

# **Liečba hnačky pomocou voľne predajných nutraceutík v každodennej praxi (DIAMOND): uskutočniteľná RCT alternatívnej terapie na zníženie užívania antibiotík**

## **Abstrakt**

Aj keď je to zriedkavo indikované, antibiotiká sa v Číne bežne používajú na akútnu hnačku. Uskutočnili sme randomizovanú, dvojito zaslepenú prieskumnú klinickú štúdiu loperamidu, berberínu a kurkumy na liečbu akútnej hnačky.

## **Metódy**

Dospelí s akútnou nekomplikovanou hnačkou vo veku 18 až 70 rokov boli randomizovaní do 4 skupín:

- (A) loperamid;**
- (B) loperamid a berberín;**
- (C) loperamid a kurkuma;**
- (D) loperamid, berberín a kurkuma.**

Všetci účastníci dostali záchranný ciprofloxacín na použitie po 48 hodinách, ak sa symptómy zhoršili alebo sa nezlepšili. Primárne cieľové ukazovatele boli uskutočniteľnosť a použitie ciprofloxacínu počas 2-týždňového obdobia sledovania. Po náboře sa uskutočnili pološtruktúrované rozhovory, ktoré boli tematicky analyzované. Nábor lekárov, doručovateľov a výskumných asistentov boli zaslepení voči pridelovaniu liečby.

## **Výsledky**

Iba 21,5 % (278/1295) skrínovaných pacientov bolo považovaných za vhodných a 49 % (136/278) z nich súhlasilo a boli zahrnuté do konečnej analýzy. Väčšina účastníkov mala mierne symptómy, pretože väčšina pacientov so stredne závažnými alebo závažnými symptómami chcela dostať antibiotiká. Sledovanie bolo dobré (94 % po 2 týždňoch). Iba traja účastníci použili záchranné antibiotiká v porovnaní so 67 % pacientov s akútnou hnačkou v nemocnici počas obdobia náboru. Medián trvania symptómov bol 14 hodín v skupine B (interkvartilový rozsah (IQR) 10-22), 16 hodín v skupine D (IQR 10-22), 18 hodín v skupine A (IQR 10-33) a 20 hodín v skupine C (IQR 16-54). Miera opakovaných konzultácií bola nízka. Nevyskytli sa žiadne závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou. Väčšina opýtaných účastníkov uviedla, že hoci verili, že antibiotiká sú účinné pri hnačke, boli prekvapení ich rýchlym zotavením bez antibiotík v tejto štúdii.

## Záver

Hoci nábor bol náročný z dôvodu rozšírených očakávaní od antibiotík, pacienti s miernou hnačkou akceptovali vyskúšanie alternatívy. Liečba tromi nutraceutikami si vyžaduje ďalšie hodnotenie v plne výkonnej, randomizovanej kontrolovanej štúdií na širšej vzorke.

Skúšobná registrácia \* [ChiCTR-IPR-17014107](#)

### Čo je už o tejto téme známe

- Zbytočné užívanie antibiotík pri akútnej hnačke je v Číne veľmi bežné v primárnej starostlivosti
- Pacienti a lekári v Číne očakávajú liečbu na zmiernenie symptómov
- Na liečbu akútnej hnačky sú už dostupné bezpečné nutraceutiká

### Aké sú nové zistenia

- Pacienti a lekári považovali za prijateľné používať alternatívy k antibiotikám, ale len v prípade miernej hnačky
- Loperamid, berberín a kurkuma ako alternatívne terapie umožnili lekárom vzdať sa antibiotík v Číne pre pacientov s miernou hnačkou, ale vyžadujú si ďalšie hodnotenie v plne výkonnej randomizovanej kontrolovanej štúdií
- Vykonávanie štúdií o znížení zbytočného používania antibiotík v Číne je náročné

### Ako by to mohlo ovplyvniť klinickú prax v dohľadnej budúcnosti

- Poskytnite terapeutickú alternatívu k antibiotikám na zvládnutie akútnej hnačky
- Po dostatočnej štúdií, ak sa ukáže, že sú účinné, by sa nutraceutiká mohli stať štandardnou terapiou na zvládnutie akútnej hnačky

## Úvod

Akútne hnačkové ochorenie je stále veľkou globálnou záťažou. Napriek obmedzenému prínosu a potenciálnemu poškodeniu z používania antibiotík sa akútna hnačka bežne lieči antibiotikami v krajinách s nízkymi a strednými príjmami (LMIC). Nedávne audity ukazujú, že antibiotiká sú v súčasnosti štandardnou liečbou na mnohých miestach v Číne. Existuje jasný vzťah medzi nadmerným predpisovaním antibiotík a rezistenciou na antibiotiká, čo predstavuje veľkú hrozbu pre verejné zdravie, keďže vývoj nových antibiotík trvá dlho a vyžaduje si veľmi významné investície. Čína je jednou z krajín s najväčšou spotrebou antibiotík s vysokou mierou rezistencie na antibiotiká.

Účinná neantibiotická liečba akútnej hnačky by mohla zmierniť tlak na čínskych lekárov, aby predpisovali antibiotiká. Pacienti v primárnej starostlivosti sú často frustrovaní z nedostatku

účinných intervencií pri chorobách, ktoré sa zmiernia, a väčšina (72 %) uvádza, že očakávajú, že dostanú recept na niečo, čo by pomohlo ich symptómom, najmä keď sú chudobní a majú minuli vzácne prostriedky na cestu k lekárovi. Povedať im, že ich problém sa vyrieši spontánne, môže viesť ku konfliktom. Pre čínskych lekárov tak existuje významný stimul, aby predpisovali niečo, čo by splnilo očakávania pacientov.

## **Neantibiotická liečba hnačky**

Berberín je prírodný produkt obsiahnutý v mnohých rastlinných liekoch, ktoré sa tradične používajú na liečbu hnačky. Je pravdepodobné, že bude účinný pri akútnej hnačke, pravdepodobne pôsobí prostredníctvom antibakteriálnych aj protizápalových účinkov, chráni pred poškodením čreva vyvolaným lipopolysacharidmi väzbou na receptory TLR4/MD-2. Užívanie berberínu bolo spojené so zmenami črevnej mikroflóry a protihnačkovým účinkom. Zistilo sa, že dávky až do 400 mg denne boli účinné v dvoch štúdiách pri akútnej hnačke.

Kurkumín (z kurkumy) ovplyvňuje celý rad bunkových modulačných dráh a má antibakteriálne, antivírusové, antioxidantné a protizápalové účinky. Je pravdepodobné, že bude účinný pri hnačkách infekčného alebo neinfekčného pôvodu. Jedna štúdia kurkumínu ukázala rýchle vymiznutie hnačky súvisiacej s HIV pri dávke 500 mg trikrát denne a dávky až do 12 000 mg denne sa používali bezpečne.

Loperamid nie je len široko používaným činidlom proti motilite, ale pôsobí aj synergicky s antibakteriálnymi činidlami. Kombinácia berberínu, kurkumy a loperamidu rieši širokú škálu mechanistických dráh, ktoré sú potenciálnymi príčinami akútnej hnačky.

## **Predbežné údaje a skúsenosti**

Neoficiálne skúsenosti s kombináciou kurkumy, berberínu a loperamidu pri cestovateľskej hnačke priniesli dramatické výsledky u 6 účastníkov (DB, osobná komunikácia), rýchlejšie, ako by sa očakávalo pri samotnom loperamide. Všetky tieto látky sú voľne predajné, takže táto kombinácia by mohla poskytnúť dostupnú liečbu akútnej hnačky na celom svete a znížiť nevhodné používanie antibiotík. Hoci je pravdepodobné, že všetky tri zložky sú účinné, nebolo jasne preukázané, či sú všetky tri zložky skutočne potrebné na účinnú liečbu. Predtým, ako bude možné zdôvodniť plne výkonnú skúšku, je zaručená menšia prieskumná skúška na zdokumentovanie uskutočniteľnosti a prijateľnosti používania alternatív k antibiotikám.

## **Ciele tejto štúdie**

*Primárne ciele uskutočniteľnosti tejto skúšky boli:*

- Posúdiť uskutočniteľnosť náboru
- Posúdiť udržanie a sledovanie prijatých účastníkov
- Na posúdenie dokončenia a návratu denníkov symptómov
- Identifikovať bariéry a facilitátory na implementáciu tejto skúšky

### *Sekundárne ciele zamerané na pacienta boli tieto:*

- Odhadnúť používanie antibiotík v intervenčných skupinách v porovnaní s bežnou starostlivosťou
- Odhadnúť účinok kombinácií nutraceutík plus loperamidu na trvanie a závažnosť akútnej hnačky
- Odhadnúť výskyt vedľajších účinkov v intervenčných skupinách

### **Metódy a analýzy**

Kontrolný zoznam vyhlásenia o rozšírení CONSORT pre pilotné štúdie sa použil ako návod na zabezpečenie úplného a transparentného vykazovania našej štúdie.

### **Nábor**

Nábor sa uskutočnil od 10. januára do 30. septembra 2019 v ambulantnom prostredí nemocnice terciárnej starostlivosti v Číne, kde až 75 % pacientov s akútnou hnačkou dostáva antibiotiká.

Ambulantní klinickí lekári preverili spôsobilosť účastníkov počas obvyklých klinických konzultácií, potom asistent výskumníka predstavil test oprávneným účastníkom, pozval ich, aby sa zúčastnili, a získal ich súhlas. Zahrnuli sme dospelých vo veku 18 až 70 rokov s akútnou hnačkou, definovanou ako najmenej 3 nesformované stolice za predchádzajúcich 24 hodín a s trvaním menej ako 7 dní, bez komplikácií. Vylúčili sme účastníkov s vracaním ako najvýraznejším príznakom, viditeľnou krvou v stolici, teplotou vyššou ako 39 stupňov, s podozrením na akútnu cholera alebo pseudomembranóznu kolitídu, ktorí boli imunokompromitovaní, ktorí mali alergiu na ktorýkoľvek z navrhovaných agens, trvanie symptómu dlhšie ako 7 dní, tehotné ženy, pacienti so známym chronickým ochorením čriev, potvrdenou ischemickou chorobou srdca alebo anamnézou srdcových arytmií a predĺženým QT intervalom.

### **Randomizácia**

Všetci náboroví lekári mali balíčky, z ktorých každý mal jedinečné počítačom vygenerované náhodné číslo štúdie spolu s kódovaným číslom intervenčnej skupiny, ktoré pripravil štatistik štúdie (BS), ktorý nebol zapojený do implementácie pridelovania skupín. Tento balík obsahoval tabuľku skríningu registrácie pacienta, formulár s informáciami o súhlase, brožúru s denníkom, formulár na test stolice a číslo lieku. Každý formulár bol označený číslom štúdie. Všetky tieto boli pripravené pred začatím náboru. Po náboře išiel účastník k lekárnikovi, ktorý mu vydal príslušné balenie liekov. Na ďalšie zodpovedanie otázok účastníkov boli k dispozícii asistenti výskumu na mieste (RA). Nábor lekárov, doručovateľov a výskumných asistentov boli zaslepení voči pridelovaniu liečby.

## Zásah

Každé účastnícke balenie obsahovalo 3-dňovú zásobu jednej z nasledujúcich kombinácií a každá kombinácia sa mala používať po každej riedkej stolici až 3-krát denne, aby sa pokračovalo, kým sa hnačka nezastavila:

- Skupina A, loperamid 4 mg na začiatku, potom 2 mg po každej riedkej stolici až trikrát denne.
- Skupina B, loperamid používaný ako v skupine A a berberín 100 mg až štyrikrát denne po každej riedkej stolici.
- Skupina C, loperamid používaný ako v skupine A a kurkuma 500 mg až trikrát denne po každej riedkej stolici.
- Skupina D, kombinácia všetkých 3 (loperamid, berberín a kurkuma všetky ako vyššie).

„Záchranné“ antibiotikum (ciprofloxacín 750 mg) bolo podané len vtedy, ak príznaky nezačali ustupovať do 24 hodín, po telefonickom alebo osobnom posúdení určeným lekárom. Neaktívne nutraceutiká sme zahrnuli do liekových balení (aminokyseliny) pre tých jedincov, ktorí nedostávali trojitú terapiu, takže každý jedinec mal na použitie tri liekovky.

## Materiály

Loperamid bol získaný z nemocnice na mieste, ktorý bol vyrobený spoločnosťou Xi'an Janssen Pharmaceutical Co. Ltd. ako 2 mg tablety. Berberín bol získaný od spoločnosti Hsopital na mieste a bol to od ReYoung Pharmaceutical Co. Ltd. ako 100 mg tablety. Kurkuma obsahujúca 6-8 % kurkumínu bola získaná od Nu U Nutrition, York, UK, ako 500 mg kapsuly. Ciprofloxacín 750 mg bol získaný z nemocnice na mieste a bol to od Shangdong Qilu Pharmaceutical Co. Ltd. Tablety na kontrolu aminokyselín boli získané od Zhejiang CONBA Pharmaceutical Co. Ltd.

## Opatrenia výsledkov

### *Primárne výsledky uskutočniteľnosti*

Výsledky uskutočniteľnosti zahŕňali mieru náboru, mieru vylúčenia a dôvody, mieru a dôvody odmietnutia, mieru dokončenia denníka, mieru zhody so skúšanými liekmi, mieru odvykania a mieru sledovania. Pacienti boli počítaní ako stratení pri sledovaní po troch pokusoch v rôznom čase v každom čase sledovania. Každý účastník bol požiadaný, aby vyplnil denný denník symptómov a dodržiaval skúšané lieky, ktoré boli úspešne použité pri skúšaní liekov na hnačku. Denník zaznamenával symptómy a lieky (lieky zo skúšania a iné zdroje), ktoré sa užívali 7 dní počnúc 1. dňom náboru a žiadali, aby sa vrátili v deň 7. Všetci účastníci boli poučení, aby v prípade, že symptómy progredovali, znovu vyhľadali lekársku pomoc. Sledovanie bolo naplánované na 24 hodín (telefón, v prípade potreby návšteva kliniky), 48 hodín (návšteva kliniky), 7. deň (návšteva kliniky) a 14. deň (telefón).

### *Sekundárne výsledky zamerané na pacienta*

Výsledky prieskumu zahŕňali použitie záchranných antibiotík za 24 hodín, trvanie symptómov, podiel hnačky, ktorá ustúpila po 24 hodinách, a závažnosť symptómov.

### *Užívanie antibiotík*

Opýtali sme sa účastníkov na používanie antibiotík vrátane „záchranného“ ciprofloxacínu a akýchkoľvek antibiotík z iných zdrojov prostredníctvom sledovania lekárov a telefonátov od výskumných asistentov. Táto informácia bola zaznamenaná aj do denníka pacienta.

### *Závažnosť symptómov*

Skóre závažnosti bolo zdokumentované počas prvých 48 hodín, pretože vtedy sú symptómy najzávažnejšie a nutraceutiká môžu spôsobiť dôležitý rozdiel. Denník zaznamenával počet stolíc za predchádzajúcich 24 hodín počas 7 dní, konzistenciu poslednej stolice a čas od poslednej riedkej stolice. Denník tiež zaznamenal závažnosť symptómov: hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, pálenie konečníka, horúčka, narušený spánok, celkový pocit nevoľnosti a zasahovanie do bežných činností. Každý symptóm bol hodnotený na Likertovej škále, ktorá sa ukázala ako platná a citlivá na zmenu pre rôzne infekcie, s až 80 % prediktívnou senzitivitou a viac ako 70 % prediktívnou špecifickosťou. Skóre sa pohybovalo od 0 do 6: 0 = žiadny problém, až 6 = také zlé, ako by mohlo byť. Zdokumentované bolo aj trvanie symptómov hodnotených prinajmenšom ako stredne zlé (3) a čas potrebný na to, aby boli všetky symptómy hodnotené ako veľmi malý alebo žiadny problém (1 alebo 0). Skóre bolo zoskupené ako 0-2 pre mierne, 3-4 pre stredné a 5-6 pre ťažké.

### *Výskyt vedľajších účinkov*

V brožúre denníka sme účastníkov požiadali, aby si zapísali potenciálne vedľajšie účinky, ako je uvedené nižšie.

*Myslíte si, že ste mohli mať potenciálne vedľajšie účinky liekov?*

*Ak áno, uveďte* \_\_\_\_\_

Táto otázka bola uvedená aj v rámci sledovania lekárov a telefonátov od výskumných asistentov. Možné vedľajšie účinky zahŕňali zápchu, kožnú vyrážku a nevoľnosť.

## **Štatistická analýza**

### *Odhad veľkosti vzorky*

Okrem výsledkov uskutočniteľnosti sme sa zamerali na získanie dostatočnej vzorky na zistenie rozdielu medzi 50 % použitím záchranných antibiotík v skupine s loperamidom a 15 % v akejkoľvek inej intervenčnej skupine (pre alfa 0,05 a 80 % silu), pretože 50 % je pravdepodobné, vyriešiť do 24 hodín. Za predpokladu, že stredný čas na rozlíšenie v skupine s loperamidom je 12 hodín (na dolnom konci odhadov predchádzajúcich pokusov), odhadli sme, že vzorka 30 na skupinu s pomerom 1:1:1:1, čo by nám umožnilo na zistenie skrátenia trvania riedkej stolice na 8 hodín alebo pomeru rizika 2,1 s miernym nadmerným počtom zaradených, aby sa zohľadnila strata pri sledovaní.

Všetky analýzy sa uskutočňovali podľa princípu zámernej liečby. Boli zahrnuté všetky prijaté prípady a chýbajúce údaje neboli pripočítané. Opisná štatistika sa použila na oznámenie uskutočniteľnosti a klinických výsledkov. Spojité premenné boli zhrnuté ako priemer (sd), ak

sú normálne rozdelené, alebo medián (rozsah) pre skreslené údaje. Kategorické údaje boli zhrnuté ako počty a percentá. Na opis vedľajších účinkov ako celkového počtu, podielu a priemeru sa použili deskriptívne štatistiky. Ak je to možné, vykonali sa multivariabilné regresné analýzy upravujúce počet riedkych stolíc na začiatku, priemernú závažnosť a predchádzajúce trvanie na účely prieskumu. Logistická regresia sa použila na binárne výsledky (užívanie antibiotík a pomer s hnačkou vymiznutými po 24 hodinách), lineárna regresia sa použila na priemernú závažnosť symptómov a Coxova regresia sa použila na trvanie, kým sa hnačka nevyriešila, ak to bolo možné. Všetky analýzy sa uskutočnili pomocou STATA 16 (Stata, College Station, TX, USA).

### *Hĺbkové rozhovory*

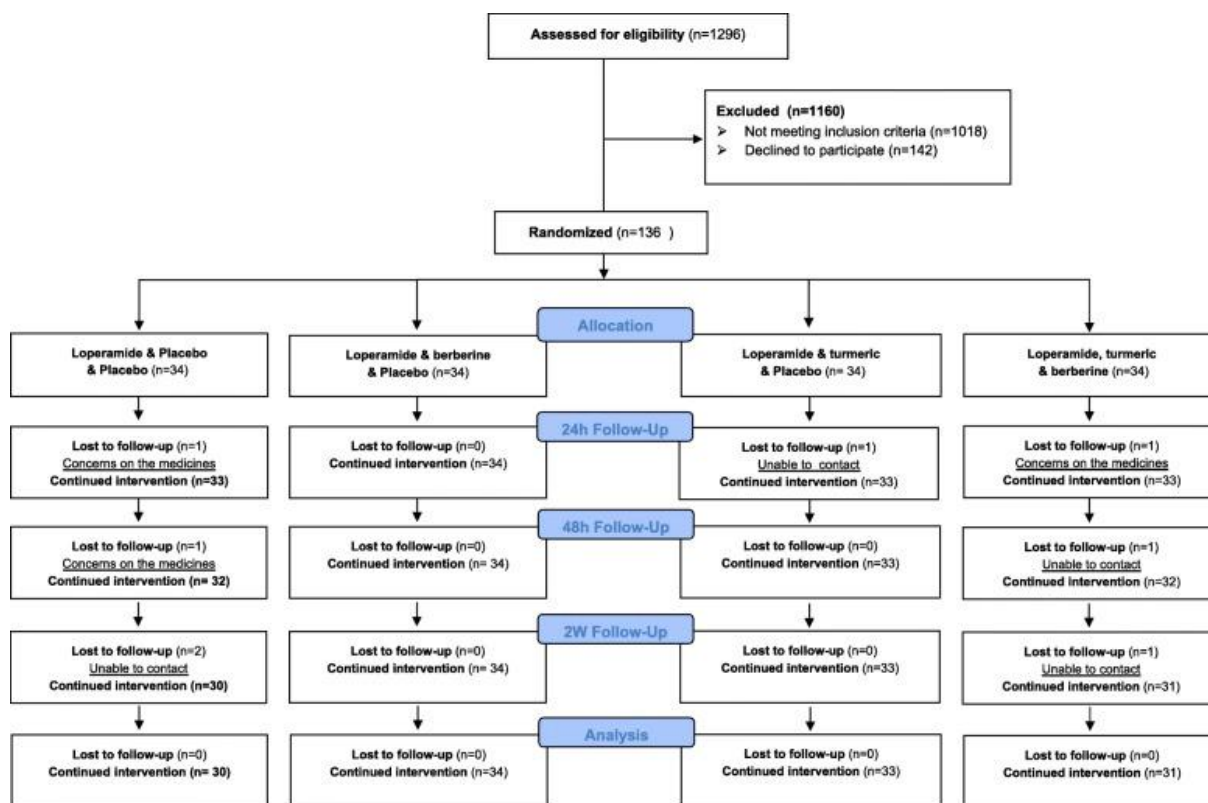
Uskutočnili sme pološtruktúrované kvalitatívne rozhovory s pacientmi a rozhovory s náborovými lekármi a výskumnými asistentmi na mieste po ukončení náboru na skúšku. Plánovali sme rozhovory s pacientmi, ktorí sa odmietli zúčastniť, ako aj s tými, ktorí sa zúčastnili na skúšaní. Účastníkov sme vybrali podľa čísla študijného predmetu a upravili sme tak, aby každá skupina mala podobný počet účastníkov. Účastníci boli vyzvaní, aby poskytli ústny súhlas. Rozhovory sa uskutočnili počas posledného týždňa náboru YJH. Na mieste sa uskutočnili osobné rozhovory. U pacientov, ktorí absolvovali sledovanie a zostali doma, sme uskutočnili telefonické rozhovory. Po dosiahnutí saturácie údajov boli rozhovory prerušené. Snažili sme sa pochopiť, ktoré skúšobné postupy fungovali a nefungovali dobre, či boli ochotní odporučiť túto terapiu a návrhy pre budúcu škálovateľnú štúdiu. Pacienti a lekári sa tiež pýtali, akú liečbu bežne používajú pri akútnej hnačke a či by boli ochotní odporučiť skúšobnú terapiu ostatným.

## **Výsledky**

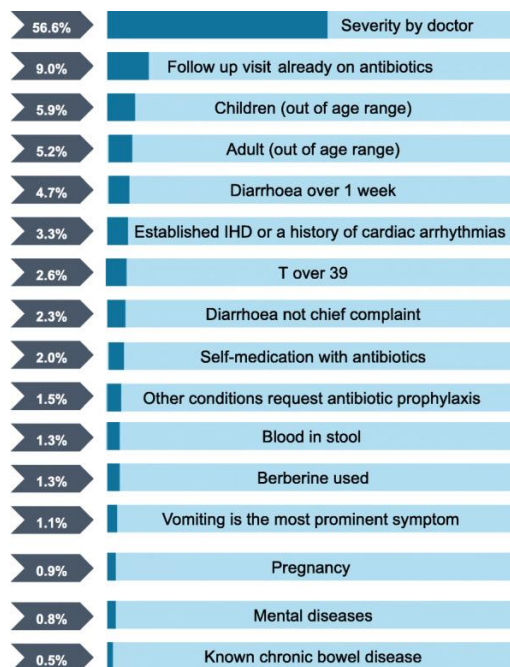
Primárne výsledky uskutočniteľnosti

### *Nábor*

Celkovo bolo vyšetrených 1296 pacientov, 1160 bolo vylúčených a 136 bolo prijatých. Väčšinu vylúčení tvorilo buď hodnotenie lekára, že pacient je príliš zle chorý (57 %), alebo pacienti už užívali antibiotiká (9 %).



Spomedzi 278 vhodných pacientov sa 142 (51 %) odmietlo zúčastniť (obr.(obr. 2);2); 60 neuviedlo dôvod (42 %), 36 (25 %) nemalo čas, 19 (13 %) nedôverovalo skúšaným liekom a 15 trvalo na podaní injekcie (11 %). 13 členom rodiny odporučilo, aby sa nepripojili k antibiotikám alebo na nich trvali (9 %).



(IHD= established ischaemic heart disease)

Podiel vylúčených pacientov podľa dôvodu



### *Dokončenie denníka*

Celková miera dokončenia denníka a návratnosti bola 92 % (125/136) bez významných rozdielov medzi skupinami. Celková miera zhody lieku so skúšaním bola celkovo 100 % na 1. deň, 94 % na 2. deň; 94 % na 3. deň a s podobnou mierou dokončenia denníka medzi 4 skupinami na 7. deň.

### *Základné charakteristiky prijatých pacientov*

Základné charakteristiky sú uvedené v tabuľke. Celkovo bolo pohlavie v randomizovaných skupinách pomerne vyrovnané. Väčšina pacientov bola v mladom alebo strednom veku (priemer 33 rokov, SD 12 rokov) a 39 % bolo pôvodom zo Šanghaja, zatiaľ čo zvyšok tam emigroval za prácou. Medián počtu riedkej stolice za posledných 24 hodín pred liečbou bol 4 (IQR 4-5,5). Závažnosť symptómov bola mierna s celkovým priemerom 1,1 (sd 0,7) a bola vyvážená medzi randomizovanými skupinami. Miera odpovede na základnú závažnosť hnačky bola vysoká medzi 136 prijatými účastníkmi, 125 (92 %) zaznamenalo závažnosť hnačky. Miera odpovedí na ostatné položky základných symptómov bola nižšia: 69 (51 %) uviedlo závažnosť krčvov v bruchu, 29 (21 %) závažnosť nevoľnosti a niekoľko pacientov (<10 %) uviedlo zostávajúce položky symptómov (vracanie, celková nevoľnosť, horúčka, svaly bolesti, bolesť hlavy, narušený spánok, zasahovanie do bežných aktivít, zasahovanie do spoločenských aktivít).

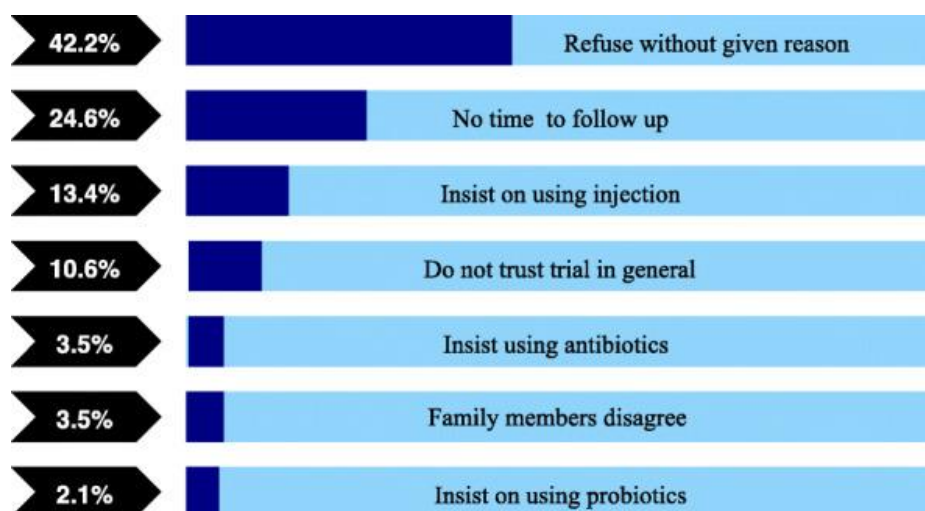
Baseline characteristics

	Number	Group A Loperamide only (N=34)	Group B Loperamide and berberine (N=34)	Group C Loperamide and turmeric (N=34)	Group D Loperamide, turmeric and berberine (N=34)
Gender—male (n, %)	136	18 (52.9)	20 (58.8)	17 (50.0)	22 (64.7)
Age (mean, sd)	134	33.0 (10.2)	29.9 (10.7)	34.7 (12.3)	34.0 (13.1)
Hometown—from Shanghai	136	13 (38.2)	11 (32.4)	16 (47.1)	13 (38.2)
Number loose stools in last 24 h (median, IQR)	134	4.5 (4, 5)	4 (3.5, 5.5)	4 (3, 5)	4 (3.5, 6)
Mean symptom severity <sup>a</sup> (mean, sd)	128	0.9 (0.5)	1.3 (0.8)	1.1 (0.7)	1.1 (0.7)
Prior duration of loose stools (median, IQR)	127	19 (8, 35)	13.5 (9, 28)	13 (9, 33)	18 (11, 30)

<sup>a</sup>Symptoms (nausea, vomiting, abdominal cramping, generally unwell, fever, muscle ache, headache, disturbed sleep, interference with normal activities, interference with social activities, diarrhoea) rated on a scale from 0 to 6, where 0 indicates no problem, 1 indicates 'very little problem', 2 indicates 'slight problem', 3 indicates 'moderately bad', 4 indicates 'bad', 5 indicates 'very bad' and 6 indicates 'as bad as it could be'

### *Sledovanie*

Miera sledovania bola vysoká, 133 ľudí (98 %) nasledovalo po 24 hodinách, 131 (96 %) po 48 hodinách, 128 (94 %) po 1 týždni a 128 (94 %) po 2 týždňoch. Celkovo bolo 8 pacientov, ktorí sa stiahli alebo stratili sledovanie. Spomedzi tých, ktorí odstúpili, traja sa týkali vedľajších účinkov skúšaných liekov a 5 nebolo možné dosiahnuť po 24 hodinách alebo 48 hodinách.



Sekundárne výsledky zamerané na pacienta

### *Užívanie antibiotík*

Celkovo len 3 účastníci užívali antibiotiká počas obdobia štúdie. Žiadnym pacientom v skupinách B (berberín + loperamid), C (kurkuma + loperamid) alebo D (berberín a kurkuma + loperamid) náborový lekár neodporučil užívať záchranné antibiotiká. Len 2 pacientom v skupine A (len loperamid) bolo odporučené užívať záchranné antibiotiká. Jedna osoba užíla záchranné antibiotiká v skupine C (loperamid a kurkuma) bez toho, aby jej to odporučili.

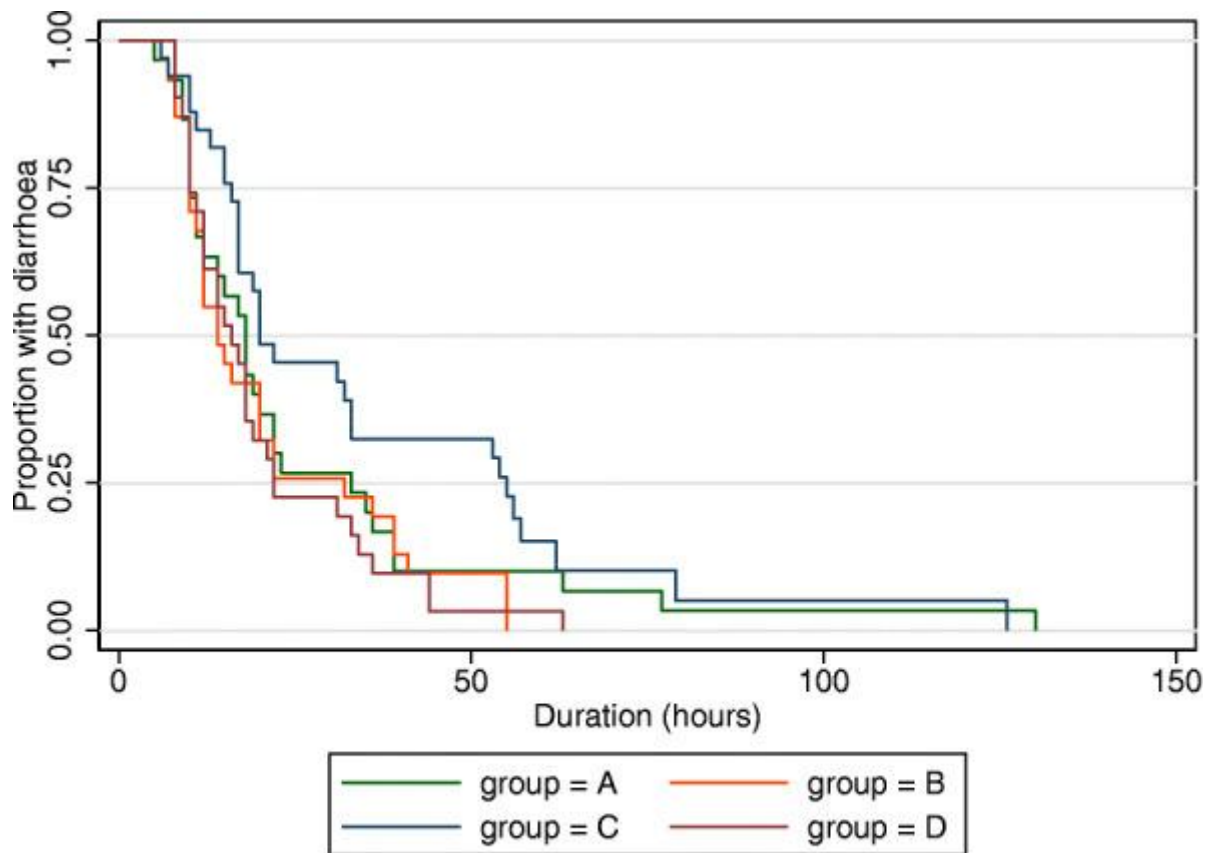
### *Vplyv liečby hnačky na užívanie antibiotík, trvanie a závažnosť symptómov*

Hrubé výsledky spolu s upravenými odhadmi používania antibiotík, trvaním hnačky, podielom pacientov s hnačkou, ktorá ustúpila po 24 hodinách a priemernou závažnosťou symptómov počas prvých 48 hodín. Nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v trvaní hnačky medzi skupinami, ani v pomere pacientov, ktorí hlásili, že hnačka ustúpila po 24 hodinách. Krivky pre skupinu C (kurkuma + loperamid) a D (berberín a kurkuma + loperamid) pretínajú krivku pre skupinu A (len loperamid), čo naznačuje, že neplatí predpoklad proporcionálnych rizík, takže pomery rizík neboli vypočítané.

	Number analysed	Group A Loperamide only Crude outcome	Group B Loperamide and berberine Crude outcome	Adjusted <sup>a</sup> estimate (95% CI)	Group C Loperamide and turmeric Crude outcome	Adjusted <sup>a</sup> estimate (95% CI)	Group D Loperamide and turmeric and berberine Crude outcome	Adjusted <sup>a</sup> estimate (95% CI)
Antibiotic use (n, %)	133	2 (6.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-
Duration until diarrhoea resolved in hours (median, IQR)	127	18 (10, 33)	14 (10, 22)	-	20 (16, 54)	-	16 (10, 22)	-
Proportion diarrhoea resolved <sup>b</sup> at 24 h (n, %)	132	22 (64.7)	25 (73.5)	OR 1.5 (0.5, 4.3)	19 (55.9)	OR 0.7 (0.3, 1.8)	24 (70.6)	OR 1.3 (0.5, 3.6)
Mean symptom severity <sup>c</sup> during first 48h (mean, SD)	125	0.5 (0.6)	0.4 (0.4)	MD -0.1 (-0.4, 0.2)	0.6 (0.7)	MD 0.1 (-0.2, 0.4)	0.5 (0.5)	MD 0.0 (-0.3, 0.3)

<sup>a</sup>Adjusted for number of loose stools at baseline, mean severity at baseline and prior duration

<sup>b</sup>Logistic regression of proportion diarrhoea resolved on group, adjusted for variables listed above<sup>a</sup>. Estimate reported as odds ratio (OR, 95% CI) compared



Note: group A=loperamide only; groups B=berberine + loperamide; group C= turmeric + loperamide; group D=berberine and turmeric + loperamide.

## Vedľajšie účinky a opakované konzultácie

Side effects and re-consultation

	Number analysed	Group A Loperamide alone	Group B Loperamide and berberine	Group C Loperamide and turmeric	Group D Loperamide and turmeric and berberine
Mean severity of constipation <sup>a</sup> at 24 h (mean, sd)	12	1.3 (0.6)	-	-	0.8 (0.4)
Mean severity of constipation at 48 h (mean, sd)	6	1.0 (1.0)	-	-	1.0 (1.4)
Re-consultation (n, %)	125	1 (3.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.3)
Re-contact (n, %)	125	1 (3.6)	1 (2.9)	1 (3.0)	(0.0)

<sup>a</sup>Constipation severity rated on a scale from 0 to 6, where 0 indicates no problem, 1 indicates 'very little problem', 2 indicates 'slight problem', 3 indicates 'moderately bad', 4 indicates 'bad', 5 indicates 'very bad' and 6 indicates 'as bad as it could be'

Pre skupiny B alebo C nebola po 24 alebo 48 hodinách zaznamenaná žiadna zápcha. Zápcha postihla malý počet pacientov v skupinách A a D a priemerná závažnosť zápchy po 24 a 48 hodinách bola mierna. Po 24 alebo 48 hodinách neboli hlásené žiadne vyrážky. Došlo k veľmi malému počtu neplánovaných opätovných konzultácií a opätovných kontaktov.

### *Obvyklá starostlivosť pri akútnej hnačke*

Z nemocničného informačného systému sme extrahovali údaje pre všetkých pacientov s diagnózou len akútnej hnačky bez akýchkoľvek komorbidít za rovnaké časové obdobie. Celkovo bolo analyzovaných 1367 pacientov v rovnakom vekovom rozmedzí. Pacientov bolo 757 mužov (55 %) a 610 žien (45 %). Priemerný vek bol 41 rokov. Celková miera užívania antibiotík v bežnej starostlivosti počas obdobia štúdie bola 67 % (914/1367), zatiaľ čo v tejto štúdiu bola pozorovaná miera 2 % (3/136). Ďalšia analýza ukázala, že z pacientov, ktorí dostávali antibiotiká v bežnej starostlivosti, 64 % (581/914) ich dostalo injekčne. Z tých, ktorí dostávali antibiotiká, väčšina (60 %) dostala jedno antibiotikum, zatiaľ čo 38 % dostalo dve antibiotiká a približne 1,5 % dostalo viac ako 2 antibiotiká. Šesťdesiattri percent z nich dostalo levofloxacín a 32 % cefalosporín 3. generácie.

### *Štúdium rozhovorov*

Z 30 oslovených účastníkov sedem účastníkov neodpovedalo, šesť rozhovorov nebolo možné dokončiť z dôvodu problémov s konektivitou, traja boli príliš zaneprázdnení na rozhovor. Štrnásť účastníkov absolvovalo rozhovory. Z pacientov, ktorí sa odmietli zúčastniť skúšania, nebol ani jeden ochotný absolvovať rozhovor. Uskutočnili sme rozhovory so šiestimi náborovými lekármi (osobne) a šiestimi výskumníkmi na mieste (3 telefonicky a traja tvárou v tvár, ako boli na mieste).

*Medzi faktory uľahčujúce používanie nutraceutík na zvládnutie akútnej hnačky a nábora patrilo očakávanie, že lekári predpíšu „niečo“ na zmiernenie symptómov. Lekári aj pacienti mali veľmi pozitívny názor na účinnosť nutraceutík. Všetci opýtaní pacienti a lekári vyjadrili*

spokojnosť s účinkami ich liečby. Niektorí pacienti sa dokonca pýtali, čo sú to za lieky a kde ich možno kúpiť. Väčšina opýtaných pacientov mala pocit, že táto štúdia mala flexibilný plán sledovania a že výskumní asistenti a lekári boli priateľskí a poskytli veľmi podrobné vysvetlenia. Väčšina lekárov a RA považovala tento test za starostlivo navrhnutý a koncept bol nový.

Existovali však aj významné prekážky pri používaní nutraceutík na zvládnutie akútnej hnačky a pri náboře. Väčšina pacientov verila, že antibiotiká sú „účinné“ pri akútnej hnačke a väčšina lekárov by ich použila, ak by ich pacienti „požadovali“, pretože sa obávali o spokojnosť pacientov a následnú konfrontáciu. Všetci lekári a väčšina RA uviedla, že vzťah medzi lekárom a pacientom bol veľkou prekážkou dôvery. Počas náborového obdobia došlo k dvom argumentom. Polovica lekárov by uvažovala o použití antibiotík pri akútnej hnačke aj bez potreby pacientov, pretože verili, že antibiotiká sú účinné a skracujú trvanie symptómov pacientov. Lekári uviedli, že spočiatku mali podozrenie na očakávaný účinok, keďže berberín a loperamid sa predtým bežne používali a nemali pocit, že by fungovali, zatiaľ čo kurkumín im bol známy, ale nepoužívali ho. Pozitívna spätná väzba pacientov však zvýšila ich dôveru v túto skúšku. Jeden lekár uviedol, že začal nábor ďalších pacientov s vyšším skóre symptómov po tom, čo zistil, že pacienti môžu prijať terapiu a ukázalo sa, že je účinná. Iba dvaja pacienti sa sťažovali, že kapsuly kurkumy boli príliš veľké na to, aby ich prehltili.

Bolo niekoľko návrhov na zlepšenie skúšobných procesov pre budúce štúdie. Hoci deväť opýtaných pacientov zistilo, že používanie denníka je jednoduché, štyria uviedli, že si denník nevedia pozorne prečítať a úplne mu porozumieť, a jeden navrhol určité zmeny v znení. Odber vzoriek stolice bol náročný, pretože pre pacientov bolo ťažké vyrobiť stolicu na požiadanie. Tréning komunikačných zručností navrhli viacerí lekári pre výskumných asistentov na mieste, aby im umožnili efektívne komunikovať s pacientmi. Všetci výskumní asistenti a lekári sa vyjadrili k potrebe kampaní na zvýšenie povedomia verejnosti s cieľom znížiť dopyt po antibiotikách a zmierniť tlak na lekárov. Päť pacientov odporučilo lepšie poskytovanie informácií o nežiaducich účinkoch zbytočného užívania antibiotík. Desať pacientov uviedlo, že chcú, aby mala verejnosť prospech, pretože boli prekvapení, že neočakávali, že sa tak rýchlo zotavia bez antibiotík. Všetci účastníci vyjadrili svoju ochotu odporučiť túto terapiu ostatným a cítili, že ide o zmysluplnú skúšku a podporili by používanie skúšanej medikácie.

## Diskusia

### Zhrnutie zistení

Iba 21 % pacientov skrínovaných na zaradenie do tejto štúdie sa považovalo za vhodných a len polovica z nich súhlasila so zaradením do štúdie. Sledovanie bolo počas celého obdobia vynikajúce; bola veľmi nízka miera stiahnutia a žiadne obavy o bezpečnosť. Lekári aj pacienti boli spokojní s liečbou a boli ochotní ju rozšíriť alebo odporučiť ostatným. Väčšina pacientov bola s denníkom spokojná a považovala ho za ľahko použiteľný, hoci niektorí starší pacienti to mali ťažšie.

Hlavnými prekážkami náboru sú silné presvedčenie, že antibiotiká sú účinné pri liečbe akútnej hnačky a často napätý vzťah medzi lekárom a pacientom v Číne. Lekári sa obávajú nespokojnosti pacientov a je pre nich ťažké vyhnúť sa hlboko zakorenenej rutine používania injekcií a injekčných antibiotík. Počas konzultácií veľa pacientov požadovalo injekcie a

antibiotiká, čím sa zvyšoval tlak na lekárov, aby vyhoveľi, a jedna sťažnosť pacienta bola vyriešená len zapojením miestneho policajta.

Hoci táto štúdia uskutočniteľnosti nebola zameraná na zistenie rozdielov medzi skupinami v čase do zotavenia, táto štúdia poskytuje podporu pre väčšiu skúšku na zdokumentovanie efektívneho použitia alternatív k antibiotikám na liečbu akútnej hnačky v Číne. Hoci sa antibiotiká na hnačku neodporúčajú, na mnohých miestach sa bežne používajú, najmä v LMIC. Len 2 % (3/136) účastníkov užívali antibiotiká, na rozdiel od 67 % pacientov v bežnej starostlivosti v tej istej nemocnici počas sledovaného obdobia, keď sa viac ako 60 % predpísaných antibiotík podávalo injekčne, hoci závažnosť symptómov je ťažké porovnať bez náhodne pridelenej obvyklej kontrolnej skupiny starostlivosti. Všetky údaje o bežnej starostlivosti však pochádzajú od pacientov s diagnózou akútnej hnačky bez komorbidít v rovnakom vekovom rozmedzí počas rovnakého obdobia nábora. Až 50 % malo nárok na zaradenie, ale odmietlo sa zúčastniť na skúške.

### Porovnanie s existujúcou literatúrou

Existuje len málo dobre navrhnutých štúdií o tradičnej čínskej medicíne (TCM) ako alternatívach k antibiotikám na zmiernenie symptómov akútnej hnačky. Mnohé z týchto štúdií mali malú veľkosť vzorky, väčšina štúdií sa považovala za vysoké riziko skreslenia, najmä z dôvodu nejasného zatajenia a žiadneho zaslepenia. Požiadavky na poistenie na skúšku boli v Číne spustené len nedávno, keď jeden z lekárov spomenul, že to bolo prvýkrát, čo videl skúšku krytú poistením.

### Silné stránky a obmedzenia

Toto je prvá štúdia uskutočniteľnosti skúmajúca použitie nutraceutík na liečbu akútnej hnačky v Číne. Silnou stránkou tejto štúdie je, že sme použili kvantitatívne aj kvalitatívne metódy na preskúmanie a hlbšie pochopenie problémov spojených s naborom. Rozhovory objasnili základné dôvody pozorovanej vysokej miery odmietnutia a návrhy z tejto štúdie rozhovorov budú neoceniteľné pre budúce rozširovanie štúdií v Číne. Hoci štúdia bola nedostatočná na porovnanie účinnosti každého nutraceutika, každá liečba viedla k rýchlemu vymiznutiu symptómov a väčšina pacientov a lekárov mala pocit, že liečba bola účinná.

Táto štúdia má obmedzenia. Po prvé, väčšina regrutovaných pacientov zaznamenala veľmi mierne symptómy. Neboli sme schopní urobiť rozhovor so žiadnym z pacientov, ktorí odmietli súhlas s účasťou. Ako bolo uvedené vyššie, nabor mohol byť ovplyvnený komplexným vzťahom lekárov s pacientmi v Číne. Mnohí z prijatých pacientov boli mladí s vysokoškolským vzdelaním, od ktorých by sa dalo očakávať, že budú mať nižšie očakávania od antibiotík. Tiež sme systematicky neodoberali vzorky stolice, aby sme zistili, či sú prítomné bakteriálne, parazitárne alebo vírusové infekcie; to bolo pôvodne plánované, ale ukázalo sa, že v ambulatnom prostredí je logisticky náročné, pretože pacienti väčšinou neboli schopní poskytnúť vzorku stolice v čase konzultácie.

## Záver

Nábor pacientov s čímkol'vek iným ako miernou hnačkou bol v súčasnom klinickom prostredí v Číne veľmi náročný. Pacienti však hlásili, že sa ich symptómy rýchlo zotavili. Pacienti potrebujú lepšie informácie o nepriaznivých účinkoch zbytočného užívania antibiotík. Použitie loperamidu a berberínu môže zmierniť symptómy ako životaschopná alternatíva k antibiotikám. Tento prístup by sa mal rozšíriť na ďalšie hodnotenie v randomizovanej kontrolovanej štúdií, aby sa preskúmala jeho účinnosť.

## Skratky

DIAMANT Antibiotická liečba hnačky pomocou voľne predajných nutraceutík v každodennej praxi

RCT Randomizovaná kontrolovaná štúdia

SZO Svetová zdravotnícka organizácia

TCM Tradičná čínska medicína

OTC Voľnopredajný

Zdroj: Diarrhoea Management using Over-the-counter Nutraceuticals in Daily practice (DIAMOND): a feasibility RCT on alternative therapy to reduce antibiotic use

Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria Australia

Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Parkville, Victoria Australia

School of Public Health, Zhejiang University, 866 Yuhangtang Road, Zhejiang, 310058 Hangzhou China

Affiliated Hospital of Jiading District Centre, Shanghai Institute of Health Science, No. 1 Chengbei Rd, Jiading Qu, Shanghai Shi, 201800 China

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8204461/>