

Ravijuhendi „Sepsise ja septilise šoki esmane diagnostika ja ravi“ koosoleku protokoll nr 6

Kuupäev	30. november 2017
Koht	Tartu Biomeedikum, Ravila 19, ruum 1038, kell: 12.00-16.00
Osaesid	<p><i>Töörühma liikmed:</i> Joel Starkopf (juht), Agnes Aart, Inga Karu, Pille Märtn, Merike Rahkema, Eneli Rosin.</p> <p><i>Sekretariaadi liikmed:</i> Triinu Keskaik (juht), Ergo Õkva, Liivi Maddison, Hans-Erik Ehrlich, Simo Saarniit.</p> <p><i>Metoodikud:</i> Mare Oder, Kaja-Triin Laisaar</p>
Puudusid	<p><i>Töörühma liikmed:</i> Keili Kõlves, Kadri Tamme, Katri Kalju,</p> <p><i>Sekretariaadi liikmed:</i> Piret Mitt</p>
Juht	Joel Starkopf
Protokollijad	Mare Oder, Triinu Keskaik
Päevakord	<ol style="list-style-type: none"> Koosoleku avamine, huvide deklaratsioonide uuendamine, päevakava tutvustus. Ravijuhendi soovitude koostamise arutelu <ol style="list-style-type: none"> 3. kliiniline küsimus: <i>Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel tuleks esmaseks vedelikraviks kasutada želatiinipreparaate vs kristalloidi?</i> (Liivi Maddison) 8. kliiniline küsimus (eelmisest koosolekust): <i>Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel, kes vajavad vasopressoorset ravi, tuleks keskmise arteriaalse rõhu (MAP) eesmärgiks võtta 65 mmHg vs kõrgem MAP?</i> (Ergo Õkva) 9. kliiniline küsimus: <i>Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel, kes vajavad vasopressoorset ravi, tuleks kasutada noradrenaliini vs dopamiini või mingit muud vasopressorit?</i> (Ergo Õkva) 11. kliiniline küsimus: <i>Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel tuleks kasutada dünaamilisi hemodünaamika parameetreid vs staatilisi parameetreid, et hinnata reageerimist vedelikravile?</i> (Hans-Erik Ehrlich) 20. kliiniline küsimus: <i>Kas sepsise või septilise šoki haigete edasise haiglaravi koha otsustamiseks tuleb kasutada laktaadi väärtust vs mitte?</i> (Triinu Keskaik) 17. kliiniline küsimus: <i>Kas septilise šokiga patsientidel tuleks kasutada intravenoosseid kortikosteroide vs mitte?</i> (Hans-Erik Ehrlich)

	<p>Koosolekul arutatud tõendusmaterjalid ja soovitude kokkuvõtted on leitavad GRADEpro keskkonnast (Sepsise ja septilise šoki ravijuhend 2017).</p> <p>3. Koosoleku lõpetamine. Järgmise koosoleku aeg ja koht.</p>
<p>Arutelu põhipunktid, vastuvõetud otsused</p>	<p>Koosolekul osaleb 6 töörühma liiget, kvoorum otsusteks ei ole koos. Koosatud soovitude kinnitamiseks viiakse läbi e-koosolek.</p> <p>1. Koosoleku avamine, huvide deklaratsioonid, päevakava tutvustus.</p> <p>Töörühma liikmed ei avaldanud soovi deklaratsioonide täiendamiseks. Ühelgi meeskonna liikmel majanduslike huvide konflikte ei leitud.</p> <p>2 Ravijuhendi soovitude koostamise arutelu</p> <p>2.1 3.kliiniline küsimus: <i>Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel tuleks esmaseks vedelikraviks kasutada želatiinipreparaate vs kristalloidi?</i> (Liivi Maddison)</p> <p>Sepsise ja septilise šoki infusioonravis kasutatavad vedeliku hulgad võivad olla märkimisväärsed. Albumiinilahused on kallid ning ei pruugi olla igal pool kättesaadavad. Želatiinipreparaatide kasutamise eesmärk oleks vähendada manustatava kristalloidi kogust ning seeläbi kogu manustatava vedeliku hulka. Ravi käigus kujunev positiivne vedelikubilanss on riskifaktor edasiste tüsistuste tekkimisele. Seetõttu on kristalloidile alternatiiviks või lisaks vajalikud onkootset rõhku omavad vedelikud, sh želatiinipreparaadid. Soovituse sõnastamise aluseks on <i>Surviving Sepsis Campaign</i> sepsise ja NICE vedelikravi juhiste tõendusmaterjal. Lisaks kaasatud analüüsi 2017a avaldatud kohortuuring (Bentzer, 2017; Moeller, 2016). Tõendusmaterjali alusel ei ole vahet, kas kasutada želatiinipreparaate või kristalloidi (tulemusnäitajad: suremus ja neeruasendusravi vajadus). Tõenduspõhisuse tase on madal ning kaasatud uuringud ei käsitle eraldi sepsise/septilise šokiga patsiente. Samuti ei ole selgelt välja toodud želatiinipreparaatide kõrvaltoimete profiil.</p> <p>Töörühm leidis, et lõplikult ei saa välistada želatiinipreparaatide allergiliste reaktsioonide ja neerukahjustuse tekkeriski. Želatiinipreparaatide kasutamist piirab ka nende kõrge hind võrreldes kristalloidilahustega.</p>

OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:

Sepsise ja septilise šokiga patsientide esmaseks vedelikraviks želatiinpreparaate pigem mitte kasutada (nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhisisus).

2.2 8. kliinilise küsimus (eelmisest koosolekust): *Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel, kes vajavad vasopressoorset ravi, tuleks keskmise arteriaalse rõhu (MAP) eesmärgiks võtta 65 mmHg vs kõrgem MAP?* (Ergo Õkva)

Küsimust arutati eelmisel töörühma koosolekul, kus otsustati teostada uus tõendusmaterjali päring, mis tulemusi ei andnud (vt protokoll nr 5). MAP on organite perfusiooni seisukohast kriitilise tähtsusega parameeter, mida vasopressoorset ravi reguleerides arvestatakse. Seniste uuringute kohaselt ei paranda MAP tõstmine üle 65 mmHg süsteemset hapniku metabolismi, naha mikrotsirkulatsiooni, diureesi, splanhnikuse perfusiooni (LeDoux, 2000). Soovituse sõnastamise aluseks on *Surviving Sepsis Campaign* tõendusmaterjal, üks randomiseeritud uuring, tõendus põhisisuse tase on keskmine (Alhazzani, 2015). Esmane eesmärk MAP peaks olema 65mmHg kuna kõrgemate MAP eesmärgväärtuste seadmisel pole näidatud elulemuse paranemist. Samas on kõrgemate vererõhu väärtuste saavutamiseks vajalik suuremas doosis vasopressoorne ravi, mis toob kaasa südame rütmihäirete suurema esinemissageduse. Töörühm otsustas, et oluline on lisada ravijuhendi teksti soovitus, et kõrgemaid MAP väärtusi võiks ravieesmärgiks seada antihüpertensiivset ravi tarvitavatel patsientidel, kuna on näidatud neeruasendusravi vajaduse vähenemist selles alarühmas. Samas toob selline sekkumine kaasa rohkem südame rütmihäireid ning ei vähenda 28-päeva suremust.

OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:

Vasopressoorse ravi rakendamisel septilise šokiga patsientidel võtke esmaseks ravieesmärgiks keskmise arteriaalse vererõhu (MAP) väärtus vähemalt 65 mmHg. (tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendus põhisisus).

2.3 9. kliiniline küsimus: *Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel, kes vajavad vasopressoorset ravi, tuleks kasutada noradrenaliini vs dopamiini või mingit muud vasopressorit?* (Ergo Õkva)

Arvestades septilise šoki ravis vasoaktiivsete ravimite tähtsat rolli ning erinevaid olemasolevaid selle rühma ravimeid, on oluline paika panna eelistused. Soovituse sõnastamise aluseks on *Surviving Sepsis Campaign* ravijuhendisse kaasatud tõendusmaterjali analüüs. Uuringutes on selgelt näidatud südame rütmihäirete madalamat esinemissagedust noradrenaliini kasutamisel võrreldes dopamiiniga, tõendus põhise on kõrge. Teiste tulemusnäitajate osas (suremus, neeruasendusravi vajadus) erinevust noradrenaliin versus dopamiin ei leitud (Avni, 2015; Gordon, 2016). Noradrenaliini eelist teiste vasopressoorsete ravimite (fenüülefriin, adrenaliin, vasopressiin) ees näidatud ei ole. Kas lisada vajadusel ka vasopressiin tuleb arutusele järgmisel töörühma koosolekul.

Arutati vasopressoorsete ravimite kasutamise praktikat haiglaeelselt ja haiglas erinevates osakondades. Töörühm leidis, et ravijuhendisse tuleb lisada, et vajadusel võib noradrenaliini manustamist alustada perifeersesse veeni (nt haiglaeelselt), kuid esimesel võimalusel tuleks vasoaktiivse ravi rakendamiseks kanüleerida tsentraalveen ning monitoorida otsest arteriaalset vererõhku.

OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:

Septilise šokiga patsientidel kasutada vasopressoorseks raviks esimese valikuna noradrenaliini (tugev positiivne soovitus, kõrge tõendus põhise).

2.4 11. kliiniline küsimus: Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel tuleks kasutada dünaamilisi hemodünaamika parameetreid vs staatilisi parameetreid, et hinnata reageerimist vedelikravile? (Hans-Erik Ehrlich)

Vedeliktundlikkuse mõistet kasutatakse iseloomustamiseks seda, kas patsiendi vereringe paraneks vastusena uue vedelikbooluse manustamisele. Ebanormaalse hemodünaamikaga patsientide ravi hulka kuulub ringleva mahu taastamine intravenoossete kristalloidide ja kolloididega, et taastada südame löögimaht ning parandada kudede varustamist hapnikuga. Samas võib ebavajalik või liigne infusioonravi põhjustada tüsistusi, näiteks perifeerseid turseid, kopsuturset ja abdominaalset kompartmentsündroomi. Liberaalse infusioonistrateegia kasutamisel on näidatud septilise šoki haigetel suremuse tõusu (Malbrain 2004; Andrews 2017). Seetõttu on vajalik eristada patsiente, kes vastavad infusioonravile, neist patsientidest, kes ei vasta infusioonravile. Eesmärgiks on vältida ebavajalikku vedelike

manustamist ja vähendada tüsistuste tekkimise riski. Südame löögimaht sõltub kolmest komponendist: eelkoormusest ehk südamelihase pingest kontraktsiooni alguses; südamelihase kontraktilsusest ja järelkoormusest. Vedeliktundlikel patsientidel on võimalik vedelikravi abil eelkoormust tõstes parandada löögimahtu, kuid eelkoormuse tõusu jätkumisel saabub olukord, kus südamelihase on diastoli lõpuks maksimaalselt venitatud, ning edasine infusioonravi ei paranda enam südame löögimahtu. Levinud praktika on rakendada empiirilist infusioonravi ning jälgida selle efekti patsiendi hemodünaamikale, kuid ka efekti puudumise korral on patsient juba vedelikukoormuse kätte saanud. Staatilised ja dünaamilised hemodünaamika parameetrid võimaldavad hinnata infusioonravi vajalikkust juba enne vedeliku manustamist (Bentzer, 2016).

Staatilised parameetrid kujutavad endast üksikuid mõõdetavaid väärtuseid - näiteks tsentraalvenoosne rõhk, kopsuarteri kiilumisrõhk ja vasaku vatsakese lõppdiastoolne maht - mis võiks ennustada tundlikkust lisainfusioonile. Uuemad vahendid vedeliktundlikkuse määramisel on dünaamilised testid, mis hindavad mõne mõõdetava parameetri - näiteks pulsirõhu, löögimahu või alumise õõnesveeni diameetri - muutust vastusena eelkoormuse mõjutamisele hingamistsükli käigus või alakeha passiivsel tõstmisel (Vincent, 2017; Marik, 2011). Ilmneb, et CVP kasutamine on ebatäpne, nagu ka varasemalt kirjeldatud (Eskesen, 2016; Marik, 2013).

Dünaamilised parameetrid on CVP kasutamisest vedeliktundlikkuse hindamiseks täpsemad. Dünaamilistest parameetritest teistest pisut ebatäpsem (laiema usaldusvahemikuga) on alumise õõnesveeni diameetri variatsioon. Jalgade tõstmise järgselt südame löögimahu muutuse mõõtmine on täpsem pulsirõhu või löögimahu variatsiooni hindamisest ning seda saab kasutada ka arütmia korral ja spontaanselt hingavatel haigetel. Tuleb silmas pidada, et test võib olla ebatäpsem, kui jalgade tõstmine ei too piisavalt voluumeni mahtu õõnesveeni, näiteks kompressioonisukkade kasutamisel või intraabdominaalse hüpertensiooni korral (Bentzer, 2016). Töörühm otsustas, et dünaamilised parameetrid on vedelikravi juhtimisel täpsemad kui staatilised parameetrid.

Töörühm arutas dünaamiliste parameetrite hindamise ajalist ja rahalist kulu. Dünaamiliste parameetrite kasutuselevõtmine eeldaks suurt baaskulu monitori ja/või ehhokardiograafia aparatuuri hankimiseks. Ka kulud korduvatele ehhokardiograafiatele või ühekordsetele monitooringuseadmete tarvikutele võivad olla (sõltuvalt monitooringust) kõrged. Arvestades tõenduspõhisuse madalat taset ja seda, et teenus on hetkel Eesti haiglates ebaühtlane (aparatuuri

olemasolu ja oskused erinevates haiglates) ei saa anda tugevat soovitusi dünaamiliste parameetrite rutiinseks jälgimiseks.

OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:

Sepsise ja septilise šokiga patsientidel peaks vedeliktundlikkuse hindamiseks kasutama dünaamilisi eelkoormuse parameetreid (nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendus põhisis).

2.5 20. kliiniline küsimus: *Kas sepsise või septilise šoki haigete edasise haiglaravi koha otsustamiseks tuleb kasutada laktaadi väärtust vs mitte?* (Triinu Keskaik)

Õige ravikoha otsustamine on prioriteetne küsimus primaaravitalisuse saavutamiseks optimaalse ressursikasutusega.

Soovituse sõnastamise aluseks on NICE ravijuhendi sisuliselt ekspertarvamusel põhinev soovitus ning metaanalüüs, kus näidati, et kriitiliselt haigetel on laktaadi dünaamika prognostiline näitaja (tulemusnäitaja suurem, Zhang, 2014). Tõendus põhisisuse tase on väga madal.

Töörühm arutas, et oluline on sepsise/septilise šokiga patsientidel laktaadi taseme määramine ning see praktika on täna Eesti haiglates erinev. Sepsise puhul on oluline varajane maksimaalne ravi, sest septilises šoki kujunemise korral on patsientide prognoos juba tunduvalt halvem. Soovitus intensiivraviarsti konsultatsiooniks kui laktaadi väärtus on >4mmol/L ja/või laktaadi väärtus ei lange 20% võrra tunni jooksul ravi alates algusest, ei too kaasa liigselt konsultatsioone intensiivravi arstile ja aitab leida kõrge riskiga patsiendid, kes vajavad II või III astme intensiivravi. Osakonna valik oleneb kliinilisest kontekstist ning konkreetse raviastutuse võimalustest ja töökorraldusest.

OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:

Sepsise ja septilise šoki haigete edasise haiglaravi koha otsustamisel tuleks lähtuda laktaadi taseme väärtusest. Konsulterige intensiivravi vajaduse suhtes, kui laktaadi absoluutväärtus on üle 4 mmol/l ja/või puudub laktaadi langustrend (20% võrra 1 tunni jooksul pärast ravi alustamist) (nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhisis).

2.6 17. kliiniline küsimus: *Kas septilise šokiga patsientidel tuleks kasutada intravenoosseid kortikosteroide vs mitte?* (Hans-Erik Ehrlich)

Kortikosteroidide kasutamist septilise šoki raviks on intensiivravi ajaloos põhjalikult uuritud. Eksperimentaalsetes uuringutes on näidatud, et kõrges doosis kortikosteroidide kasutamine põletikureaktsiooni allasurumise eesmärgil võiks parandada septilise šoki elulemust, seetõttu keskendusid varased uuringud kõrges doosis kortikosteroidide kasutamisele, kuid kõrvaltoimed kaalusid üles võimaliku kasu (Sprung, 1984; Cronin, 1995). Huvi kortikosteroidide madalas doosis kasutamise vastu tekkis taas seoses hüpotaalamus-hüpofüüs-neerupealise telje düsfunktsiooni avastamisega septilise šoki haigetel; düsfunktsiooni esinemissagedus on 40-60% ja see on seotud vähenenud tundlikkusega vasopressoritele ja suremuse tõusuga (Annane, 2005).

ESICM ja SCCM 2017 aasta konsensusjuhiste põhjal ei ole soovituslik mõõta kortikosteroidide taset veres rutiinselt sepsise haigetel; ei ole soovituslik kasutada kortikosteroidide ilma šokita sepsise raviks; on soovituslik kasutada hüdrokortisooni alla 400mg päevas rohkem kui 3 päeva jooksul patsientidel septilise šokiga, kelle hemodünaamika ei normaliseeru infusioon- ja mõõdukas-kõrges doosis vasopressoorse raviga. Eraldi on toodud soovitus kõrges doosis kortikosteroidide kasutamiseks ägeda respiratoorse distressi sündroomiga haigetel (Annane, 2017).

Metaanalüüsis ei leitud kortikosteroidide kasutamisel olulist efekti suremusele. Esines mõõdukas efekt intensiivravi kestuse lühenemisele. Tõendus põhise on madal.

On kirjeldatud hüpernatreemiat (Briegel, 1999) ja hüperglükeemia esinemissageduse tõusu kõrvaltoimena madalas doosis hüdrokortisooni kasutamisele (Annane, 2002). Kuigi ei ole näidatud sündroomide seost tulemiga, tuleks nende teket siiski võimalusel vältida.

Lisaks on kirjeldatud kataboolset toimet metabolismile, aeglustunud haavade paranemist ja seedetrakti veritsust kortikosteroidide toimel, kuid mitme-keskuselises randomiseeritud kontrolluuringus (Annane, 2002) ei leitud nende sageduse tõusu võrreldes platseebogrupiga.

Töörühm hindas glükokortikosteroidide eeldatav negatiivse mõju väikeseks. Samuti hinnati väikeseks glükokortikosteroidide päeva doosi maksumus. Töörühm otsustas, et septilises šokis haigetel on siiski näidatud mõningane elulemuse paranemine ning oluline on ka šoki aja lühenemine. Otsustati sõnastada soovitus sepsise ja septilises šokis patsientide kohta eraldi.

	OTSUSED ravisoovituse sõnastamise kohta: Septilise šoki ravis peaks kasutama madalas doosis kortikosteroide (nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhisis)
Järgmise koosoleku aeg	Järgmine koosolek toimub Tartus: 19.12 (12.00-16.00). Järgmise aasta koosolekud toimuvad 2.veebbruaril 11.00-15.00, 8.veebbruaril 12.00-16.00 ja 15.märtsil 12.00-16.00. Mare Oder saadab koosolekute kutsed.