

# ՍՈՒՐ ՎԱՐԱԿԱՅԻՆ ԼՈՒԾՈՎ ԸՆԹԱՑՈՂ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՎ ՄԵԾԱՀԱՍԱԿ ՊԱՅԻՆՏՆԵՐԻ ՎԱՐՄԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

## **Ամփոփում**

### **Նպատակ**

Ուղեցույցը տրամադրում է սուր վարակային լուծով ընթացող հիվանդությունների արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել սուր վարակային լուծով ընթացող հիվանդություններով մեծահասակ պացիենտների վարման և բուժման արդյունքները:

### **Մեթոդաբանություն**

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է ՄՈՒ Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարանի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոնի աշխատակիցների և «Նորք» ԻԿՀ բժիշկների կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել Գաստրոէնտերոլոգիայի ամերիկյան քոլեջի աշխատանքային խմբի կողմից մշակված և Գաստրոէնտերոլոգիայի ամերիկյան ամսագրում 2016թ. հրատարակված “ Սուր վարակային լուծով ընթացող հիվանդությունների ախտորոշման, բուժման և կանխարգելման կլինիկական ուղեցույց”-ը “ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults”: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և խորհուրդների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել խորհուրդների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE]: Ուղեցույցի յուրաքանչյուր բաժին կազմված է առանցքային խորհուրդներից և ապացույցի սեղմագրից: Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

### **Արդյունքներ**

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա Ուղեցույցում լուսաբանվել են լուծի սահմանումները, համաճարակաբանության, ռիսկի գործոնների, ախտորոշման, կլինիկական պատկերի, մոնիտորինգի, բուժական միջամտությունների և ելքերի հիմնահարցերը:

### **Քանայի բառեր**

*Վարակային ծագման լուծ, ապացուցողական բժշկություն, գաստրոէնտերիկ, ջրային լուծ, արյունային լուծ, հեմոլիտիկ-ուրեմիկ համախտանիշ, ճանապարհորդների լուծ*

### **Պատասխանատու համակարգող**

Ասոյան Ա.Վ. բ.գ.թ., ՀՀ ԱՆ գլխավոր վարակաբան, «Նորք» ԻԿՀ տնօրեն, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոնի վարիչ

### **Աշխատանքային խմբի անդամների անվանացուցակ**

- Հովհաննիսյան Ա.Հ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոնի դասախոս, CH2M հայաստանյան գրասենյակում կլինիցիստների դասընթացի համակարգող:
- Մկրտչյան Ա.Հ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոնի դասախոս, «Նորք» ինֆեկցիոն Կլինիկական Հիվանդանոցի բժշկ-վարակաբան
- Ապրեսյան Հ.Վ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոնի դասախոս, «Նորք» ինֆեկցիոն Կլինիկական Հիվանդանոցի 1-ին բաժանմունքի վարիչ

- Դավիդյանց Մ.Վ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոնի դասախոս, «Նորք» ինֆեկցիոն Կլինիկական Հիվանդանոցի բժշկ-վարակաբան
- Ասոյան Վ.Ա., բ.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան Պետական Բժշկական Համալսարանի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոնի դոցենտ, «Նորք» ինֆեկցիոն Կլինիկական Հիվանդանոցի 6-րդ բաժանմունքի վարիչ

**Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ**

Պատասխանատու կարգավորողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարում են իրենց շահերի բախման բացակայության մասին: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա:

**Շնորհակալական խոսք**

Պատասխանատու համկազմողը իր երախտագիտությունն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր այնդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին, հատկապես՝ «Վարդանանց» Նորարարական բժշկության կենտրոնի տնօրեն Հարություն Մանգոյանին:

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

## ***Բովանդակություն***

Նախաբան

Տեղկատվության որնոման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սահմանումներ

Համաճարակաբանություն և հանրային առողջություն

Ախտորոշում

Բուժում

Առկա ախտանիշների գնահատում

Կանխարգելում

Գրականության ցանկ

Հավելված 1. Խորհուրդների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ

Հավելված 2. Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում

Հավելված 3. Վարակային ծագման կասկածով սուր լուծով մեծահասակ պացիենտի վարման ընթացակարգ

Հավելված 4. Աղիքային պաթոգենների հայտնաբերման FDA-ի կողմից հաստատված լաբորատոր թեստեր և սուր լուծերի դեպքում ցուցված հակաբիոտիկներ

## ***Հապավումներ***

ԻՖԱ՝ իմունոֆերմենտային անալիզ

ՀՈԻՀ՝ հեմոլիտիկ ուրեմիկ համախտանիշ

ՀՎԿԿ՝ Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոն

ՃԼ՝ ճանապարհորդների լուծ

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներ

ՍՎԼԸՀ՝ սուր վարակային լուծով ընթացող հիվանդություններ

ORS՝ oral rehydratation solution

## **Նախաբան**

Սուր վարակային լուծով ընթացող հիվանդությունները [ՍՎԼԸՀ] կարևորագույն առողջապահական խնդիր են ամբողջ աշխարհում: Հաճախ հանդիպող վարակների բուժման համար բազմապիսի հակաբակտերիալ և ոչ հակաբակտերիալ պրեպարատներ են նշանակվում: Այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտություն էր առաջացել ստեղծել և տարածել տեղեկատվություն սուր վարակային լուծով ընթացող հիվանդությունների բուժման, ախտորոշման, կանխարգելման և հետագա հսկողության վերաբերյալ: Տվյալ կլինիկական ուղեցույցում հեղինակները ներկայացրել են լուծով ընթացող հիվանդությունների բուժման, ախտորոշման, կանխարգելման և հետագա հսկողության՝ ապացուցողական բժշկության վրա հիմնված մոտեցումները: Սուր վարակային լուծով ընթացող հիվանդությունները հոսպիտալացման, պոլիկլինիկական այցերի և կյանքի որակի կորստի հիմնական պատճառներից են, ինչպես տեղային բնակչության, այնպես էլ ճանապարհորդների շրջանում: Ըստ ԱՄՆ Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնի ԱՄՆ-ում տարեկան գրանցվում է ՍՎԼԸՀ-ի 47,8 մլն դեպք, որն առողջապահական տնտեսությանը 150 մլն ամերիկյան դոլարի վնաս է հասցնում [1,2]: ՀՀ-ում, ըստ «Առողջություն և առողջապահություն» վիճակագրական տարեգրքի, միայն 2015թ. ընթացքում գրանցվել է վարակային լուծերի 12268 դեպք, որից 1881-ը՝ բակտերիալ դիզենտերիա և 1-ը՝ որովայնային տիֆ: Վարակային ծագման լուծով ընթացող հիվանդությունները սովորաբար զուգորդվում են այլ կլինիկական ախտանիշներով, ինչպիսիք են սրտխառնոցը, փսխումը, որովայնի ցավերը, վրնածությունը, տենդը, կղանքում արյան պարունակությունը, նքոցները և այլն: Սուր վարակային դիարեաները հաճախ դիտվում են որպես գաստրոէնտերիտ, այն դեպքում, երբ որոշ սուր գաստրոինտեստինալ վարակներ կարող են ընթանալ առավելապես փսխումներով և լուծի բացակայությամբ կամ թեթև արտահայտվախ լուծով: Տվյալ ուղեցույցն ուղղորդում է սուր գաստրոինտեստինալ վարակների ախտորոշման, վարման և կանխարգելման մոտեցումներ ընտրելիս՝ առաջնակիորեն իմունոկոմպետենտ մեծահասակ հիվանդների շրջանում, այն չի ներառում *Clostridium difficile*-առցացված վարակները, որոնք առանձին ներկայացված են ACG մեկ այլ

կլինիկական ուղեցույցում [3], որն արդեն փոխարինել է նախկինում հրատարակված նունյանուն ուղեցույցերին [4,5,6]: Տվյալ ուղեցույցը բաղկացած է 5 մասերից՝ ներառելով համաճարակաբանություն և հանրային առողջություն, ախտորոշում, բուժում, առկա ախտանիշների գնահատում և կանխարգելում:

### **Տեղեկատվության որնոման և գնահատման մեթոդաբանություն**

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Մ. Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարանի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոնի աշխատակիցների և «Նորք» ԻԿՀ բժիշկների կողմից: Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ որոնում MEDLINE, PubMed, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարաններում: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն, ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն, ապացույցների ուժի և որակի գնահատականներ և այլ), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել Գաստրոէնտերոլոգիայի ամերիկյան քոլեջի աշխատանքային խմբի կողմից մշակված և Գաստրոէնտերոլոգիայի ամերիկյան ամսագրում 2016թ. հրատարակված “ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults”: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և խորհուրդների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել խորհուրդների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE] [7,8]: Ուղեցույցի յուրաքանչյուր բաժին կազմված է առանցքային խորհուրդներից և ապացույցի սեղմագրից: Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց

շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

### **Սահմանումներ**

Սուր լուծը սահմանվում է որպես աղիների գործունեության հաճախացում, որի տևողությունը մինչև 14 օր է: Մեկ այլ սահմանումով սուր լուծ համարվում է 24 ժամվա ընթացքում 3 և ավել անգամ ջրիկ կղանքով դեֆեկացիան:

Պերսիստող լուծը բնորոշվում է որպես 14-30 օր տևողությամբ լուծ:

Քրոնիկ լուծ համարվում է 1 ամսից ավել պահպանվող լուծը:

### **Համաճարակաբանություն և հանրային առողջություն**

#### *Խորհուրդ*

1. Այն դեպքերում, երբ առկա է պացիենտի կողմից վարակի տարածման կամ ենթադրյալ բռնկման բարձր ռիսկ, ախտորոշման համար անհրաժեշտ է հնարավորության դեպքում կիրառել կղանքի բակտերիաբանական կամ ցանքս-անկախ հետազոտություններ [խիստ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ]:

#### ***Ապացույցների համառոտ ակնարկ.***

ԱՄՆ-ում սուր լուծի [ներառյալ վարակային և ոչ վարակային ծագման] տարածվածությունը նկարագրող հրատարակումները, անսպասելիորեն, բավականին քիչ էին: 1998թ. Մենդային վարակների ակտիվ հսկողության համացանցը [FoodNet] իրականացրեց ՊԲՎՓ հանրային հետախոսային հետազոտություն, որին մասնակցեցին 12,755 մարդ (միջին տարիքը 40տ.) [9]: Ընդհանուր առմամբ, հարցվածների 6% նշել է, որ հարցմանը նախորդաց 4 շաբաթվա ընթացքում ունեցել է սուր լուծ [ընդհանուր տարեկան ցուցանիշը՝ 0.72 դեպք/մարդ/տարի; 15–24, 1.1

դեպք/մարդ/տարի; 25–44, 1.7 դեպք/մարդ/տարի; 45–64, 1.2 դեպք/մարդ/տարի]․ Հաջորդող հետազոտությունում 3,568 անձինք (միջին տարիքը 51) ռանդոմային կերպով հարցվել են նախորդ 7 օրվա կամ 1 ամսվա հիվանդության մասին, պարզվել է, որ կրկնակի հեռախոսազանգերը սխալ գնահատման պատճառ են հանդիսացել [10]․ Յոթօրյա ներգործության պատուհան կիրառելով, սուր լուծերի տարածվածությունը դարձավ 1.6 դեպք/մարդ/տարի, ի տարբերություն 0.9 դեպք/մարդ/տարի, երբ հարցվում էր նախորդ 1 ամսվա համար։ Այլ կանադական և արևմտյան եվրոպական հետազոտություններով տարեկան դեպքերը տատանվել են 0.1 - 3.5 դեպք/մարդ/տարի [11]․ Մասնավորապես շեշտելով վարակային ծագման սուր լուծերը, 2011թ․ ՀՎԿԿ-ը վերանայել է վիրուսային, բակտերիալ և պարազիտար ծագման սուր գաստրոէնտերիտների հաշվարկները [1,2]։ Հիմնվելով էմպիրիկ մոդելավորման ակտիվ, պասիվ և բռնկումային հսկողության տվյալների վրա ԱՄՆ-ում տարեկան գրանցվում է մոտավորապես 47,8մլն սննդի հետ ասոցացված հիվանդություն։ Ավելին, հաշվարկված է, որ 31 հիմնական հարուցիչներ պատճառ են հանդիսանում 9,4մլն լուծով ընթացող հիվանդությունների դեպքերի, 55,961 հոսպիտալացման և 1,351 մահվան դեպքերի։ Ի լրումն վերը նշվածի, չճշտված հարուցիչները պատճառ են հանդիսանում 71,878 հոսպիտալացման և 1,686 մահվան դեպքերի՝ բերելով մոտ 38,4մլն ընտանեկան վարակների։ Մոտ 44մլն ամերիկյան բնակիչ 2014թ․-ին ճանապարհորդել է ոչ-կանադական և ոչ-եվրոպական երկրներ, ինչը հանգեցրել է 4-17մլն ճանապարհորդների լուծի՝ ճԼ, դեպքերի [12,13]։ Սուր լուծերի կարևորագույն նշանակությունից բացի, վերջերս մեծ ուշադրության է արժանանում քրոնիկ գաստրոինտեստինալ պաթոլոգիան՝ ներառելով ռեակտիվ արթրիտները, ՀՈՒՀ-ը, Գիյեն-Բարի համախտանիշը և այլն [14–20]․ Սուր և քրոնիկ հիվանդությունների հետ կապված ընդհանուր ծախսերը գերազանցում են 145 մլրդ ԱՄՆ դոլարը [21–23]։

Վերը քննարկվածի լուսաբանումից պարզ է դառնում սուր լուծով ընթացող հիվանդությունների կարևորագույն դերը հանրային առողջապահության մեջ և կանխարգելիչ միջոցառումների անհրաժեշտությունը։ Չնայած ուղեցույցը



հիմնականում ուղղված է անհատի մոտ ՍՎԼԸՀ-ի ախտորոշման, բուժման և կանխարգելման հիմնահարցերին, սակայն շեշտելով անձին մենք հասնում ենք հարության առողջությունը բարելավելուն: ՍՎԼԸՀ-ի շրջանակներում հանրային առողջության հսկողությունը ներառում է վարակի հսկողություն, հակամանրէային հսկողություն, բռնկումների արագ արձագանքում, ինչպես նաև ջրի և սննդի անվտանգության միջոցառումներ [24]: Անհատական հիվանդ-բժիշկ կապը ապահովում է կարևորագույն ներուժ, որի վրա կառուցվում են այդ հսկողության ռազմավարությունների հաջողությունը: Ներկայումս առկա են հիվանդության իրական տարածվածության հետ կապված անճշտություններ և բացթողումներ, ինչը պայմանավորված է հիվանդությունների հաղորդման համակարգի անլիարժեքությամբ [2,25]: Այդ անլիարժեքության հետ կապված կարևորագույն բաղկացուցիչներն են բուժհաստատությունները և պաթոգենի ֆռակցիաները որոշող հաստատությունները [25]: Գնահատման բարելավումը, որը պահանջվում է կարելու քաղաքական որոշումներ կայացնելիս, կունենա առավելություններ ավելի լավ տեղեկատվություն ստանալու արդյունքում: Բռնկումների հետազոտման տեսանկյունից ցանքսի վրա հիմնված հետազոտությունը և հաղորդումն անհրաժեշտ է՝ հարուցչի շտամը, սերոտիպը, վիրուլենտությունը, զգայունությունը տարբերակելու համար առանձին դեպքերում [26]: Ներկայացված համացանցերը, ինչպիսիք են FoodNet և Pulsenet ապացուցել են ակտիվ հսկողության կարևորությունը յուրահատուկ հիվանդությունների, սննդի անվտանգության ռազմավարության կարևորության և լայնածավալ բռնկումների առումով [27]: Միևնույն ժամանակ, տարաբնույթ լաբորատոր հետազոտությունները և նորագույն մեթոդների կիրառությունը ո՛չ կիրառելի են, ո՛չ ծախսարդյունավետ սուր լուծով յուրաքանչյուր պացիենտի դեպքում կիրառելու համար [28]: Որևիցե պաշտոնական հրատարակություն ծախսարդյունավետության օպտիմիզացիայի վերաբերյալ առկա չէ: Այնուամենայնիվ, հանրային առողջության հիմնարարները խստորեն աջակցում են առանձին հիվանդների հետազոտմանը և հաղորդմանը մի շարք դեպքերում, որոնք են ՍՎԼԸՀ բռնկում սննդի ոլորտի աշխատակիցների, բուժաշխատողների շրջանում, մանկապարտեզներում, ծերանոցներում, ինստիտուցիոնալ

հաստատություններում [3]: Բացի այդ, եթե հետազոտությունը կատարվում է առանձին կլինիկական նպատակների համար, ապա այդ թեստերի արդյունքները պետք է ներկայացվեն հանրային առողջապահական մարմիններին՝ համաձայն հաղորդման միջոցառումների վերաբերյալ կամավոր կամ պարտադիր պետական պահանջների: Եվ վերջապես, կլինիկական լաբորատորիաներում ցանքս-անկախ մեթոդների արագ աճող կիրառությունը մտահոգության առիթ է հանրային առողջության տեսակետից [26]. Ներկայիս հանրային առողջության և հսկողության ռազմավարությունը հիմնված է իզոլատների վերականգման, նմուշների պրեզերվացիայի և կլինիկական լաբորատորիաների հետ համագործակցության վրա: Չնայած ցանքս-անկախ մեթոդները տրամադրում են հարուցչի անջատման ավելի զգայուն հնարավորություններ, սակայն այդ պարագայում տուժում է հարուցչի տիպավորումը, ինչը կարևոր է կայունության մշտադիտարկման և բռնկումների հետազոտության առումով: Այսպիսով, հանրային առողջությունը բարելավելու նկատառումներով ցուցված է կիրառել ցանքս և ցանքս-անկախ ախտորոշիչ մեթոդներ, որոնց տվյալները լրացնում են մեկը մյուսին:

## ***Ախտորոշում***

### *Խորհուրդ*

**2. Հնարավորության առկայության դեպքում պետք է կիրառվեն կղանքի ախտորոշիչ թեստեր, դիզենտերիայի, միջինից ծանր հիվանդության և 7 օրից ավել տևող ախտանիշների դեպքում՝ հիվանդության պատճառը պարզելու և յուրահատուկ բուժում նժանակելու համար [խիստ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ]:**

**3. Ախտորոշման դասական մեթոդները [բակտերիաբանական ցանքս, մանրադիտում հատուկ ներկման առկայությամբ կամ բացակայությամբ, իմունոֆլուրեսցենցիա, անտիգենի հայտնաբերում] անլիարժեք են ՍՎԼԸՀ-ի մեծ մասի պատճառագիտությունը բացահայտելու առումով: Եթե առկա է, կարելի է**

**առնվազն որպես դասականին լրացնողմեթոդ կիրառել Սննդի և Դեղերի Ադմինիստրացիայի կողմից հաստատված ախտորոշիչ մեթոդներից մեկը [խիստ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ]:**

**4. Ներկայումս հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունության որոշման թեստի կիրառումը անհատի մոտ լուծի վարման նպատակով խորհուրդ չի տրվում [խիստ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ]:**

***Ապացույցների համառոտ ակնարկ.***

Լյանորեն ընդունված այն կարծիքը, որ սուր ջրային լուծերի դեպքում անհրաժեշտությունչկա կատարել յուրահատուկ հետազոտություններ, քանի որ դրանք մեծամասամբ ինքնալավացող հիվանդություններ են, կարող է խոչընդոտել կանխարգելման հնարավորությունների կիրառմանը և յուրահատուկ բուժման տրամադրմանը՝ բերելով համապատասխան հետևանքների [29]: Պատմական ուղեցույցերում [ACG, IDSA] ախտորոշիչ թեստավորման խորհուրդները շատ սահմանափակ են ներկայիս նորարարական ախտորոշիչ և բուժիչ հնարավորությունների պայմաններում [4,5]:

Ախտորոշիչ հետազոտությունների կիրառմանն աջակցող ապացույցը կլինիկական վարմանը նպաստելու համար կարող է տարբեր լինել ավելի բարձր ռեսուրսների պայմաններում, օրինակ, այն ճանապարհորդի մոտ, ով գտնվում է համապատասխան բուժօգնության կամ ախտորոշման սահմանափակ հնարավորությամբ տարածքում [30]: Համապատասխան մանրէի անջատումը կօգնի ճիշտ հակաբակտերիալ բուժման նշանակմանը բակտերիալ վարակի դեպքում, և, ընդհակառակը, կօգնի խուսափել դրանց ավելորդ նշանակումից վիրուսային վարակների դեպքում: Չնայած որոշ դեպքերում կլինիկական նշանները օգնում են տարբերակել բակտերիալ վարակը պրոտոզոայինից, սակայն միայն դրանց վրա հիմնվել չի կարելի: Տարբեր հարուցիչների դեպքում ախտանիշները կարող են նմանվել կամ ծածկել մեկը մյուսին [31]. Չնայած ՃԼ-ը արագ ճանաչելու և ինքնաբուժելու նպատակով կատարված կրթական աշխատանքների բարելավմանն

ուղված ջանքերին, այդ մոտեցումն իրեն չի արդարացնում արտահիվանդանոցային լուծերի դեպքում [29]:

ՍՎԼԸՀ-ի ախտորոշման բազմապիսի մոտեցումները պահանջում են տարբեր ախտորոշիչ մեթոդներ՝ բակտերիաբանական ցանքս, նախակենդանիների հայտնաբերման համար՝ մանրադիտում, ներկումով կամ առանց ներկման իմունոֆլուորեսցենցիա, վիրուսների հայտնաբերման համար՝ էլեկտրոնային մանրադիտում կամ անտիգենի հայտնաբերման վրա հիմնված թեստերի կիրառում: Հարուցչի անջատումը կլինիկական լաբորատորիայում պահանջում է տարբեր միջավայրերի օգտագործում, սակայն ոչ բոլոր մանրէների ցանքսի համար է կիրառելի, հատկապես հակաբիոտիկների կիրառումից հետո: Բացի այդ, ցանքսը ժամանակատար է, տվյալները ստացվում են 48-72 ժամ անց [32]. Պատմականորեն, ցանքս կատարելու որոշումը կապված է եղել կղանքում լեյկոցիտների կամ լակտոֆերինի առկայության հետ [4,33]. Չնայած վերջինը դրական աճի ավելի զգայուն պրեդիկտոր է, սակայն հետագա հետազոտությունները ցույց են տվել, որ դրա իրականացման կարիքը ամենայն հավանականությամբ չկա:

Միկրոսկոպիան արդեն շուրջ 350 տարի է պարազիտոլոգիայի հիմնական ախտորոշիչ մեթոդներից է: Այս մեթոդի սահմանափակումներն են՝ ժամանակի սղությունը, մեծ փորձառնության անհրաժեշտությունը, զգայունության պակասը, վերարտադրելու անհնարինությունը [34].

Երբ աղիքային վիրուսները հայտնաբերվեցին որպես սուր վարակային լուծերի պատճառներ, առևտրային ախտորոշիչ թեստերը դեռևս անհասանելի էին: Էլեկտրոնային մանրադիտումը թանկ էր և ոչ միշտ հասանելի: ԻՖԱ-ն և շճաբանական մեթոդներն առկա էին, սակայն ունեին նույն սահմանափակումները [35]:

Վերջին մի քանի տարում տարատեսակ ախտորոշիչ մեթոդների ստեղծումը վերելք ապրեց: Ներկայումս հնարավոր է ցանքս-անկախ մոլեկուլյար մեթոդներով

միաժամանակ և արագ անջատել մի քանի հարուցիչներ, ներառյալ կլինիկական լաբորատորիաների ահամար ոչ շատ բնորոշները [36]:

Լուծով ընթացող հիվանդություններն ունեն հնարավոր պաթոգենների լայն տեսակներ, որոնց համար հատկապես հարմար է մուլտիպլեքսային մոլեկուլյար թեստավորումը: Որոշ հետազոտություններ փաստում են, որ մոլեկուլյար թեստավորումը ներկայումս առավելություն ունի այլ ախտորոշիչ մոտեցումների նկատմամբ: Այն կարող է տրամադրել հիվանդության պատճառագիտության ավելի համապարփակ գնահատում, այլ ախտորոշիչ թեստերի համեմատությամբ [Աղյուսակ 2]. Դրանք նաև արագ են, արդյունքը պատրաստ է լինում մի քանի ժամում [37]: Սակայն կան նաև թերություններ: Հարուցիչների հայտնաբերման գործում մոլեկուլյար մեթոդների կիրառումը կարող է անհասկանալի լինել, կապված մանրէային գենոմի մասին մեր սահմանափակ գիտելիքների հետ, չեն կարող տարբերակվել կենսունակ և անկենսունակ օրգանիզմները: Որպես հետևանք, միկրոբը կարող է հայտնաբերվել ոչ ախտածին մակարդակում: Հաշվի առնելով աղիքային ախտածիներին անախտանիշ կրության մեծ հաճախականությունը, դա կարող է խնդիր հանդիսանալ: Անակնկալ կերպով, մուլտիպլեքսային տեխնիկան ավելի հաճախ կապված է միքսո ինֆեկցիաների հայտնաբերման հետ, եւ յուրաքանչյուր պաթոգենի հարաբերական նշանակությունը կարող է անհասկանալի լինել [38–47]:

Նախքան բակտերիալ ցանքսը լիովին վերացվի, կարելի է հասկանալ, որ մուլտիպլեքսային մոլեկուլային ախտորոշիչ մեթոդները չեն տալիս նմուշներ, որոնք կարող են փոխանցվել հանրային առողջության լաբորատորիաներին: Ցանքս-անկախ մեթոդների համար վերցված նմուշները երբեմն չեն կարող մրցակից լինել ցանքսին՝ յուրահատուկ միջավայրի կամ նմուշառման պատճառով: Վերջապես, սանքս-անկախ մեթոդների վրա մեր խիստ հիմնավորվածությունը կարող է սահմանափակել ՍՎԼԸՀ-ի նոր հարուցիչների հայտնաբերման հնարավորությունները [26,48–51]: Ապագայում կարող է տրամադրվել կոմբինացված մոտեցում, երբ ցանքս-անկախ մեթոդով դրական արդյունքները կփոխանցվեն

հանրային լաբորատորիաներ ենթատիպավորման և զգայունության որոշման նպատակով: Երկրորդ նմուշի անհրաժեշտությունը կարող է ծագել օրինակ չոր կղանքի քերուկի դեպքում [52–54]:

Չնայած ամբողջ աշխարհում հակաբակտերիալ կայունության վերաբերյալ հետզհետե աճող տվյալներին, կլինիկական նկատառումներով զգայունության որոշումը հատկապես առանձին հիվանդների շրջանում հիմնավորված չէ: Սովորաբար հակաբակտերիալ թերապիայի էմպիրիկ նշանակման դեպքում, հատկապես ֆտորիսինոլոնների և մակրոլիդների տեսքով, անարդյունավետ բուժման հաճախականությունը շատ քիչ է [55–62]: Հակաբակտերիալ զգայունության որոշումը շարունակելու է կարևոր դեր ունենալ բռնկման պայմաններում և կայունության նոր մեխանիզմների ուսումնասիրություններ ոլորտում [63–65]:

### ***Բուժում***

*Օռալ ռեհիդրատացիա*

### ***Խորհուրդ***

**5. Սուր լուծ ունեցող տարեց անձանց և խոլերանման լուծ ունեցող ճանապարհորդներին այլ օռալ ռեհիդրատացիոն միջոցների հետ միաժամանակ խորհուրդ է տրվում օգտագործել բալանսավորված էլեկտրոլիտային լուծույթներ: Սուր լուծով կամ գաստրոէնտերիտով անհատների մեծամասնությունը կարող է պահպանել հեղուկների եւ աղի մակարդակը՝ հյութերի, խմիչքների, ապուրների եւ աղի չորահացերի օգտագործման միջոցով [խիստ խորհուրդ, ապացույցի միջին մակարդակ]:**

### ***Ապացույցի համառոտ ակնարկ.***

Նախորդ դարի ամենակարևոր ձեռքբերումներից մեկը բալանսավորված նատրիում-գլյուկոզա հեղուկների ստեղծումն էր, որը թույլ տվեց հասնել ջրի և էլեկտրոլիտների

առավելագույն աբսորբցիայի: Օռալ ռեհիդրատացիոն լուծույթների [ORS] կիրառությունը նվազեցրեց զարգացող երկրներում մանկական մահացությունը 50%-ով [66]: ORS-ի հիմնական արժեքը դրա կիրառությունն է զարգացող երկրներում վաղ մանկական հասակի ռեհիդրատացիայով երեխաների շրջանում: ORS-ի կիրառման խնդիրը լուծի տևողությունը կրճատելը չէ: ՃԼ-ի դեպքում ռեհիդրատացիան բնորոշ չէ և մահացու ելքը շատ հազվադեպ է: Մահացությունը ավելի բարձր է տարեցների շրջանում, ԱՄՆ-ում լուծի հետ կապված մահացության 80%-ը հանդիպում է հենց տարեցների շրջանում [67]: Երեխաներին, ՃԼ-ով տարեցներին և ցանկացած անձի, ով ունի խոլերանման լուծ ցուցված է ORS-ի կիրառում և կլինիկական գնահատում: ՃԼ-ով ոչ տարեց մեծահասակների բուժման նապտակը հիմնականում ախտանիշների արագ հետզարգացումն է և ակտիվության վերականգնումը: ՃԼ-ով մեծահասակների վարման նախորդ հետազոտությունները չկարողացան հայտնաբերել լոպերամիդով բուժվող հիվանդների մոտ բալանսավորված ORS թերապիայի կլինիկական կամ լաբորատորական օգտակարությունը [68]: ՃԼ-ով մեծահասակների մեծ մասին ORS անհրաժեշտ չէ, քանի որ նրանք կարող են պահպանել ջրա-էլեկտրոլիտային բալանսը ապուրների, հյուֆերի, կարբոհիդրատների օգտագործմամբ [69]: Մեծ տարածում ունեցող միներալիզացված հեղուկները գրեթե չեն պարունակում նատրիում և կալիում, այն դեպքում երբ բնական հյուֆերը, օրինակ խնձորի հյուֆը, պարունակում են մեծ քանակով կալիում և կարբոհիդրատներ, բայց քիչ քանակով նատրիում [70,71]: Լուծ ունեցող ճանապարհորդները պետք է խիստ պահպանեն սննդակարգը և հետևեն միզարտադրությանը և լորձաթաղանթների խոնավությանը:

Սուր լուծի դեպքում բալանսավորված ORS կարելի է ձեռք բերել նաև դեղատանը՝ պատվիրելով նատրիում 60–75 mEq/l և գլյուկոզա 75–90 mmol/l [72]: Սպորտային խմիչքները, չնայած չեն կարող առանձին կերպով բուժել, սակայն մասնակիորեն կարող են վերականգնել նատրիումի և կալիումի քանակը: Անհրաժեշտ են նոր հետազոտություններ, ճանապարհորդների համար օպտիմալ ընպելիքները հայտնաբերելու համար [73, 74]:

## *Պրոբիոտիկներ և պրեբիոտիկներ*

### ***Խորհուրդ***

**6. Մեծահասակների շրջանում սուր լուծերի բուժման նպատակով պրեբիոտիկների և պրոբիոտիկների նշանակումը ցուցված չէ, բացառությամբ հակաբիոտիկների օգտագործման հետ ասոցացված դեպքերի [խիստ խորհուրդ, ապացույցի միջին մակարդակ]:**

### ***Ապացույցի համառոտ ակնարկ.***

Քանի որ մարդկային միկրոբիոմի մասին մեր գիտելիքները զարգանում են, հետաքրքրություն են ներկայցնում ոչ պաթոգեն բակտերիաների կամ դրանց աճը խթանող նյութերի կիրառման հնարավորությունները [75]: Պրոբիոտիկները բնորոշվում են որպես կենդանի միկրոօրգանիզմներ, որոնք ադեկվատ չափաբաժիններով նշանակման դեպքում ունեն դրական ազդեցություն մարդու օրգանիզմի վրա: Որպեսզի միկրոօրգանիզմը համարվի պրոբիոտիկ, այն պետք է լինի ոչ պաթոգեն, կենդանի, կայուն թթվային միջավայրի նկատմամբ, ադիեզվի թիրախ էպիթելյալ բջջին, գոյատևի ստամոքս-աղիքային տրակտում, արտադրի հակամիկրոբային նյութեր, և ազդի նյութափոխանակության վրա [76]: Պրոբիոտիկների ազդեցության մեխանիզմներից մեկը կոլոնիզացիոն ռեգիստենտությունն է, այսինքն կանխում և արգելակում է պաթոգեն հարուցիչների ադիեզիան՝ առաջացնելով իմուն պատասխան [77]:

Պրեբիոտիկները անմարսելի սննդային ինգրիդիենտներ են, որոնք ֆերմենտացվում են աղիներում և խթանում են օգտակար բակտերիաների աճը, մասնավորապես բիֆիդո-, լակտոբակտերիաների [78]: Վերջիններս կարևոր դեր ունեն աղիների էկոֆիզիոլոգիայում, ինչպես նաև վարակների և լուծի կանխման գործընթացում [79,80]:



Երբ պրոբիոտիկները կոմբինացվում են պրոբիոտիկների հետ կոչվում են սինբիոտիկներ: Կենդանիների մոդելի վրա դրանք ցուցաբերել են արդյունավետություն [81]. Հետևաբար տեսականորեն դրանք կարող են արդյունավետ լինել վարակային լուծերի բուժման համար [82]: 2010թ.-ին Կոհրենյան համակարգային վերլուծությունը տվյալներ հրատարակեց այս թեմայով [83], որտեղ ուսումնասիրվել էր 63 ՊԲՎՓ և քվազի-ՊԲՎՓ հետազոտությունների արդյունքներ ՍՎԼԸՀ-ի դեպքում պրոբիոտիկների արդյունավետության վերաբերյալ համեմատած պլացեբոյի կամ չբուժման հետ:

Նկարագրվում են հետազոտություններ, որոնք ներառում են երկու առանձին պրոբիոտիկներ՝ *Enterococcus* LAB SF68 և *Sacchromyces boulardii* [84–87]: Հետազոտություններում դիտվել է որոշակի արդյունավետություն, այնուամենայնիվ անվտանգության վերաբերյալ միայն տեսական գիտելիքները սահմանապակում են դրանց լայն կիրառությունը [90]. Մեկ այլ հետազոտությունում *S. boulardii* չի ցուցաբերել որևէ էական արդյունավետություն պլացեբոյի համեմատությամբ [89]:

Հիմնվելով ապացուցողական տվյալների վրա, ներկայումս չկան բավական հիմքեր մեծահասակ սուր լուծ ունեցող պացիենտին որևէ պրոբիոտիկի նշանակման համար: Չնայած կապված *Enterococcus* LAB SF68-ի հետ դիտվել է վիճակագրորեն հավաստի դրական արդյունք, սակայն հետազոտության հետերոգենությունը թույլ չի տալիս տարածել այդ արդյունքը հանրության վրա: Վերջերս հրատարակվել են երեխաների շրջանում պրոբիոտիկների նշանակման արդյունավետությունը փաստող տվյալներ [91]:

Եզակի հետազոտությունում նկարագրվել է պոլիֆենոլի հիմքով պրոբիոտիկով սուր լուծի բուժում երեխաների շրջանում Նիկարագուայի բժշկական կենտրոնում [92]: Այդ հետազոտությունում դիարեայի դեպքի բնորոշում ներառված չի եղել [օրինակ հաճախականություն կամ տևողություն], միևնույն ժամանակ ընտրանքում չընդգրկելու չափորոշիչներ են եղել բարձր տենդը, փսխումը, ծանր ջրազրկումը և արյունային լուծը: Բուժումը հավաստիորեն կրճատել է լուծի տևողությունը

համեմատած պլացեբո խմբի հետ [պրոբիոտիկ՝ 10.5 ժ ընդդեմ պլացեբո: 54 ժ,  $P < 0.0001$ ]: Քանի որ հետազոտությունում բացակայում են կարևոր մեթոդաբանական նկարագրություններ և դեղի ազդեցության մեխանիզմներ, անհրաժեշտ են առավել մանրակրկիտ և լավ կլինիկական դիզայնով ուսումնասիրություններ: Որոշ հետազոտություններ փաստում են պրոբիոտիկների դրական ազդեցության մասին հակաբիոտիկների հետ ասոցացված լուծի բուժման մեջ [93, 94]: Այս առումով նույնպես անհրաժեշտ են ավելի լայնամաշտաբ հետազոտություններ:

*Ոչ հակաբակտերիալ բուժում*

### **խորհուրդ**

7. Բիսմուտի սուբսալիցիլատներ [BSSs] կարող են նշանակվել դեֆեկացիայի հաճախականության հսկման նպատակով, և կարող են օգնել ճանապարհորդներին լինել ավելի ֆունկցիոնալ թեթև և միջին ծանրության հիվանդության դեպքում [խիստ խորհուրդ, ապացույցի բարձր մակարդակ]:
8. ՃԼ համար հակաբիոտիկ ստացող հիվանդներին Լոպերամիդով օժանդակ բուժում կարող է նշանակվել՝ լուծի տևողության կրճատման և լավանալու հնարավորությունները մեծացնելու նպատակով [խիստ խորհուրդ, ապացույցի միջին մակարդակ]

### **Ապացույցի համառոտ ակնարկ.**

Ոչ ծանր, ոչ խոլերանման լուծով հիվանդներին յուրահատուկ բուժում անհրաժեշտ չէ: Ոչ հակաբակտերիալ հակադիարեային պրեպարատները կարող են նվազեցնել լուծի հաճախականությունը, ինչը կօգնի մարդկանց արագ վերականգնվել: Դրանք հակասեկրետոր և հակապերիստալտիկ պրեպարատներն են: Աղիների սեկրեցիան ջրային լուծի՝ ներառյալ ՃԼ-ի հիմնական պատճառն է: Ապացուցված

արդյունավետությամբ հակասեկրետոր պրեպարատներն են [95], զալդարիդ մալեատ [96], և կլոֆեթեմել [97]. BSS-ի սալիցիլատային բաղադրիչն ունի հակասեկրետոր, հակադիարեային ազդեցություն [98]. BSS նվազեցնում է կղազատումը ~40% [95]. Կրոֆեթեմելը ցիստիկ ֆիբրոզի տրանսմեմբրանային ռեգուլատոր քլորիդային կանալների արգելակիչ է, այն արդյունավետ է դիարեայի որոշ տեսակների դեպքում՝ ներառյալ ՃԼ և ՁԻԱՀ-ասոցացված լուծը [99]: Զալդարիդը կալմոդուլին-արգելակիչ հակասեկրետոր պրեպարատ է՝ կալցիումի ներբջջային կոնցենտրացիաների հետ կապված [100]: Այն զգալի նվազեցնում է կղազատման հաճախականությունը ՃԼ-ի դեպքում պլացենթայի համեմատությամբ [96,101,102]: Ռասեկադոտրիլը, յուրահատուկ էնկեֆալինազայի ինհիբիտոր է, որն արգելակում է ցիկլիկ նուկլեոտիդների սեկրետոր մեխանիզմները առանց ազդելու աղիների մոտորիկայի վրա [103] և հաջողությամբ կիրառվում է մանկական պրակտիկայում լուծերի դեպքում [104]: Չնայած ռասեկադոտրիլը ցուցաբերել է լրպերամիդին հավասար արդյունավետություն մեծահասակների շրջանում էնդեմիկ լուծերի բուժման ժամանակ [105], այնուամենայնիվ այս հակադիարեային պրեպարատը կարիք ունի հետագա ուսումնասիրության լուծի տարբեր դրսևորումների դեպքում: Որպես խիստ հակասեկրետոր պրեպարատ միայն երկուսն են հաստատվել ԱՄՆ Սննդի և դեղորայքի ադմինիստրացիայի կողմից՝ BSS-ը սուր լուծերի բուժման համար և կրոֆեթեմելը ՄԻԱՎ-ասոցացված լուծերի դեպքում: Սուր լուծերի բուժման համար BSS-ի ցուցված դոզան 30 մլ [525 մգ] հեղուկ ձևաչափով կամ 2 հաբ [263 մգ յուրաքանչյուր հաբում] ծամելու համար յուրաքանչյուր 30-60ր մեկ, չգերազանցելով 24 ժամում 8 հաբը: Դեղի օգտագործումից լեզուն և կեղտը կարող են սև գույն ստանալ բիսմութի պարունակության պատճառով:

Սուր դիարեաների բուժման համար կիրառվող հիմնական հակապերիստալտիկ պրեպարատները լրպերամիդը և դիֆենոքսիլատն են: Սրանցից լրպերամիդն ավելի կիրառելի է, քանի որ ունի թույլ կենտրոնական օպիատային ազդեցություն: Դիֆենոքսիլատի մյուս բացասական կողմն այն է, որ այն պարունակում է ատրոպին, որը չունի հակադիարեային ազդեցություն և կարող է առաջացնել կողմնակի

ազդեցություններ: Լուպերամիդն ազդում է 2 մեխանիզմով՝ առաջինը և ամենակարևորը՝ առաջացնում է աղիների սեգմենտար կրճատումներ, ինչը դանդաղեցնում է ներլուսանցքային հեղուկի տեղաշարժը և մեծացնում է աբսորբցիան [106], երկրորդը՝ արգելակում է կալմոդուլինի արտադրությունը՝ նվազեցնելով լորձաթաղանթի սեկրեցիան [107]: Այսպիսով, լուպերամիդի հակադիարեային ազդեցությունը պայմանավորված է լորձաթաղանթի սեկրեցիայի ուղղակի և անուղղակի ընկճմամբ և ծարժողունակության նվազմամբ: Համեմատական ՊԲՎՓ հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ ՃԼ-ի դեպքում լուպերամիդը նվազեցնում է կղազատման հաճախականությունը՝ համեմատած BSS-ի հետ [108] և կրճատում է լուծի տևողությունը ինչպես երեխաների [109] այնպես էլ մեծահասակների շրջանում [110]: Մեծահասակների շրջանում սուր լուծի բուժման համար լուպերամիդի ցուցված դոզան հետևյալն է՝ 4մգ սկզբնական, ապա 2մգ ջրային կղազատման դեպքում՝ չգերզանցելով օրեկան 8 մգ-ը: Լուպերամիդը չի տրվում 48 ժամից ավել Լուպերամիդի ամենանշանակելի կիրառությունը ՃԼ-ի ինքնաբուժման մեջ կիրառությունն է, երբ հակաբիոտիկի հետ զուգահեռ, այն քչացնում է կղազատման հաճախականությունը [29,111]. Սուր լուծի լուպերամիդով բուժման հիմնական հետևանքներից է փորկապությունը: Դրանից խուսափելու համար ահնրաժեշտ է կիրառել լուպերամիդի ցած դոզաներ:

Հակապերիստալտիկ դեղերի կիրառության հետ կապված բարդություններն են՝ աղիների տոքսիկ դիլատացիա և ձգձգվող ընթացք՝ բակտերիալ բորբոքման դեպքում [112,113], չնայած դրանք շատ հազվադեպ են հանդիպում և կապակցված են խիստ բորբոքային բակտերիալ գործոնների հետ: Երբ այդ բորբոքային հիվանդությունները բուժվում են նաև հակաբիոտիկներով, այդ բարդությունները շատ հազվադեպ են հանդիպում [113]:

Ադսորբող պրեպարատները, ինչպիսիք են կաոլին, պեկտին, չարկոալ և ատապուլգիտ, դրական են ազդում միայն կղանքի կոնսիստենցիայի վրա, սակայն չեն կրճատում կղազատման հաճախականությունը և չեն կրճատում տևողությունը, հետևաբար ցուցված չեն [114,115]:

## *Հակաբակտերիալ բուժում*

### *խորհուրդ*

9. Ապացույցները խորհուրդ չեն տալիս կիրառել էմպիրիկ հակաբակտերիալ բուժում սուր վարակային լուծերի դեպքում, բացառությամբ ՃԼ-ի, երբ լուծի բակտերիալ ծագման բարձր հավանականությունը բավական է հակաբիոտիկների կողմնակի ազդեցությունների փաստարկման համեմատ [խիստ խորհուրդ, ապացույցի բարձր մակարդակ]:
10. Հակաբիոտիկների կիրառությունը արտահիվանդանոցային լուծերի դեպքում չպետք է խրախուսվի, քանի որ համաճարակաբանական տվյալները փաստում են, որ արտահիվանդանոցային լուծերի մեծ մասն ունի վիրուսային ծագում [նորովիրուս, ռոտավիրուս և ադենովիրուս] և հակաբիոտիկների կիրառությունը չի կրճատում հիվանդության տևողությունը [խիստ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ]:

### ***Ապացույցի համառոտ ակնարկ.***

Հակաբակտերիալ պրեպարատները խստորեն ցուցված են ՃԼ-ի դեպքում [Աղյուսակ 4 նշանակման ձևաչափ]: Բազմաթիվ հետազոտություններով ապացուցվել է, որ հակաբիոտիկները կրճատում են ծանր և միջին ծանրության ՃԼ-ի տևողությունը մինչև 24ժ [116]: Արդյունավետության հիմնական ցուցանիշ հետազոտությունների մեծ մասում հանդիսացել է բուժման սկզբից մինչև վերջին ջրիկ կղանքն ընկած ժամանակահատվածի ուսումնասիրությունը [117]: Հակաբակտերիալ պրեպարատներ նշանակումը նվազեցնում են ՃԼ-ի տևողությունը 1-3 օրով համեմատած պլացեբոյի և չբուժման հետ համեմատած [118–121], և հակաբիոտիկի և լուպերամիդի նշանակումը նվազեցնում է հիվանդության հետագա տևողությունը [111]: Ֆտորիսինոլոնները, ինչպիսիք են ցիպրոֆլոքսացինը և լևոֆլոքսացինը, ընտրության պրեպարատ են ՃԼ-ի շատ դեպքերում [119,120,122], սակայն դրանց հանդեպ աճող կայունությունը կարող

է փոխել այդ մոտեցումները [123–125]: Բացի այդ, ապացուցված է, որ շատ կամպիլոբակտերներ կայուն են ֆտորիսինոլոնների նկատմամբ, և այդ պատճառով ընտրության պրեպարատ են մակրոլիդները, օրինակ՝ ազիտրոմիցին [126]: Ազիտրոմիցինն ավելի արդյունավետ է ֆտորիսինոլոնների համեմատությամբ Թայլանդ մեկնածների շրջանում, հավանաբար այդ տարածքում կամպիլոբակտերի մեծ տարածման հետ կապված [127]: Ինը ՊԲՎՓ կլինիկական հետազոտության և Կոհրենյան վերլուծության արդյունքներով [116,119,122,128–131] ֆտորքինոլոնների կիրառումը ՃԼ-ի դեպքում նվազեցնում է հիվանդության տևողությունը պլացեբոի համեմատությամբ, այդ հետազոտություններում որևէ լուրջ կողմնակի ազդեցություններ չեն դիտվել, այնուամենայնիվ, ըստ գրականության տվյալների, ֆտորքինոլոնների օգտագործումը կապված է *Clostridium difficile* վարակի հետ, տենդոնոպաթիաների և արթրոպաթիաների ռիսկի հետ [132]: Բոլոր հակաբիոտիկների դեպքում թե միանվագ կիրառումը, թե եռօրյա նշանակումը հանգեցրել է սիմպտոմների հետզարգացման: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ միանվագ կիրառումը նույնքան արդյունավետ է, որքան եռօրյան, ՃԼ-ի ոչ ինվազիվ պաթոգենների դեպքում [120,121]: Եռօրյա բուժումը ցուցված է, երբ առկա է տենդ և դիզենտերիա: *Shigella dysenteriae*-ով հարուցված հիվանդությունը բացառություն է, քանի որ 5-օրյա բուժումը հավաստիորեն արդյունավետ է եռօրյա կամ միանվագ բուժումից [125]: Ամպիցիլինի և սլֆամետաքսազոլ/տրիմետոպրիմի նկատմամբ աճող կայունության պատճառով ընտրության պրեպարատ հանդիսանում է ազիտրոմիցինը [133,134]. Ի դեպ, վերջերս, ԱՄՆ-ում հայտնաբերվել են ազիտրոմիցինի նկատմամբ *Shigella sonnei*-ի կայուն շտամեր [61]:

Չնայած չկան հետազոտություններ, որոնք համեմատում են ՃԼ-ի դեպքում ազիտրոմիցինի արդյունավետությունը պլացեբոյի համեմատությամբ, սակայն կան 4 ՊԲՎՓ հետազոտություններ, որոնք համեմատում են ազիտրոմիցինը ֆտորքինոլոնների հետ [118,127,135,136]: Բուժում ստացող երկու խմբերի մեջ տարբերություններ չեն դիտվել: Մեքսիկո ճանապարհորդող մեծահասակ ուսանողների շրջանում 1000մգ ազիտրոմիցինը համադրելի է եղել 500մգ

լնֆլոքսացինին հիվանդության տևողության կրճատման առումով [22.3 ընդդեմ 21.5 ժ] [118]: Երեք հետազոտությամբ ազիտրոմիցինը եղել է նույնքան արդյունավետ, որքան ֆտորքինոլոնները Թայլանդի և Մեքսիկոյի ՃԼ-ի բուժման համար [118,125,127]: Ազիտրոմիցինը նաև արդյունավետ է ֆտորքինոլոն ռեզիստենտ կամպիլոբակտերիոզի [125,137], շիգելաների և ոչ ինվազիվ *Escherichia coli* բուժման համար [137,138]: Ազիտրոմիցինի նկատմամբ կայունության հետազոտությունները կատարվում են, սակայն արդյունքները դեռ ամփոփված չեն: Մեկ հետազոտություն ցույց է տվել, որ ազիտրոմիցինը արդյունավետ է ՃԼ-ի պաթոգենների նկատմամբ, սակայն մեկ այլով ցույց է տրվել, որ վերջին տասնամյակներում անհրաժեշտ է մեծացնել ազիտրոմիցինի դոզան դիարոզեն *E. coli* -ի դեպքում բակտերիոցիդ ազդեցության հասնելու համար [26]: *In vitro* հետազոտությունները Նեպալում և Թայլանդում ցույց են տվել *Campylobacter*-ի իզոլատների աճող ռեզիստենտություն ազիտրոմիցինի հանդեպ սակայն կլինիկական ձախողումներ չեն դիտվել [139]:

Ռիֆաքսիմինը, ոչ ադսորբող ռիֆամիցինի ածանցյալ, արդյունավետ է դիարոզեն *E. coli*-ի բուժման համար, որն արևմտյան կիսագնդի ամենից հաճախ հանդիպող բակտերիան է [140]: Երկու հետազոտությունում, որտեղ ռիֆաքսիմինը համեմատվել է պլացեբոյի հետ, ՃԼ-ի դեպքում ռիֆաքսիմին ստացողներն ավելի արագ են բուժվել: EAEC-ի հետ ասոցացված լուծի դեպքում 200մգ օրը 3 անգամ ռիֆաքսիմինի նշանակումը հավաստիորեն արդյունավետ է պլացեբոյի համեմատությամբ [22 ընդդեմ 72 ժ] [141]: Երկու հետազոտությունում ուղղակիորեն համեմատվել է ռիֆաքսիմինը ցիպրոֆլոքսացինի հետ: Բուժման կամ ձախողման առումով որևէ նշանակալի տարբերություն չի դիտվել [142,143]: Այնուամենայնիվ, ինվազիվ լուծով ենթախմբում դիտվել է ռիֆաքսիմինով բուժման օգուտի նվազում [131]:

Թեպետ ճանապարհորդների շրջանում ՃԼ-ի անհատական ինքնաբուժումը 1980-ական թվականներից ի վեր տարածված է եղել, սակայն ներկայումս մտահոգություններ կան ՃԼ-ի էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիայի կիրառման վերաբերյալ: Առաջինը՝ հակաբակտերիալ պրեպարատները բարդացնում են Shiga-like տոքսին արտադրող բակտերիաներով հարուցված հիվանդությունների ընթացքը՝

բարձրացնելով ՀՈՒՀ-ի ռիսկը: Դա հաճախ բնորոշ է երեխաներին, սակայն մեծահասակների շրջանում մետա-անալիզի արդյունքները չեն գտել կապ հակաբիոտիկների կիրառման և *E. coli* O157:H7-ով հարուցված հեմոկոլիտի դեպքում ՀՈՒՀ-ի զարգացման միջև [144]: Մյուսը՝ ոչ տիֆային սալմոնելլաներով հարուցված հիվանդությունների դեպքում հակաբիոտիկների նշանակումը երկարացնում է բակտերիակրոության տևողությունը, դա ցույց է տրվել մետա-անալիզով [144]: Միևնույն ժամանակ սա չի կարող խիստ արգումենտացիա լինել հակաբիոտիկների չնշանակման [145]:

Մեկ այլ, թերեւս ավելի օրինականացված մտահոգությունն այն է, որ հակաբիոտիկներով բուժումը կփոխի աղիների միկրոբիոտան: Դա կարող է հանգեցնել *C. difficile*-առցացված լուծի կամ կոլիտի [132,145]: Վերջին հետազոտություններում *C. difficile*-առցացված կոլիտը պայմանավորված էր եղել ցիպրոֆլոքսացինով բուժման հետ [146]: Այնուամենայնիվ, դա հաճախ հանդիպող ելք չի: Մենք հետզհետե համոզվում ենք, որ անհատի միկրոբիոտայի փոփոխությունները կարող են կապված լինել որոշակի ուղղություններով միջազգային ճանապարհորդության հետ: Վերջերս արված հետազոտությամբ պարզվել է, որ ՃԼ-ի հակաբիոտիկներով ինքնաբուժման հետևանքով բարձրանում է կայուն  $\beta$ -լակտամազա արտադրող էնտերոբակտերիաներով և կաբապենեմազա արտադրող էնտերոբակտերիաներով կոլոնիզացիայի հավանականությունը: Այդ հետազոտությունում ճանապարհորդությունն ինքնին բարձրացնում է այդ հարուցիչներով կոլոնիզացիայի ռիսկը 21%-ով, սակայն հակաբակտերիալ բուժում ստացածների մոտ այդ տոկոսը խիստ բարձր է՝ 80%, ինչը հնարավորություն է ստեղծում կայուն բակտերիաների տարածման զարգացած երկրներում [147]: Միկրոբիոտայի փոփոխությունները կարող են ունենալ տարբեր հետևանքներ, սակայն դրանք դեռ քննարկման խնդիր են [148]. Դրա հետ կապված ՃԼ-ի բուժման և չբուժման առավելությունները և թերությունները քննարկման փուլում են:

Սուր լուծ առաջացնող սպեցիֆիկ պարազիտային հիվանդությունների հակամիկրոբային բուժման անհրաժեշտության ապացույցը հստակ է՝



մետրանիդազոլ, տինիդազոլ կամ նիտազոքսանիդ լյամբլիոզի համար, մետրանիդազոլ կամ տինիդազոլ *Entameba histolytica*-ի համար, նիտազոքսանիդ Cryptosporidiosis-ի համար, տրիմետոպրիմ/սուլֆամետաքսազոլ Cyclosporiasis կամ Cystisporiasis-ի համար, ալբենդազոլ *Enterocytozoon bienusi*-ի համար, կամ յոդոքինոլ *Dientameba fragilis*-ի համար [149–155]: Ժամանակակից ախտորոշիչ մեթոդների ներդրումը սպեցիֆիկ պարազիտար հիվանդությունների ախտորոշումը դարձնում է ավելի արագ և հասանելի՝ նպաստելով ճիշտ հակամիկրոբային բուժման նշանակմանը:

### **Առկա ախտանիշների գնահատում**

#### *Խորհուրդ*

11. Պերսիստող լուծի դեպքում [14-30 օր] սեռոլոգիական և կլինիկական լաբորատոր հետազոտություններ անհատների շրջանում ցուցված չէ [խիստ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ]:
12. Պերսիստող ախտանիշներով [14-30 օր] և կղանքի հետազոտության բացասական արդյունքներով հիվանդներին էնդոսկոպիկ հետազոտություն ցուցված չէ [խիստ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ]:

### **Ապացույցի համառոտ ակնարկ.**

Համառոտ ախտանիշներով հիվանդների գնահատման ժամանակ անհրաժեշտ է մանրամասն եւ ուղղորդված հիվանդության պատմություն հավաքել: Հարցերը պետք է ընդգրկեն ճանապարհորդական անամնեզը, սկզբնական ախտանիշների բնույթը, սկիզբը [սուր թե աստիճանական], տևողությունը, աղիքային համախտանիշի բնույթը և հաճախականությունը՝ լուրձի և արյան առկայություն, կղանքի ծավալը, նքոցների առկայությունը, կապը որոշակի սննդի օգտագործման հետ, հակաբիոտիկների կիրառությունը, այլ ախտանիշների առկայություն՝ սրտխառնոց, փսխում, տենդ, քաշի

կորուստ և այլն: Այս հարցերի պատասխանները կարող են օգնել հետազա  
ուսումնասիրություններին [156]: Ձգձգվող ախտանիշներով հիվանդների շրջանում  
[14-30 օր], կլինիկական լաբորատոր հետազոտությունների և էնդոսկոպիայի դերը  
հստակ չէ և կախված է ենթադրյալ ախտորոշումից: Ձգձգվող ախտանիշներով  
հիվանդների հետազոտության պլանը անպայման կերպով պետք է ընդգրկի հարցի  
որոշման ուսումնասիրություն: Ցանքսը և միկրոսկոպիան համարվում են առաջնակի  
մեթոդներ, սակայն դրանց սահմանափակ ինֆորմատիվության պատճառով պետք է  
լրացվեն նորագույն մեթոդներով: Նույնիսկ այնպիսի նոր և զգայուն մեթոդներ,  
ինչպիսիք են ԻՖԱ-ն և իմունոֆլուրեսցենցիան կարող են չտարբերել օրինակ  
*Entamoeba histolytica*-ի պաթոգեն շտամերը *Entamoeba dispar*-ի ոչ պաթոգեն  
շտամերից [157]: Աղիքային մանրէների անջատման գործում ՊՇՌ-ն ավելի զգայուն  
է, քան ցանքսը, միկրոսկոպիան կամ անտիգենների հայտնաբերումը [158-160]:  
Հետազոտություններում ցույց է տրվել, որ ՊՇՌ-ն 22 անգամ բարձրացնում է  
*Cryptosporidium* Giardia-ի հայտնաբերման հավանականությունը՝ համեմատած  
միկրոսկոպիայի հետ [161,162]:

Կոլոնոսկոպիան պետք է ներառվի պերսիստող լուծով հիվանդների ախտորոշման  
պլանում: Վերջերս կատարված հետազոտությունում տրոպիկական երկրներից հետ  
վերադարձած և պերսիստող լուծ ունեցող հիվանդների շրջանում նկարագրվել է  
ստորին կոլոնոսկոպիայի [սիզմոնդոսկոպիա կամ կոլոնոսկոպիա] բարձր  
ինֆորմատիվությունը վերին էնդոսկոպիայի համեմատությամբ լյամբլիոզի  
ախտորոշման մեջ [163]: Սակայն հիվանդների քիչ թվաքանակը՝ 31, թույլ չի տալիս  
տարածել այդ արդյունքները: Առանձին դեպքերում՝ պոստ-հակաբիոտիկ լուծ կամ  
ներհիվանդանոցային գաստրոէնտերիտ, պետք է հետազոտել *Clostridium difficile*-ի  
վերաբերյալ, ինչպես նաև կատարել լրացուցիչ հետազոտություններ, օրինակ արյան  
ընդհանուր քննություն:

Չնայած այս ուղեցույցում չի խոսվում քրոնիկ լուծի վարման մասին, սակայն այդ  
դեպքերում պետք է տարբերակում կատարել ցելիակիայի, Կրոնի հիվանդության,  
էոզինոֆիլիկ գաստրոէնտերիտի, Ուիպլի հիվանդության հետ: Գաստրոէնդոսկոպիա,

այլ շճաբանական հետազոտություններ պետք է կատարվեն, հատկապես, եթե էմպիրիկ բուժումն արդյունավետ չի եղել: Լորձաթաղանթից բիոպսիան ցուցված է նույնիսկ եթե էնդոսկոպիկ փոփոխությունները բացակայում են [164–169]. Կոլոնոսկոպիայի արդյունքում ավելի հաճախ դրվում է ոչ ինֆեկցիոն ախտորոշում, քան վերին էնդոսկոպիայի [170–172]: Տարբեր հետազոտություններ ուսումնասիրել են քրոնիկ լուծով հիվանդների շրջանում կոլոնոսկոպիայի կատարման ահիրաժեշտությունը և գտել են, որ այդ անհրաժեշտությունը կա, 9 ուղեցույցներ նույնպես խորհուրդ են տալիս այն կատարել քրոնիկ լուծով հիվանդների շրջանում [165,167,168,173–186]:

Այն դեպքում, երբ քրոնիկ լուծը և որովայնային ախտանիշները զարգանում են ՍՎԼԸՀ-ից հետո անհրաժեշտ է մտածել հետինֆեկցիոն գրգռված աղու համախտանիշի մասին [187]: Այս համախտանիշը պահանջում է պարադիգմային փոփոխություն՝ արտաքին ազդակ, այս դեպքում գաստրոինտեստինալ վարակը հանգեցնում է ստամոքս-աղիքային տրակտի երկարատև և կայուն ֆունկցիոնալ փոփոխությունների, որն անմիջականորեն կապ չունի հարուցչի պերսիստենցիայի հետ: Այդպիսի ֆունկցիոնալ անբավարարությունը պետք է որ ունենա ֆիզիոլոգիական հիմքեր, սակայն ներկայումս չկան հասանելի շճաբանական կամ այլ մեթոդներ գաստրոէնտերիտով կամ ՃԼ-ով Rome III չափորոշիչների նման չափորոշիչներ հետազոտելու համար:

### ***Կանխարգելում***

Խորհրդատվություն

*Խորհուրդ*

- 13. Աղիքային վարակների կանխման վերաբերյալ ռուտինային խորհրդատվություն պացիենտի մակարդակով ցուցված չէ, սակայն կարելի է տրամադրել այն հիվանդներին, որոնք բարդությունների առումով պատկանում են բարձր ռիսկի խմբին [պայմանական, ապացույցի շատ ցածր ուժ]:**

14. Մինչ ճանապարհորդելը հիվանդները պետք է ստանան խորհրդատվություն սննդի/խմիչքների օգտագործման հետ կապված բարձր ռիսկի վերաբերյալ՝ ՃԼ կանխելու նպատակով [պայմանական, ապացույցի շատ ցածր ուժ]:

***Ապացույցի համառոտ ակնարկ.***

*Ոչ ճանապարհորդական մաս:* Յուրաքանչյուր տարի ԱՄՆ բնակիչներից 6-ից մեկը հիվանդանում է սննդային թունավորմամբ, և դրանց մեծամասնությունը կոնտամինացված սննդի հետևանք է [ճանապարհորդելու հետ չասոցացված] [1,2]: Սննդի անվտանգությունը կարևորագույն խնդիրներից է, որում ներգրավված են առողջապահական, գյուղատնտեսական և այլ կառույցներ՝ կապված սննդի ներկրման, ցենտրալիզացիայի և այլնի հետ: Միևնույն ժամանակ, սննդային թունավորումների կանխման համար կարևոր է ոչ միայն հիգիենայի պահպանումը խանութներում, պահեստներում, փաթեթավորելիս և այլն, այլ նաև տանը սնունդ պատրաստելիս:

Ելնելով դրանից ՀՎԿԿ-ը ակտիվորեն տարածում և լուսաբանում է սննդի անվտանգության հետ կապված միջոցառումները: Խորհրդատվության առումով խորհուրդներ չկան, սակայն այնպիսի ռիսկի խմբերի, ինչպիսիք են ՄԻԱՎ-վարակակիրները, հղիները, ծերերը, վերոհիշյալ խորհրդատվությունը կարող է շատ արդյունավետ լինել:

*Ճանապարհորդական մաս:* Ճանապարհորդների բժշկության շրջանակներում որոշ հեղինակներ նշել են անձնական հիգիենայի պահպանման նշանակությունը ՃԼ-ի կանխարգելման գործում [188]. Գտնվել է ուղղակի կապ սննդի տեսակի և կոնկրետ հիվանդության առաջացման միջև: Այդ տվյալները հիմք են հանիսանում այսպիսի տեքստով խորհուրդի «Նշված սխալների ընդհանուր գումարը հանգեցնում է բակտերիալ վարակների տարածման լայն հնարավորությունների՝ դրանք են՝ աշխատողների կեղտոտ ձեռքերը, թռչուններից կամ աղտոտված միսից ել արտադրությունից պատրաստված սնունդը: Կարելի է պնդել հետևյալ խորհուրդը

«եփեք այն, եռացրեք այն, կլպտեք այն, կամ մոռացեք այն», բազմակի հիգիենիկ սխալների առջեւ կանգնած անհիգիենիկ խոհանոցներից օգտվող ճանապարհորդների համար: Այս թեմայով տպագրված եզակի աշխատանքներ կան [189]:

Ընդհանուր առմամբ, սննդամթերքի եւ ջրի անխուսափելիության հետ կապված ՃԼ-ի ռիսկի նվազեցման վերաբերյալ խորհրդատվության արդյունավետության վկայությունը միանշանակ չէ եւ կարիք ունի որակյալ ուսումնասիրությունների:

### *Ձեռքերի լվացում*

#### *Խորհուրդ*

15. **Ձեռքերի հաճախ լվացումը և սպիրտի հիմքով միջոցների կիրառությունն ունեն սահմանափակ արժեք ՃԼ-ի մեծ մասի կանխարգելման առումով, սակայն կարող է կիրառելի լինել, երբ քիչ քանակով պաթոգեններ են հարուցում հիվանդություն, օրինակ նավով ճանապարհորդության ժամանակ նորովիրուսային բռնկման դեպքում կամ էնդեմիկ լուծի կանխման համար [պայմանական, ապացույցի շատ ցածր ուժ]**

### ***Ապացույցի համառոտ ակնարկ.***

*Ճանապարհորդների մաս:* Ձեռքերի հաճախ լվացման և սպիրտի հիմքով միջոցների կիրառության արդյունավետության հարցի մոտեցումները ՃԼ-ի կանխարգելման գործում տարբեր են: Տեսականորեն դրանք արդյունավետ են ցածր դոզայով հարուցիչների ինոկույացիայի կանխման համար: Էնտերիկ պաթոգենները, կախված հիվանդություն առաջացնելու դոզայից, բաժանվում են երեք խմբի: Ամենակոնտագիոզ հարուցիչները նորովիրուսները և շիգելաններն են [190]՝ ցածր վաչակիչ դոզայի և արտաքին միջավայրում կայունության պատճառով [191]: Ձեռքերի լվացումը պետք է արդյունավետ լինի այդ կոնտագիոզ հիվանդությունների կանխման համար եւ պետք է խստորեն ցուցված լինի այնպիսի դեպքերում, որոնցից են,

օրինակ, կռուիզով ճանապարհորդության ընթացքում կամ համայնքային կամ ինստիտուցիոնալ բռնկումների ժամանակ: Դիարոգեն *E. coli*-ի, որը հանդիսանում է ՃԼ-ի հիմնական պատճառներից, մինիմալ վարակիչ դոզան մոտ մեկ միլիոն և բարձր է [192,193]: Ձեռքերի լվացումը և մշակումը կարող է կանխել ՃԼ-ի տարածումը, երբ վերաբերվում է սնունդ պատրաստողներին: Կռուզով ճանապարհորդելիս դա արդյունավետ միջոց է նորովիրուսայի վարակի դեմ: Ալկոհոլի հիմքով միջոցներն առավելապես ունեն հակավիրուսային ազդեցություն [194], չնայած մեկ հետազոտությունում ձեռքերի լվացումը օճառով և ջրով ավելի արդյունավետ է եղել նորովիրուսի դեմ, քան այդ նյութերի կիրառումը [195]: Ռետրոսպեկտիվ հետազոտությամբ ալկոհոլի հիմքով միջոցների կիրառությունը արդյունավետ չի եղել ոչ դիարեային, ոչ վերին շնչուղիների հիվանդությունների ժամանակ [196]: Ի հակառակ դրան, զարգացող երկրներում երեխաների շրջանում լուծի կանխարգելման գործում ձեռքերի լվացումը ցույց է տվել մեծ արդյունավետություն [197,198]: Զարգացող երկրների անհիգիենիկ պայմաններում ապրող բնակչության համար օճառի առկայությունը ասոցացվում է վարակիչ հիվանդությունների կանխման հետ [199]. Գերմանիայում ալկոհոլի հիմքով դեզինֆեկտանտների կիրառությունը հիվանդանոցում նվազեցրել է դիարեային և շնչական հիվանդությունների տարածումը [200]: Ձեռքերի լվացումը անկասկած ունի մեծ նշանակություն անբարենպաստ, վայրի պայմաններում, երբ ներգործության հավանականությունն ավելի մեծ է [201]:

#### *Կանխարգելում*

#### *Խորհուրդ*

- 16. Բիսմուտի սուլֆալիցիլատներն ունեն միջին արդյունավետություն և կարող են խորհուրդ տրվել այն ճանապարհորդներին, որոնք չունեն հակախորհուրդներ և կարող են պահպանել նշանակման հաճախակի ռեժիմը [խիստ խորհուրդ, ապացույցի բարձր մակարդակ]**

17. **ՃԼ-ի կանխարգելման նպատակով պրոբիոտիկներ, պրեբիոտիկներ և սինբիոտիկներ ցուցված չեն [պայմանական խորհուրդ, ապացույցի ցածր ուժ]**
18. **Հակաբիոտիկներով քիմիոպրոֆիլակտիկան ունի միջին և լավ արդյունավետություն, և կարող է խորհուրդ տրվել բարձր ռիսկի խմբերին կարճատև կիրառման համար [խիստ խորհուրդ, ապացույցի բարձր մակարդակ]**

***Ապացույցի համառոտ ակնարկ.***

*Ճանապարհորդների շրջանում:* ՃԼ-ի կանխարգելումը կարևու մարտահրավեր է, առանձին անհատների՝ կոնտամինացված սննդի, ջրի և ընդհանուր ոչ հիգիենիկ պայմանների պատճառով զարգացող երկրներում: Ճանապարհորդներին հաճախ խորհուրդներ են տրվում ռիսկային վարքագծի կանխարգելման վերաբերյալ, սակայն, ապացույցները բացակայում են, որ նման նախազգուշական միջոցներն ունեն կանխարգելիչ ազդեցություն [188]. Վակցինալ կանխարգելումը նույնպես ունի թերություններ [202–206]. Ալտերնատիվ կանխարգելիչ միջոցների արդյունավետությունը, ինչպիսիք են BSS, պրոբիոտիկներ, հակաբիոտիկներ, ներկայացված է ստորև:

***Բիսմուտի սուլֆալիցիլատ [BSS].*** BSS-ը ՃԼ-ի հաճախականության նվազեցման առումով ցույց է տվել արդյունավետություն, եթե կիրառվում է ռիսկի շրջանում 3 շաբաթ [207–209]: Դեղի սալիցիլատի բաղկացուցիչն ունի հակադիարեային ազդեցություն, այն դեպքում երբ բիսմուտի մոլեկուլը կիրառվում է քիմիոպրոֆիլակտիկայի նպատակով [210]. Այն ունի դոզավորում-կախյալ հակաբակտերիալ ազդեցություն [211] և հակավիրուսային հատկություններ [212]: Դեղորայքն ապահովում է ամենաքիչը 60% պաշտպանություն օրեկան 2.1 գ դոզայով [207,208]: ՃԼ-ի կանխարգելման նպատակով BSS-ը ցուցված է օրեկան երկու հար չափաբաժնով՝ մեկը սննդի հետ, մյուսը քնելուց առաջ: Ինչպես չափաբաժինը, այնպես էլ ընդունման ինտերվալը չափազանց կարևոր են, քանի որ դրանք

չպահպանելու դեպքում իջնում է կանխարգելիչ արդյունավետությունը [209]: BSS-ի քիմիոպրոֆիլակտիկ չափաբաժնով ընդունման դեպքում այլ սալիցիլատներ չպետք է օգտագործվեն: BSS-ը ստամոքսի լորձաթաղանթի վրա չունի ացետիլսալիցիլաթթվի նման վնասակար ազդեցություն, հակառակը, թողնում է ցիտոպրոտեկտիվ ազդեցություն [213,214]:

Շատ հեղինակներ խորհուրդ են տալիս BSS-ով քիմիոպրոֆիլակտիկան շանապարհորդության ժամանակաշրջանում մինչև 2 շաբաթ [215]: Այն չպետք է կիրառվի ավելի երկար ճանապարհորդությունների դեպքում: Եթե որոշվել է նշանակել BSS, ապա ճանապարհորդին անպայման պետք է տեղեկացնել, որ դրա կիրառումից լեզուն և կղանքը կարող են սև դառնալ, ինչը չպետք է մտահոգության առիթ տա: ՄԻԱՎ-վարակով կամ աղիների ուղեկցող բորբոքային հիվանդություններով անձանց այս պրեպարատը հակացուցված է, քանի որ կարող է առաջացնել բիսմուտային էնցեֆալոպաթիա [216]:

**Պրոբիոտիկ/պրեբիոտիկ/սինբիոտիկ.** Սրանց նշանակումը ՍՎԸԸՀ-ի կանխարգելման նպատակով քննարկվող տարբերակ է՝ հաշվի առնելով ընդունման դյուրինությունը և համեմատական անվտանգությունը: Սակայն լուծերի կանխարգելման համար նրանց արդյունավետությանը վերաբերվող ապացույցները թույլ են, և ներկայումս մենք խորհուրդ չենք տալիս կիրառել դրանք վարակային լուծերի կանխարգելման նպատակով [217-230]:

Չնայած երկու մետաանալիզի հետազոտություններում ցույց է տրվել ՃԼ-ի կանխարգելման նպատակով այս պրեպարատների ազդեցության արդյունավետությունը, սակայն այդ տվյալները չունեն բավականին հիմքեր հանրության վրա տարածելու համար [217,218]:

**Հակաբիոտիկներ.** Հակաբակտերիալ պրոֆիլակտիկան կարող է հանդիսանալ վարակի կանխարգելման մեթոդ: 1985թ.-ին կայացած ԱԱԻ-ի կողմից ֆինանսավորվող հանդիպման ժամանակ եզրակացություն արվեց պրոֆիլակտիկ նպատակով հակաբիոտիկներ չկիրառել՝ հակաբակտերիալ կայունությունից և



կողմնակի ազդեցություններից խուսափելու նպատակով [231]: Մինչ այդ հանդիպումը մեկ այլ հետազոտություն դեմ էր վկայում ՃԼ-ի դեպքում քիմիոպրոֆիլակտիկային հաշվի առնելով ծախսատարությունը, բացառությամբ բարձր ռիսկի խմբերի [232,233]: Մինչ քննարկումները շարունակվում էին, ստանդարտ գործելակարգերը չէր փոխվում մոտ 20 տարի [234–236]:

Երկու վերջին զարգացումներ մարտահրավեր են նետում քիմիոպրոֆիլակտիկայի դեմ խորհուրդներին: Առաջինը, որ պոստինֆեկցիոն գրգռված աղու համախտանիշը հանդիսանում է լուրջ խնդիր, հատկապես հաճախ հանդիպելով ՃԼ-ով հիվանդների շրջանում՝ հատկապես բակտերիալ ծագման [237–239]: Երկրորդը, ռիֆաքսիմինը՝ ոչ ադսորբվող հակաբիոտիկ, ավելի անվտանգ է ֆտորիսինոլոնների համեմատությամբ: Ճանապարհորդների աճող թիվը, հետինֆեկցիոն գրգռված աղու համախտանիշը և քրոնիկ հիվանդությունները հասցնում են լուրջ վնաս, ինչը կարելի է կանխել քիմիոպրոֆիլակտիկայով: Այնուամենայնիվ, ցանկացած խմբի հակաբիոտիկների կիրառման դեպքում անվտանգության նկատառումներն առաջնություն են:

Վերջերս կատարված ամփոփիչ հետազոտությունները ցույց են տվել ՃԼ-ով հիվանդների շրջանում լուծի կանխման քիմիոպրոֆիլակտիկայի առավելությունները [240-246]:

Չնայած նոր հետազոտությունների բացակայությանը, ֆտորքինոլոնները նույնպես արդյունավետ ազդեցություն են ցույց տվել ՃԼ-ի կանխման գործում: Սակայն դրանց նկատմամբ աճող կայունությունը, ինչպես նաև ռիֆաքսիմինի հետ համեմատած ավելի հաճախ հանդիպող կողմնակի ազդեցությունները դեմ են խոսում դրանց կիրառմանը [132,139,240,247,248]:

Ապացույցները վկայում են ռիֆաքսիմինի և ֆտորիսինոլոնների միջին և լավ արդյունավետության մասին: Այնուամենայնիվ, մինչև այնպիսի հետազոտություններ կատարվեն, որոնք կկարողանան գնահատել սույն ռազմավարության ռիսկերն ու օգուտները սուր եւ քրոնիկական հետևանքների նվազեցման համար, հակաբիոտիկների օգտագործման բացասական հետևանքները հավասարակշռելիս

ճանապարհորդների շրջանում հակաբիոտիկների օգտագործման առաջարկությունները պետք է սահմանափակ լինեն եւ օգտագործվեն կարճ տևողությամբ: Ճանապարհորդները, որոնք բարձր ռիսկի խումբ են ՃԼ-ի առումով և կարող են ունենալ պոտենցիալ լուրջ առողջական հետեւանքներ, կամ որոնց հիվանդությունը կարող է բացասաբար ազդել ճանապարհորդության նպատակին, կարող են ընդունել հակաբիոտիկային քիմիոպրոֆիլակտիկան:

### **Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ**

ՍՎԼԸՀ ախտորոշման և բուժման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել «Նորք» ԻԿՀ-ում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- *Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),*
- *Շարունակական ինֆերակտիվ կրթական միջոցառումներ*
- *Աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ*
- *Ֆինանսական մեխանիզմներ*

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժիաստատության պայմաններում ՍՎԼԸՀ պացիենտների համալիր ախտորոշման և բուժման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Ստորև ներկայացվում են ՍՎԼԸՀ ախտորոշման և բուժման աուդիտի հետևյալ օրինակելի ցուցանիշներ.

- **Կղանքի բակտերիաբանական հետազոտությունն անցած պացիենտների քանակ**

- **Բուժում օտալ ռեհիդրատացիայի միջոցով**

Սույն ուղեցույցի ՀՀ-ում ներդրման հնարավոր խոչընդոտներն են.

- ՍՎԼԸՀ ախտորոշման որոշ մեթոդների/սարքավորումների բացակայություն
- ՍՎԼԸՀ բուժման համար անհրաժեշտ որոշ դեղամիջոցների գրանցման բացակայությունը ՀՀ-ում:

## Գրականության ցանկ

1. Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection and society. Crit Care 2004; 8:222-226.
2. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. The Lancet. 2010;376[9749]:1339-46.
3. Statistics UDoLBoL. [cited 2014 September]. Available from: [www.bls.gov](http://www.bls.gov).
4. Jiwaji Z, Brady S, McIntyre LA, Gray A, Walsh TS. Emergency department management of early sepsis: a national survey of emergency medicine and intensive care consultants. Emerg Med J. 2014 Dec; 31[12]:1000-5. Epub 2013 Sep 4.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013 Feb;41[2]:580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
6. Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 Intensive Care Med [2017]. doi:10.1007/s00134-017-4683-
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 Apr 26;336[7650]:924-926.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ, GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008 May 17;336 [7652]:1049-1051.
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250.

10. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture Negative Severe Sepsis - Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016.
11. Robert L. Gauer, MD, Early Recognition and Management of Sepsis in Adults: The First Six Hours *Am Fam Physician*. 2013 Jul 1;88[1]:44-53.
12. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock [Sepsis-3]. *JAMA* 2016; 315:762.
13. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock [Sepsis-3]. *JAMA* 2016; 315:775.
14. Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, et al Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2016.0288.
15. Mervyn Singer; Clifford S. Deutschman; Christopher Warren Seymour et al Manu Shankar-Hari; Djillali Annane; Michael Bauer; Rinaldo Bellomo; Gordon R. Bernard; Jean-Daniel Chiche; Craig M. Coopersmith; Richard S. Hotchkiss; Mitchell M. Levy; John C. Marshall; Greg S. Martin; Steven M. Opal; Gordon D. Rubenfeld; Tom van der Poll; Jean-Louis Vincent, MD; Derek C. Angus The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock [Sepsis-3] *JAMA*. 2016;315[8]:801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
16. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA [Sepsis-related Organ Failure Assessment] score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22[7]:707-10.
17. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:259.

18. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308.
19. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009; 13:120.
20. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12:R158.
21. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10:R42.
22. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:329.
23. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546.
24. Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35:410.
25. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303.
26. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, et al. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA* 2000; 284:2762.
27. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Jun; 10[6]:701-6.
28. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann. Intern. Med.* 1990;113[3]:227-242.

29. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA*. 1997;278[3]:234–24.
30. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003;348[16]:1546–1554.
31. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310:591.
32. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care [EPIC] Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639.
33. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89:515.
34. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15.
35. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006; 129:968.
36. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:581.
37. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med* 2011; 364:60.
38. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture Negative Severe Sepsis - Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016.
39. Robert L. Gauer, MD, Early Recognition and Management of Sepsis in Adults: The First Six Hours *Am Fam Physician*. 2013 Jul 1;88[1]:44-53.
40. Jacob ST, Lim M, Banura P, et al. Integrating sepsis management recommendations into clinical care guidelines for district hospitals in resource-limited settings: the necessity to augment new guidelines with future research. *BMC Medicine*. 2013;11:107. doi:10.1186/1741-7015-11-107.

41. Schulman CS, Staul L. Standards for frequency of measurement and documentation of vital signs and physical assessments. *Crit Care Nurse*. 2010 Jun;30[3]:74-6. doi: 10.4037/ccn2010406.
42. Sessler CN, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:354.
43. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, et al. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36:2734.
44. Siddiqui S, Razzak J. To assess the optimal of timing of administering antibiotics to sepsis patients in the emergency department 6 October 2010 <http://www.cochrane.org/CD007081/ANAESTH>.
45. Peake SL, Delaney A, Bailey M et al [2014] Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371[16]:1496–1506
46. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT et al [2014] A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370[18]:1683–1693
47. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M et al [2014] Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40[12]:1795–1815
48. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A [2016] Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 42[3]:324–332
49. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al [2014] High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370[17]:1583–1593
50. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC et al [2016] Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 42[4]:542–550



51. Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al [2015] Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 43[3]:567–573
52. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ et al [2010] Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182[6]:752–761
53. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S et al [2010] Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303[8]:739–746
54. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J [2015] Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 41[10]:1862–1863
55. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG [2016] Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review. *J Crit Care* 36:43–48
56. Dellinger RP [2015] Foreword. The future of sepsis performance improvement. *Crit Care Med* 43[9]:1787–1789
57. Murphy DJ, Ogbu OC, Coopersmith CM [2015] ICU director data: using data to assess value, inform local change, and relate to the external world. *Chest* 147[4]:1168–1178
58. Hayden GE, Tuuri RE, Scott R et al [2016] Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *Am J Emerg Med* 34[1]:1–9
59. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R et al [2013] Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 56[6]:790–797

60. Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A [2016] Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: findings from the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis*. 63[4]:443–449
61. Cardoso T, Carneiro A, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A [2010] Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study [SACiUCI study]. *Crit Care* 14[3]:R83
62. Vaughn VM, Chopra V [2016] Revisiting the panculture. *BMJ Qual Saf*. doi:10.1136/bmjqs-2015-004821 [Epub ahead of print]
63. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al [2014] Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 42[8]:1749–1755
64. Zhang D, Micek ST, Kollef MH [2015] Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis. *Crit Care Med* 43[10]:2133–2140
65. Barochia AV, Cui X, Vitberg D et al [2010] Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 38[2]:668–678
66. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al [2010] Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38[4]:1045–1053

67. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al [2009] Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a five-fold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136[5]:1237–1248
68. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L [2010] Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 54[11]:4851–4863
69. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al [2010] Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society
70. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines [2013] IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 13[4]:e1–e15
71. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R [2011] Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 46[3]:261–270
72. Pletz M, Bloos F, Burkhardt O et al [2010] Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med* 36[6]:979–983
73. Van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, van der Meer GY, Schouten MA, Girbes AR [2008] Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 23[3]:422–430

74. Blot S, Koulenti D, Akova M et al [2014] Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical
75. Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS [2016] Association between the AUC<sub>0-24</sub>/MIC ratio of vancomycin and its clinical effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 11[1]:e0146224
76. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ [2004] Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 43[13]:925–942
77. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R et al [2013] Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 41[3]:255–260
78. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, Scheetz MH [2014] Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis* 59[6]:905–907
79. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D [2010] A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 38[8]:1651–1665
80. Kumar A, Zarychanski R, Light B et al [2010] Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 38[9]:1773–1785

81. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al [2012] Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307[22]:2390–2399
82. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L [2003]  $\beta$ -lactam monotherapy versus  $\beta$ -lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 326[7399]:1111–1118
83. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al [2011] Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52[4]:e56–e93
84. Gomes Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R [2010] De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD007934
85. Morel J, Casoetto J, Jospé R et al [2010] De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 14[6]:R225
86. Joung MK, Lee JA, Moon SY et al [2011] Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 15[2]:R79
87. Leone M, Bechis C, Baumstarck K et al [2014] De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40[10]:1399–1408

88. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T et al [2014] Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect*. 15[4]:417–424
89. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, Van Wijngaarden E [2011] Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 53[1]:42–48
90. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al [2003] Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290[19]:2588–2598
91. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD, Hill AT [2011] Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 17[12]:1852–1858
92. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G [2015] Short course versus prolonged course antibiotic therapy for hospital acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD007577
93. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al [2015] Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372[21]:1996–2005
94. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L [2013] Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 68[10]:2183–2191

95. Jack L, Bal AM, Harte S, Collier A [2016] International guidelines: the need to standardize the management of candidaemia. *Infect Dis [Lond]*. 48[11–12]:779–781
96. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al [2015] Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132[15]:1435–1486
97. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M et al [2012] Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 55[5]:651–662
98. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G [2012] An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 38[6]:940–949
99. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P [2013] Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17[6]:R291
100. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P et al [2015] Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 19[96]:v–xxv, 1–236
101. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P [2013] Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 13[5]:426–435

102. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL et al [2013] Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 8[9]:530–540
103. Jimenez MF, Marshall JC [2001] Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27:S49–S62
104. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D et al [2014] Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 18[3]:R87
105. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H et al [2014] Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18[2]:1
106. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al [2009] Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49[1]:1–45
107. Acheampong A, Vincent JL [2015] A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 19:251
108. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R et al [2016] Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* 34[11]:2122–2126
109. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Hough CL [2015] Volume overload: prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. *Ann Am Thorac Soc.* 12[12]:1837–1844



110. De Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM et al [2015] Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 30[1]:97–101
111. Malbrain ML, Marik PE, Witters I et al [2014] Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 46[5]:361–380
112. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M [2012] Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308[15]:1566–1572
113. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A et al [2014] Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161[5]:347–355
114. Young P, Bailey M, Beasley R et al [2015] Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 314[16]:1701–1710
115. Haase N, Perner A, Hennings LI et al [2013] Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 346:f839
116. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J [2004] The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 87[Suppl 2]:123–131

117. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S [2011] The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39[2]:386–391
118. Xu JY, Chen QH, Xie JF et al [2014] Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 18[6]:702
119. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG [2014] Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18[1]:R10
120. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ [2014] Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 349:g4561
121. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y [2014] Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 9[12]:e114666
122. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al [2016] How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 35:75–83
123. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004 Sep; 32[9]:1928-48.

125. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A [2015] Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10[8]:e0129305
126. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O [2006] Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 32[11]:1782–1789
127. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA [2001] The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 27[8]:1416–1421
128. Malay MB, Ashton RC, Landry DW, Townsend RN [1999] Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47[4]:699–703
129. Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A [1977] Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 3[2]:47–53
130. Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C et al [2004] Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care* 8[6]:485–491
131. De Backer D, Biston P, Devriendt J et al [2010] Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362[9]:779–789
132. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al [1984] Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483–490
133. Annane D, Vignon P, Renault A et al [2007] Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370[9588]:676–684

134. Hollenberg SM, Parrillo JE [1997] Shock. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD et al [eds] Harrison's principles of internal medicine, 14th edn. McGraw-Hill, New York, pp 214–222
135. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ [2002] Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358[2]:111–124
136. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR [2009] Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 49[1]:93–101
138. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y [2015] Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD002243
139. Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al [2014] Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371[15]:1381–1391
140. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al [2002] Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288[22]:2827–2835
141. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM et al [1999] Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 27[11]:2346–2350
142. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al [2009] Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.* 7[2]:132–137
143. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Llewelyn CA, Murphy MF, Wood EM, TOPPS Study Investigators [2014] Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in

patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion*. 54[10]:2385–2393

144. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G et al [2013] A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 368[19]:1771–1780

145. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K et al [2012] Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 380[9850]:1309–1316

146. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P et al [2007] Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 35[12]:2693–2701

147. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd [2013] Intra- venous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD001090

148. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA [2013] Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41[9]:2209–2220

149. Payen DM, Guilhot J, Launey Y et al [2015] Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multi- center randomized control trial. *Intensive Care Med* 41[6]:975–984

150. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, Kazempour K, Walker PM, Dellinger RP [2014] The EUPHRATES trial [evaluating the use of polymyxin B hemop- erfusion in a randomized

controlled trial of adults treated for endotoxemia and septic shock]: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 15:218

151. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al [1998] Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338[6]:347–354

152. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al [1998] Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158[6]:1831–1838

153. Brower RG, Matthay MA, Morris A et al [2000] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342[18]:1301–1308

154. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al [1999] Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27[8]:1492–1498

155. Burns KEA, Adhikari NK, Slutsky AS et al [2011] Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 6[1]:e14623

156. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P [2009] Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 151[8]:566–576

157. Tobin MJ [2000] Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342[18]:1360–1361

158. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, Fumagalli R, Mascheroni D, Pesenti A [1985] Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 21[3]:275–279
159. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al [1995] Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152[6]:1835–1846
160. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al [2006] Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354[17]:1775–1786
161. Pieling MR, Fan E [2010] Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 304[22]:2521–2527
162. Fan E, Wilcox ME, Brower RG et al [2008] Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 178[11]:1156–1163
163. Guerin C, Reignier J, Richard JC et al [2013] Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368[23]:2159–2168
164. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB et al [2014] Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 40[3]:332–341
165. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH et al [2013] High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368[9]:795–805
166. Young D, Lamb SE, Shah S et al [2013] High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368[9]:806–813

167. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer N [1999] Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 354[9193]:1851–1858
168. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al [2008] Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299[6]:637–645
169. Antonelli M, Conti G, Rocco M et al [1998] A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339[7]:429–435
170. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A [2003] Noninvasive respiratory ventilation in severe hypoxemic failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168[12]:1438–1444
171. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 335: 1864-1869
172. Ouellette DR, Patel S, Girard TD et al [2016] Liberation from mechanical ventilation: an official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society clinical practice guideline: inspiratory pressure augmentation during spontaneous breathing trials, protocols minimizing sedation, and non-invasive ventilation immediately after extubation. *Chest* 151[1]:166–180. doi:10.1016/j.chest.2016.10.036



173. Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, O'Halloran P [2014] Protocol- ized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD006904
174. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR [2002] Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 30[10]:2175–2182
175. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP [1992] Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary-artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 145[5]:990–998
176. Schuller D [1991] Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 100[4]:1068
177. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al [2006] Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354[24]:2564–2575
178. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F [2006] The beta-agonist lung injury trial [BALTI]: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173[3]:281–287
179. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S et al [2012] Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome [BALTI-2]: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 379[9812]:229–235

180. Matthay MA, Brower RG, Carson S et al [2011] Randomized, placebo- controlled clinical trial of an aerosolized beta[2]-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 184[5]:561–568
181. Matthay MA, Brower RG, Carson S et al [2011] Randomized, placebo- controlled clinical trial of an aerosolized beta[2]-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 184[5]:561–568
182. Singh B, Tiwari AK, Singh K et al [2014] Beta2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 59[2]:288–296
183. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al [2009] Early physi- cal and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373[9678]:1874–1882
184. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC et al [2012] Early intensive care seda- tion predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 186[8]:724–731
185. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB [2000] Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342[20]:1471–1477
186. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ [2008] A randomized trial of protocol- directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 36[5]:1444–1450

187. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G [1998] The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114[2]:541–548
188. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE et al [2006] A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 34[5]:1326–1332
189. Strom T, Martinussen T, Toft P [2010] A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 375[9713]:475–480
190. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al [2010] Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363[12]:1107–1116
191. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R et al [2013] Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17[2]:R43
192. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM et al [2008] Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 36[12]:3190–3197
193. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al [2008] Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358[2]:125–139
194. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH et al [2008] Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 12[5]:R120
195. Finfer S, Blair D, Bellomo R et al [2009] Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360[13]:1283–1297

196. Annane D, Cariou A, Maxime V et al [2010] Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 303[4]:341–348
197. Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C et al [2014] Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 40[2]:171–181
198. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al [2009] A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 35[10]:1738–1748
199. Zhang RH, W; Li, T et al [2008] Evaluation of optimal goal of glucose control in critically ill patients. *Chin J Clin Nutr* 16:204–208
200. Song F, Zhong LJ, Han L et al [2014] Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2014:698265
201. Pereira AJ, Correa TD, de Almeida FP et al [2015] Inaccuracy of venous point-of-care glucose measurements in critically ill patients: a cross-sectional study. *PLoS ONE* 10[6]:e0129568
202. Inoue S, Egi M, Kotani J, Morita K [2013] Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care* 17[2]:R48
203. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al [2002] Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28[1]:29–37

204. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D [2002] Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modal- ity on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 40[5]:875–885
205. Vinsonneau C, Camus C, Combes A et al [2006] Continuous veno- venous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368[9533]:379–385
206. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F et al [2016] Initiation strategies for renal replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 375[2]:122–133
207. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C et al [2016] Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 315[20]:2190–2199
208. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA [1990] Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112[7]:492–498
209. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F [1991] Effects of bicar- bonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 19[11]:1352–1356
210. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al [2012] Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141[2 Suppl]:e195S–e226S

211. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ [2013] Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41[9]:2088–2098
212. Beitland S, Sandven I, Kjaervik LK, Sandset PM, Sunde K, Eken T [2015] Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 41[7]:1209–1219
213. Arabi YM, Alsolamy S, Al-Dawood A et al [2016] Thromboprophylaxis using combined intermittent pneumatic compression and pharmacologic prophylaxis versus pharmacologic prophylaxis alone in critically ill patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 17:390
214. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ [2008] Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005258
215. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al [2012] Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141[2 Suppl]:e278S–e325S
216. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al [2012] Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed:

American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. Chest 141[2 Suppl]:e227S–e277S

217. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA et al [2016] Effectiveness of intermittent pneumatic compression devices for venous thromboembolism prophylaxis in high-risk surgical patients: a systematic review. *J Arthroplasty* 31[2]:524–532
218. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T [2014] Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD001484
219. Arabi YM, Khedr M, Dara SI et al [2013] Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest* 144[1]:152–159
220. Bardou M, Quenot JP, Barkun A [2015] Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 12[2]:98–107
221. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al [2015] Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 41[5]:833–845
222. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY [2003] Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 29[8]:1306–1313
223. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Moller M [2014] Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review

of randomised clinical trials with meta- analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med 40[1]:11–22

224. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H [2016] Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis for patients with severe sepsis. Crit Care Med 44[7]:e464–e469

225. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD et al [2005] Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. Clin Nutr. 24[4]:502–509

226. Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ, Oreskovich MR, Simonowitz D, Johansen K [1986] Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. J Trauma 26[10]:882–891

227. Borzotta AP, Pennings J, Papasadero B et al [1994] Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. J Trauma 37[3]:459–468

228. Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, Wiles C, Cushing B, Grant Z [1994] Gut failure—predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients? J Trauma 37[1]:30–34

229. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA et al [2014] Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. N Engl J Med 371[18]:1673–1684

230. Justo Meirelles CM, de Aguilar-Nascimento JE [2011] Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. Nutr Hosp 26[5]:1120–1124

231. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al [2011] Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med 365[6]:506–517



232. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA et al [2013] Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 309[20]:2130–2138
233. Rapp RP, Donaldson ES, Bivins BA [1983] Parenteral nutrition in a patient with familial type IV hypertriglyceridemia: a dilemma. *Drug Intell Clin Pharm.* 17[6]:458–460
234. Young B, Ott L, Haack D et al [1987] Effect of total parenteral nutrition upon intracranial pressure in severe head injury. *J Neurosurg* 67[1]:76–80
235. Sadique Z, Grieve R, Harrison D, Rowan K [2015] Cost-effectiveness of early parenteral versus enteral nutrition in critically ill patients. *Value Health.* 18[7]:A532
236. Sadique Z, Grieve R, Harrison D, Rowan K [2015] Cost-effectiveness of early parenteral versus enteral nutrition in critically ill patients. *Value Health.* 18[7]:A532
237. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH et al [2015] Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med* 372[25]:2398–2408
238. Marik PE, Hooper MH [2016] Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42[3]:316–323
239. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS et al [2011] Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 93[3]:569–577
240. Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L [2016] Hypocaloric vs normocaloric nutrition in critically ill patients: a prospective randomized pilot trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40[2]:242–249

241. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK [2014] Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38[1]:20–28
242. Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W [2014] Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 40[4]:504–512
243. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P [2011] Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 306[14]:1574–1581
244. Montejo JC, Minambres E, Bordeje L et al [2010] Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 36[8]:1386–1393
245. Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L et al [2010] Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 34[2]:125–130
246. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A et al [2013] Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA* 309[3]:249–256
247. Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L et al [2016] The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 20[1]:259

248. Fruhwald S, Kainz J [2010] Effect of ICU interventions on gastrointestinal motility. *Curr Opin Crit Care*. 16[2]:159–164
249. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G [2001] Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 29[10]:1955–1961
250. Dive A, Miesse C, Jamart J, Evrard P, Gonzalez M, Installe E [1994] Duodenal motor response to continuous enteral feeding is impaired in mechanically ventilated critically ill patients. *Clin Nutr*. 13[5]:302–306
251. Tiancha H, Jiyong J, Min Y [2015] How to promote bedside placement of the postpyloric feeding tube: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 39[5]:521–530
252. Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R et al [2013] Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 17[4]:R127
253. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A et al [2013] The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 41[6]:1555–1564
254. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al [2003] Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29[5]:834–840
255. Suchner U, Kuhn KS, Furst P [2000] The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc*. 59[4]:553–563
256. Avenell A [2006] Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc*. 65[3]:236–241

257. Avenell A [2009] Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc.* 68[3]:261–268
258. Puskarich MA, Kline JA, Krabill V, Claremont H, Jones AE [2014] Preliminary safety and efficacy of L-carnitine infusion for the treatment of vasopressor-dependent septic shock: a randomized control trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38[6]:736–743
259. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, Lo B, Curtis JR [2010] The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 30[1]:76–83
260. Chiarchiaro J, Buddadhumaruk P, Arnold RM, White DB [2015] Quality of communication in the ICU and surrogate’s understanding of prognosis. *Crit Care Med* 43[3]:542–548
261. Nelson JE, Curtis JR, Mulkerin C et al [2013] Choosing and using screening criteria for palliative care consultation in the ICU: a report from the Improving Palliative Care in the ICU [IPAL-ICU] Advisory Board. *Crit Care Med* 41[10]:2318–2327
262. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, Silvester W [2010] The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomized controlled trial. *BMJ* 340:c1345. doi:10.1136/bmj.c1345
263. Khandelwal N, Kross EK, Engelberg RA, Coe NB, Long AC, Curtis JR [2015] Estimating the effect of palliative care interventions and advance care planning on ICU utilization: a systematic review. *Crit Care Med* 43[5]:1102–1111
264. DeCato TW, Engelberg RA, Downey L et al [2013] Hospital variation and temporal trends in palliative and end-of-life care in the ICU. *Crit Care Med* 41[6]:1405–1411

265. Sprung CL, Truog RD, Curtis JR et al [2014] Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units [WELPICUS] study. *Am J Respir Crit Care Med* 190[8]:855–866
266. Davidson JE [2013] Family presence on rounds in neonatal, pediatric, and adult intensive care units. *Ann Am Thorac Soc*. 10[2]:152–156
267. Flanders SA, Strasen JH [2014] Review of evidence about family presence during resuscitation. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 26[4]:533–550
268. Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, Fox-Robichaud AE [2015] The offering of family presence during resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 3:41
269. Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, Fox-Robichaud AE [2015] Canadian Critical Care Society: family presence during resuscitation: A Canadian Critical Care Society position paper. *Can Respir J* 22[4]:201–205
270. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244.
271. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629.
272. Miller RR 3rd, Dong L, Nelson NC, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:77.
273. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40:754.

274. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:625.
275. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, et al. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1040.
276. Nessler N, Defontaine A, Launey Y, et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013; 39:881.
277. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, et al. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014; 29:87.
278. Prescott HC, Langa KM, Liu V, et al. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:62.
279. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA* 2015; 313:1055.
280. Jones TK, Fuchs BD, Small DS, et al. Post-Acute Care Use and Hospital Readmission after Sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:904.
281. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, et al. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ* 2016; 353:i2375.
282. Ou SM, Chu H, Chao PW, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:209.
283. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;38[5]:1276–1283.

Հավելված 1

Աղյուսակ 1.

**ԱՊԱՑՈՒՅՑՆԵՐԻ ՈՐԱԿԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄ [GRADE համակարգ]**

<b>Բնութագիր</b>	<b>Նկարագիր</b>
Բարձր որակ	Ապագա հետազոտությունները չեն փոխի ազդեցության վերաբերյալ մեր մոտեցումները
Միջին որակ	Ապագա հետազոտությունները կարող են զգալի ազդեցություն ունենալ և փոխել ազդեցության վերաբերյալ մեր մոտեցումները
Ցածր որակ	Ապագա հետազոտությունները ամենայն հավանականությամբ կփոխեն ազդեցության վերաբերյալ մեր մոտեցումները
Շատ ցածր որակ	Ազդեցությունն ընդհանրապես հստակ չէ

Աղյուսակ 2.

**ԽՈՐՀՐԴԻ ՈՒԺԸ ՈՐՈՇՈՂ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐ [GRADE համակարգ]**

<b>Ուժ</b>	<b>Նկարագիր</b>
Ուժեղ	Ապացույցները վկայում են ազդեցության հստակ առավելությունը ռիսկի համեմատությամբ
Պայմանական	Ռիսկ-օգուտ հարաբերակցությունը հստակ չէ

**Ուղեցույցի առանցքային խորհուրդների ամփոփում**

*Համաճարակաբանություն և հանրային առողջություն*

1. Այն դեպքերում, երբ առկա է պացիենտի կողմից վարակի տարածման կամ ենթադրյալ բռնկման բարձր ռիսկ, ախտորոշման համար անհրաժեշտ է հնարավորության դեպքում կիրառել կղանքի բակտերիաբանական կամ ցանքս-անկախ հետազոտություններ [խիստ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ]:

*Ախտորոշում*

2. Հնարավորության առկայության դեպքում պետք է կիրառվեն կղանքի ախտորոշիչ թեստեր, դիզենտերիայի, միջինից ծանր հիվանդության և 7 օրից ավել տևող ախտանիշների դեպքում՝ հիվանդության պատճառը պարզելու և յուրահատուկ բուժում նժանակելու համար [խիստ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ]:
3. Ախտորոշման դասական մեթոդները [բակտերիաբանական ցանքս, մանրադիտում հատուկ ներկման առկայությամբ կամ բացակայությամբ, իմունոֆլուրեսցենցիա, անտիգենի հայտնաբերում] անլիարժեք են ՍՎԼԸՀ-ի մեծ մասի պատճառագիտությունը բացահայտելու առումով: Եթե առկա է, կարելի է առնվազն որպես դասականին լրացնող մեթոդ կիրառել Սննդի և Դեղերի Ադմինիստրացիայի կողմից հաստատված ախտորոշիչ մեթոդներից մեկը [խիստ խորհուրդ, ապացույցի ցածր մակարդակ]:
4. Ներկայումս հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունության որոշման թեստի կիրառումը անհատի մոտ լուծի վարման նպատակով խորհուրդ չի տրվում [խիստ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ]:



*Սուր հիվանդության բուժում*

5. Սուր լուծ ունեցող տարեց անձանց և խոլերանման լուծ ունեցող ճանապարհորդներին այլ օռալ ռեհիդրատացիոն միջոցների հետ միաժամանակ խորհուրդ է տրվում օգտագործել բալանսավորված էլեկտրոլիտային լուծույթներ: Սուր լուծով կամ գաստրոտնտեսիտով անհատների մեծամասնությունը կարող է պահպանել հեղուկների եւ աղի մակարդակը՝ հյութերի, խմիչքների, ապուրների եւ աղի չորահացերի օգտագործման միջոցով [խիստ խորհուրդ, ապացույցի միջին մակարդակ]:
6. Մեծահասակների շրջանում սուր լուծերի բուժման նպատակով պրեբիոտիկների և պրոբիոտիկների նշանակումը ցուցված չէ, բացառությամբ հակաբիոտիկների օգտագործման հետ ասոցացված դեպքերի [խիստ խորհուրդ, ապացույցի միջին մակարդակ]:
7. Բիսմուտի սուլֆալիցիլատներ [BSSs] կարող են նշանակվել դեֆեկացիայի հաճախականության հսկման նպատակով, և կարող են օգնել ճանապարհորդներին լինել ավելի ֆունկցիոնալ թեթև և միջին ծանրության հիվանդության դեպքում [խիստ խորհուրդ, ապացույցի բարձր մակարդակ]:
8. ՃԼ համար հակաբիոտիկ ստացող հիվանդներին Լոպերամիդով օժանդակ բուժում կարող է նշանակվել՝ լուծի տևողության կրճատվան և լավանալու հնարավորությունները մեծացնելու նպատակով [խիստ խորհուրդ, ապացույցի միջին մակարդակ]:
9. Ապացույցները խորհուրդ չեն տալիս կիրառել էմպիրիկ հակաբակտերիալ բուժում սուր վարակային լուծերի դեպքում, բացառությամբ ՃԼ-ի, երբ լուծի բակտերիալ ծագման բարձր հավանականությունը բավական է հակաբիոտիկների կողմնակի ազդեցությունների փաստարկման համեմատ [խիստ խորհուրդ, ապացույցի բարձր մակարդակ]:

10. Հակաբիոտիկների կիրառությունը արտահիվանդանոցային լուծերի դեպքում չպետք է խրախուսվի, քանի որ համաճարակաբանական տվյալները փաստում են, որ արտահիվանդանոցային լուծերի մեծ մասն ունի վիրուսային ծագում [նորովիրուս, ռոտավիրուս և ադենովիրուս] և հակաբիոտիկների կիրառությունը չի կրճատում հիվանդության տևողությունը [խիստ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ]:

*Առկա ախտանիշների գնահատում*

11. Պերսիստող լուծի դեպքում [14-30 օր] սեռոլոգիական և կլինիկական լաբորատոր հետազոտություններ անհատների շրջանում ցուցված չէ [խիստ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ]:
12. Պերսիստող ախտանիշներով [14-30 օր] և կղանքի հետազոտության բացասական արդյունքներով հիվանդներին էնդոսկոպիկ հետազոտություն ցուցված չէ [խիստ խորհուրդ, ապացույցի շատ ցածր մակարդակ]:

*Կանխարգելում*

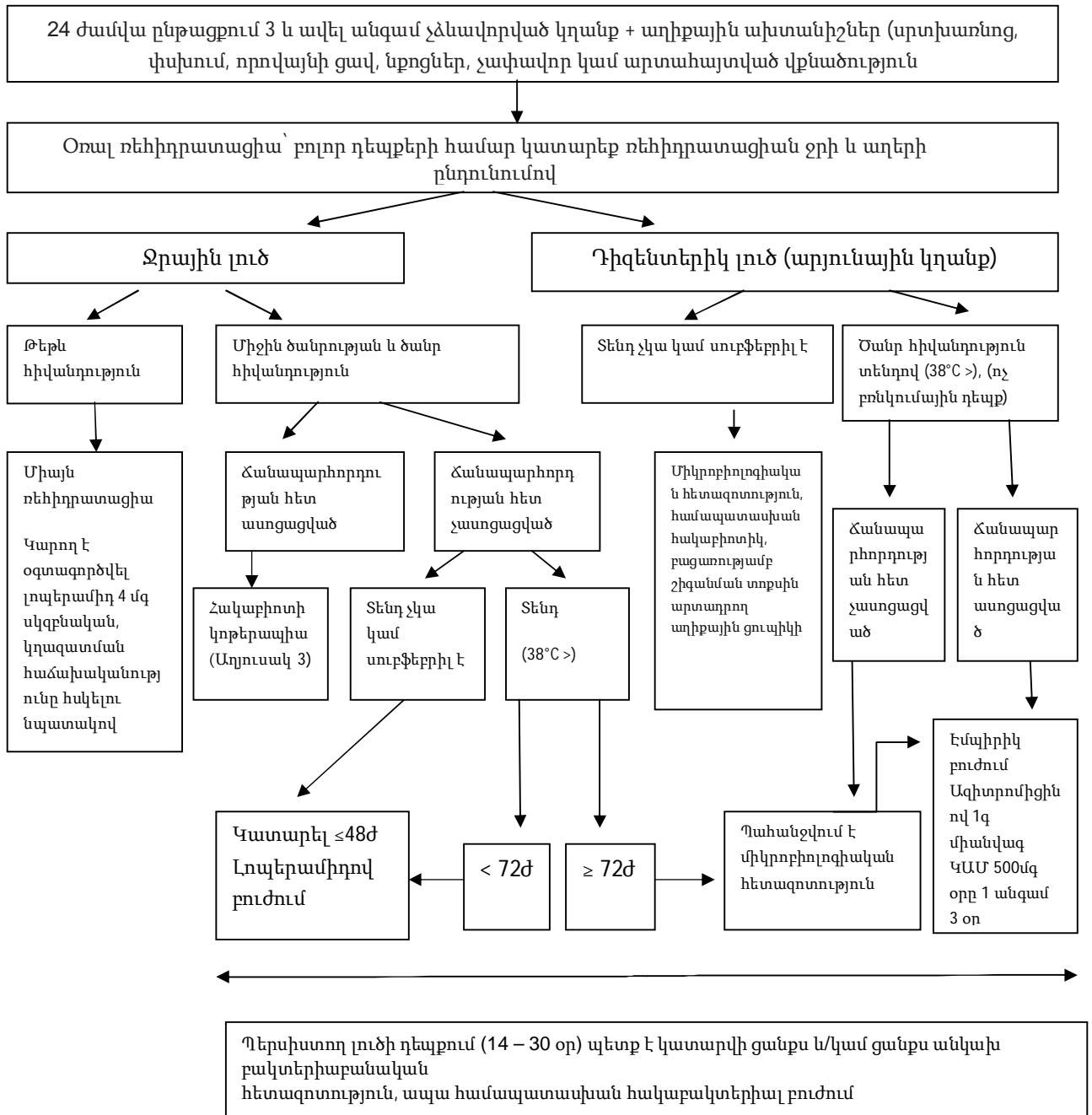
13. Աղիքային վարակների կանխման վերաբերյալ ռուտինային խորհրդատվություն պացիենտի մակարդակով ցուցված չէ, սակայն կարելի է տրամադրել այն հիվանդներին, որոնք բարդությունների առումով պատկանում են բարձր ռիսկի խմբին [պայմանական, ապացույցի շատ ցածր ուժ]:
14. Մինչ ճանապարհորդելը հիվանդները պետք է ստանան խորհրդատվություն սննդի/խմիչքների օգտագործման հետ կապված բարձր ռիսկի վերաբերյալ՝ ՃԼ կանխելու նպատակով [պայմանական, ապացույցի շատ ցածր ուժ]:
15. Ձեռքերի հաճախ լվացումը և սպիրտի հիմքով միջոցների կիրառությունն ունի սահմանափակ արժեք ՃԼ-ի մեծ մասի կանխարգելման առումով,

սակայն կարող է կիրառելի լինել, երբ քիչ քանակով պաթոգեններ են հարուցում հիվանդություն, օրինակ նավով ճանապարհորդության ժամանակ նորովիրուսային բռնկման դեպքում կամ էնդեմիկ լուծի կանխման համար [պայմանական, ապացույցի շատ ցածր ուժ]

16. Բիսմուտի սուլֆատիցիլատներն ունեն միջին արդյունավետություն և կարող են խորհուրդ տրվել այն ճանապարհորդներին, որոնք չունեն հակախորհուրդներ և կարող են պահպանել նշանակման հաճախակի ռեժիմը [խիստ խորհուրդ, ապացույցի բարձր մակարդակ]
17. ՃԼ-ի կանխարգելման նպատակով պրոֆիտիկներ, պրեֆիտիկներ և սինֆիտիկներ ցուցված չեն [պայմանական խորհուրդ, ապացույցի ցածր ուժ]
18. Հակաբիոտիկներով քիմիոպրոֆիլակտիկան ունի միջին և լավ արդյունավետություն, և կարող է խորհուրդ տրվել բարձր ռիսկի խմբերին կարճատև կիրառման համար [խիստ խորհուրդ, ապացույցի բարձր մակարդակ]

*Հավելված 3.*

## Վարակային ծագման կասկածով սուր լուծով մեծահասակ պացիենտի վարման ընթացակարգ



\* Հիվանդության ծանրություն: `Ծանր` ամբողջական անկարողություն լուծի պատճառով, Միջին` կարող է գործել, բայց սահմանափակ, Թեթև` ակտիվությունը սահմանափակված չէ

**Աղյուսակ 2. Աղիքային պաթոգենների հայտնաբերման FDA-ի կողմից  
հաստատված լաբորատոր թեստեր**

Արտադրող	Թեստ- համակարգ	Պլատֆորմ	Pathogens detected		Հայտնաբերման տևողություն [ժ]	FDA- հաստատում	Հաստատման տարեթիվ
			Տիպ	No.			
Luminex	GPP	xTAG	B, V, P	15	<5	Այո	15/01/13
Hologic/Gen-Probe	ProGastroSSCS	—	B	4	4	Այո	22/01/13
BD Diagnostics	EBP	BD MAX	B	4	3–4	Այո	02/04/13
Biofire Diagnostics	GI Panel	FilmArray	B, V, P	22	1–2	Այո	05/05/14
Nanosphere	EP	Verigene	B	6	2	Այո	24/06/14

### Աղյուսակ 3. Սուր լուծերի դեպքում ցուցված հակաբիոտիկներ

Հակաբիոտիկ <sup>a</sup>	Դեղաչափ	Բուժման տևողություն
Լևոֆլոքսացին	500 մգ per os	Միանվագ <sup>b</sup> կամ Ենթոյա կուրս
Ցիպրոֆլոքսացին	750 մգ per os	Միանվագ <sup>b</sup>
	500 մգ per os	Ենթոյա կուրս
Օֆլոքսացին	400 մգ per os	Միանվագ <sup>b</sup> կամ Ենթոյա կուրս
Ազիտրոմիցին <sup>c,d</sup>	1,000 մգ per os կամ	Միանվագ <sup>b</sup>
	500 մգ per os	Ենթոյա կուրս <sup>d</sup>
Ռիֆաքսիմին <sup>e</sup>	200 mg by mouth three times daily	3-օր

ETEC, Enterotoxigenic *Escherichia coli*.

<sup>a</sup>Antibiotic Հակաբիոտիկները կարող են զուգակցվել Լոպերամիդի հետ՝ 4մգ սկզբնական դոզա, 2մգ ամեն դեֆեկացիայից հետո, չգերազանցելով 16մգ-ը 24 ժամում

<sup>b</sup> Երբ ախտանիշները չեն անցնում 24 ժամում, կատարել ենթոյա կուրս

<sup>c</sup> Էմպիրիկ կերպով օգտագործեք որպես ընտրության պրեպարատ Հնդկաստանում և հարավարևելյան Ասիայում ֆտորիսինոլոն կայուն *Campylobacter*-ի կամ այլ աշխարհագրական տարածքների կայուն *Campylobacter* -ի և ETEC-ի կասկածի դեպքում

<sup>d</sup> Նախընտրելի ռեժիմ է, երբ կա դիզենտերիա կամ տենդ

<sup>e</sup> Հակացուցված է, երբ կա *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*-ի կամ այլ ինվազիվ լուծի հարուցիչ կասկած