

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐ  
ՀՐԱՄԱՆ**

---

« 26 » փետրվար 2018 թ № 500 - Ա

**ԳԱՍՏՐՈԷՋՈՖԱԳԵԱԼ ՌԵՖԼՅՈՒՔՍԱՅԻՆ  
ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ՎԱՐՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ  
ՈՒՂԵՑՈՒՅՑՅԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ**

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը.

**ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ՝**

1. Հաստատել «Գաստրոէջոֆագեալ ռեֆլյուքսային հիվանդության ախտորոշման և վարման կլինիկական ուղեցույց»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:
2. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի խորհրդական Արմեն Փարսադանյանին՝ սույն հրամանը հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:
3. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի Հասարակայնության հետ կապերի բաժնի պետ Ա. Բաբախանյանին՝

Ապահովել սույն հրամանի տեղադրումը Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության պաշտոնական կայքում:

4. Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ սույն հրամանով հաստատված ուղեցույցը ընդունել ի գիտություն:
5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս. Խաչատրյանին:

**Հ. ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ**

**ԳԱՍՏՐՈԵԶՈՖԱԳԻԱԼ ՌԵՖԼՅՈՒԹՍԱՅԻՆ  
ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ՎԱՐՄԱՆ  
ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ**

**Ամփոփ տեսություն**

Ուղեցույցը տրամադրում է գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքսային հիվանդության (ԳԷՌ) վերաբերյալ արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված ախտորոշիչ, բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել ԳԷՌ մեծահասակ պացիենտների բուժման արդյունքները:

**Մեթոդաբանություն**

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի հիմք են հանդիսացել American Journal of Gastroenterology ամսագրում 2013 թ. հրապարակված «Գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքսային հիվանդության ախտորոշման և վարման ուղեցույցեր»-ի (Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease) նյութերը: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս, հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation–GRADE): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարվել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի կողմից:

Ուղեցույցը նախատեսված է թերապևտների, գաստրոէնտերոլոգների, ընտանեկան բժիշկների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ պայմանավորված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալով:

## **Արդյունքներ**

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա՝ Ուղեցույցում լուսաբանվել են ԳԷՌՀ սահմանումները, համաճարակաբանության, ախտորոշման և վարման հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տրաբերակները և առողջապահության համաձայնության գույնականացումները:

## **Եզրակացություն**

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության՝ գաստրոէնտրոֆագեալ ռեֆլյուքսային հիվանդության վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների վերաբերյալ: Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ, այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ դրա բարձր տարածվածությամբ, պացիենտների կյանքի որակը նշանակալիորեն նվազեցնող և առողջապահական համակարգի վրա մեծ ծանրաբեռնվածություն առաջադրող վիճակի բուժման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

## **Հիմնական բառեր**

Ապացուցողական բժշկություն, Ցուցումների ուսումնասիրման, սպեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, ուղեցույցներ, ախտորոշում, համաճարակաբանություն, գաստրոէնտրոֆագեալ ռեֆլյուքսային հիվանդություն, էռոզիվ էզոֆագիտ, Բարեպի կերակրափող, վարում, ռեֆրակտեր ԳԷՌՀ, պրովոնային պոմպի ինհիբիտորներ

## **Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ**

Պատասխանատու համակարգողի և աշխատանքային խմբի անդամների հայտարարագրերը կցվում են: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները չեն ֆինանսավորվել որևէ կառուցի կամ անհատի կողմից:

**Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին՝ անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում:**

## **Բովանդակություն**

1. Նախարան
2. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն
3. Սահմանում
4. Ախտանշաններ և համաճարակաբանություն
5. Ախտորոշման հաստատում
6. Վարում
7. Վիրահատական բուժման տարբերակներ
8. ՊՊԻ հետ կապված հնարավոր ռիսկեր
9. ԳԷՌ-ի էքստրաէզոֆագեալ դրսուրումները՝ ասթմա, քրոնիկական հազ և լարինգիտ
10. ՊՊԻ-ով բուժմանը ռեֆրակտեր ԳԷՌ
11. ԳԷՌ-ի հետ կապված բարդություններ
12. Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և առողիտի ցուցանիշներ
13. Գրականության ցանկ
14. Ապացույցների որակի դասակարգում (GRADE համակարգ) /Այլուսակ 3 և Այլուսակ 4/

## **Հապավումներ**

H. Pylori – Helicobacter Pylori

ԳԷՌ – գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքս հիվանդություն

ԷՌՀ, ERD – էռողիվ ռեֆլյուքսային հիվանդություն

ՈԵՌԴ, NERD – ոչ էռողիվ ռեֆլյուքսային հիվանդություն

ԼԱ - Լու Անցելես

ՄԶԴ - մարմնի զանգվածի դասիչ

ՊՊԻ – պրոտոնային պոմափի ինհիբիտորներ

H2RA - H2 հիստամինային ընկալիչների պաշարիչներ

ԷԵ - էռջինֆիլային էզոֆագիտ

ԿՈ, QOL – կյանքի որակ, quality of life

FEV1 – ուժեղացված արտաշնչման ծավալ առաջին վայրկյանում

ՍԿՍ, LES – ստորին կերակրափողային սեղմակ, lower esophageal sphincter

ԱԴ, SI ախտանիշների դասիչ

ԱԱՀ, SAP ախտանիշ-ասոցացված հավանականություն

SD – ստանդարտ շեղում, standard deviation

OR – շանսերի հարաբերություն, odds ratio

RR – ռիսկերի հարաբերություն, risk ratio

RD – ռիսկերի տարբերություն, risk difference

NNТ – բուժման համար անհրաժեշտ քանակ, number needed to treat

95% CI – 95% վստահության միջակայք, confidence interval

FDA - Անդի և դեղամիջոցների վերահսկողության վարչություն

## Նախաբան

Գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքսային հիվանդությունը՝ ԳԷՌՀ, թերևս ամենահաճախ հանդիպող հիվանդություններից է, որի հետ բախվում են գաստրոէնտերոլոգները: Հարկ է, որ առաջնային պրակտիկայի բժիշկները գտնեն, որ ռեֆլյուքսային հիվանդութան հետ կապված գանգատներն իրենց

պրակտիկայում մեծ մաս են կազմում: Հետևյալ ուղեցույցը կապահովի ԳԷՌ-ի, դրա կլինիկական պատկերի ակնարկը և խորհուրդները՝ այս հաճախակի հանդիպող և կարևոր հիվանդության ախտորոշման և վարման վերաբերյալ:

Փաստաթղթում կվերանայվեն ԳԷՌ-ի ցանկացած ռիսկի գործոնների կլինիկական բնութագրերը, ախտորոշիչ մեթոդները և դրանց կիրառման խորհուրդները, ինչպես նաև բժշկական, վիրաբուժական և էնդոսկոպիկ վարման խորհուրդները, որոնք ներառում են տարբեր բուժումների համեմատական արդյունավետությունը: Եքստրաէզոֆագեալ ախտանշանները և բարդությունները կհասցեագրվեն, ինչպես նաև ռեֆրակտեր ԳԷՌ-ի հետազոտումը և վարումը: Այս փաստաթղթը կեզրափակեն ԳԷՌ-ի հիմնական բուժման հնարավոր ռիսկերը և կողմնակի ազդեցություններն ու դրանց հետևանքները՝ հիվանդի վարման համար:

Փաստաթղթի յուրաքանչյուր բաժին կներկայացնի առանցքային խորհուրդներ՝ կապված բաժնի նյութի հետ և տվյալ խորհուրդները սատարող փաստերի հետագա ամփոփում:

## **Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն**

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի անդամների կողմից: Գրականության աղբյուրներն ընտրվել են հիմնական բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա: Որոնման ժամանակահատվածը՝ 2007-2016թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խորհրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնադրյուր է հանդիսացել American Journal of Gastroenterology ամսագրում 2013 թ. հրապարակված «Գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքսային հիվանդության ախտորոշման և վարման ուղեցույցեր»-ի (Guidelines

for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease) նյութերը [1]: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս, սկզբնադրյուր հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE) [2]: Ապացույցի մակարդակը կարող էր տատանվել «բարձրից» (նկատի ունենալով, որ հետագա հետազոտությունը քիչ հավանականությամբ կարող էր փոխել հեղինակների վստահությունն արդյունքի գնահատման մեջ) մինչև «չափավոր» (հետագա հետազոտությունը հավանաբար ազդեցություն կունենար արդյունքի գնահատման վստահության վրա) կամ «ցածր» (հետագա հետազոտությունն սպասվում է, որ կունենա կարևոր ազդեցություն՝ արդյունքի գնահատման վստահության վրա և հավանական է, որ կփոխի գնահատականը): Առաջարկության ուժը գնահատվում է որպես «ուժեղ», երբ միջամտության ցանկալի արդյունքները հստակ գերակշռում էին անցանկալի արդյունքներին և, որպես «պայմանական», երբ առկա են անորոշ փոխզիջումներ: Ապացույցների գնահատման մանրամասները տես՝ Աղյուսակ 3, Աղյուսակ 4:

Տեղայնացման/ադատպատցիայի աշխատանքներն իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ միջմասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս: Սույն Ուղեցույցը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ պայմանավորված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործական տեղեկատվության ի հայտ գալով:

## **Սահմանում**

Կարևոր է իմանալ, որ ԳԷՌ-ը սահմանվում է կոնսենսուսով և, որպես այդպիսին, հանդիսանում է մի հիվանդություն, որը բարկացած է ախտանիշներից, թիրախ-օրգանների վրա արդյունքներից և բարդություններից՝

կապված ստամոքսային պարունակության հետհոսքի հետ դեպի կերակրափող, բերանի խոռոչ և/կամ թոքեր: Հաշվի առնելով նախկինում տպագրված կոնսենսուսային բազմաթիվ սահմանումները [3-5], հեղինակներն օգտագործել են հետևյալ աշխատանքային սահմանումները՝ սահմանելու հիվանդությունը. ԳԵՌՀ պետք է սահմանվի որպես ախտանիշներ կամ բարդություններ, որոնք արդյունք են ստամոքսի պարունակության հետհոսքի դեպի կերակրափող կամ վեր՝ բերանի խոռոչ (ներառելով կոկորդը) կամ թոքեր: ԳԵՌՀ-ը հետագայում կարող է դասակարգվել որպես ախտանիշների առկայություն՝ առանց էռոգիաների էնդոսկոպիկ քննությամբ (ոչ էռոգիվ հիվանդություն՝ NERD) կամ ԳԵՌՀ ախտանիշներ՝ էռոգիաների առկայությամբ (ERD):

## **Ախտանշաններ և համաճարակաբանություն**

ԳԵՌՀ-ի համաճարակաբանական տարածվածության գնահատումը հիմված է հիմնականում տիպիկ ախտանիշների՝ այրոցի և ռեգուլյար գործությունների 10–20% արևմտյան երկրներում և ավելի ցածր տարածվածություն Ասիայում [6]: Կյինիկորեն նեղություն պատճառող այրոցը դիտվում է բնակչության շուրջ 6%-ի մոտ [7]: Ռեգուլյար գործությունների 16% դեպքերում վերոնշյալ համակարգված վերլուծությունում: Կրծքավանդակի ցավը կարող է լինել ԳԵՌՀ-ի ախտանիշ, նույնիսկ հիմնական, առաջնային ախտանիշը [2,3]: Մինչև կրծքավանդակի ցավը որպես ԳԵՌՀ-ի պատճառ դիտարկելը պահանջվում է տարբերակել սրտային և ոչ սրտային կրծքավանդակի ցավերը: Չնայած որ, դիսֆագիայի ախտանիշը կարող է կապված լինել չբարդացած ԳԵՌՀ-ի հետ, դրա ներկայությունը պահանջում է հետազոտություն՝ հնարավոր բարդացման համար, այդ թվում՝ շարժունակության խանգարում, նեղացում/ստրիկտուրա, օղակում կամ մալիգնիզմացիա [8]: Քրոնիկական հազը, ասթման, քրոնիկական լարինգիտը, շնչուղիների հետ կապված այլ ախտանշանները և, այսպես կոչված, էքստրաէզոֆագեալ ախտանշանները քննարկվում են հաջորդ բաժնում: Ատիպիկ ախտանշանները, այդ թվում դիսպեսիան, էպիգաստրալ ցավը սրտխառնոցը, փքվածությունը և գիստոցը կարող են մատնանշել ԳԵՌՀ, բայց կարող են և խաչվել

այլ վիճակների հետ: Համակարգված վերլուծությունը պարզել է, որ ընդհանուր բնակչության 38%-ը գանգատվում է դիսպեսիայից: Դիսպեսիան առավել հաճախակի էր ԳԵՌ-ով հիվանդների մոտ, քան առանց դրա: Այս հիվանդներն ունեին ԳԵՌ-ի նոր ախտորոշման ոիսկ: Էպիգաստրալ ցավը, հագեցվածության մշտական զգացումը, գիստոցը և փրկածությունն ավելի հակված էին ՊՊԻ թերապիային արձագանքելու, քան փսխումը: Ընդհանուր առմամբ, այդ ախտանշանները կարող են համարվել ԳԵՌ-ի հետ կապված, եթե դրանք արձագանքում են ՊՊԻ փորձնական բուժմանը [9]:

Վերջին համակարգված վերլուծությունը դիտարկել է ԳԵՌ-ի առաջադրված բեռը կյանքի որակի վրա (ԿՈ, QOL) և ներառել է 19 ուսումնասիրություն: Անհանգստացնող ԳԵՌ-ով հիվանդները (օրական կամ >2աբաթական ախտանիշներ) ավելի շատ են բացակայել աշխատանքից և ունեցել են աշխատանքային քիչ արդյունավետություն: Դիտվում էին քնի սանդղակում ցածր միավորներ՝ ի տարբերություն ոչ հաճախակի ախտանշաններով հիվանդների մոտ: Դիտվում էր նաև ֆիզիկական ակտիվության նվազում [10]: Գիշերային ԳԵՌ-ն ունի ավելի մեծ ազդեցություն QOL վրա՝ համեմատած ցերեկային ախտանիշների հետ: Ինչպես գիշերային ախտանշանները, այնպես էլ քնի խանգարումները պետք է բացահայտվեն ԳԵՌ-ով հիվանդին գնահատելիս [11]:

Տվյալների հաշվեկշիռը ենթադրում է, որ ախտանիշների հաճախականությունը չի փոխվում տարիքի հետ, այնուամենայնիվ, ախտանիշների հաճախականությունը կարող է նվազել 50 տարեկանից հետո [12]: Ծերացումը մեծացնում է ըստ Լու Անգելեսի (ԼԱ) C և D աստիճանի էռոգիվ էղոֆագիտի տարածվածությունը [13]: Բարետի կերակրափողի տարածվածությունն աճում է 50 տարեկանից հետո, հատկապես, սպիտակամորթ տղամարդկանց մոտ [14]: Քիչ տվյալներ կան, որոնք վերաբերում են ԳԵՌ-ի առանձնահատկությունների տարբերությանը տղամարդկանց և կանանց մոտ: Էռոգիվ էղոֆագիտով հիվանդներն ավելի շատ տղամարդիկ են, իսկ NERD-ով՝ կանայք: Բարետի կերակրափողն առավել հաճախ է հանդիպում տղամարդկանց

մոտ, քան կանանց [15]: Կա հստակ հարաբերություն ԳԷՌՀ-ի և գիրության միջև: Մի քանի մեթա-հետազոտություններ առաջարկում են կապեր մարմնի զանգվածի դասիչի (ՄՀԴ), գոտկատեղի շրջագծի, քաշի ավելացման և ԳԷՌՀ ախտանիշների և բարդությունների՝ միջև, այդ թվում՝ ERD (Էռողիկ ռեֆլյուքսային հիվանդություն՝ ԷՌՀ) և Բարետի կերակրափողի [16,17] միջև: ProGERD ուսումնասիրությունը, հավանաբար ամենամեծն իր տեսակի մեջ ( $>5000$  պացիենտներ), օգտագործել է լոգիստիկ ռեգրեսիոն վերլուծություն՝ բացահայտելու ԷՌՀ մի քանի անկախ ռիսկի գործոնները: ԷՌՀ հնարավորություններն ավելի բարձր են ՄՀԴ-ի աճի հետ [18]: Սա մեծ մտահոգություն է առաջացնում, քանի որ առկա է լավ փաստագրված կապ ՄՀԴ-ի և կերակրափողի ու ստամոքսի կարդիալ հատվածի կարցինոմայի միջև [19]:

### **Գաստրոէզոֆագեալ հիվանդության ախտորոշման հաստատում**

1. **ԳԷՌՀ-ի հավանական ախտորոշում կարող է հասպարվել բնորոշ ախտանիշների առկայության դեպքում՝ այրոց և հետիուք/ռեգուրգիտացիա:** Էմպիրիկ դեղորայքային թերապիան պրոբոնային պոմափի ինհիբիտորներով խորհուրդ է փրկում այս դեպքում (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):
2. **Ոչ սրբային կրծքավանդակի ցավով պացիենտները, ում մոտ առկա է ԳԷՌՀ կասկած, պեղք է անցնեն ախտորոշիչ հետազոտում՝ մինչև թերապիայի նշանակումը (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ): Կրծքավանդակի ցավով հիվանդների մոտ սրբային պարճառը պեղք է բացառվի մինչև սրբամոքսաղիքային հետազոտում սկսելը (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
3. **Բարիումով ռենտգենագրությունը չպեղք է իրականացվի ԳԷՌՀ ախտորոշման համար (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական բարձր մակարդակ):**
4. **Գաստրոսկոպիա չի պահանջվում ԳԷՌՀ-ին բնորոշ ախտանիշների առկայության դեպքում: Էնդոսկոպիան խորհուրդ է փրկում ահազանգող**

ախտանիշների առկայության դեպքում և բարդությունների բարձր ռիսկով պացիենտների սքրինինգի համար: Բարեփի կերակրափող չունեցող հիվանդների մով ցուցված չէ կրկնակի էնդոսկոպիան, եթե չկան նոր ախտանիշներ (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):

5. **Կերակրափողի դիստալ հարվածից ռուտինային բիոպսիաներ խորհուրդ չեն փրկում, մասնավորապես, ԳԵՌՀ ախտորոշելու համար (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):**

6. **Էզոֆագեալ մանոմետրիան խորհուրդ է փրկում նախավիրահափական վիճակը գնահապելու համար, սակայն ոչ մի դեր չունի ԳԵՌՀ ախտորոշման համար (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**

7. **Ամբողափոր էզոֆագեալ ռեֆլյուքսի մոնիթորինգը ցուցված է՝ մինչ ոչ էռոգիվ հիվանդությամբ հիվանդի մով էնդոսկոպիկ կամ վիրահափական թերապիայի քննարկումը, որպես արովոնային պոմպի ինհիբիտորներով թերապիային ռեֆրակտեր հիվանդների գնահապման մի մաս և այն դեպքերում, երբ ԳԵՌՀ ախտորոշումը հարցականի դրակ է (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ): Ամբողափոր ռեֆլյուքսային մոնիթորինգը միակ թեսքն է, որը կարող է գնահապել ռեֆլյուքսի և ախտանշանների միջև կապը (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**

8. **Ամբողափոր ռեֆլյուքսային մոնիթորինգ չի պահանջվում Բարեփի կերակրափողի կարճ կամ երկար սեգմենտի առկայության դեպքերում՝ ԳԵՌՀ ախտորոշումը հասպափելու համար (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):**

9. ***Helicobacter pylori* ինֆեկցիայի սքրինինգ խորհուրդ չի փրկում ԳԵՌՀ-ով պացիենտների շրջանում: *H. pylori* ռուտին բուժումը չի պահանջվում որպես հակառեֆլյուքսային թերապիայի մի մաս (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**

## **Ապացույցների ամփոփում**

ԳԵՌՀ-ի ախտորոշումը կայացվում է՝ կիրառելով ախտանիշների որոշ համակցումներ, էնդոսկոպիկ օբյեկտիվ թեստավորումը, ամբողատոր ռեֆլյուքս մոնիթորինգը և հակաարտազատային թերապիայի հանդեպ պատասխանը (աղյուսակ 1): Այրոցը և ռեգուլար գիտացիան ամենահուսալի ախտանիշներն են՝ միայն անամնեստիկ տվյալներից ելնելով նախնական ախտորոշում դնելու համար, այնուամենայնիվ դրանք այնքան էլ զգայուն չեն, ինչպես որ կարծում է մեծամասնությունը: Յոթ հետազոտությունների համակարգված վերլուծությունը ցոյց է տվել, որ էռոզիվ էզոֆագիտի առկայության դեպքում այրոցի և ռեգուլար գիտացիայի զգայնությունը 30–76% է, իսկ առանձնահատկությունը՝ 62–96% [20]: Էմպիրիկ ՊՊԻ թերապիան (ՊՊԻ փորձարկում հանդիսանում է խելամիտ մոտեցումը՝ հաստատելու ԳԵՌՀ, եթե այն կասկածվում է տիպիկ ախտանշաններով հիվանդների մոտ: Թերապիայի նկատմամբ պատասխանը իդեալական դեպքում կիաստատեր ախտորոշումը, այնուամենայնիվ, լավ կատարած մետա-հետազոտությունը ցոյց տվեց այս մոտեցման որոշակի թերությունները՝ 78% զգայնությամբ և 54% առանձնահատկությամբ [21]: Հետևաբար, էմպիրիկ թերապիան (կամ, այսպես կոչված, ՊՊԻ փորձարկումը) ունի որոշակի սահմանափակումներ:

<b>Աղյուսակ 1. ԳԵՌՀ-ի ախտորոշիչ թեստավորումները և թեստերի կարևորությունը</b>			
<b>Ախտորոշիչ թեստ</b>	<b>Ցուցումներ</b>	<b>Ապացուցողական ամենաբարձր մակարդակ</b>	<b>Խորհուրդներ (Խորհուրդներ)</b>
ՊՊԻ փորձարկում	Դասական ախտանիշներ, առանց ահազանգինշանների	Մետա-հետազոտություն	Բացասական փորձարկումը չի բացառում ԳԵՌՀ
Բարիումի ընդունումով ռենտգեն հետազոտություն	ԳԵՌՀ ախտորոշման համար չէ: Կիրառվում է դիսֆագիայի գնահատման համար	Դեպք-ստուգիչ	Չկիրառել, եթե չեն գնահատվում բարդությունները (նեղացում, օղակում)

Էնդոսկոպիա	Ահազանգինշաններ, բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների սքրինինգ, կրծքավանդակի ցավ	Պատահական բաշխումով վերահսկվող փորձարկում	Դիտարկել վաղ՝ տարեցների Բարետի բարձր ռիսկ ունեցողների, ոչ կարդիալ կրծքավանդակի ցավի, ՊՊԻ-ին պատասխան չտվող հիվանդների դեպքում
Էզրֆագեալ բիոպսիա	Բացառել ախտանիշների ոչ ԳԵՌՀ պատճառը	Դեպ-ստուգիչ	Ցուցված չէ ԳԵՌՀ ախտորոշման համար
Էզրֆագեալ մանումետրիա	Նախավիրահատակ ան գնահատում	Դիտողական	Խորհուրդ չի տրվում ԳԵՌՀ ախտորոշման համար: Բացառել ախալազիան/սկլերոդերմիայի տիպի կերակրափողը մինչ վիրահատությունը
Ամբովաստոր ու նեֆյուրս մոնիտորինգ	Նախավիրահատակ ան՝ ոչ էռոգիվ հիվանդության, ուժիքական ԳԵՌՀ ախտանշանների, ԳԵՌՀ ախտորոշման համար	Դիտողական	Ծովել ախտանիշները ուժիքական հետ, վավերագրել թթվի հետ նորմայից բարձր շփումը կամ ուժիքական հաճախականությունը

Ոչ սրտային կրծքավանդակի ցավը հաճախ նույնականացված է լինում ԳԵՌՀ-ի առկայության հետ, և կարող է լինել հիմնական ախտանիշը: Մետահետազոտությունը ցույց է տվել է բարձր հավանականություն, որ ոչ կարդիալ կրծքավանդակի ցավը պատասխանում է ագրեսիվ թթվի ճնշմանը [22]: Այս ուսումնասիրությունը սատարում էր ավելի վաղ աշխատանքի տվյալները՝ առաջարկելով, որ ՊՊԻ փորձարկումը (ՊՊԻ օրական երկու անգամ փոփոխական չափաքանակներով) արդյունավետ է և ծախսերի հետ համեմատ արդյունավետ՝ կրծքավանդակի ցավով հիվանդների համար, ում մոտ բացառվում է սրտային պատճառը: Սակայն, ավելի ժամանակակից համակարգված վերլուծությունն առաջարկում է, որ ոչ կարդիալ կրծքավանդակի ցավի արձագանքը ՊՊԻ փորձարկմանը զգալիորեն ավելի բարձր է, քան Պլացեբոյի հանդեպ՝ օբյեկտիվ ապացուցված ԳԵՌՀ-ով հիվանդների մոտ (ԷՌՀ էնդոսկոպիկ և/ կամ թH մոնիտորինգի ոչ նորմալ արդյունքներ) [23]: ՊՊԻ-ի նկատմամբ

պատասխանը, համեմատած պլացեբոյի հետ, գրեթե գոյություն չուներ՝ ԳԷՌՀ-ի օբյեկտիվ փաստագրման բացակայության դեպքում։ Այսպիսով, պետք է հաշվի առնել ախտորոշիչ գնահատումը Էնդոսկոպիկ և թ՛Հ մոնիտորինգով՝ նախքան ՊՊԻ փորձարկում [24]։ Այրողի առկայությունը, որը գուգակցվում է կրծքավանդակի ցավի հետ, չէր կանխատեսում կրծքավանդակի ցավի բաղադրիչի պատասխանը ՊՊԻ հանդեպ։

Դիսֆագիան միշտ էլ եղել է ահազանգի ախտանիշ կամ նախազգուշացնող նշան և ցուցում վաղ Էնդոսկոպիայի՝ բացառելու ԳԷՌ բարդությունները։ Ծնչառական ախտանշանները կապված են ԳԷՌ-ի հետ՝ հիմնված ռետրոսպեկտիվ դեպք-վերահսկման ուսումնասիրությունների վրա։ Բացի այդ, դենտոպ էռոգիաները, ատամի էմալի էռոգիաները, սինուսիտները, քրոնիկական լարինգիտները և ձայնային խանգարումները նույնպես նույնականացված են եղել ԳԷՌ-ի հետ։ Դրանք կըննարկվեն ստորև։ Ընդհանուր առմամբ, այրոցը և ռեգուլարգիտացիան մնում են ԳԷՌ-ի հուսալի ախտանիշներ, ինչպես նաև ոչ կարդիալ կրծքավանդակի ցավը։ Մնացած ախտանիշները, չնայած որ նույնականացվում են ԳԷՌ-ի հետ, այնքան էլ հուսալի չեն։ ԳԷՌ-ի և, այսպես կոչված, ատիպիկ և էքստրաէզոֆագեալ դրսնորումների միջև պատճառային կապը դժվար է ախտորոշվում՝ միայն անամնեզի վրա հիմնվելով։

Բարիումով ռենտգենագրությունը միշտ համարվել է հնարավոր ախտորոշիչ արսենալի մի մաս՝ կերակրափողային ախտանիշներով հիվանդների մոտ, այդ թվում՝ ԳԷՌ։ Չնայած լավ կատարված բարիումի կրկնակի կոնտրաստով էզոֆագրաման կարող է հայտնաբերել էզոֆագիտի նշաններ, այս թեստի ընդհանուր զգայնությունը չափազանց ցածր է [25]։ Բարիումի ռեֆլյուքսի հայտնաբերումը կրծքավանդակի մուտքից վեր հրահրող շարժերով կամ առանց դրանց, այդ թվում ջրային սիֆոնային թեստը, իհարկե բարձրացնում է բարիումով թեստի զգայնությունը, սակայն այնքան չէ, որ խորհուրդ տրվի որպես ախտորոշիչ թեստ առանց դիսֆագիայի [26]։

Էնդոսկոպիան վաղուց եղել է առաջնային գործիք, որն օգտագործվում էր գնահատելու էզոֆագեալ լորձաթաղանթն այն ախտանիշներով հիվանդների մոտ, ում մոտ կասկածվում էր ԳԷՌՀ: ԳԷՌՀ-ի նշանները ներառում են՝ էռոզիվ էզոֆագիտ, նեղացումներ և սյունածն էպիթելիով ծածկված կերակրափող, որը հաստատվում է որպես Բարետի կերակրափող: Որպես այդպիսին, Էնդոսկոպիան ունի գերազանց առանձնահատկություն ԳԷՌՀ-ի ախտորոշման համար, հատկապես, եթե դիտվում է էռոզիվ էզոֆագիտը և օգտագործվում է ՀԱ դասակարգումը [27]: Սակայն այրոց և ռեգուլարգիտացիա ունեցող հիվանդների ճնշող մեծամասնությունը, չեն ունենա էռոզիաներ (կամ Բարետ), ինչը սահմանափակում է վերին Էնդոսկոպիայի հնարավորությունը՝ որպես սկզբնական ախտորոշիչ թեստ այն հիվանդների համար, ում մոտ կա ԳԷՌՀ կասկած: Էնդոսկոպիան թույլ է տալիս բիոպսիա կատարել՝ օղակման, նեղացման և Բարետի սքրինինգի դեպքերում: Չնայած որ, Բարետի կերակրափողի համաճարակաբանական ոիսկի գործոններն արդեն հստակ որոշված են (տարիքը 50, ախտանիշներ՝ >5-10 տարի, ճարպակալում, արական սեռ), այս ախտանիշների զգայունությունը և առանձնահատկություններն ախտաբանական Էնդոսկոպիկ պատկերի համար, Բարետի սքրինինգի օգտակարությունը դարձնում է վիճակարուց թեմա: Վերջին տվյալները ցույց են տալիս, որ խելամիտ է կատարել Էնդոսկոպիա սքրինինգի նպատակով՝ որոշակի բարձր ոիսկի խմբերում՝ 50 տարեկանից բարձր ճարպակալած սպիտակամորթ տղամարդկանց, ովքեր ունեն ԳԷՌՀ-ի քրոնիկական ախտանշաններ [12]: Բարետի կերակրափողի սեգմենտի հայտնաբերումը կապված է պաթոլոգիական ԳԷՌՀ-ի հետ և, ընդհանուր առմամբ, վերացնում է թ-ի թեստավորման կարիքը [29]: 2009 թ-ի հետազոտությունը գտել է, որ 90% կարճ սեգմենտով Բարետի կերակրափողը հիվանդներն ունեին ոչ նորմալ թ-իմագենդանս թեստավորում:

Էզոֆագեալ բիոպսիաների ավելացումը՝ որպես Էնդոսկոպիկ հետազոտության լրացում, կրկին ընդգծվել է, քանի որ աճել է էռօզինոֆիլային էզոֆագիտի տարածվածությունը(ԵՀ): Ծատ կլինիցիստներ կատարում են կերակրափողի բիոպսիա՝ ռեֆլյուքսային տիպի ախտանիշներով հիվանդների

մոտ՝ հայտնաբերելու է՛, երբ Էնդոսկոպիկ հետազոտոթյամբ բացահայտվում են էռօգիվ փոփոխություններ: Յավոք, ԳԵՌՀ տարբերակումը է՛-ից կիրառելով միայն բիոպսիան, դժվար է և ռիսկ է պարունակում՝ ախտորոշելու և բուժում ձեռնարկելու առանց աջակցող տվյալների: Յածր էղանոֆիլների քանակը կերակրափողի դիստալ հատվածում թերևս ենթադրում է ԳԵՌՀ-ի առկայությունը, սակայն առանձնահատուկ չէ: Բացի այդ, էղանոֆիլների մեծ քանակը կարող է դիտարկել ԳԵՌՀ-ի հետ և պատասխան տալ ՊՊԻ-ին (ՊՊԻ-ն պատասխան տվող էղանոֆիլիա) [31]: Այլ հյուավածաբանական տվյալների զգայնությունը՝ բազալ բջջային իիպերալազիա, պապիյար երկարում և, նույնիսկ, նեյտրոֆիլները, ունեն սահմանափակ կլինիկական օգտակարություն [32,33]: Չկան ուսումնասիրություններ, որոնք ցոյց կտան ՊԻԻ արդյունավետությունը՝ հիմնված միայն մանրադիտակային արդյունքների վրա: Կերակրափողի ռուտինային բիոպսիայի կիրառումը ԳԵՌՀ ախտորոշելու համար խորհուրդ չի կարող տրվել այրոցով և նորմալ Էնդոսկոպիկ պատկերով հիվանդներին՝ հիմնված ընթացիկ գրականության վրա: Բացի այդ, մակրոսկոպիկ նորմալ էզոֆազոգաստրիկ միացման հատվածի լորձաթաղանթի բիոպսիայի պրակտիկան չէր ցուցաբերել օգտակարություն ԳԵՌՀ-ով հիվանդների մոտ [34]:

Կերակրափողային մանոմետրիան սահմանափակ արժեք ունի ԳԵՌՀ առաջնային ախտորոշման համար: Ոչ կերակրափողի ստորին սեղմակի ճնշման իջեցումը, ոչ էլ աննորմալ մոտորիկայի առկայությունը բավականաչափ առանձնահատուկ չեն ԳԵՌՀ ախտորոշելու համար: Մանոմետրիան պետք է կիրառել տրանսնազալ թՀ-իմպեդանսի զոնդերի տեղադրման օգնության համար և խորհուրդ է տրվում նախքան հակառեֆյուքսային վիրաբուժության քննարկումը՝ հիմնականում բացառելու ախալազիան կամ ծանր հիպոմոտորիկան (սկլերոդերմանման կերակրափող)՝ այն վիճակները, որոնք կլինեն Նիսենի ֆունդապլիկացիայի հակացուցումներ, բայց ոչ վիրահատություն ուղղորդելու համար:

Ամբողատոր ռեֆլյուքս մոնիտորինգը (թՀ կամ թՀ- իմպենդանս) միակ թեստն է, որը թույլ է տալիս որոշել կերակրափողի վրա թթվի ախտաբանական

ազդեցությունը, ռեֆլյուքսի հաճախականությունը և ախտանիշների կապը ռեֆլյուքսի էպիզոդների հետ: Կատարվելով հեռուստամետրիկ կապսով (սովորաբար 48ժ) կամ տրանսնազալ կաթետերով (24ժ), թՀ մոնիտորինգն ունի գերազանց զգայունություն (77–100%) և առանձնահատկություն (85–100%) էռօգիլ էղոֆագիտով հիվանդների մոտ, սակայն զգայունությունը ցածր է էնդոսկոպիկ-բացասական ռեֆլյուքսային ախտանիշներ ունեցողների մոտ (<71%), երբ ախտորոշիչ թեստն ավելի հավանական է, քան անհրաժեշտ է [24]:

Կոնսենսուսային հայտարարությունը [35] առաջարկել է, որ իմպենդանսի ավելացումը թՀ մոնիտորինգին ավելացնում է ռեֆլյուքս մոնիտորինգի զգայունությունը մինչև մոտ 90%: թՀ մոնիտորինգի հեռուստամետրիկ կապսովան հնարավորություն է տալիս ավելացնել հիվանդի տանելիությունը և երկարաձգել մոնիտորինգի ժամկետը մինչև 48ժ կամ հնարավոր է 96ժ: Լրացուցիչ մոնիտորինգի ժամկետը թույլ է տալիս հետազոտել թերապիայի համակցումը, նշանակումն ու հանումն ընտրված ռեաքտերում և առաջարկում է լրացուցիչ հնարավորություն՝ շտկման ենթարկելու ախտանիշները թթվային ռեֆլյուքսի հետ: Կաթետերով մոնիտորինգը թույլ է տալիս ավելացնել իմպենդանս և հայտնաբերել թույլ թթվության կամ ոչ թթվային ռեֆլյուքսը: Այս երկու տարբերակների լավագույն օգտագործումն, իհարկե, վիճակարուց է, ինչպես և այն հարցը, թե արդյոք անհրաժեշտ է հետազոտումը թերապիայի նշանակման կամ հանման պարագայում: Որպես ճշգրիտ ախտորոշիչ թեստ (արդյոք, առկա է ոչ նորմալ թթվի ազդեցություն) և գնահատում մինչև NERD-ով հիվանդի մոտ կդիտարկվի վիրահատություն, խորհուրդ է տրվում թեստ թերապիայից դուրս:

Երբ հարկավոր է ախտանիշների շտկում, այդ որոշումը շատ ավելի բարդ է: Ախտանիշների կապի հաստատման երկու առավել հաճախ օգտագործվող միջոցներն են, ախտանիշի դասիչը (SI) և ախտանիշի նույնականացման հավանականությունը (SAP): Երկուսն էլ ունեն մեթոդական թերություններ, որոնք վերլուծվել են այլ աղբյուրներում [36] և հեռանկարային տվյալները, որոնք կվավերացնեին, այդ ախտանիշի նույնականացման միջոցների կարողությունը՝ կանխատեսել բուժման պատասխանը, սակայ են: Երկուսն էլ՝ SI և SAP,

վավերացվել են, երբ կատարվել է թՀ մոնիտորինգ թերապիայից դուրս՝ այրոցով հիվանդների մոտ: Թերապիայի ընթացքում դրական թեստը, զուգակցված ախտանիշների հետ կապի հետ, տեսականորեն ենթադրում է ԳԷՌ՝ որպես ախտանիշների պատճառ, սակայն նման աշխատանքներ չկան որևէ այլ ախտանիշի համար՝ բացի այրոցից: Հիվանդների վարման համար խիստ դրական SI կամ SAP կարող են առաջարկել, որ անհրաժեշտ է թերապևտիկ միջամտություն, իսկ բացասական արդյունքները սատարում են այն գաղափարը, որ հիվանդների ախտանիշները դժվար թե պայմանավորված լինեն ռեֆլյուքսով: Սակայն այս ցուցանիշները չպետք է օգտագործվեն իգորացված, և պետք է հաշվի առնել ռեֆլյուքս մոնիտորինգի այլ պարամետրերը, ինչպես նաև հիվանդի վիճակը:

Հարաբերությունները H. pylori ինֆեկցիայի և ԳԷՌ-ի միջև հակասական են: Որպես այդպիսին, դրա ամբողջական քննարկումն այս հոդվածի շղանակներից դուրս է: Ամենից հաճախ քննարկվող հարց է, թե արդյոք H. pylori բուժումը պետք է փոփոխել՝ ԳԷՌ-ի սրացման հետևանքով, և արդյոք երկարաժամկետ ՊՊԻ ստացող հիվանդները ունեն վարակի սքրինինգի և հետագա էռաղիկացիայի կարիք՝ կանխելու ստամոքսի քաղցկեղի ռիսկի հնարավոր աճը: 12 աշխատանքների մետա-հետազոտությունը չի գտել ԳԷՌ-ի (էռոզիվ էզոֆագիտ) ավելացում դիսպեստիկ ախտանիշներով այն հիվանդների մոտ, ովքեր ենթարկվել էին էռաղիկացիայի՝ համեմատած նրանց հետ, ովքեր չեն ենթարկվել: Այս նույն ուսումնասիրությունը պարզել է, ենթախմբի հետազոտությունում, որ պեպտիկ խոցային հիվանդությամբ հիվանդները կարող են զգալ ԳԷՌ-ի ախտանիշների նոր գրոհ H. pylori էռաղիկացիայից հետո [37]: Երկարաժամկետ H. pylori ինֆեկցիայով հիվանդների մոտ ՊՊԻ թերապիայի երկարատև օգտագործման մտավախություն հնչեցվել է՝ երկարաժամկետ ՊՊԻ ընդունող վարակված հիվանդների մոտ ատրոֆիկ գաստրիտի զարգացման հնարավորության պատճառով [38]: Այս ուսումնասիրությունն ստիպել է Սննդի և դեղ միջոցների վերահսկողության վարչության կողմից (FDA) ստուգող հանձնաժողովի քննարկում անցկացնել, որը եզրակացրել է, որ ապացույցները

բավարար չեն, որպեսզի բոլոր երկարատև ՊՊԻ ստացող հիվանդներին խորհուրդ տալ թեստավորում: Այս հետազոտության թերությունները և բացասական արդյունքների դիտարկումների տվյալների բացակայությունը ստիպում է մեզ խորհուրդ տալ, որպեսզի ԳԵՌՀ-ով հիվանդներին H. pylori սքրինինգ չկատարվի, չնայած որ եվրոպական խորհուրդները սքրինինգի կողմնակից են [39]:

ԳԵՌՀ հաճախ է հանդիպում հոիության ընթացքում, դրսուրվում է այրոցով և կարող է սկսվել ցանկացած եռամսյակում: Մի ուսումնասիրություն գտել է 52%՝ առաջին եռամսյակում, 40%՝ երկրորդ եռամսյակում, 8%՝ երրորդ եռամսյակում [40]: 607 հոյիներից, ովքեր հաճախել են նախածննդյան կլինիկա, 22%-ի մոտ դիտվել է այրոց՝ առաջին եռամսյակում, 39%՝ երկրորդ եռամսյակում և 72%՝ երրորդում, մինչդեռ, այդ կանանց ընդամենը 14% -ն է հաղորդում մեղմ այրոց՝ նախքան հոիությունը [41]: Ծանրության աստիճանը նույնպես աճում է հոիության հետ: Այրոցի հավաստի կանխատեսող նշաններն են մեծացող գեստացիոն ժամկետը, այրոցը մինչ հոիությունը և հոիությունների քանակը: Մայրական տարիքը հակառակ փոխկապակցված է այրոցի հետ: Ռասան, մինչև հոիությունը մարմնի քաշի զանգվածը և քաշի ավելացումը հոիության ընթացքում չեն շտկվում այրոցի առաջացման հետ: Չնայած հաճախակի առաջացմանը հոիության ընթացքում, այրոցը սովորաբար վերանում է ծննդաբերությունից հետո [42]: Հոիությունը և հոիության ընթացքում մարմնի քաշի ավելացման չափը հանդիսանում են ծննդաբերությունից 1 տարի հետո ԳԵՌՀ-ի ախտանիշների հաճախացման ռիսկի գործոններ [43]: ԳԵՌՀ-ի այլ ախտանիշներ ուսումնասիրված չեն հոիության ժամանակ: Հոիության ընթացքում ԳԵՌՀ ախտորոշումը պետք է հիմնված լինի ախտանիշների վրա և բուժումը պետք է լինի ախտանշանային:

Լրացուցիչ ախտորոշիչ թեստավորում սովորաբար չի պահանջվում ԳԵՌՀ կասկածով ճնշող մեծամասնությամբ հիվանդների մոտ: Հազվադեպ հանդիպող հոի հիվանդի մոտ, ով ունի թեստավորման պահանջ, վերին էնդոսկոպիան ընտրության թեստ է, բայց պետք է կատարվի միայն այն հիվանդների համար, ում

ախտանիշները ռեֆրակտեր են դեղորայքային թերապիայի նկատմամբ կամ ում մոտ առկա է բարդությունների կասկած: Եթե հնարավոր է, այնուամենայնիվ, էնդոսկոպիան պետք է հետաձգել առաջին եռամսյակից հետո: Հյուսվածական ընթացքում հազվադեպ է պահանջվում ամբողատոր թԻ մոնիթորինգ:

## ԳԵՌՀ վարում

### Խորհուդներ

10. **Քաշի իջեցում խորհուրդ է փրկում ԳԵՌՀ այն հիվանդներին, ովքեր ունեն քաշի ավելցուկ կամ վերջերս են գիրացել (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):**
11. **Անկողնու գլխի հարվածի բարձրացումը և քնելուց 2-3 ժամ առաջ սննդից խուսափումը պետք է խորհուրդ փրկեն գիշերային ԳԵՌՀ-ով հիվանդներին (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
12. **ԳԵՌՀ-ի բուժման մեջ խորհուրդ չի փրկում այն սննդի ռուսին իսպառ բացառումը, որը կարող է հրահրել ռեֆլյուքս (այդ թվում՝ շոկոլադ, կոֆեին, ալկոհոլ, թթու և/կամ կծու մթերք) (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
13. **Պրովոնային պոմպի ինհիբիտորներով 8 շաբաթյա կուրսը համարվում է ընդունակ թերապիա՝ էռոզիվ էզոֆագիտի լավացման և ախտանիշների մեղմացման համար: Զկան լուրջ փարբերություններ փարբեր պրովոնային պոմպի ինհիբիտորների արդյունավետության միջն (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական բարձր մակարդակ):**
14. **Ավանդական ուշացած արձակման պրովոնային պոմպի ինհիբիտորները պետք է փալ սննդից 30-60 րոպե առաջ՝ թԻ-ի առավելագույն վերահսկման համար (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ): Առավել նոր պրովոնային**

պոմափի ինհիբիփորները կարող են փրամադրել հարաբերական ճկունություն սնվելու ժամի նկատմամբ (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):

15. **ՊՊԻ թերապիան պետք է սկսել օրվա մեջ մեկ անգամյա դեղաչափով՝ մինչև օրվա առաջին սնունդը (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ): Մեկ անգամյա թերապիային մասնակի պարասխանող հիվանդների համար պետք է դիմարկել «հարմարեցված թերապիա»՝ դեղաչափի ժամանակային փոփոխությամբ և/կամ օրական երկու անգամյա դեղաչափով, որը վերաբերում է գիշերային ախտանիշներով, դարբեր գրաֆիկներով, և/կամ քնի խանգարումներով հիվանդներին (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
16. **Պրոդրոնային պոմափի ինհիբիփորներին պարասխան չփողները պետք է ուղեգրվեն հետազոտման համար (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ, դե՛ս ՈԵՖՐԱԿՎԵՐ ԳԵՌՀ բաժինը):**
17. **Պրոդրոնային պոմափի ինհիբիփորներով թերապիային մասնակի պարասխանող հիվանդներին օրական երկու անգամ չափաքանակի նշանակումը կամ անցումը մեկ այլ պրոդրոնային պոմափի ինհիբիփորի կարող է ապահովել ախտանիշների լրացուցիչ մեղմացում (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
18. **Պրոդրոնային պոմափի ինհիբիփորներով պահպանողական թերապիան պետք է վալ ԳԵՌՀ-ով այն հիվանդներին, ովքեր շարունակում են ունենալ ախտանիշներ՝ ՊՊԻ դադարեցումից հետո և այն հիվանդներին, ովքեր ունեն բարդություններ, այդ թվում՝ էռոգիվ էզոֆագիվ և Բարեփի կերակրափող (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ): Այն հիվանդները, ովքեր պահանջում են երկարաժամկետ ՊՊԻ թերապիա, պետք է նշանակել ամենացածր արդյունավելությամբ չափաքանակով, ներառելով ըստ պահանջի կամ ընմիջվող թերապիան (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**

19. **H2-ընկալիչների անդագոնիստներով (H2RA) թերապիան կարող է օգտագործվել որպես պահպանողական բուժման դարբերակ՝ առանց էռոզիվ ախտահարման հիվանդների մոտ, եթե նրանց մոտ դիրվում է այրոցի մեղմացում (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ): Քննելու ժամին H2RA թերապիան կարող է գումարվել **ՊՊԻ-ով ցերեկային թերապիային՝ ընդունակ հիվանդներին**, ովքեր ունեն գիշերային ռեֆլյուքսի օբյեկտիվ ապացույց, եթե կարիքը կա, բայց կարող է կապված լինել օգտագործումից մի քանի շաբաթ անց դախիֆիլաքսիայի զարգացման հետ (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
20. **ԳԵՌՀ-ի համար այլ թերապիան, բացի թթվայնության ճնշումից՝ ներառելով պրոկինետիկներով թերապիան և/կամ Բակլոֆենը, չպեղք է կիրառվի ԳԵՌՀ-ով հիվանդների մոտ՝ առանց ախտորոշիչ գնահատման (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):**
21. **Սուկրալֆատը դեր չունի ոչ հղի ԳԵՌՀ-ով հիվանդների մոտ (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):**
22. **ՊՊԻ-ներն անվտանգ են հղի հիվանդների համար, եթե կլինիկորեն ցուցված են (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):**

### **Ապացույցների ամփոփում**

Կենսակերպի միջամտությունները հանդիսանում են ԳԵՌՀ թերապիայի մի մասը (աղյուսակ 2): Խորհրդատվություն հաճախ տրամադրվում է հետևյալի վերաբերյալ՝ քաշի կորստի, անկողնու գլխատակի բարձրացման, ծխախոտի և ալկոհոլի դադարեցման, ուշ երեկոյան սնվելուց խուսափելու և դադարեցնելու այն մթերքները, որոնք կարող են վատացնել ռեֆլյուքսի ախտանիշները, այդ թվում՝ կոֆեին, սուլֆ, շոկոլադ, կծու սնունդ, բարձր թթվությամբ սնունդ, ինչպիսիք են՝ նարինջն ու լոլիկը և բարձր յուղայնությամբ սննդամթերքները:

Այուսակ2. Կենսակերպի փոփոխման արդյունավետություն ԳԷՌՀԵպօւմ

Կենսակերպի միջամտություն	ԳԷՌՀ պարամետրերի վրա միջամտության արդյունավետություն	Տվյալների աղբյուրները	Խորհուրդներ
Քաշի իջեցում (46,47,48)	ԳԷՌՀ ախտանիշների և էզոֆագեալ քH-ի բարելավում	Դեպք-Ստուգիչ	Ուժեղ խորհուրդ այն հիվանդների համար, ում մարմնի զանգվածի դասից >25 կամ վեցերս քաշ ավելացրած հիվանդների համար
Անկողնու գլխատակի բարձրացում (50–52)	Էզոֆագեալ քH և ախտանիշների բարելավում	Փորձարկում Պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում	Գիշերային ԳԷՌՀ հիվանդների անկողնու գլխի հատվածի բարձրացում
Ուշ երեկոյան սնվելուց խուսափում(180,181)	Գիշերային ստամոքսային թթվայնության, բայց ոչ ախտանշանների բարելավում	Դեպք- ստուգիչ	Մինչև պառկելը՝ 2-3 ժամվա ընթացքում, խուսափեք ուտել բարձր յուղայնությամբ սնոնդ
Ծխախոտի և ալկոհոլի բացառում (182–184)	Փոփոխություններ չկա ախտանիշներում կամ էզոֆագեալ քH-ում	Դեպք-ստուգիչ	Խորհուրդ չի տրվում բարելավելու ԳԷՌՀ ախտանիշները
Շոկոլադի, կոֆեինի, կծու սննդի, ցիտրուսների, գազավորված խմիչքների դադարեցում	Չկան կատարված ուսումնասիրություններ	Ապացուց չկա	Սովորաբար խորհուրդ չի տրվում ԳԷՌՀ-ով հիվանդների համար: Սելեկտիվ էլիմինացիան կարելի է հաշվի առնել. եթե հիվանդները նշում են շտկում ԳԷՌՀ էլիմինացիայի և ախտանշանների բարելավման միջև

Համակարգված վերլուծությունը [44] գնահատել է սննդակարգի և կենսակերպի այլ փոփոխությունների ազդեցությունը կերակրափողի ստորին սեղմակի ճնշման, էզոֆագեալ քH-ի և ԳԷՌՀ ախտանշանների վրա: Ծխախոտի (12 փորձարկում), շոկոլադի (2 փորձարկում) և գազավորված խմիչքների (2 փորձարկում) կիրառումը և աջ կողմնային պառկած դիրքը (3 փորձարկում) ցուցադրվել են որպես ստորին կերակրափողային սեղմակի (ՍԿՍ) ճնշման իջեցնողներ, մինչդեռ, ալկոհոլի (16 փորձարկում), սուրճի և կոֆեինի (14 փորձարկում), կծու սննդի (2 փորձարկում), ցիտրուսային (3 փորձարկում) և ճարպային սննդամթերքների (9 փորձարկում) կիրառումը չուներ ազդեցություն: Կար էզոֆագեալ թթվի ազդեցության ժամանակի ավելացում ծխախոտի և ալկոհոլի կիրառման ժամանակ՝ ի լրումն շոկոլադի և ճարպային սննդի ընդունման: Այնուամենայնիվ, ծխախոտի և ալկոհոլի դադարեցումը (4 փորձարկում) ցուց չի տվել որպես ստորին

կերակրափողի սեղմակի ճնշման բարձրացնողներ, էզոֆագեալ թԻ-ի և ԳԷՌՀ ախտանիշների բարելավողներ: Բացի այդ, մինչև օրս չեն եղել ուսումնասիրություններ, որոնք ցույց կտային ԳԷՌՀ ախտանիշների կամ բարդությունների կլինիկական բարելավում՝ կապված սուրճի, կոֆեինի, շոկոլադի, կծու սննդի, ցիտրուսների, գազավորված ըմպելիքների, ճարպային սննդի կամ անանուխի դադարեցման հետ: Վերջերս կատարված համակարգված վերլուծությունը եզրակացրել է, որ չկան ապացույցներ այն մասին, որ գազավորված ըմպելիքների օգտագործումը պատճառ է հանդիսանում ԳԷՌՀ կամ հրահրում է այն [45]:

Նույնիսկ նորմալ մարմնի զանգվածի դասիչով հիվանդների մոտ քաշի ավելացումը կապված է ԳԷՌՀ ախտանիշների սկսվելու հետ [46]: Բազմաթիվ խմբային ուսումնասիրություններ ցույց են տվել ԳԷՌՀ ախտանիշների նվազում քաշի կորստի հետ [47,48]: Roux-en-Y ստամոքսի անաստոմոզը, բայց ոչ ուղղահայաց գաստրոպլաստիկան, արդեն ցուցադրվել է որպես ԳԷՌՀ ախտանիշների կրճատման արդյունավետ միջոց [49]: Մեծածավալ դեպք-ստուգիչ ուսումնասիրություն՝ հիմնված Nurses Health Cohort (Բուժքույրերի Առողջության խումբ) վրա, ցուցադրեց ԳԷՌՀ ախտանիշների 40% կրճատում այն կանաց մոտ, ովքեր նվազեցրել էին իրենց մարմնի զանգվածի դասիչը 3,5 կամ ավել միավորով՝ համեմատած ստուգիչ խմբի անձանց հետ [46]:

Պառկած դիրքի ընդունումը կապված էր էզոֆագեալ թԻ արժեքների և ԳԷՌՀ ախտանիշների վատթարացման հետ: Երեք ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկում ցույց է տվել ԳԷՌՀ ախտանիշների և էզոֆագեալ թԻ արժեքների բարելավում անկողնու գլխատակի բարձրացման դեպքում՝ օգտագործելով կաղապարից (կոճոից) կամ փրփուրից սեպեր [50,51,52]:

Այն հիվանդները, ովքեր չեն կարողանում փոխել կենսակերպը, դեղորայքային տարբերակներից ներառվում են՝ անտացիդներ, հիստամինային ընկալիչների անտագոնիստներ (H2RA՝ <2ՌԱ) կամ ՊՊԻ թերապիա: 2010թ. հրապարակված մետա-հետազոտությունը ցույց տվեց, որ ԳԷՌՀ վերաբերող

Կլինիկական փորձարկումներում պլացեբոյի հանդեպ պատասխանը մոտ էր 20%-ին և ավելի ցածր էր էռոգիվ էզոֆագիտով հիվանդների մոտ (11%) և ՊՊԻ փորձարկումներում (14%)՝ համեմատած H2RA փորձարկումների հետ (25%) [53]: ՊՊԻ թերապիան կապված է բուժման բարձր ցուցանիշների և կրկնումների հաճախության նվազման հետէռօգիվ էզոֆագիտով հիվանդների մոտ՝ համեմատած H2RA և պլացեբոյի հետ [54]: 1997թ. մետա-հետազոտությունը ցուց է տվել բուժման բարձր ցուցանիշներ էռոգիվ էզոֆագիտի բոլոր աստիճանների ժամանակ՝ օգտագործելով ՊՊԻ թերապիան, համեմատած H2RA, սուկրալֆատի կամ պլացեբոյի հետ [55]: Միջին ( $\pm$ SD) ընդհանուր ապաքինման համամասնությամբ՝ անկախ դեղանյութերի չափաքանակից կամ բուժման տևողությունից, ամենաբարձրն էր ՊՊԻ ( $84\% \pm 11\%$ ) ընդհեմ H2RA ( $52\% \pm 17\%$ ), սուկրալֆատի ( $39\% \pm 22\%$ ), կամ պլացեբոյի ( $28\% \pm 16\%$ ): ՊՊԻ ցուցադրել էին հավաստիորեն ավելի արագ ապաքինում ( $12\% / 2$ աբաթ), քան H2RAs ( $6\% / 2$ աբաթ) և պլացեբոն ( $3\% / 2$ աբաթ): ՊՊԻ դեպքում դիտվում էր ավելի արագ և ավելի ամբողջական այրոցի մեղմացում ( $11.5\% / 2$ աբաթ), քան H2RA դեպքում ( $6.4\% / 2$ աբաթ) [35]: ՊՊԻ նույնականացվում են էռոգիվ ռեֆլյուքսային հիվանդությամբ հիվանդների մոտ ախտանիշների մեղմացման ավելի բարձր տոկոսի հետ ( $\sim 70\text{--}80\%$ )՝ համեմատած ոչ էռոգիվ ռեֆլյուքսային հիվանդությամբ հիվանդների հետ (ում մոտ ախտանիշների մեղմացումը հասնում է  $50\text{--}60\%$ ) [56,57]:

Ոչ էռոգիվ ռեֆլյուքսային հիվանդությամբ հիվանդների համար Cochrane համակարգված վերլուծությունը ցուցադրեց ՊՊԻ թերապիայի առավելությունը համեմատած H2RAs և պրոկինետիկների հետ՝ այրոցի թեթևացման համար[58]: 32 փորձարկումների հիման վրա ավելի քան 9,700 մասնակիցներով, այրոցի նվազման հարաբերական ռիսկը (RR) պլացեբոյով վերահսկվող փորձարկումներում կազմեց ՊՊԻ համար՝ 0.37 (երկու փորձարկումներ, 95% վստահության միջակայքը (CI) 0.32-0.44), H2RA համար՝ 0.77 (2 փորձարկում, 95% CI 0.60-0.99) և պրոկինետիկների համար՝ 0.86 (1փորձարկում, 95% CI 0.73-1.01): Ուղակի համեմատությամբ ՊՊԻ-ն ավելի արդյունավետ էր քան H2RAs (7

փորձարկում, RR 0.66, 95% CI 0.60-0.73) և պրոկինետիկները (2 փորձարկումներ, RR 0.53, 95% CI 0.32-0.87):

Ներկայում կան 7 հասանելի ՊՊԻ, որոնցից 3-ը կարելի է ձեռք բերել առանց դեղատոմսի (օմեպրազոլ, լանսոպրազոլ և օմեպրազոլ Na-բիկարբոնատ): 4-ը հասանելի են միայն դեղատոմսով (ռաբեպրազոլ, պանտոպրազոլ, էզօմեպրազոլ և դեքսլանգոպրազոլ): Մետա-հետազոտությունները չեն կարողանում ցույց տալ ախտանիշների մեղմացման հավաստի տարբերություն տարբեր ՊՊԻ-ների միջև [59]: 2006թ-ի հրապարակված մետա-հետազոտությունը, որը ցույց էր տալիս ՊՊԻ թերապիայի արդյունավետությունը էռոգիվ էզոֆագիտի ապաքինման առումով և ներառում էր 10 ուսումնասիրություն (15, 316 հիվանդների) (բացառությամբ օմեպրազոլ Na-բիկարբոնատի և դեքսլանգոպրազոլի) [59]: 8 շաբաթից էռոգիվ էզոֆագիտի ապաքինման հավանականության 5% (RR, 1.05; 95% CI 1.02-1.08) հարաբերական աճ կար էզօմեպրազոլով՝ այսինքն, բացարձակ ռիսկի նվազեցումը 4% էր և քանակը, որով անհրաժեշտ է բուժել (NNT)<sup>1</sup> 25: Ըստ էռոգիվ էզոֆագիտ LA դասի (A-D)<sup>2</sup> հաշվարկված NNT-ները կազմեցին համապատասխանաբար 50, 33, 14, և 8: Էզօմեպրազոլը ապահովում էր 8% (RR, 1.08; 95% CI 1.05-1.11) գեռէ ախտանիշների մեղմացման հավանականության հարաբերական աճ 4 շաբաթում: Այս փոքր տարբերության կլինիկական նշանակությունը պարզ չէ: Բոլոր ՊՊԻ-ները՝ բացառությամբ օմեպրազոլ Na-բիկարբոնատի և դեքսլանգոպրազոլի, պետք է ընդունել ուտելուց 30-60 րոպե առաջ առավելագույն արդյունավետություն ստանալու համար: Օմեպրազոլ Na-բիկարբոնատն անմիջապես ձերբագատվող ՊՊԻ է, որը ցուցադրել է առավել արդյունավետություն՝ գիշերային գաստրիկ pH-ի վերահսկման համար քննելու առաջին 4 ժամում, համեմատած մյուս ՊՊԻ-ների հետ, եթե յուրաքանչյուր նընդունվում էր քննելուց առաջ [60]: Թե արդյոք այդ ազդեցությունը հանգեցնում է ցանկացած վերադաս կլինիկական արդյունքների, այդ թվում ախտանիշների վերահսկողություն, պահանջում է հետագա առավել մանրամասն ուսումնասիրություն: Դեքսլանգոպրազոլն իրենից ներկայացնում է կրկնակի

Երկարատև ձերբազատվող ՊՊԻ, որը թողարկվել է 2009թ-ից: Դեքսլանգոպրազոլի համեմատական փորձարկումները համեմատել են այն միայն 30մգ լանզոպրազոլի հետ և հետ ցուցադրել են էզոֆագեալ թՀ արժեքների ավելի լավ վերահսկողություն էզոֆագեալմի փորձարկման մեջ և հարմարավետություն՝ չափաքանակավորելու դեղն օրվա ցանկացած ժամին՝ անկախ սննդի ընդունումից [61]: Մի փորձարկման ժամանակ էռողիվ էզոֆագիտի բուժման առումով ցուցադրվեց լանզոպրազոլին գերազանցումը, իսկ մեկ այլ հետազոտությունում՝ ոչ ստորադասությունը [62]:

Ինչպես նշվեց, ակնկալվում է, որ ERD հիվանդների ~ 70-80%-ի մոտ կրիտվի ՊՊԻ թերապիայով ամբողջական բարելավում, իսկ NERD հիվանդների 60%-ի մոտ: ԳԵՌՀ ախտանիշների մասնակի ապաքինում, ՊՊԻ թերապիայի ստանդարտ 8-շաբաթյա կուրսից հետո, հայտնաբերվել է 30-40% հիվանդների մոտ, առանց օրական 1 կամ 2 անգամ ՊՊԻ ստացողների միջև տարբերության: Թերի պատասխանով հիվանդների գնահատումը և վարումը ըննարկված են ոեֆրակտեր ԳԵՌՀ բաժնում: Ախտանիշների վերահսկման բացակայության ռիսկի գործոնները ընդգրկում են՝ հիվանդության երկարատևությունը, ստոծանու կերակրափողային բացվածքի ճողվածքի առկայությունը, էզոֆագեալ էքստրաէզոֆագեալ ախտանիշները, ինչպես նաև կոմպլայենսի բացակայությունը [63]: Հետաձգված ձերբազատմամբ ՊՊԻ առավել արդյունավետ են՝ վերահսկելու ներստամոքսային թՀ-ը, եթե ընդունվում են սննդից առաջ [64] և, ընդհանուր առմամբ, ավելի քիչ արդյունավետ են քնելուց առաջ ընդունման դեպքում: Այս կանոնից բացառություն են դեքսլանզոպրազոլը [65], որն ունի թՀ-ի վերահսկման համարժեք արդյունավետություն՝ անկախ սննդակարգից և օմեպրազոլ Նաբիկարբոնատը, որը կարող է վերահսկել գիշերային թՀ, երբ տրվում է քնելուց առաջ: Քիչ արդյունավետ չափավորումը հանդիպում է և պրակտիկայում [66]: Չնայած որ, ՊՊԻ փոփոխությունը տարածված է կլինիկական պրակտիկայում, կան սահմանափակ տվյալներ, որոնք աջակցում են այս պրակտիկան: Ռանդումիզացված վերահսկվող փորձարկման տվյալները ցույց տվեցին, որ ԳԵՌՀ այն հիվանդների մոտ, ովքեր ոեֆրակտեր են օրական 1 լանսոպրազոլի հանդեպ,

անցումը օրական 1 անգամ էզոմեպրազոլով թերապիային նույնքան արդյունավետ էր, որքան լանզոպրազոլի դեղաչափի բարձրացումն օրական կրկնակի անգամ [67]: Զկան տվյալներ, որոնք աջակցում են ՊՊԻ փոփոխումն ավելի քան մեկ անգամ մասնակի կամ չպատասխանողների մոտ:

ՊՊԻ պահպանողական թերապիան պետք է նշանակել ԳԷՌՀ հիվանդներին, ովքեր դեռ ունեն ախտանիշներ ՊՊԻ թերապիան դադարեցնելուց հետո և բարդություններով հիվանդներին, այդ թվում էռոգիվ էզոֆագիտ և Բարետի կերակրափող: NERD հիվանդների երկու երրորդն ունենում են ախտանշանային կրկնություններ ժամանակի ընթացքում [68]: LA դասակարգմամբ B-C դասի էզոֆագիտով հիվանդների գրեթե 100% կրկնում է ունենում 6 ամսից [69]: Այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն ցանկացած երկարության Բարետի կերակրափող, ռետրոսպեկտիվ ուսումնասիրություններով ենթադրվել է դիսպլազիայի ռիսկի նվազեցում՝ ՊՊԻ շարունակելու դեպքում [70]: Մյուս կողմից, ուսումնասիրությունները ցոյց տվեցին, որ NERD հիվանդները և այլ կերպ չբարդացած ԳԷՌՀ հիվանդները կարող են կառավարվել հաջողությամբ՝ ըստ պահանջի կամ ընդհատվող ՊՊԻ թերապիայի միջոցով: Ունդոմիզացված վերահսկվող փորձարկման մեջ [71]<sup>1</sup> հրապարակված 1999 թ, NERD հիվանդների 83%-ը ունդոմիզացված ըստ պահանջի 20մգ օմեպրազոլի ընդունման դեպքում, գտնվում էին ռեմիսիայի շրջանում 6 ամիս անց՝ համեմատ 56% պլացեբոյով հիվանդների հետ: Պատահական բաշխումով վերահսկվող փորձարկումների համակարգված վերլուծությունում համեմատվել են ըստ պահանջի ՊՊԻ պլացեբոյի հետ, 17 ուսումնասիրություններ են ընդգրկվել (5 NERD հիվանդներ, 4 NERD և մեղմ էզոֆագիտ և 2 հետազոտություն ԵՐԴ հիվանդներով) [72]: Առանց ախտանիշների օրերի քանակն ըստ պահանջի խմբի հիվանդների մոտ համարժեք էր ՊՊԻ մշտական թերապիա ստացողներին և գերազանցում էր պլացեբոյով NERD հիվանդներին, բայց ոչ ԵՐԴ հիվանդներին: Քայլ-ներքև թերապիան H2RA-ով և մեկ ընդունելի տարբերակ է NERD հիվանդների համար [73]:

ՊՊԻ թերապիայի նկատմամբ թերի պատասխանով ԳԷՌՀ հիվանդների բուժման դեղորայքային տարբերակները սահմանափակ են: Քննլուց առաջ H2RA ավելացում խորհուրդ է տրվում ՊՊԻ նկատմամբ ռեֆրակտեր ախտանիշներով հիվանդներին: Այս մոտեցումը լայն տարածում է ստացել բազմաթիվ ինտրագաստրիկ թթ-ի ուսումնասիրություններից հետո, որտեղ ցուցադրվել է ողջ գիշերվա ընթացքում թթ-ի վերահսկումը: Մեկ լավ կատարված ուսումնասիրություն ցույց տվեց թթ-ի վերահսկման հնարավոր տախիֆիլաքսիա 1 ամիս թերապիայից հետո [74]: Այս աշխատանքի և պրոսպեկտիվ կիխիկական փորձարկման բացակայության լուսի ներքո՝ H2RA օգտագործումը քննլուց առաջ կարող է լինել առավել շահավետ, եթե ճիշտ չափավորվի ըստ պահանջի՝ այն հիվանդների մոտ, ովքեր չնայած ՊՊԻ առավելագույն օգտագործմանը՝ դրսնորում են իրահրվող գիշերային ախտանիշներև թթ մոնիտորինգով օբյեկտիվ հաստատված գիշերային էզոֆագեալ թթու ռեֆլյուքս:

Պրոկինետիկներով թերապիան մետոկլոպրամիդով՝ ի հավելում ՊՊԻ թերապիայի, հաճախ ևս մեկ տարբերակ է այս հիվանդների համար: Մետոկլոպրամիդը ցուցադրվել է որպես LESP բարձրացնող միջոց, ուժեղացնում է կերակրափողի գալարակծկանը և արագացնում ստամոքսի դատարկումը [75]: Կիխիկական տվյալները, որոնք ցուցադրում են մետոկլոպրամիդի լրացուցիչ առավելությունները ՊՊԻ-ի թերապիայի նկամամբ, լիովին ուսումնասիրված չեն: Մետոկլոպրամիդի և H2RA համակցված թերապիան ցույց չտվեց որպես ավելի արդյունավետ միջոց՝ համեմատած H2RA-ով կամ պրոկինետիկով մոնոթերապիայի հետ [76]: Մետոկլոպրամիդի կիրառումը սահմանափակվում է կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա կողմնակի ազդեցությունների պատճառով, այդ թվում՝ քնկոտություն, դյուրագրգություն, դեպրեսիա, դիստոնիկ ռեակցիաների և տարդիվ դիսկինեզիա <1% հիվանդների մոտ [77]: Պրակտիկ տեսանկյունից գաստրոպարեզի բացակայության դեպքում մետոկլոպրամիդը հստակ դեր չունի ԳԷՌՀ-ի ժամանակ: Փոքրաթիվ հիվանդների համար, ում մոտ կարող են օգտակար լինել պրոկինետիկները, մեկ այլ տարբերակ է դոմաքերիդոնը՝ պերիֆերիկ ազդեցությամբ դոպամինի ագոնիստ, որը կարելի է ձեռք բերել

դեղորայքի կիրառման հետազոտության թույլտվության դիմումի համաձայն FDA-ից, քանի որ այն չունի օգտագործման թույլտվություն ԳԷՌՀ-ի ժամանակ: Դոմակերիդոնի արդյունավետությունը ցույց էտրվել որպես էկվիվալենտ մետոկլոպրամիդին ստամոքսի դատարկման առումով, բայց ԳԷՌՀ վերաբերյալ հասանելի տվյալները քիչ են [78]: Իրականացվում է երկարած QT-ի մոնիտորիգ, հաշվի առնելով փորոքային առիթմիայի և սրտային հանկարծամահության փոքր ռիսկը [79]:

Բակլոֆենի կիրառումը ևս մեկ այլընտրանք է ռեֆրակտեր ԳԷՌՀ հիվանդների համար: Բակլոֆենը GABA(b) ագոնիստ է և ցույց է տրված որպես արդյունավետ միջոց՝ ԳԷՌՀ-ի ժամանակ LES-ի անցողիկ թուլացման [80] և ռեֆլյուքսային էպիզոդների [81] նվազեցման՝ իր ունակության շնորհիվ: Բակլոֆենը ցույց է տրված էնակ որպես պոստպրանդիալ թթվային և ոչ թթվային ռեֆլյուքսային դեպքերի [82], գիշերային ռեֆլյուքսային ակտիվության [83], գիտոցի էպիզոդների [84] քանակի նվազեցնող միջոց: Հաշվի առնելով ՊՊԻ-ի նկատմամբ ռեֆրակտեր ԳԷՌՀ ախտանիշների սահմանափակ բուժման տարբերակները՝ բակլոֆենի փորձարկումը 5–20 մգ չափաքանակով, օրը 3 անգամ կարելի է դիտարկել այն հիվանդների համար, ովքեր չնայած ՊՊԻ առավելագույն թերապիայի, դրսևորում են օբյեկտիվ փաստագրված շարունակվող ախտանշանային ռեֆլյուքս՝ հիմնված 2 կարճաժամկետ ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկումների վրա, որոնք ցույց են տվել ախտանիշային բարելավում այս դեղամիջոցով [82,83]: Բժիշկը պետք է տեղյակ լինի, որ չկան երկարաժամկետ հրապարակված տվյալներ ԳԷՌՀ-ի ժամանակ բակլոֆենի արդյունավետության մասին: Օգտագործումը սահմանափակված է կողմնակի արդյունքների պատճառով՝ գլխապտույտ, քնկոտություն և փորկապություն: ԳԷՌՀ բուժման ժամանակ բակլոֆենը հաստատված չէ FDA-ի կողմից:

## **ԳԷՌՀ վիրահատական բուժման տարբերակներ**

### **Խորհուրդներ**

23. **Վիրահապությունը** բուժման դարբերակ է ԳԵՌՀ հիվանդների երկարաժամկետ թերապիայի համար (կարևոր խորհուրդ, բարձր ապացուցողական մակարդակ):
24. **Վիրահապությունը**, ընդհանուր առմամբ, խորհուրդ չի փրփում այն հիվանդներին, ովքեր պարասիան չեն դալիս **ՊՊԻ** թերապիային (կարևոր խորհուրդ, բարձր ապացուցողական մակարդակ):
25. **Նախավիրահապական** ամբողապոր թՀ մոնիթորինգը պարփառիր է առանց էռոզիվ էզոֆագիտի ապացուցներով հիվանդներին: Բոլոր պացիենտներին պետք է կարերել նախավիրահապական մանոմետրիա՝ ախալազիայի կամ սկլերոդերմիայի դիպի կերակրափողի ժխտման նպատակով (կարևոր խորհուրդ, չափավոր ապացուցողական մակարդակ):
26. **Վիրահապությունը** նույնքան արդյունավետ է, որքան դեղորայքային թերապիան քրոնիկական ԳԵՌՀ-ով ուշադիր ընդրված հիվանդների մոտ, եթե կարփարվում է փորձառու վիրաբույժի կողմից (կարևոր խորհուրդ, բարձր ապացուցողական մակարդակ):
27. **Ճարպակալած** հիվանդների համար, եթե նախարեսվում է ԳԵՌՀ-ի վիրահապություն, պետք է հաշվի առնել բարիապրիկ վիրահապությունը: Այս հիվանդների համար սրամոքսի անաստոմոզը նախընդրելի վիրահապություն կլինի (պայմանական խորհուրդ, չափավոր ապացուցողական մակարդակ):
28. **Ժամանակակից** էնդոսկոպիկ թերապիան կամ դրանսօրալ առանց կորվածքի ֆունդալիկացիան չեն կարող խորհուրդ դրվել որպես այլընդրանք դեղորայքային կամ ավանդական վիրահապական բուժման միջոցներին (պայմանական խորհուրդ, չափավոր ապացուցողական մակարդակ):

## Ապացուցների ամփոփում

ԳԷՌՀ-ի համար հնարավոր վիրահատական տարբերակները ներառում են լապարասկոպիկ ֆունդապլիկացիա կամ բարիատրիկ վիրահատություն՝ ճարպակալման դեպքում: ԳԷՌՀ հիվանդներին վիրահատություն առաջարկելու պատճառները կարող են ներառել դեղորայքային բուժման դադարեցման ցանկությունը, կոմպլայենսի բացակայությունը, դեղորայքի կողմնակի ազդեցությունները, ստոծանու կերակրափողային բացվածքի մեծ ճողվածքի առկայությունը, դեղորայքի նկատմամբ ռեֆրակտեր էգրֆագիտը կամ պերսիստենտ ախտանիշները, որոնց փաստագրված պատճառը ռեֆրակտեր ԳԷՌՀ-ն է: Կերակրափողի թՀ-իմպենդանս մոնիտորինգի հնարավորության շնարիհվ, եթե հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ախտաբանական քանակությամբ ոչ-թթվային ռեֆլյուքս ՊՊԻ թերապիայի ֆոնի վրա, որը լավ շտկվում է ախտանիշների հետ, ապա նրանց մոտ կարելի է դիտարկել վիրահատությունը [85]: Ռեֆրակտեր դիսպեստիկ ախտանիշները, այդ թվում՝ սրտխառնոց, փսխում և էպիգաստրալ ցավ, ավելի քիչ հավանական է, որ կնվազեն: Վիրահատության ամենաբարձր պատասխանները դիտվում են այրոցի և/կամ ռեգուրգիտացիայի տիպիկ ախտանիշներով հիվանդների մոտ, ովքեր ցուցաբերում են լավ պատասխան ՊՊԻ նկատմամբ կամ ունեն ամբողատոր թՀ թեստերի ախտաբանական արդյունքներ՝ ախտանիշների հետ լավ շտկմամբ [86]: Կարելի է սպասել, որ այս խմբի հիվանդների երկարաժամկետ ռեմիսիայի տոկոսը համեմատելի կլինի և որոշ դեպքերում վիճակագրորեն կգերազանցի դեղորայքային թերապիային: Veterans Affairs Cooperative երկարաժամկետ դիտարկման ժամանակ՝ ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկման ընթացքում, որը համեմատել է ԳԷՌՀ դեղորայքային և վիրահատական բուժման մեթոդները, 10 տարի անց դեղորայքային բուժման թևի 92% հիվանդներն էին կիրառում դեղորայք՝ համեմատած 62% վիրաբուժական խմբի հետ [87]: Ըստ հիվանդների 12-ամյա երկարատև ռանդոմիզացված դիտարկման՝ ֆունդապլիկացիան համեմատած օմեպրազոլի հետ, վիրաբուժական խմբի 53%-ը գտնվում էր ռեմիսիայի շրջանում՝ համեմատած 45% դեղորայքով բուժվածների ( $P=0.02$ ), չնայած փրկածության համախտանիշը մնում էր ավելի տարածված վիրաբուժական խմբում [88]:

Հիվանդները, ովքեր ընտրում են վիրաբուժական մեթոդ ԳԷՌՀ-ի համար, կարող են հանդիպել որոշ լրացուցիչ ռիսկերի, այդ թվում կարճաժամկետ մահացության բարձր ռիսկի: Առավել տարածված կողմնակի արդյունքները կապված ֆունդապլիկացիայի հետ, ներառում են հիվանդների մոտ փքվածության համախտանիշը 15–20%: Վերջին մետա-հետազոտությունը եզրակացրել է, որ հետվիրահատական ռիսֆագիայի և գիստոցի անկարողության տարածվածությունը հավաստիորեն պակաս էին այն հիվանդների մոտ, ովքեր ենթարկվել էին մասնակի ֆունդապլիկացիայի համեմատած ամբողջական ֆունդապլիկացիայով հիվանդների հետ [89]: Cochrane վերլուծության մեջ ներառված էին 4 ռանդոմիզացված փորձարկում, ավելի քան 1.200 պացիենտներով՝ ռանդոմիզացված դեղորայքային կամ վիրահատական բուժման [90]: Բոլոր չորս ռևումբասիրությունները հաղորդում էին ԳԷՌՀ-հատուկ ԿՈ հավաստի բարելավումներ վիրահատությունից հետո՝ համեմատած դեղորայքային բուժման հետ, թեև տվյալները չեն համակցվել: Կային ապացույցներ, որ այրոցի, ոեֆյուքսի, փքվածության ախտանիշներն ավելի էին բարելավվել համեմատած դեղորայքային բուժման հետ, բայց մասնակիցների մի փոքր մաս հաղորդում էր հետվիրահատական պերսիստենտ ռիսֆագիայի մասին: Հետվիրահատական բարդությունների ընդհանուր հաճախականությունը ցածր էր, բայց ֆունդապլիկացիան կապված էր հետվիրահատական անբարենպաստ իրադարձությունների հնարավորության հետ:

Եքստրաէզոֆագեալ ախտանիշներով հիվանդների արդյունքները, ովքեր ենթարկվում էին Նիսենի ֆունդապլիկացիայի, ավելի քիչ հուսադրող էին: Այն հիվանդների մոտ, ովքեր ընդգրկվել էին VA Cooperative ռևումբասիրության մեջ, վիրահատությունից հետո 1 տարվա ընթացքում թոքերի ֆունկցիայի թեստերի էական փոփոխություն չի ցուցադրվել, նույնիսկ ոչ նորմալ ելակետային թոքերի ֆունկցիայի թեստերով հիվանդների մոտ [91]: Ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկում՝ ցիմետիդին ընդդեմ ֆունդապլիկացիայի և պլացեբոյի՝ ասթմայի ախտանիշների համար, ցուց տվեց դեղորայքային և վիրաբուժական մեթոդների համարժեք արդյունավետություն՝ համեմատած պլացեբոյի հետ, բայց ոչ մի

Էական փոփոխություն  $\text{FEV}_1$ -ում՝ 6 ամսվա ընթացքում [92]: 2003թ. Cochrane վերլուծության մեջդեղորայքային կամ վիրաբուժական հակառեֆյուլսային մեթոդները կապված չեն թոքային ֆունկցիայի, ասթմայի ախտանիշների կամ դեղորայքի օգտագործման բարելավման հետ [93]: Չնայած վիրահատությունը կարող է արդյունավետ լինել ուշադիր ընտրված էքստրաէզոֆագեալ կամ ատիպիկ ախտանիշներով հիվանդների մոտ, պատասխանի հաճախականությունն ավելի ցածր է, քան այրոցով հիվանդների մոտ [86]: Հատկապես, կարևոր է ուշադիր գնահատել, այսպես կոչված, լարինգոֆարինգեալ ռեֆյուլսով հիվանդներին՝ մինչև ֆունդապլիկացիայի որոշում կայացնելը: ՊՊԻ նկատմամբ պատասխանը խիստ կարևոր է: ՊՊԻ նկատմամբ պատասխանի բացակայության դեպքում վիրահատությունը քիչ հավանական է, որ արդյունավետ կլինի, նույնիսկ թՀ հետազոտման ոչ նորմալ արդյունքի դեպքում [94]:

Հաշվի առնելով ԱՄՆ-ում ճարպակալման աճող տարածվածությունը, ստամոքսի անաստոմոզի մեթոդը դարձել է ավելի տարածված միջամտություն, քան Nissen-ի ֆունդապլիկացին: 2009 թ դիտարկումները գնահատել են գաստրոէզոֆագեալ ռեֆյուլսի վրա ճարպակալման բուժման համար կիրառվող վիրաբուժական մեթոդների արդյունավետությունը [95]: Այն աշխատանքներում, որտեղ գնահատվել է ստամոքսի Roux-en-Y շրջանցման վիրահատությունը, ԳԵՌՀ ախտանշները բարելավվել են, երբ գնահատվել էր հետվիրահատական շրջանում՝ հարցաթերթի միջոցով: Մի ուսումնասիրության մեջ Roux-en-Y ավելի արդյունավետ էր, համեմատած ստամոքսի բանդաժավորման հետ: 8 ուսումնասիրություններից, որոնք գնահատել էին ուղղաձիգ բանդաժավորված գաստրոպլաստիկան, մեկ ուսումնասիրություն ցույց տվեց ԳԵՌՀ ախտանիշների բարելավում, իսկ մնացածները՝ ոչ մի փոփոխություն կամ ռեֆյուլսային ախտանիշների աճ: Ստամոքսի բանդաժավորման արդյունքները ԳԵՌՀ ախտանիշների վրա 8 ուսումնասիրություններում հակասում էին միմյանց:

ԳԵՌՀ համար էնդոսկոպիկ բուժում է մշակվել, որը սակայն ցույց չի տվել երկարաժամկետ արդյունավետություն: Այդ բուժումը ներառում էր կերակրափողի

ստորին սեղմակի ռադիոալիքային ուժեղացում, սիլիկոնի ներարկում կերակրափողի ստորին սեղմակի մեջ և ՍԿՍ էնդոսկոպիկ կարում: Այս բուժումներից ոչ մեկը ցույց չտվեց երկրաժամկետ բարելավում էզոֆագեալ թՀ-ի մակարդակներում և հիվանդների հակառեֆյուլքսային թերապիայի դադարեցման ունակության մեջ և հետագայում դրանք հանվեցին ԱՄՆ շուկայից [96]: Վերջին այլընտրանքային մոտեցումներն ընդգրկել են տրանսօրալ առանց կտրվածքի ֆունդապլիկացիան՝ կարող սարքի օգտագործումով, որը նախատեսված էր ստեղծելու ամբողջ հաստությամբ գաստրոէզոֆագեալ փական ստամոքսի ներսից: Ցավոք, այս սարքին վերաբերող արդյունավետության երկարաժամկետ տվյալները սահմանափակված էին սուբյեկտներների ոչ մեծ քանակով և դիտարկման կարճատևությամբ [97]: Վերջին ուսումնասիրությունն առաջարկեց, որ 36 ամիս անց հիվանդների մեծ մասը պահանջում էր լրացուցիչ դեղորայքային բուժում կամ ռեվիզիոն ֆունդապլիկացիա [98]:

Տիտանային հատիկներից պատրաստված LINX ռեֆյուլքսային համակարգի (LINX Reflux system) կիրառմամբ սեղմակների ուժեղացումը ցույց է տվել մինչև 4 տարվա արդյունավետություն՝ կերակրափողի պաթոլոգիական թթվայնության նվազեցման մեջ ոչ մեծ քանակով սուբյեկտների մոտ [99]: Այս սարքը հաստատվել է FDA-ի կողմից հիմնված 100 ԳԷՌ հիվանդների կլինիկական հետազոտության վրա: Այս ուսումնասիրությունը պարզել է, որ LINX-ի ներդնումը հանգեցրել է ախտանիշների հետևողական նվազման և թՀ վերահսկողության՝ նշանակալիորեն ավելի քիչ կողմնակի երևույթներով, քան ավանդական լապարասկոպիկ ֆունդապլիկացիան՝ լավ ընտրված հիվանդների մոտ: Լրացուցիչ տվյալներ են պահանջվում, նախքան լայն տարածման օգտագործումն առաջարկելը:

## ՊՊԻ հետ կապված հնարավոր ռիսկեր

### Խորհուրդներ

29. **ՊՊԻ փոխարինումը կարելի է դիրքարկել կողմնակի երևոյթների առաջացման դեպքում (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
30. **Ախտորոշված օստեոպորոզվ հիվանդները կարող են շարունակել ՊՊԻ թերապիան: Ազդրի կոտրվածքի և օստեոպորոզի մրավախությունը չպետք է ազդի ՊՊԻ երկարակն ընդունման որոշման վրա, բացառությամբ ազդրի կոտրվածքի համար այլ ռիսկային գործոններով հիվանդների (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):**
31. **ՊՊԻ թերապիան ռիսկի գործոն կարող է լինել Clostridium difficile ինֆեկցիայի համար և պետք է զգուշությամբ կիրառվի ռիսկի խմբում գրնվող հիվանդների մոտ (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):**
32. **Կարճաժամկետ ՊՊԻ օգտագործումը կարող է բարձրացնել արդահիվանդանոցային թոքաբորբի ռիսկը: Ռիսկը չի բարձրանում երկարաժամկետ օգտվողների մոտ (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):**
33. **ՊՊԻ թերապիան կարիք չունի փոփոխվելու՝ զուգահեռ կլոպիդոգրել օգտագործողների մոտ, քանի որ կլինիկական դրվագները չեն հաստատում կարդիովասկուլյար անբարենպաստ դեպքերի ռիսկի բարձրացումը (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական բարձր մակարդակ):**

## **Ապացուցների ամփոփում**

Հնարավոր անբարենպաստ դեպքերը կապված ՊՊԻ թերապիայի հետ ընդգրկում են՝ գլխացավ, փորլուծություն և դիսպեսափառ  $<2\%$  օգտագործողների մոտ: Կարելի է փորձել փոխարինել ՊՊԻ մեկ այլ նույն խմբի դեղորայքով այս հիվանդների և սկզբնական ՊՊԻ-ին պատասխան չտվող հիվանդների մոտ, չնայած այս պրակտիկան սատարող տվյալները սահմանափակ են: Այլ հնարավոր

անբարենպաստ նույնականացումներն ընդգրկել են վիտամինային և հանքային անբավարարություններ, արտահիվանդանոցային ինֆեկցիաներ, այդ թվում՝ պնևմոնիա և փորլուծություն, ազդրի կոտրվածքներ, օստեոպորոզ և հաճախացած կարդիովասկուլյար դեպքեր այն հիվանդների մոտ, ովքեր գուգահեռ օգտագործում են կլոպիդոգրել: FDA-ն թողարկել է նախազգուշացումներ ՊՊԻ օգտագործողների շրջանում դաստակի, ազդրի, ողնաշարի հնարավոր կոտրվածքների վերաբերյալ 2010թ-ին և կարդիովասկուլյար անբարենպաստ դեպքերի զգուշացումներ՝ կլոպիդոգրել օգտագործողների շրջանում, ովքեր ստանում են ՊՊԻ թերապիա 2009թ.: Այս մտահոգությունների կապակցությամբ բազմակի մետա-հետազոտություններ և համակարգված վերլուծություններ են տպագրվել:

ՊՊԻ օգտագործողների մոտ վիտամին B12 հնարավոր անբավարարության մտավախությանը վերաբերող պատճառը բխում է այն փաստից, որ կորալամինի ներծծման առաջին քայլը պահանջում է ստամոքսի թթու և պեպսին, որպեսզի կորալամինը ձերբազատվի սննդի սպիտակուցներից: Վերջին 2 ակնարկներում չկար կլինիկական աջակցող ապացույց՝ փաստագրելու վիտամին B12 անբավարարության զարգացումը քրոնիկական ՊՊԻ օգտագործողների մոտ [100,101]: Սակայն վերջին ուսումնասիրություններն առաջարկել են, որ բուժիաստատություններում երկարաժամկետ ՊՊԻ օգտագործողների մոտ վիտամին B12 անբավարարությունն ավելի հավանական է, որ կզարգանա և դա պետք է դիտարկել այս խմբում:

Ստամոքսի թթուն անհրաժեշտ է, որպեսզի թույլատրի ոչ-հեմային երկաթի կլանումը, ինչպես նաև այն ուժեղացնում է ընդունած սննդից երկաթի աղի բաժանումը: Երկաթ ոեֆիցիտային անեմիան գրանցվել է ատրոֆիկ գաստրիտով, ստամոքսի ռեզեկցիայով կամ վագոտոմիայով հիվանդների մոտ: Ներկայումս չկան տվյալներ, որոնք ցուցադրում են երկաթ ոեֆիցիտային անեմիայի զարգացում նորմալ սուբեկտների մոտ, ովքեր ստանում են ՊՊԻ թերապիա:

Ըստ իրենց ազդեցության՝ ստամոքսային բՀ-ի մակարդակն ավելացնելու, ՊՊԻ կարող են խթանել աղիքային միկրոֆլորայի աճը և բարձացնել զգայնությունը այնպիսի միկրոօրգանիզմների նկատմամբ, ինչպիսիք են *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae* և *Listeria*: 2011թ.-ին հրատարակված համակարգված վերլուծությունը հայտնաբերել է ՊՊԻ օգտագործողների մոտ զգայունության բարձրացում *Salmonella* ինֆեկցիայի նկատմամբ (ճշգրտված RR 4.2-8.3 ըստ երկու ուսումնասիրությունների) և *C. difficile* ինֆեկցիայի նկատմամբ (RR 1.2-5.0 է 27-ից 17 աշխատանքներում, որոնք ցույց են տալիս դրական նույնականացում) [102]: Ուսումնասիրությունները, որոնք չկարողացան ցույց տալ նույնականացում, գերազանցապես տարեց՝ >65 տ հիվանդների մոտ էին, որտեղ ուղեկցող հիվանդությունների առկայության և դրանցով պայմանավորված հիպոքլորիդիդիայի պատճառով, ՊՊԻ թերապիայի ավելացումը չէր բարձրացնում ինֆեկցիայի զարգացման ռիսկը: Հիմնվելով առկա ապացույցների վրա, ՊՊԻ օգտագործումը կարող է լինել ռիսկի գործոն *Clostridium difficile* և այլ աղիքային ինֆեկցիաների համար և դրանք պետք է կիրառվեն զգուշությամբ՝ ռիսկի խմբում գտնվող հիվանդների մոտ:

ՊՊԻ հետ կապված արտահիվանդանոցային պնևմոնիայի զարգացման բաձրացած ռիսկը չի կարող հստակ փաստագրված լինել: Համակարգված վերլուծությունը գտել է 31 ուսումնասիրություն (5 դեպք-ստուգիչ ուսումնասիրություն, 3՝ խմբային հետազոտություն, և 23՝ ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկում) [103]: 8 դիտողական ուսումնասիրության մետա-հետազոտությունը ցույց տվեց, որ, ընդհանուր առմամբ, պնևմոնիայի ռիսկը ավելի բարձր էր ՊՊԻ (ճշգրտված հավանականությունների հարաբերակցություն (OR) 1.27, 95% CI 1.11-1.46) և H2RAs (ճշգրտած OR 1.22, 95% CI 1.09- 1.36) օգտագործող հիվանդների մոտ: Սակայն, եթե ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկման տվյալները վերլուծվեցին, միայն H2RA օգտագործումն էր կապված նորոկումիալ պնևմոնիայի զարգացման բարձր ռիսկի հետ (RR 1.22, 95% CI 1.01-1.48): Վերջին մետա-հետազոտությունը (6 ներդրված դեպք-հսկողական

ուսումնասիրություն) գտավ արտահիվանդանոցային պնևմոնիայի (CAP) բարձրացած ռիսկ՝ նույնականացված ՊՊԻ օգտագործման հետ (OR 1.36, 95% CI 1.12–1.65), սակայն արդյունքները խեղաթյուրվել էին զգալի հետերոգենությամբ [104]: Ենթախմբային հետազոտության մեջ՝ օգտագործման կարճատևությունը նույնականացված էր արտահիվանդանոցային պնևմոնիայի զարգացման բարձրացած հավանականության հետ (OR 1.92 (95% CI 1.40–2.63), P=0.003, իսկ երկարատև կիրառումը՝ ոչ (OR 1.11 (95% CI 0.90–1.38), P<0.001). Այլ ուսումնասիրություններ նույնպես ցույց տվեցին արտահիվանդանոցային պնևմոնիայի զարգացման ռիսկի բարձրացում՝ նույնականացված միայն կարճաժամկետ ՊՊԻ օգտագործման հետ [105,106]: Ամփոփելով, ՊՊԻ թերապիայից չաետք է հրաժարվել թերապիա պահանջող հիվանդների մոտ՝ հնարավոր արտահիվանդանոցային պնևմոնիայի զարգացման ռիսկի համար, սակայն պնևմոնիա ախտորոշումը և ՊՊԻ թերապիան սկսելու ժամկետները արժանի են հետագա ուսումնասիրության:

Ստամոքսահյութի թթվության իջեցումը նույնականացված է կալցիումական աղերից և սպիտակուցի հետ կապված կալցիումից իոնիզացված կալցիումի ձերբազատման իջեցման հետ: Չնայած որոշ ֆիզիոլոգիական տվյալներ ենթադրում են, որ ՊՊԻ կարող է ճնշել օստեոկլաստ-միջնորդավորված ուկրի ռեզորբցիան, կլինիկական ուսումնասիրություններն առաջադրեցին խառը արդյունքներ: Մանխտոբայի՝ ուկրային հյուսվածքի հանքային խտության տվյալների բազայում (Bone Mineral Density Database), որը հանդիսանում է մինչ օրս ամենաերկար հետևողական ուսումնասիրությունը [107], կոնքագդրային կամ ողնաշարի գոտկային ողերի օստեոպորոզով դեպքերը համապատասխանեցվեցին նորմալ ուկրային հանքային խտության 3 կոնտրոլի (ստուգիչների) հետ: ՊՊԻ օգտագործումը նախորդ 5 տարվա ընթացքում նույնականացված չէր ոչ կոնքագդրային հոդի (OR 0.84; 95% CI, 0.55–1.34), ոչ էլ գոտկային ողի օստեոպորոզի (OR 0.79; 95% CI, 0.59–1.06) հետ և եզրակացվեց, որ Պիի օգտագործման և կոնքագդրային հոդի միջև նույնականացումը հավանաբար կապված էր օստեոպորոզից անկախ գործոնների հետ: 2010 թ.

դեպք-հսկիչ ուսումնասիրությունը ցույց տվեց կոնքազդրային հողի կոտրվածքի զարգացման ավելցուկային ռիսկ՝ ՊՊԻ օգտագործող միայն այն անձանց մոտ, ովքեր ունեին ամենաքիչը մեկ այլ ռիսկի գործոն [108]: 2011թ. հրատարակված 2 մետա-հետազոտություններ ցույց տվեցին կոնքազդրային հողի կոտրվածքի զարգացման մի փոքր աճ, սակայն սահմանափակվում էին ներառված ուսումնասիրությունների զգալի հետերոգենությամբ [109,110]:

2009թ. FDA-ը հրապարակեց նախազգուշացում՝ կարդիովասկուլյար անբարենպատ դեպքերի քանակի հնարավոր բաձրացման վերաբերյալ՝ ՊՊԻ հետ զուգահեռ կլոպիդոգրել ստացողների մոտ, հատկապես, օմեպրազոլ, լանզոպրազոլ և էզոմեպրազոլ ստացողների շրջանում: Մտահոգությունը ծագում էր այն փաստի շուրջ, որ կլոպիդոգրելի հակաթրոմբոցիտային ակտիվությունը կատարվում է CYP 2C19-ով ակտիվացման պայմաններում՝ այն նույն ճանապարհով, որն անհրաժեշտ է որոշ ՊՊԻ-ների մետաբոլիզմի համար: Նախնական ուսումնասիրությունները մտահոգության տեղիք տվեցին հնարավոր փոխազդակցության համար՝ իմմնված in vitro թեստերի վրա, որոնք ցույց տվեցին, որ կլոպիդոգրելի ունակությունը ճնշելու թրոմբոցիտների ազրեզացիան նվազել է ՊՊԻ ներկայությամբ [111,112]: Հետագա ռետրոսպեկտիվ ուսումնասիրությունները տվել են հակասական արդյունքներ. որոշ հրապարակումներում ենթադրվել է կարդիովասկուլյար դեպքերի բարձրացած ռիսկ [113,114,115], իսկ մյուսները ցույց են տվել ազդեցության բացակայությունը [116,117]: 2 ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկումներում ՊՊԻ-ն չի բարձրացնում կլոպիդոգրել ստացողների մոտ անբարենպատ դեպքերի ռիսկը [118,119]: Մետա-հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ հնարավոր փոխազդեցությունների ուժը պայմանավորված է կլինիկական ելքերի գնահատմամբ, այլ միջամտող գործոնների վերաբերյալ ճշգրտումներից և տվյալների որակից: Օրինակ, մեկ մետա-հետազոտության մեջ, որը ներառում է 26 ուսումնասիրություն (16 հրատարակված հոդվածներ, 10 աբստրակտներ) հեղինակներն առանձին վերլուծել են առաջնային (սրտամկանի ինֆարկտ, ինսուլտ, ստենտի օկյուզիա կամ մահ) և երկրորդային (կրկնակի հոսպիտալացում

սրտային ախտանիշների համար կամ ռեվասկուլյարիզացիոն բուժգործողություններ) Ելքերը [120]: 2 ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկումների կլինիկական տվյալները, որոնք ներառում էին բոլոր ՊՊԻ օգտագործումը, բացառությամբ դեքսլանգոպրազոլի, ցոյց չտվեցին կարդիովասկուլյար անբարենպաստ դեպքերի զարգացման ռիսկի բարձրացում (ռիսկի տարբերություն, RD 0.0, 95%CI –0.01, 0.01). Առաջնային Ելքերի մետա-հետազոտությամբ ստացվեց RD 0.02 (95% CI 0.01, 0.03) բոլոր ուսումնասիրություններում: Երկրորդային Ելքերի մետա-հետազոտությամբ ստացվեց RD 0.02 (95% CI 0.01–0.04)<sup>1</sup> հիմնված 19 տպագրված գիտական աշխատանքների և աբստրակտների վրա: Եթե առաջնային և երկրորդային Ելքերը դիտարկվեցին միասին, հրապարակված աշխատանքների մետա-հետազոտությամբ ստացված ընդհանուր RD կազմեց 0.05 (95% CI 0.03–0.06): Հեղինակները եզրակացրել են, որ այն հիվանդների մոտ, ովքեր կլոպիդոգրելին գուգահեռ ստանում են ՊՊԻ թերապիա, սրտի անբարենպաստ արդյունքների ռիսկը 0% էր՝ հիմնված լավ վերահսկվող ռանդոմիզացված փորձարկումների տվյալների վրա: Ուստրոսպեկտիվ ուսումնասիրությունների տվյալները և վասկուլյար հավանական դեպքերի ավելացումը զգալիորեն բարձրացրել են RD ցուցանիշները, ինչն ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է հնարավոր միջամտող գործոնների համար ճշգրտման բացակայության հետ [76]:

Հետագա մեթա-հետազոտությունները եզրակացրեցին, որ 2 ռանդոմիզացված փորձարկումների տվյալները չեն սատարում որևէ բացասական ազդեցության առկայությունը և, որ մնացած ուսումնասիրությունների կարդիովասկուլյար դեպքերի վերլուծությունը սահմանափակվում էր չափավորից զգալի հետերոգենությամբ [121,122]:

**ԳԵՂԿ էքստրաէզոֆագեալ դրսենորումները՝ ասթմա, քրոնիկական հազ և լարինգիտ**

**Խորհուրդներ**

34. **ԳԵՂԸ** կարելի է դիմարկել որպես հնարավոր ասթմայով, քրոնիկական հազով կամ լարինգիվով հիվանդների մոտ: Այս բոլոր հիվանդների մոտ ոչ **ԳԵՂԸ** պարճառների համար ուշադիր գնահապում պետք է անցկացնել (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):
35. **ՌԵՖՄԱՐՏԻՆ** լարինգիվ ախտորոշում չպետք է կայացնել՝ հիմնվելով բացառապես լարինգոսկոպիայի արդյունքների վրա (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):
36. **ՊՊԻ** փորձարկումը խորհուրդ է դրվում էքսպրակոֆագեալ ախտանիշների բուժման համար այն հիվանդների մոտ, ովքեր նաև ունեն **ԳԵՂԸ**-ին բնորոշ ախտանշաններ (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):
37. **ՎԵՐԻՆ ԷՆԴՈՍԿՈՊԻԱ** խորհուրդ չի դրվում որպես միջոց՝ ախտորոշելու **ԳԵՂԸ**-կապված ասթմա, քրոնիկական հազ կամ լարինգիվ (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):
38. **ԷՔՍՊՐԱԿՈՓԱԳԵԱԼ** ախտանիշներով հիվանդների մոտ, ովքեր չունեն **ԳԵՂԸ**-ին բնորոշ ախտանշաններ, պետք է դիմարկել ռեֆյուք մոնիփորինգը՝ մինչ **ՊՊԻ** փորձնական բուժում սկսելը (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):
39. **ՊՊԻ** փորձնական բուժմանը պատասխան չփողների մոտ պետք է դիմարկել հետագա ախտորոշիչ հետազոտությունները, և այս հարցը քննարկվում է սպորև՝ ռեֆրակտեր գեղ բաժնում (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):
40. **ՎԻՐԱՀԱՎՈՒԹՅՈՒՆ**, ընդհանուր առմամբ, չպետք է կարել՝ բուժելու գեղ էքսպրակոֆագեալ ախտանիշներով այն հիվանդներին, ովքեր չեն արձագանքում **ՊՊԻ**-ով թթվայնության ճնշմանը (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):

## Ապացուցների ամփոփում

ԳԵՌՀ վերագրվող կլինիկական դրսևորումների տարրապատկերն ընդլայնվել է բնորոշ էզոֆագեալ ախտանշաններից՝ այրոց և ռեգուլարգիտացիա, մինչև էքստրաէզոֆագեալ դրսևորումներ, այդ թվում՝ ռեսպիրատոր և լարինգեալ ախտանշաններ: Մի քանի համաճարակաբանական հետազոտություններ հայտնաբերել են նույնականացումներ ԳԵՌՀ և այս էքստրաէզոֆագեալ ախտանշանների միջև, սակայն այս ուսումնասիրություններից պատճառահետևանքային կապի մասին հետևություն հնարավոր չէ անել: 28 ուսումնասիրությունների համակարգված վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ԳԵՌՀ ախտանշաններ և ոչ նորմալ 24 ժամյա թԻ մոնիտորինգ առկա էին համապատասխանաբար 59% և 51% ասթմատիկ հիվանդների մոտ, սակայն քիչ տվյալներ են եղել այս նույնականացման պատճառահետևանքային ուղղությունը հստակեցնելու համար [123]: Խմբային հետազոտությունները վկայում են, որ ԳԵՌՀ-ը կարող է լինել քրոնիկական ոչ հատուկ հազի 21–41% դեպքերի պատճառ [124]: Մի մեծ պոպուլյացիոն դեպք-ստուգիչ ուսումնասիրությամբ ստացվել էին ֆարինգիտի (OR 1.60), աֆոնիայի (OR 1.81) և լարինգիտի (OR 2.01) հավանականությունների հարաբերության բարձր արժեքներ՝ էզոֆագիտի կամ էզոֆագեալ նեղացման դեպքերում՝ համեմատած հսկողականի հետ (125): Մոնթեայան կոնսենսուսը ճանաչել է ԳԵՌՀ նույնականացումն ասթմայի, քրոնիկական հազի և լարինգիտի միջև, ընդունելով, որ այդ խանգարումները հաճախ ունեն բազմագործոնային էթիոլոգիա, և որ գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքսը կարող է ավելի շատ հանդիսանալ կոֆակտոր, քան պատճառ: Մոնթեայան կոնսենսուսը նաև ճանաչել է, որ էքստրաէզոֆագեալ համախտանիշները հազվադեպ են լինում մեկուսացված՝ առանց ԳԵՌՀ բնորոշ ախտանիշների ուղեկցության [3]: Ներկայիս հասանելի ախտորոշիչ գործիքներով ԳԵՌՀ-ը որպես էքստրաէզոֆագեալ ախտանիշների պատճառ հաստատելն ունի լուրջ սահմանափակումներ, և վերջին պլացեբո-վերահսկվող փորձարկումները չեն կարողացել ցույց տալ ՊՊԻ հստակ թերապևտիկ արդյունքն էքստրաէզոֆագեալ ախտանիշներով բոլոր փոճարկվողների մոտ: Այսպիսով, ասթմայով, քրոնիկական հազով կամ լարինգիտով հիվանդները պետք է մանրակրկիտ գնահատվեն ոչ ԳԵՌՀ պատճառների համար: ԳԵՌՀ պետք է

դիտարկվի որպես հնարավոր նպաստող գործոն որոշ, բայց ոչ բոլոր այդ կլինիկան ունեցող հիվանդների մոտ:

ԳԵՌՀ ախտորոշումը՝ որպես էքստրաէզոֆագեալ ախտանիշների պատճառ, ապացուցվեց, որ շատ դժվար է: Վերին էնդոսկոպիան կարող է փաստագրել ԳԵՌՀ ներկայությունը, երբ առկա է էռոզիվ էզոֆագիտ, սակայն այն հայտնաբերվում է ԳԵՌՀ ախտանիշներով հիվանդների միայն 1/3-ի մոտ [126] և, նույնիսկ, ավելի հազվադեպ՝ ՊՊԻ բուժումից հետո [59]: Նույնիսկ, երբ այն առկա է, էռոզիվ էզոֆագիտի հայտնաբերումը չի հաստատում ԳԵՌՀ-կապված ասթմայի, քրոնիկական հազի կամ լարինգիտի ախտորոշումը:

Ամբողատոր ռեֆլյուքս մոնիտորինգը կարող է հաստատել ԳԵՌՀ առկայությունը՝ փաստագրելով գաստրոէզոֆագեալ ռեֆլյուքսների պաթոլոգիական քանակությունը: Ընթացիկ կոնսեսուար կայանում է նրանում, որ ժամանակի ընդհանուր տոկոսը, երբ  $\text{pH} < 4$ , միակ ամենաօգտակար դիսկրիմինատորն է ֆիզիոլոգիական և պաթոլոգիական ռեֆլյուքսների միջև [127]: Ախտաբանական  $\text{pH}$  մոնիտորինգի արդյունքների տարածվածության վերաբերյալ առկա են շատ փոփոխական հրապարակված տվյալներ ասթմայով (123), քրոնիկական հազով [128] և լարինգիտով հիվանդների համար: Էնդոսկոպիկ էռոզիվ էզոֆագիտի հայտնաբերման նման, ամբողատոր մոնիտորինգում պաթոլոգիական ռեֆլյուքսի փաստագրումը չի հաստատում ԳԵՌՀ՝ որպես էքստրաէզոֆագեալ ախտանիշների պատճառ: Մյուս կողմից, ռեֆլյուքս մոնիտորինգի թեստի բացասական արդյունքը պետք է ուղղորդի ախտորոշիչ ջանքերը դեպի ոչ-ԳԵՌՀ էթիոլոգիաներ: Բացի պաթոլոգիական ռեֆլյուքսի առկայությունը հաստատելուց, ամբողատոր ռեֆլյուքս մոնիտորինգը կարելի է օգտագործել որոշելու համար, թե արդյոք հիվանդի ախտանիշները պայմանավորված են ռեֆլյուքսով: Երկու ամենահաճախ կիրառվող մեթոդները, որոնք գնահատում են ռեֆլյուքսային էպիզոդների և ախտանիշների միջև ժամանակային կապը, ախտանիշների դասիչը (ԱԴ՝ SI) [130] և ախտանիշ-նույնականացված հավանականությունն (ԱԱՀ՝ SAP) (131) են: Երկու մեթոդն էլ հիմնված են հիվանդի կողմից ախտանիշի ճշգրիտ և ճիշտ ժամանակին գրանցման, ինչպես նաև թեստավորող սարքի կողմից ռեֆլյուքսի

ճշգրիտ հայտնաբերման վրա: Ախտանիշ նույնականացված հետազոտությունը, որը կատարվում է ռեֆլյուքս մոնիտորինգի ընթացքում, կարող է փաստագրել ժամանակային նույնականացումը ռեֆլյուքսային էպիզոդների և ասթմայի գրոհների կամ հազի էպիզոդների միջև: Ախտանիշ նույնականացված հետազոտության գործիքների զգայունությունը և առանձնահատկությունը սահմանափակ են, և չկան արդյունքների ուսումնասիրություններ, որոնք կազմակցեին էքստրաէզոֆագեալ ԳԷՌ բուժմանը՝ հիմնված միայն այս պարամետրերի վրա [127]: Էքստրաէզոֆագեալ ռեֆլյուքսի ախտանիշներով, ՊՊԻ նկատմամբ ռեֆրակտեր 237 հիվանդի վերջին ուսումնասիրությունը գտել է, որ այրոցի առկայությունը կամ ոչ նորմալ թթվի ազդեցությունը թH մոնիտորինգով կանխատեսում էին պատասխանը թերապիայի աստիճանի բարձրացման նկատմամբ, սակայն SI, SAP կամ իմպեղանսը չունեին նման կանխատեսող արժեք [132]. Ամբովատոր ռեֆլյուքս-հազ մոնիտորինգի վերջին զարգացումը՝ իմպեղանս-թH-ով ռեֆլյուքսի չափման (թթվային կամ ոչ թթվային) զուգակցումը հազի ակուստիկ հայտնաբերման հետ, որը էլիմինացնում է հիվանդի հաղորդած հազի սուբյեկտիվությունը, հնարավորություն է տալիս ավելի ճշգրիտ գնահատել ռեֆլյուքսի և հազի միջև փոխհարաբերությունը: Վերջին ուսումնասիրությունը, օգտագործելով այս մոտեցումը, հնարավորություն ուներ փաստագրելու ռեֆլյուքս-ինդուկցված հազը, ինչպես նաև հազ-ինդուկցված ռեֆլյուքսը [133]: Արդյոք, այդ տեխնիկական բարելավումներն ավելացրել են ախտանիշների հետ կապի վերլուծության արդյունքներն այն հիվանդների մոտ, ում հազը պայմանավորված է ռեֆլյուքսով, պահանջում է հետագա ուսումնասիրություններ:

Հարինգոսկոպիկ տվյալները, հատկապես, այտուցն և էրիթեման, հաճախ օգտագործվում են՝ ռեֆլյուքս-ինդուկցված լարինգիտ ախտորոշելիս [134]: Պետք է նշել, որ լարինգոսկոպիան ցույց տվեց լարինգեալ գրգռման մեկ կամ ավել նշաններ, ավելի քան 80% առողջ ստուգիչ դեպքերում՝ լավ կատարված ռետրոսպեկտիվ հետառոտությունում: Ավելին, մի ուսումնասիրությամբ 5 LOR (քիթ, կոկորդ, ականջի) բժիշկներ կուրորեն գնահատել են լարինգոսկոպիկ քննության 120 տեսագրություններ, և նրանց միջև փոխհամաձայնությունը ցածր էր այտուցի

և էրիթեմայի, ինչպես նաև լարինգոֆարինգեալ ռեֆլյուքսի հավանականության և արտահայտվածության վերաբերյալ: Նույն կերպ այս տվյալների մեկնաբանության փոփոխականությունը միևնույն բժշկի գնահատմամբ չափազանց բարձր էր [136]: Շատ կարևոր է հաշվի առնել, որ լարինգեալ գրգռման նշանները կարող են նաև ոչ-ԳԷՌՀ էթիոլոգիայի արդյունք լինել, ինչպիսիք են ալերգիան, ծիսելը կամ ձայնի չարաշահումը: Հետևաբար, խորհուրդ է տրվում ռեֆլյուքս-ինդուկցված լարինգիտ չախտորոշել՝ հիմնվելով միայն լարինգոսկոպիկ տվյալների վրա:

Կլինիկական պրակտիկայում հաճախ ընդունված է ՊՊԻ-ով հակաթթվային թերապիայի էմպիրիկ նշանակումը, հատկապես, զուգընթաց ԳԷՌՀ բնորոշ ախտանիշերով հիվանդների մոտ: 2 ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկում ցուց է տվել, որ ՊՊԻ հանգեցրել են ասթմայի տարբեր ելքերի բարելավման [137,138]: Սակայն 11 պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումների մետա-հետազոտությունը եզրակացրեց, որ ասթմա ունեցող մեծահասակների մոտ ՊՊԻ թերապիան վիճակագրորեն հավաստի, բայց, ընդհանուր առմամբ, միայն մի փոքր բարելավում է արտաշնչման առավելագույն արագությունը, որը քիչ հավանական է, որ կունենա բավարար կլինիկական նշանակություն: Այսպիսով, չկան բավարար ապացույցներ՝ առաջարկելու ՊՊԻ ասթմայի ռուտին բուժման համար, երբ ԳԷՌՀ այլ ախտանիշերը բացակայում են [139]: Արտաշնչման առավելագույն արագության բարելավումը եղել է ավելի մեծ, թեև դեռևս համեստ, ութե ուսումնասիրություններում, որոնք պահանջում էին ԳԷՌՀ ապացույցներ (ախտանիշերով, էնդոսկոպիկ կամ ռեֆլյուքս մոնիտորինգով): համեմատած 3 ուսումնասիրությունների հետ, որոնք չէին պահանջում ԳԷՌՀ ապացույցներ: 9 ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկումների մետա-հետազոտությունը չի գտել հազի ամբողջական բարելավման առումով ՊՊԻ ոչ մի առավելություն պլացեբոյի նկատմամբ (OR 0.46, 95% CI 0.19-1.15), թեև զգայունության հետազոտությունը հայտնաբերել է հազի միավորների հավաստի բարելավում ՊՊԻ ստացողների մոտ (ստանդարտացված միջին տարբերությունը -0.41, 95% CI -0.75 -0.07) [140]: Ռեֆլյուքսային հիվանդությանը վերագրվող լարինգեալ ախտանիշների բուժման փորձը համեմատելի է: 8 ռանդոմիզացված վերահսկվող

փորձարկումների մետա-հետազոտությունը պարզել է, որ ՊՊԻ թերապիան չուներ զգալի առավելություն պլացեբոյի նկատմամբ՝ կասկածվող ԳԷՌ-կապվածքոնիկական լարինգիտի ախտանիշերի բարելավում ստանալու առումով (RR 1.28, 95% CI 0.94 - 1.74) [141]:

Չկան բարձր որակի ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկումներ, որոնք գնահատում են լապարասկոպիկ ֆունդապլիկացիայի արդյունավետությունը ԳԷՌ-ի էքստրաէզոֆագեալ ախտանիշերի բուժման համար: Վերջերս Առողջապահության Հետազոտությունների և Որակի Վերանայման Գործակալությունը (Agency for Healthcare Research and Quality review)' վերլուծեց ԳԷՌ բուժումների համեմատական արդյունավետությունը և ամփոփեց առկա տվյալներն ասթմայի, հազի և լարինգիտի համար ֆունդապլիկացիայի կատարման վերաբերյալ [142]: Ինչպես մանրամասն բացատրվեց այս վերլուծությունում, էքստրաէզոֆագեալ ԳԷՌ-ի վիրահատական բուժման բոլոր տվյալները գալիս են վիրաբուժական խմբային ուսումնասիրություններից, որոնցում լայնորեն տատանվում էին բուժման ենթարկված պոպուլյացիաները, ախտանիշների ծանրությունը, ելքերի գնահատումը, վիրաբուժական միջամտությունները և շարունակական հսկողությունը: Չնայած այս հետազոտությունների որոշ մասը օգուտ է ցույց տվել, վերլուծությունը եզրակացրեց, որ ապացուցողական ուժն անբավարար էր և ոչ մի հետևողական օգուտ չէր կարող վերագրվել վիրահատությանը:

Վերոնշյալ տեղեկատվության ամփոփումից ելնելով՝ ՊՊԻ թերապիան ռոջամիտ է թվում ասթմայով, քրոնիկական հազով և լարինգիտով հիվանդների մոտ, ովքեր նաև ունեն ԳԷՌ բնորոշ ախտանիշներ կամ էնդոսկոպիկ կամ ռեֆլյուքս մոնիտորինգով օբյեկտիվ ապացուցված ԳԷՌ: Այս հիվանդների մոտ ՊՊԻ-ով թթվայնության ճնշումը ապացուցվել է, որ արդյունավետ է էզոֆագիտի ապաքինման և բնորոշ ախտանիշերի բուժման համար, մինչդեռ, էքստրաէզոֆագեալ ախտանիշների բարելավումը պակաս կանխատեսելի է: Մենք ունենք քիչ քանակով լավ սահմանված մարկերներ՝ կանխատեսելու, թե որ հիվանդները կարձագանքեն թերապիային: Հետևաբար, առանց բնորոշ

ախտանիշերով կամ օբյեկտիվ ապացուցված ԳԷՌՀ հիվանդների էմպիրիկ բուժումը չի կարող ուստին կերպով խորհուրդ տրվել: Պատմական խորհուրդը կայանում է հետևյալում՝ բուժել հիվանդին ՊՊԻ ավելի բարձր չափաքանակով (2 անգամ օրական), քան բնորոշ ԳԷՌՀ ախտանիշներով հիվանդներին: Սակայն սա հիմնված էր միայն չվերահսկվող և դիտողական տվյալների վրա [143,144]: Այն հիվանդները, ովքեր բուժվել են ՊՊԻ-ով և պատասխան չեն տվել թթվությունն իջեցնող 2-3 ամսվա կուրսին, կարող են գնահատվել և կառավարվել, ինչպես առաջարկվում է «ռեֆրակտեր ԳԷՌՀ» բաժնում: Ոչ-ԳԷՌՀ էթիոլոգիաների հետապնդման կարևորությունն այս խմբի հիվանդների մոտ օրիասական է:

## **ՊՊԻ-ով բուժմանը ռեֆրակտեր ԳԷՌՀ**

### **Խորհուրդներ**

41. **Ռեֆրակտեր ԳԷՌՀ-ի վարման առաջին քայլը ՊՊԻ թերապիայի օպտիմալացումն է (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
42. **Վերին էնդոսկոպիան պետք է կարարել բնորոշ կամ դիսպեճովիկ ախտանիշներով ռեֆրակտեր հիվանդների մոտ՝ առաջին հերթին բացառելու ոչ-ԳԷՌՀ էթիոլոգիան (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
43. **Այն հիվանդների մոտ, ում մոտ պահպանվում են ԳԷՌՀ էքսպրաէզոֆագեալ ախտանիշերը, չնայած ՊՊԻ օպտիմալացմանը, պետք է փնտրել այլ էթիոլոգիաներ՝ օպողարինգոլոգի, թոքաբանի և ալերգոլոգի կողմից կարարվող գնահատման միջոցով (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
44. **Ռեֆրակտեր ԳԷՌՀ-ով և բացասական էնդոսկոպիկ տվյալներով (բնորոշ ախտանիշեր) կամ բացասական օպողարինգոլոգի, թոքաբանի և ալերգոլոգի գնահատումով (էքսպրաէզոֆագեալ**

ախտանիշեր) հիվանդները պետք է անցնեն ամբուլատոր ռեֆյուքս մոնիփորինգ (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):

45. **Ռեֆյուքս մոնիփորինգը դեղորայք չընդունելու պայմաններում կարող է իրականացվել ցանկացած հասանելի եղանակով (pH կամ իպետանս-*pH*) (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ): Հետազոտումը դեղորայքի պարկերի վրա պետք է իրականացնել իմպետանս-*pH* մոնիփորինգով, որպեսզի հնարավոր լինի չափել ոչ թթվային ռեֆյուքսը (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական միջին մակարդակ):**
46. **Ռեֆրակտեր հիվանդները շարունակվող ռեֆյուքսի օբյեկտիվ ապացուցներով՝ որպես ախտանիշների պատճառ, պետք է համարվեն լրացուցիչ հակառեֆյուքսային բուժման ենթակա, որը կարող է ներառել վիրահաբություն կամ TLESR ինհիբիտորներ (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ): Բացասական արդյունքներով հիվանդներն հնարավոր է, որ ունեն ԳԵՌՀ և ՊՊԻ թերապիան պետք է դադարեցնել (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**

## ԳԵՌՀ-ի հետ կապված բարդություններ

### Խորհուրդներ

47. **Լու Անգելեսյան (ԼԱ) դասակարգման համակարգը պետք է կիրառել, եթե նկարագրում է էռողիվ էզոֆագիտի էնդոսկոպիկ պարկերը: (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ): ԼԱ Ա ասդիմանով հիվանդները պետք է անցնեն հետագա հետազոտում՝ հասպարելու համար ԳԵՌՀ-ի առկայությունը (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):**
48. **Կրկնակի Էնդոսկոպիա պետք է իրականացվի խիստ արդահայրված էռողիվ ռեֆյուքսային հիվանդությամբ հիվանդների մոտ հակաարդարագույնին թերապիայի կուրսից հետո՝ բացառելու**

*համար հիմքում ընկած Բարեփի կերակրափողը (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):*

49. *Շարունակական ՊՊԻ թերապիան խորհուրդ է փրփում պեպիկ սպրիկուլիայի դիլափացիայից հետո, որպեսզի բարելավվի դիսֆագիան և նվազեցվի կրկնակի դիլափացիայի պահանջը (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):*
50. *Ախտահարման օջախի ներսում կորպիկոսպերոիդների ներարկումը կարող է օգործործվել ԳԵՌ-ի հետևանքով առաջացած ռեֆրակտեր, բարդ նեղացումների դեպքում (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):*
51. *ՊՊԻ-ով բուժումն առաջարկվում է կերակրափողի սփորին հարվածի (Շացկու) օղակների կապակցությամբ կատարված դիլափացիայից հետո (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական ցածր մակարդակ):*
52. *Բարեփի կերակրափողի համար սքրինինգ պետք է դիտարկել ԳԵՌ-ով այն հիվանդների մոտ, ովքեր գրնվում են բարձր ռիսկում համաճարակաբանական պրոֆիլի վրա հիմնված (պայմանական խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):*
53. *Բարեփի կերակրափողով հիվանդների ախտանշանները կարող են բուժվել նույնպես, ինչպես ԳԵՌ հիվանդների մոտ, ովքեր չունեն Բարեփի կերակրափող (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):*
54. *Ենդոսկոպիայով հայնդնաբերված Բարեփի կերակրափողով հիվանդները պետք է անցնեն պարբերական հսկողություն՝ ըստ ուղեցույցերի (կարևոր խորհուրդ, ապացուցողական չափավոր մակարդակ):*

## **Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և առողջիտի ցուցանիշներ**

ԳԵՌՀ ախտորոշման և վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում, ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (*Decision Support System*),
- Շարունակական ինքերակտիվ կրթական միջոցառումներ
- Առողջիկ լրեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ
- Ֆինանսական մեխանիզմներ

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում ֆունկցիոնալ դիսպեչապսիայով պացիենտների համալիր ախտորոշման և վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն։ Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և դրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների։ Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք։

Առողջիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կիրակական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա։ Դրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացն առանձին, ավելի ոյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի։ Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակավոր բնույթ։ Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը։ Ստորև ներկայացվում են SSC-ի «Համապարփակ ներդրման և բարելավման ուղեցույցի» (Complete Implementation and Improvement Guide) առողջիտի օրինակելի ցուցանիշները։

- պացիենտների թիվը, ում մոտ կրծքավանդակի ցավի դեպքում բացառվում է ցավի սրտային պատճառը՝ մինչ ստամոքսաղիքային հետազոտում սկսելը
- քաշի ավելցուկ և գեղշ ունեցող այն պացիենտների թիվը, ում խորհուրդ է տրվել քաշի իջեցում
- էռոգիվ էզոֆագիտով այն պացիենտների թիվը, ում նշանակվում է պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորներով 8 շաբաթյա կուրս
- ՊՊԻ թերապիային չպատասխանող այն պացիենտների թիվը, ովքեր ուղեգրվում են հետագա հետազոտման
- այն պացիենտների թիվը, ովքեր շարունակում են ունենալ ախտանիշներ ՊՊԻ դադարեցումից հետո և ում նշանակվում է պահպանողական ՊՊԻ թերապիա
- առանց էզոֆագիտի այն պացիենտների թիվը, ում մոտ կատարվում է նախավիրահատական ամբուլատոր քՀ մոնիթորինգ
- այն պացիենտների թիվը, ում մինչև վիրահատությունը կատարվում է մանոմետրիա
- այն պացիենտների թիվը, ում մոտ էռոգիվ էզոֆագիտի էնդոսկոպիկ պատկերը նկարագրվում է՝ կիրառելով Լու Անջելեսյան դասակարգումը
- այն պացիենտների թիվը, ում մոտ առկա է Բարետի կերակրափող և ովքեր պարբերաբար անցնում են հսկողական հետազոտություն

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիմադրության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ, ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետքուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն» և «ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը,
- գործող բժիշկների և առողջապահության ոլորտի տարբեր մակարդակների դեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը,
- Ուղեցուցում նշված ախտորոշման ստանդարտացված մեթոդների ծայրահեղ անբավարար առկայությունը Հայաստանում,
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը,
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը,
- ֆինանսական բեռը:

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ, բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հաղթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և պացիենտների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

## **Գրականության ցանկ**

1. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar; 108(3):308-28; quiz 329. Epub 2013 Feb 19..
2. Atkins D, Briss PA, Eccles M et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5:25–36.
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20.
4. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 190–200.
5. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383–91.
6. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710–7.
7. Camilleri M, Dubois D, Coulier B et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:543–52.
8. Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:665–8.
9. Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:824–33.
10. Becher A, El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:618–27.
11. Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:372–8.
12. Becher A, Dent J. Systematic review: ageing and gastroesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:442–54.
13. Johnson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004;126:660–4.
14. Rubenstein JH, Scheiman JM, Sadeghi S et al. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:254–60.

15. Lin M, Gerson LB, Lascar R *et al.* Features of gastroesophageal reflux disease in women. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1442–7.
16. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 2619–28.
17. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199–211.
18. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M *et al.* Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1652–6.
19. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883–90.
20. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB *et al.* Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006;295:1566–76.
21. Numans ME, Lau J, de Wit NJ *et al.* Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140:518–27.
22. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P *et al.* Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1226–32.
23. Kahrilas PJ, Hughes N, Howden CW. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2011;60:1473–8.
24. Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668–85.
25. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA *et al.* Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1181–5.
26. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med* 1982;97:93–103.
27. Lundell LR, Dent J, Bennett JR *et al.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172–80.
28. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K *et al.* Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:714–8.
29. Gerson LB, Boparai V, Ullah N *et al.* Oesophageal and gastric pH profiles in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus treated with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:637–43.
30. Frazzoni M, Savarino E, Manno M *et al.* Reflux patterns in patients with short-segment Barrett's oesophagus: a study using impedance-pH monitoring off and on proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:508–15.

31. Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R *et al*. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun* 1996;64:2031–40.
32. Knuff TE, Benjamin SB, Worsham GF *et al*. Histologic evaluation of chronic gastroesophageal reflux. An evaluation of biopsy methods and diagnostic criteria. *Dig Dis Sci* 1984;29:194–201.
33. Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG *et al*. Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1996;39: 151–4.
34. Takubo K, Honma N, Aryal G *et al*. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:159–63.
35. Sifrim D, Castell D, Dent J *et al*. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024–31.
36. Connor J, Richter J. Increasing yield also increases false positives and best serves to exclude GERD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:460–3.
37. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y *et al*. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1007–13.
38. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC *et al*. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated withomeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018–22.
39. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C *et al*. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772–81.
40. Olans LB, Wolf JL. Gastroesophageal reflux in pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994;4:699–712.
41. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS *et al*. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:731–4.
42. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:749–57.
43. Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA *et al*. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2395–400.
44. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965–71.
45. Johnson T, Gerson L, Hershcovici T *et al*. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:607–14.
46. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS *et al*. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354:2340–8.
47. Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C *et al*. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:337–40.

48. Mathus-Vliegen LM, Tytgat GN. Twenty-four-hour pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:635–40.
49. Gagne DJ, Dovec E, Urbandt JE. Laparoscopic revision of vertical banded gastroplasty to Roux-en-Y gastric bypass: outcomes of 105 patients. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7:493–9.
50. Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion* 1977;15:104–9.
51. Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT *et al*. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci* 1988;33:518–22.
52. Pollmann H, Zillessen E, Pohl J *et al*. Effect of elevated head position in bed in therapy of gastroesophageal reflux. *Z Gastroenterol* 1996;34 (Suppl 2): 93–9.
53. Cremonini F, Ziogas DC, Chang HY *et al*. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:29–42.
54. Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:4291–9.
55. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM *et al*. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798–810.
56. Robinson M, Sahba B, Avner D *et al*. A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive oesophagitis. Multicentre Investigational Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:25–31.
57. Vantrappen G, Rutgeerts L, Schurmans P *et al*. Omeprazole (40 mg) is superior to ranitidine in short-term treatment of ulcerative reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1988;33:523–9.
58. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P *et al*. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002095.
59. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB *et al*. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1452–8.
60. Gerson LB, Mitra S, Bleker WF *et al*. Control of intra-oesophageal pH in patients with Barrett's oesophagus on omeprazole-sodium bicarbonate therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:803–9.
61. Metz DC, Vakily M, Dixit T *et al*. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:928–37.
62. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC *et al*. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel

- dual delayed-release formulation—results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:731–41.
- 63. Dickman R, Boaz M, Aizic S *et al*. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:387–94.
  - 64. Hatlebakk JG, Berstad A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:386–406.
  - 65. Lee RD, Mulford D, Wu J *et al*. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1001–11.
  - 66. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J *et al*. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1473–7.
  - 67. Fass R, Sontag SJ, Traxler B *et al*. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:50–6.
  - 68. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G *et al*. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992;33:1016–9.
  - 69. Vigneri S, Termini R, Leandro G *et al*. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995;333:1106–10.
  - 70. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S *et al*. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1877–83.
  - 71. Lind T, Havelund T, Lundell L *et al*. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis—a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907–14.
  - 72. Pace F, Tonini M, Pallotta S *et al*. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken ‘on-demand’. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:195–204.
  - 73. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH *et al*. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1095–100.
  - 74. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF *et al*. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122: 625–32.
  - 75. Champion MC. Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997;11 (Suppl B): 55B–65B.
  - 76. Richter JE, Sabesin SM, Kogut DG *et al*. Omeprazole versus ranitidine or ranitidine/metoclopramide in poorly responsive symptomatic gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1766–72.
  - 77. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:11–9.

78. Maddern GJ, Kiroff GK, Leppard PI *et al.* Domperidone, metoclopramide, and placebo. All give symptomatic improvement in gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:135–40.
79. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G *et al.* Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010;33:1003–14.
80. Grossi L, Spezzaferro M, Sacco LF *et al.* Effect of baclofen on oesophageal motility and transient lower oesophageal sphincter relaxations in GORD patients: a 48-h manometric study. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:760–6.
81. Koek GH, Sifrim D, Lerut T *et al.* Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397–402.
82. Vela MF, Tutuian R, Katz PO *et al.* Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:243–51.
83. Orr WC, Goodrich S, Wright S *et al.* The effect of baclofen on nocturnal gastroesophageal reflux and measures of sleep quality: a randomized, cross-over trial. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:553–9.
84. Cange L, Johnsson E, Rydholm H *et al.* Baclofen-mediated gastro-oesophageal acid reflux control in patients with established reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:869–73.
85. del Genio G, Tolone S, del Genio F *et al.* Prospective assessment of patient selection for antireflux surgery by combined multichannel intraluminal impedance pH monitoring. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1491–6.
86. Oelschlager BK, Quiroga E, Parra JD *et al.* Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2008;103:280–7.
87. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D *et al.* Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331–8.
88. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE *et al.* Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1292–8.
89. Ramos RF, Lustosa SA, Almeida CA *et al.* Surgical treatment of gastro-esophageal reflux disease: total or partial fundoplication? systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol* 2011;48:252–60.
90. Wileman SM, McCann S, Grant AM *et al.* Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, CD003243.
91. Spechler SJ, Gordon DW, Cohen J *et al.* The effects of antireflux therapy on pulmonary function in patients with severe gastroesophageal reflux disease. Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Am J Gastroenterol* 1995;90:915–8.

92. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F *et al*. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330–5.
93. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, CD001496.
94. Swoger J, Ponsky J, Hicks DM *et al*. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:433–41.
95. De Groot NL, Burgerhart JS, Van De Meeberg PC *et al*. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1091–102.
96. Urbach DR, Horvath KD, Baxter NN *et al*. A research agenda for gastrointestinal and endoscopic surgery. *Surg Endosc* 2007;21: 1518–25.
97. Testoni PA, Vailati C, Testoni S *et al*. Transoral incisionless fundoplication (TIF 2.0) with EsophyX for gastroesophageal reflux disease: long-term results and findings affecting outcome. *Surg Endosc* 2012;26:1425–35.
98. Witteman BP, Strijkers R, de Vries E *et al*. Transoral incisionless fundoplication for treatment of gastroesophageal reflux disease in clinical practice. *Surg Endosc* 2012;26:3307–15.
99. Lipham JC, Demeester TR, Ganz RA *et al*. The LINX((R)) reflux management system: confirmed safety and efficacy now at 4 years. *Surg Endosc* 2012;26:2944–9.
100. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011;56:931–50.
101. Lodato F, Azzaroli F, Turco L *et al*. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:193–201.
102. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1269–81.
103. Eom CS, Jeon CY, Lim JW *et al*. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183: 310–9.
104. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1165–77.
105. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:337–44.
106. Hermos JA, Young MM, Fonda JR *et al*. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. *Clin Infect Dis* 2012;54:33–42.
107. Targownik LE, Lix LM, Leung S *et al*. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896–904.

108. Corley DA, Kubo A, Zhao W *et al.* Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010;139:93–101.
109. Kwok CS, Nijjar RS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2011;34:47–57.
110. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S *et al.* Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209–18.
111. Sibbing D, Morath T, Stegherr J *et al.* Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101: 714–9.
112. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:383–92.
113. Ho PM, Maddox TM, Wang L *et al.* Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937–44.
114. Wu CY, Chan FK, Wu MS *et al.* Histamine2-receptor antagonists are an alternative to proton pump inhibitor in patients receiving clopidogrel. *Gastroenterology* 2010;139:1165–71.
115. Evanchan J, Donnally MR, Binkley P *et al.* Recurrence of acute myocardial infarction in patients discharged on clopidogrel and a proton pump inhibitor after stent placement for acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010;33:168–71.
116. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S *et al.* Impact of concomitant treatment with proton pump inhibitors and clopidogrel on clinical outcome in patients after coronary stent implantation. *Thromb Haemost* 2010;104:1211–8.
117. Ray WA, Murray KT, Griffi n MR *et al.* Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:337–45.
118. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF *et al.*. Clopidogrel with or without ome-prazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–17.
119. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM *et al.* Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–97.
120. Gerson LB, McMahon D, Olkin I *et al.* Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci* 2012;57:1304–13.
121. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B *et al.* No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013 (in press).

122. Chen M, Wei JF, Xu YN *et al*. A meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel. *Cardiovasc Ther* 2012;30:e227–33.
123. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007;56:1654–64.
124. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640–7.
125. el-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997;113:755–60.
126. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T *et al*. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:275–85.
127. Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc* 2009;69:917–30.
128. Smith J, Woodcock A, Houghton L. New developments in reflux-associated cough. *Lung* 2010;188 (Suppl 1): S81–6.
129. Abou-Ismail A, Vaezi MF. Evaluation of patients with suspected laryngopharyngeal reflux: a practical approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:213–8.
130. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB *et al*. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988;83:358–61.
131. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM *et al*. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741–5.
132. Francis DO, Goutte M, Slaughter JC *et al*. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope* 2011;121:1902–9.
133. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A *et al*. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 2010;139:754–62.
134. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI *et al*. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:333–44.
135. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM *et al*. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope* 2005;115:2256–61.
136. Branski RC, Bhattacharya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2002;112:1019–24.

137. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O *et al*. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1042–8.
138. Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000;95:S23–32.
139. Chan WW, Chiou E, Obstein KL *et al*. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:620–9.
140. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J *et al*. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, CD004823.
141. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR *et al*. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2646–54.
142. Ip S, Chung M, Moorthy D *et al*. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease: Update Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville, MD, 2011.
143. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994;96:321–6.
144. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR *et al*. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395–405.

### Այլուսակ 3

#### ԱՊԱՑՈՒՅՑՆԵՐԻ ՄԱԿԱՐԴԱԿԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄ (GRADE համակարգ)

Բնութագիր*	Հիմքում ընկած ապացույցների տեսակը
Բարձր մակարդակ	ՊԲՎՓ կամ ավելի ցածր դասի, սակայն որակյալ և գերակշռող ապացույցներ
Միջին մակարդակ	Էական մեթոդաբանական թերություններով ՊԲՎՓ (անուղղակի ապացույցներ, արդյունքների անճշգրտություն և այլն) կամ բարձր որակի դիտարկումային հետազոտություններ
Ցածր մակարդակ	Պատշաճ որակի դիտարկումային հետազոտություններ՝ համակցված ՊԲՎՓ-ով
Շատ ցածր մակարդակ	Դիտարկումային հետազոտություններ ոչ համակարգված կլինիկական փորձ և լուրջ մեթոդաբանական թերություններով ՊԲՎՓ

### Այլուսակ 4

#### ԱՊԱՑՈՒՅՑՆԵՐԻ ՈՒԺԸ ՈՐՈՇՈՂ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐ (GRADE համակարգ)

Ինչ է պետք քննարկել	Խորհուրդ տրվող գործընթաց
Ապացույցների ոժը/որակը (որքա՞ն որակյալ են ապացույցները)	Որքան որակով են ապացույցները, այնքան մեծ է կարևոր խորհրդի հավանականությունը
Հավանական օգուտների և վնասների/բեռի հավասարակշռության վերաբերյալ վստահությունը (արդյոք, կա նման վստահություն)	Որքան շատ է և հստակ տարրերությունը ցանկալի և անցանկալի հետևանքների միջև, այնքան մեծ է կարևոր խորհրդի հավանականությունը: Որքան փոքր է և անորոշ տարրերությունը ցանկալի և անցանկալի հետևանքների միջև, այնքան մեծ է թույլ խորհրդի հավանականությունը
Արժեքների և նախապատվությունների հստակություն և միասնականություն (արդյոք, առկա է հստակություն և միասնականություն)	Որքան շատ է արժեքների և նախապատվությունների հստակությունն ու միասնականությունը, այնքան մեծ է կարևոր խորհրդի հավանականությունը
Միջոցների քննարկում (արդյոք, սպասվող առավելությունները գերակշռում են պահանջվող	Որքան ցածր է միջամտության արժեքը՝ համեմատած այլընտրանքային մոտեցումներին և քիչ են ծախսվող

միջոցների ծախսը)	միջոցները, այնքան մեծ է կարևոր խորհրդի հավանականությունը
------------------	--

## Պատասխանատու համակարգող

**Գեմիլյան Մ.Բ.**, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թիվ 4 ամբիոնի դասախոս, Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի քարտուղար, Եվրոպական գաստրոէնտերոլոգիական միության գլխավոր ասամբլեայի անդամ, Եվրոպական գաստրոէնտերոլոգիական միության Ազգային ասոցիացիաների ֆորումում Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի ներկայացուցիչ:

## Աշխատանքային խմբի անդամներ

- **Գրիգորյան Է.Հ.**, բ.գ.դ., պրոֆեսոր, ՀՀ ԱՆ գլխավոր գաստրոէնտերոլոգ, գիտության վաստակավոր գործիչ, Գաստրոէնտերոլոգների հայկական ասոցիացիայի նախագահ
- **Եգանյան Գ. Ա.**, բ.գ.դ., ԵՊԲՀ-ի պրոպեդիկատիկայի ամբիոնի պրոֆեսոր
- **Փաշինյան Ն.Է.**, բ.գ.թ., ԵՊԲՀ-ի թերապևտիկ ներ մասնագիտությունների ամբիոնի դոցենտ
- **Խաչատրյան Գ.Ս.**, բ.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թիվ 3 ամբիոնի դոցենտ
- **Մարգարյան Ն.Ա.**, բ.գ.թ., «Դիագնոստիկա» բմ-ի բժշկական տնօրեն
- **Հակոբյան Գ.Ս.**, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապիայի թիվ 4 ամբիոնի դոցենտ
- **Զեյնալյան Ա.Ս.**, «Գրիգոր Լուսավորիչ» թկ-ի օրդինատոր