	1,54	0,62	10,2	4,87	10,1	28,5	1,36	0,75
SAX-HPLC (20 µgT) (%)	<0,2	0,40	2,1	0,33	9,56	2,33	10,8	31,7	2,30	<0,2
SAX-HPLC (100 µgT) (%)	<0,2	0,74	2,71	0,67	11,4	3,0	12,9	28,6	1,09	0,56
SAX-HPLC Proteázy (%)	<0,2	2,24	2,20	2,02	11,8	5,29	13,6	24,5	1,00	1,18
Průměr	**<0,2**	**0,90**	**2,10**	**0,9**	**10,7**	**3,9**	**11,8**	**29,1**	**1,4**	**0,8**
% deklarovaného množ.	**0,4**	**5,3**	**140**	**7,3**	**44,4**	**31,7**	**95,9**	**94,8**	**87,5**	**13,3**

Tabulka 1: Výsledky analýzy zveřejněné na 7. Středoevropském revmatologickém kongresu (CECR 2008, Praha).

Podobné výsledky uvedla už dříve studie provedená v roce 2000 v USA, která ukázala, že z analyzovaných 32 doplňků stravy jich 26 obsahovalo méně než 90 % a 17 produktů obsahovalo dokonce méně než 40 % deklarovaného obsahu ChS.

Výrobci samozřejmě obhajují kvalitu svých výrobků a odvolávají se při tom na specifické faktory provedených analýz, může být proto vhodné, uvést určitý náhled do problematiky.

ChS je sulfurylovaný glykoaminoglykan, skládající se z monomerních jednotek N-acetylgalaktosaminu a kyseliny glukuronové. Řetězec ChS může obsahovat více než 100 jednotlivých cukerných jednotek. Podle polohy a počtu sulfurylových skupin na molekulách jednotlivých cukrů rozeznáváme pět frakcí ChS (**obrázek 1**).



Obrázek 1: *Struktura chondroitinsulfátu*

R2 = SO3-, R1 = R3 = H: chondroitin-4-sulfát (chondroitinsulfát A)
R1 = SO3-, R2 = R3 = H: chondroitin-6-sulfát (chondroitinsulfát C)
R1 = R3 = SO3-, R2 = H chondroitin-2,6-disulfát (chondroitinsulfát D)
R1 = R2 = SO3-, R3 = H chondroitin-4,6-disulfát (chondroitinsulfát E)
R2 = R3 = SO3-, R1 = H chondroitin-2,4-disulfát (dermatansulfát (starší název chondroitinsulfát B)*

**Látka označovaná původně jako chondroitinsulfát B se v současné době neřadí mezi skupinu chondroitinsulfátu, ale je označována jako dermatansulfát.i Pro své antitrombotické a antikoagulační účinky, podobné heparinu, je pod kódem B01AX04 řazen v mezinárodní ATC klasifikaci do skupiny B01AX Jiná antitrombotika.*

ChS je tedy tvořen směsí polymerních makromolekul s Mr 10 000 – 50 000. Nejedná se o přesně definovanou molekulovou entitu, proto může tato částečná heterogenita způsobovat určité problémy při stanovování obsahu.

Americký i evropský lékopis předepisují na stanovení ChS metodu titrace cetylpyridinium chloridem (CPC). CPC reaguje se sulfurylovými skupinami a vytváří s ChS sraženinu, jejíž vznik je vyhodnocován turbidimetricky. Základním principem všech lékopisných hodnocení je však vždy posloupnost a návaznost jednotlivých kroků hodnocení. Stanovení obsahu ChS metodou titrace CPC proto musí vždy předcházet potvrzení identity a čistoty. Stejnou pozitivní reakci dávají totiž při stanovení i příbuzné sulfurylované glykosaminoglykany (heparin, dermatan, rozkladné produkty chondroitinsulfátu), sulfurylované polymery s dostatečnou molekulovou hmotností (dextransulfát, některé proteiny) a polymery s volnými karboxylovými skupinami. Velmi podobnou titrační křivku dává například alginát sodný, který se velmi často používá k falšování obsahu ChS. Samotné , jak uvádí často výrobci doplňků stravy, podle lékopisného postupu, proto bez ověření čistoty a totožnosti není průkazné.

Lékopisnou metodou (Ph. Eur. 6) stanovení čistoty ChS je izotachoforéza, která po doplnění o denzitometrické vyhodnocení umožňuje i stanovení obsahu. Izotachoforéza je pro svoji specificitu považována za nejpřesnější metodu, a protože není ovlivněna příbuznými látkami nebo rozkladnými produkty, je rutinně používána farmaceutickým průmyslem. Další možností je chromatografické stanovení, opět spojující podobným způsobem kvalitativní a kvantitativní analýzu.

Lékopisným standardem je v současnosti směs izomerů ChS A a C. Snahy zpochybnit stanovení obsahu odvoláním se na specifický obsah ChS B, který není součástí standardu, nejsou oprávněné. Výše uvedené metody nerozlišují mezi izomery ChS, a jak bylo uvedeno výše, dermatan (CHS-B) nemůže být považovaný za látku s chondroprotektivním účinkem. Další se odvolávají na specifické uvolňování ChS z přípravků,. Je však třeba uvést, že ChS je dobře rozpustný ve vodě a k tak výrazným rozdílům docházet nemůže.

Doplňky stravy, i když prodávané v lékárnách, spadají v ČR pod potravinovou legislativu (zákon 110/1997 Sb., vyhláška 446/2004) a jejich kontrola podléhá Státní zemědělské a potravinářské inspekci. Výše uvedené výsledky představují poměrně alarmující zjištění ohledně kvality této kategorie výrobků, a kontrolní činnost příslušných úřadů by se proto měla zaměřit i na tuto doposud přehlíženou oblast.

Registrované přípravky s obsahem chondroitinsulfátu jsou podrobovány legislativně určené kontrole ze strany SÚKL a v registrační dokumentaci mají uvedeny validované analytické metody stanovení čistoty i obsahu. Kontrolní instituce SÚKL tedy garantuje deklarované množství účinné látky i čistotu léčivého přípravku, a za stávajících podmínek ji tak kromě svědomitosti výrobce (certifikát GMP) lze považovat za jedinou garanci skutečného obsahu.

Závěrem své prezentace prof. Volpi shrnul svou analýzu: „V tuto chvíli je kvalita některých doplňků stravy neuspokojivá a spotřebitel nemá možnost zjistit reálný obsah a původ chondroitinsulfátu, " a dodal: „dokud čekáme na zpřísnění podmínek pro schvalování doplňků stravy je doporučeno preferovat registrované léčivé přípravky před těmito doplňky. "

K uvedenému závěru lze dodat přesvědčení, že zmiňovaná analytická hodnocení doplňků stravy přinesou zvýšení jejich kvality, jelikož v oblasti podpory a ochrany zdraví mají na trhu zcela určitě své místo.

Proanthokyanidiny brusinek a infekce močových cest

PharmDr. Vladimír Végh
EDUKAFARM, Praha

Brusinka velkoplodá („kanadská" brusinka, Vaccinium macrocarpon) je původní rostlinou východní části Severní Ameriky. V tradičním severoamerickém lidovém léčitelství jsou její plody používány především pro prevenci a léčbu infekcí močových cest (MT)

Hlavními obsahovými složkami brusinek jsou prothoantokyanidiny (PAC), organické kyseliny, fruktóza, vitamin C a další látky. Za hlavní obsahovou látku ovlivňující infekce MT jsou považovány zejména PAC, tvořené polymerními řetězci flavonoidů (např. katechinů, **obrázek 1**).

Mechanismus účinku

Původní předpoklad, že mechanismem účinku brusinek u infekcí MT je okyselující účinek na moč, se v novějších studiích ukázal jako nesprávný. Téměř 95 % všech infekcí MT je způsobováno uropatogenními kmeny *Escherichia coli*. Studie biologické dostupnosti ukázaly, že zejména nižší PAC (dimery a trimery) mohou přecházet přes epitelové buňky střeva. Po konzumaci se PAC prokazatelně vylučují močí, maximální koncentrace v moči je dosahováno v rozmezí 3 až 6 hodin po konzumaci. Celkově se močí za 24 hodin vyloučí přibližně 5 % celkového množství podaných PAC.[1]

V brusinkách obsažené PAC jsou schopny inhibovat adhezi těchto bakterií k epitelovým buňkám močového traktu a vagíny.[2] Děje se to zejména prostřednictvím inhibice vazby adhezinových molekul *E. coli* (P-fimbria), pomocí kterých se bakterie vážou ke specifickým sacharidovým receptorům uroepiteliálních buněk.[3] Inkubace typických uropatogenních kmenů *E. coli* v moči zdravých dobrovolníků po konzumaci sušené brusinkové šťávy vyvolala významné snížení adherence těchto bakterií k epitelovým buňkám MT.[4] Velmi důležitá je inhibice adherence antibioticky rezistentních kmenů *E. coli* po působení moči zdravých dobrovolníků konzumujících brusinkovou šťávu.[5] Jelikož účinek PAC v moči není baktericidní ani bakteriostatický a bakterie jsou pouze vyplavovány močí, nedochází k selekci rezistentních kmenů.[6]

Klinické zkušenosti

Klinické zkušenosti vycházejí z různě velkých i různě koncipovaných studií sledujících účinek jak samotné brusinkové šťávy, tak galenicky zpracovaných lékových forem (koncentráty, extrakty). Klinická studie u starších žen (průměrný věk 78,5 roku) ukázala, že konzumace 240–300 ml brusinkové šťávy vede ke snížení počtu opakování infekcí MT o 50 % a významnému snížení bakteriurie (relativní riziko (RR) oproti placebu: 0,42) a pyurie (RR: 0,27).[7] Ochranný účinek konzumace 2x 240 ml brusinkové šťávy je přitom pozorován do 24 hodin po konzumaci.[6] V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii byl prokázán preventivní účinek brusinkové šťávy u infekcí MT vyvolaných *E. coli* u starších pacientů v nemocničním prostředí. U 376 pacientů došlo při denní konzumaci 300 ml brusinkové šťávy k významnému snížení výskytu infekcí MT vyvolaných *E.* coli oproti placebu (13 vs. čtyři případy, RR: 0,31; 95% CI: 0,10–0,94; $p = 0{,}027$).

Jako nejpodstatnější se jeví poslední metaanalýza knihovny Cochrane,[8] do které byly zahrnuty pouze dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie, jež splňovaly přísná metodologická kritéria knihovny pro medicínu založenou na důkazech. Metaanalýza zahrnující čtyři kvalitní studie prokázala signifikantní účinek konzumace brusinkové šťávy v prevenci opakujících se infekcí MT po dobu 12 měsíců. Průměrné relativní riziko opakované infekce MT bylo oproti placebu 65 % (RR: 0,65; 95% CI: 0,46–0,90). Produkty z brusinek byly účinnější u žen s opakujícími se infekcemi MT než u starších žen a mužů. Nižší účinnost byla prokázána také u osob s nutností katetrizace. Pozoruhodnou skutečností vyplývající z této metaanalýzy je ovšem poměrně vysoký podíl osob, které léčbu brusinkovou šťávou předčasně ukončily (24–47 %). Hlavními důvody byly zejména nižší senzorická a gastrointestinální snášenlivost (reflux, mírná nauzea, průjem) vyšších množství poměrně silně kyselé brusinkové šťávy po delší dobu užívání. Proto se jako mnohem vhodnější jeví brusinková šťáva zpracovaná do koncentrátu nebo sušené formy.

Při podávání brusinkového koncentrátu (dávkování podle doporučení výrobce) a samotné brusinkové šťávy (3x denně 250 ml) sexuálně aktivním ženám ve věku 21–72 let po dobu jednoho roku bylo zaznamenáno přibližně shodné významné snížení incidence symptomatických infekcí MT – nejméně jedna infekce za rok u 18 % (koncentrát), resp. 20 % (šťáva) vs. 32 %

(placebo) zúčastněných žen. Nákladová efektivita byla přitom mnohem vyšší u tabletové formy (624 $) než u samotné brusinkové šťávy (1 400 $).[9]

U pacientů s poraněním míchy a zdokumentovaným neurogenním močovým měchýřem byla pozorována významně nižší prů-měrná incidence infekcí MT v průběhu šestiměsíčního podávání sušené brusinkové šťávy než u placeba (průměr 0,3 vs. 1,0 infekcí MT ročně).[10]

Ve studii uskutečněné v roce 2007 v ČR byla sledována bezpečnost a účinnost osmitýdenního podávání brusinkového extraktu (kapsle, 400 mg a 1 200 mg) u zdravých žen (18–28 let, průměr 21,6 roku). Bylo zjištěno významné snížení adherence uropatogenních *E. coli* po působení moči získané po konzumaci 1 200 mg brusinkového extraktu. Významným novým účinkem bylo snížení hladin oxidačně poškozených proteinů po konzumaci 1 200 mg brusinkového extraktu, čímž byl prokázán významný antioxidační potenciál brusinkového extraktu.[11]

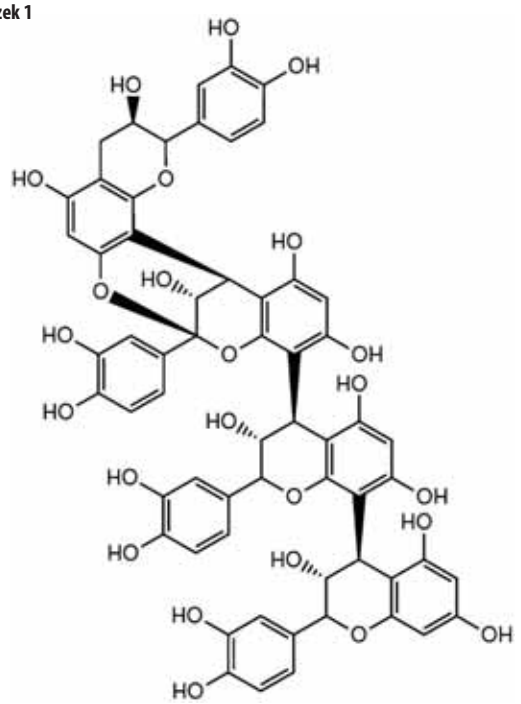
Bezpečnost

Plody brusinky velkoplodé se u infekcí MT používají v lidovém léčitelství poměrně dlouhou dobu a při konzumaci v běžných množstvích nejsou známy žádné nežádoucí účinky. Konzumace brusinkové šťávy do 4 l denně nebyla u zdravých dobrovolníku nebezpečná.[12] U malých dětí však byly při konzumaci více než 3 l brusinkové šťávy pozorovány gastrointestinální obtíže, včetně průjmů.[13] Určitá opatrnost je potřebná zejména u pacientů s nefrolitiázou nebo predispozicí pro tvorbu močových kamenů, neboť u pacientů užívajících produkty z brusinek v doporučeném dávkování byly zjišťovány zvýšené koncentrace kyseliny šťavelové v moči.[14] Při podávání brusinkového koncentrátu (400 mg a 1 200 mg) po dobu 8 týdnů mladým ženám nebylo pozorováno žádné klinicky významné ovlivnění hlavních biochemických ani hematologických parametrů.[11]

Ojedinělé zprávy popisují možnou interakci s warfarinem a následné negativní ovlivnění krevní srážlivosti.[15] Mechanismus však není znám, brusinky neovlivňují CYP2C9 ani CYP3A4, enzymy reprezentující hlavní metabolické cesty warfarinu.[16] U pacientů užívajících současně s brusinkami warfarin je však vhodné doporučit častější kontroly parametrů krevní srážlivosti.

Brusinky se často používají v léčbě infekcí MT u těhotných žen. Specifické toxikologické studie sice chybějí, vzhledem k dlouhé historii a poměrně častému používání jako funkční potraviny se však nepřepokládá nepříznivé ovlivnění plodu. V dotazníkové studii provedené u 400 žen po porodu bylo zjištěno, že produkty z brusinek jsou nejčastěji užívanými léčebnými rostlinnými přípravky, a nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky po jejich konzumaci. Údaje o vlivu na laktaci chybějí, opět se však nepředpokládá negativní ovlivnění.[17]

Obrázek 1



Literatura

1. *Ohnishi R, Ito H, et al. Urinary excretion of anthocyanins in humans after cranberry juice ingestion.* ***Biosci Biotechnol Biochem*** *2006;70:1681–1687.*
2. *Gupta K, Chou MY, et al. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated Escherichia coli to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells.* ***J Urol*** *2007;177:2357–2360.*
3. *Foo LY, Lu Y, et al. A-type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated Escherichia coli.* ***J Nat Prod*** *2000;63:1225–1228.*
4. *Lavigne JP, Bourg G, et al. In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic Escherichia coli virulence after consumption of commercial Vaccinium macrocarpon (cranberry) capsules.* ***Clin Microbiol Infect*** *2008;14:350–355.*
5. *Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens.* ***JAMA*** *2002;287:3082–3083.*
6. *Tong H, Heong S, Chang S. Effect of ingesting cranberry juice on bacterial growth in urine.* ***Am J Health-Syst Pharm*** *2006;63:1417–1419.*
7. *Avorn J, Monane M, et al. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice.* ***JAMA*** *1994;271:751–754.*
8. *Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections.* ***Cochrane Database Syst Rev*** *2008;23:CD001321.*
9. *Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women.* ***Can J Urol*** *2002;9:1558–1562.*
10. *Hess MJ, Hess PE, et al. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder.* ***Spinal Cord*** *2008 Apr 8 [Epub ahead of print].*
11. *Valentova K, Stejskal D, et al. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial.* ***J Agric Food Chem*** *2007;55:3217–3224.*
12. *Bodel P, Cotran R, Kass E. Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid.* ***J Lab Clin Med*** *1959;54:881–888.*
13. *Johns Cupp M, ed. Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2000.*
14. *Terris MK, Issa MM, Tacker JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis.* ***Urology*** *2001;57:26–29.*
15. *Pham DQ, Pham AQ. Interaction potential between cranberry juice and warfarin.* ***Am J Health Syst Pharm*** *2007;64:490–494.*
16. *Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam--probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4.* ***Clin Pharmacol Ther*** *2007;81:833–839.*
17. *Dugoua JJ, Seely D, et al. Safety and efficacy of cranberry (vaccinium macrocarpon) during pregnancy and lactation.* ***Can J Clin Pharmacol*** *2008;15:80–86.*

Klikva (*Vaccinium macrocarpon*), původně americká rostlina, je příbuzná borůvek a brusinek.
V současné době roste klikva divoce na rašeliništích a slatinách ve střední i severní Evropě a v Severní Americe, kde se také pěstuje.
Jako tradiční lék se používaly drcené bobulky, které se přikládaly na rány a nádory.
Sloužily také jako prostředek proti kurdějím, onemocněním z nedostatku vitaminu C.