



**SEPSISE JA SEPTILISE ŠOKI
RAVIJUHEND – ESMANE
DIAGNOSTIKA JA RAVIVÕTTED**

Eesti ravijuhend

RJ-A/25.1-2018

Ravijuhendi tööühma liikmed

Joel Starkopf (juht)	Kliiniku juhataja, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; anestezioloogia ja intensiivravi professor, Tartu Ülikool
Agnes Aart	Ravijuht, anestezioloog, Lõuna-Eesti Haigla AS
Katri Kalju	Sisearst, AS Ida-Tallinna Keskhaigla
Inga Karu	Anestezioloog-vanemarst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Keili Kõlves	Peaspetsialist, Eesti Haigekassa
Pille Märtin	Infektsioonhaiguste arst, AS Lääne-Tallinna Keskhaigla
Merike Rahkema	Erakorralise meditsiini arst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Eneli Rosin	Intensiivraviõde, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; erakorralise meditsiini õde, SA Tartu Kiirabi
Kadri Tamme	Intensiivravi arst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Triinu Keskpaik (juht)	Erakorralise meditsiini arst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, SA Pärnu Haigla
Hans-Erik Ehrlich	Anestezioloogia ja intensiivravi arst-resident, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Liivi Maddison	Anestezioloog ja intensiivriiarst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Piret Mitt	Infektsioonhaiguste arst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Simo Saarniit	Üldkirurg, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Ergo Õkva	Anestezioloog ja intensiivriiarst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, AS Rakvere Haigla

Ravijuhendi metoodiline tugi

Kaja-Triin Laisaar	MD, MPH (epidemioloogia), PhD (arstiteadus), epidemioloogia teadur, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut
Mare Oder	peaspetsialist, Eesti Haigekassa

Huvide deklaratsioonide kokkuvõtetega, tõendusmaterjalide ja soovitude kokkuvõtetega saab tutvuda veebilehel www.ravijuhend.ee.

Soovituslik viitamine: Sepsise ja septilise šoki ravijuhend – esmane diagnostika ja ravivõtted, RJ-A/25.1-2018, Ravijuhendite nõukoda. 2018.

Otsingusõnad: sepsis, septiline šokk, ravijuhend.

© Eesti Haigekassa 2018

www.ravijuhend.ee

Lastekodu 48, Tallinn 10144

info@haigekassa.ee

ISBN 978-9949-585-57-1 (peidetud spiraalkõide)

ISBN 978-9949-585-58-8 (pdf)

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule (www.ravijuhend.ee).

Sepsise ja septilise šoki ravijuhend – esmane diagnostika ja ravivõtted

Eesti ravijuhend







RJ-A/25.1-2018

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule (www.ravijuhend.ee)


Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balslem 2011)

Tõendus- põhisuse määra	Selgitus tõenduspõhisusele
Kõrge	Võib olla väga kindel, et sekkumise tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et sekkumise tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erinev olla.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)

Tugev soovitus teha 	Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et sekkumisest saadav kasu ületab võimaliku kahju.
Soovitus pigem teha 	Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid: <ul style="list-style-type: none"> - soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus; - teadusliku tõenduse kvaliteet; - patsientide eelistuste varieeruvuse määra; - ressursikulu.
Soovitus pigem mitte teha 	Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamik hästi informeeritud patsiente otsustaksid kõnealuse interventsiooni kasuks. Nõrga soovitusel puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest. Arst peab olema kindel, et neid on arvestatud.
Tugev soovitus mitte teha 	Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke, kasutage“, nõrk soovitus väljenditega „võib teha, kaaluge tegemist“.

Hea tava suunised

	Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi tööühma liikmete kliinilisel kogemusel ja mis võivad olla praktikas abiks parima ravitulemuse saamisel.
---	--

Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	7
Sissejuhatus	9
Ravijuhendi koostamise vajadus	9
Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm	10
Peamised soovitused	11
SEPSISE ÄRATUNDMINE	11
Vedelikravi	11
Antimikroobne ravi	12
Infektsioonikolde kontroll	12
Plasma laktaaditaseme normaliseerumine	13
Vasopressoorne ja inotroopne ravi	13
Kortikosteroidide kasutamine	14
Eelkoormuse parameetrid	14
EDASINE RAVI	14
Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõttega	15
Sepsise äratundmine	15
Esmane diagnostika ja ravi	20
Vedelikravi	20
Antimikroobne ravi	24
Infektsioonikolde kontroll	30
Plasma laktaaditaseme normaliseerumine	32
Vasopressoorne ja inotroopne ravi	35
Kortikosteroidide kasutamine	39
Eelkoormuse parameetrid	41
Edasine ravi	44
Ravijuhendi koostamine	48
Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine	49
Majanduslik hindamine	50
Lisa 1. Sepsise äratundmine	51
Lisa 2. Sepsise esmane diagnostika ja ravi	52
Kasutatud kirjandus	53

Lühendid

AGREE	Ravijuhendite hindamise tööriist (<i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation Instrument</i>)
ACCM	American College of Chest Physicians
ARDS	Äge respiratoorse distressi sündroom (<i>acute respiratory distress syndrome</i>)
CI	Usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>)
CVP	Tsentraalvenoosne rõhk (<i>central venous pressure</i>)
EGDT	Varajane eesmärgistatud ravi (<i>early goal directed therapy</i>)
EM	Erakorraline meditsiin
ERCP	Endoskoopiline retrograadne kolangiopankreatograafia
ESICM	<i>European Society of Intensive Care Medicine</i>
GKS	<i>Glasgow</i> kooma skaala
HCT	Hematokrit
HR	Riskitiheduse suhe (<i>hazard ratio</i>)
KKV	Kopsude kunstlik ventilatsioon
LODS	<i>Logistic Organ Dysfunction Score</i>
MAP	Keskmine arteriaalne vererõhk (<i>mean arterial pressure</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	Šansside suhe (<i>odds ratio</i>)
RETTs	<i>Rapid Emergency Triage and Treatment System</i>
ROC	<i>Receiver operating curve</i>
RR	Suhteline risk (<i>relative risk</i>)
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SIRS	Süsteemne põletikureaktsioon (<i>systemic inflammatory response syndrome</i>)
SOFA skoor	<i>Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score</i>
ScvO ₂	Tsentraalvenoosne saturatsioon
qSOFA	<i>quick SOFA</i>
WBC	Leukotsüüdid

Mõisted

Balansseeritud kristalloidlahus	Füsioloogilise pH ja Na-sisaldusega isotooniline infusioonilahus, mis sisaldab vereseerumile lähedases kontsentratsioonis K, Ca ja teisi katioone ning bikarbonaati või sellele ekvivalentset aniooni (nt laktaati).
Boolus	Infusiooniboolus on kuni 30 minuti jooksul intravenoosselt manustatud vedelik.
Dünaamiline eelkoormuse parameeter	Dünaamilised eelkoormuse parameetrid hindavad mõne hemodünaamika parameetri (nt südame löögimahu või südame minutimahu) muutust lühikese aja jooksul, mis on põhjustatud intratorakaalse rõhu muutustest aparaadihingamisel haigel või venoosse naasu suurenemisest jalgade passiivsel tõstmisel.
Inotroopsed ravimid	Ravimid, mis parandavad südamelihase kontraktiivsust (nt dobutamiin, levosimendaan ja milriinon).
Isotooniline kristalloidlahus	Naatriumit ja teisi mineraalsooli ning vesilahustuvaid molekule sisaldav vereplasma suhtes iso-osmolaarne infusioonravi lahus.
Koehüpoksia	Hapnikuvaegus kudedes, mille tulemusena käivitub anaeroobne metabolism.
Kombineeritud antimikroobne ravi	Erinevatesse antibiootikumirühmadesse kuuluvate ravimite kombineerimine (nt laiatoimeline beetalaktamantibiootikum ja aminoglükosiid või fluorokinoloon), mille eesmärk on ühe patogeeni kiirem elimineerimine.
Laiendatud toimespektriga antimikroobne ravi	Mitme antimikroobse ravimi samaaegne kasutamine, et see toimiks erinevatele mikroorganismidele (nt kopsupõletiku korral beetalaktamantibiootikum ja makroliid ja viirusvastane ravim).
Mittebalansseeritud kristalloidlahus	Füsioloogilise pH ja Na-sisaldusega isotooniline infusioonilahus, mis ei sisalda bikarbonaati või sellele ekvivalentset aniooni (nt laktaati, nt 0,9% NaCl lahus).
Multiresistentsus	Resistentsus vähemalt kolmele antibiootikumirühmale.
Neutropeenia	Neutrofiilide absoluutarv $\leq 0,5 \times 10^9/l$.
Sepsis	Sepsis on eluohtlik elundipuudulikkus, mille põhjuseks on organismi ebaadekvaatne reaktsioon infektsioonile.

Septiline šokk	Septiline šokk on sepsise raskeim vorm. Hoolimata adekvaatselt infusioonravist püsiv arteriaalne hüpotensioon, mille tõttu on vajalik vasopressoorne ravi ning millega kaasneb laktaadi taseme tõus plasmas üle 2 mmol/l.
Staatiline hemodünaamika parameeter	Staatilised eelkoormuse parameetrid on ühes ajahetkes mõõdetavad väärtused: tsentraalvenoosne rõhk (CVP), kopsuarteri kiilumisrõhk ja vasaku vatsakese lõppdiasoolne maht. Praktikas on neid parameetreid kasutatud infusioonravi vajalikkuse üle otsustamisel.
Želatiinipreparaadid	Želatiinide põhjal valmistatud sünteetilised kolloidpreparaadid (nt Gelofusine, Geloplasma).
Vasopressoorsed ravimid	Veresoonkonna perifeerset resistentsust tõstvad ravimid (nt noradrenaliin, fenüülefriin, vasopressiin, terlipressiin).
Vedelikutundlikkus	Olukord, kus patsiendi vereringe paraneb infusioonibooluse manustamisel.
Verekülv	Ühekserekülviks võetakse verd aeroobse ja anaeroobse söötmega pudelisse, invasiivse seeninfektsiooni kahtlusel ka seenesöötmega pudelisse.

Sissejuhatus

Ravijuhendi koostamise vajadus

Infektsioonhaigused kuuluvad maailma kümne peamise surmapõhjuse hulka¹. Sepsis ja septiline šokk on infektsioonhaiguste raskeimaid esinemisvormid, mis vajavad kiiret tegutsemist ning nõuavad tervishoiusüsteemilt märkimisväärselt inim- ja materiaalset ressursi. Sepsise ja septilise šoki suremus ulatub kuni 40%-ni².

2014. viidi Eestis läbi kliiniline audit, milles hinnati sepsisehaigete käsitlust 12 aktiivravihaias. Audit näitas ilmekalt, et sepsis on valdavalt eakatel patsientidel esinev sündroom, millesse suremus on suur. Sepsise sagedasemad põhjused olid hingamisteede, urotrakti ja seedetrakti infektsioonid. 52% haigetest olid vanuses üle 70 aasta. Valimi haiglasuremus oli 42,4% ja kuue kuu suremus 59,2%. Verejõu külvide võtmine oli sageli puudulik ja hilineunud, antibakteriaalset ravi alustati hilinenult ning infusioonravi kogused olid ebapiisavad³.

Sepsis on kompleksne sündroom, mille ravimisel teevad koostööd erinevate erialade spetsialistid ja kasutatakse väga paljusid tervishoiuteenuseid. Seetõttu on sepsise ravikulude andmeid haigekassa raviarvete andmebaasist keeruline leida.

Raske sepsise ja septilise šoki Eesti ravijuhend töötati välja 2010. aastal. Eesti ravijuhendi koostamise aluseks olnud rahvusvahelist juhendit, *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*, on uuendatud 2012. ja 2017. aastal^{4,2}. Samuti on muutunud sepsise ja septilise šoki definitsioonid⁵. Seetõttu on vajalik Eesti ravijuhendi kaasajastamine.

Ravijuhendi eesmärgiks on ravistandardite loomise abil vähendada Eestis sepsise ja septilise šokiga patsientide ravi varieeruvust erinevates haiglates ning parandada sepsise esmast diagnostikat ja ravi. Ravijuhendi kasutamisel väheneb pikemas perspektiivis sepsise ja septilise šokiga patsientide haigla- ja kuue kuu suremus.

Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm

Ravijuhend käsitleb kõiki infektsioonhaigustega täiskasvanuid ja nende ravi esimese 24 tunni jooksul.

Ravijuhend on mõeldud kasutamiseks kõigile tervishoiutöötajatele (sealhulgas kiirabi, erakorralise meditsiini, sisehaiguste ja kirurgia erialad, anesthesioloogia ning intensiivravi), kes tegelevad infektsioonhaigustega patsientidega.

Ravijuhend annab vastused küsimustele, kuidas sepsist ja septilist šokki ära tunda ning millist esmast diagnostikat ja ravi rakendada. Samuti saab ravijuhendist juhiseid edasise ravi kohta.


Olulisemad tulemusnäitajad on suremus, elundipuudulikkuse ja neeruasendusravi vähenemine ning haigla- ja intensiivravi kestuse lühenemine.

Ravijuhendi soovitusel lähtuvad tõendus põhiste uuringute tulemustest ja kliinilisest praktikast. Siiski ei asenda ravijuhend tervishoiutöötaja individuaalset vastutust teha õigeid raviotsuseid lähtuvalt konkreetsest patsiendist.

Ravijuhend ei käsitle laste (< 18 a) sepsise ravi põhimõtteid. Juhend ei keskendu sepsise patogeneesile, konkreetsete infektsioonhaiguste diagnoosimisele või antimikroobse ravi preparaatidele. Antimikroobse ravi valikul tuleb lähtuda kohalikest juhenditest. Samuti ei käsitleta spetsiifilisi küsimusi sepsise ja septilise šoki intensiivravist, nagu näiteks kopsude kunstlik ventilatsioon, kliiniline toitmine, immuun-moduleeriv ravi jmt.






Peamised soovitused

SEPSISE ÄRATUNDMINE






1		Sepsise äratundmiseks kasutage SIRS-i kriteeriume koos elundi-puudulikkuste hindamisega. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendus põhjus.</i>
---	---	--

ESMANE DIAGNOSTIKA JA RAVI


Vedelikravi

2		Kohe pärast sepsise äratundmist soovitame alustada vedelikravi isotoonilise kristalloidlahuse 500 ml boolusega ning jätkata boolustega kuni oodatud kliinilise efekti saavutamiseni. <i>Praktiline soovitus.</i>
3		Sepsise, sh septilise šoki esmaseks vedelikraviks peaks kasutama ainult isotoonilist kristalloidlahust <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhjus.</i>
4		Sepsise, sh septilise šoki vedelikraviks võib kasutada nii balansseeritud kui ka mittebalansseeritud isotoonilisi kristalloidlahuseid. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendus põhjus.</i>
5		Sepsise, sh septilise šoki vedelikraviks soovitame jälgida kloriidi taset seerumis/plasmas, vältida tuleks hüperkloremiat. <i>Praktiline soovitus.</i>
6		Sepsise, sh septilise šoki esmaseks vedelikraviks ei peaks kasutama želatiinipreparaate. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhjus.</i>





Antimikroobne ravi

7		Sepsise, sh septilise šoki äratundmisel alustage empiirilist antimikroobset ravi ühe tunni jooksul <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendus põhisisus.</i>
8		Enne empiirilise antimikroobse ravi alustamist soovitage võtta verekülvid. Teiste asjakohaste mikrobioloogiliste analüüside (uriin, liikvor, mäda, pleuravedelik jm) võtmine on soovitatav vaid juhul, kui ravi algus selle tõttu ei hiline. <i>Praktiline soovitus.</i>
9		Sepsise, sh septilise šokiga neutropeeniliste patsientide empiirilises ravis ei peaks kasutama kahe antibiootikumi kombinatsiooni. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhisisus.</i>
10		Sepsise, sh septilise šokiga neutropeeniliste patsientide empiirilises ravis soovitage kasutada kahe antibiootikumi kombinatsiooni juhul, kui patsiendil on eelnevalt esinenud koloniseeritust/infektsiooni multiresistentsete gram-negatiivsete mikroorganismidega. <i>Praktiline soovitus.</i>
11		Sepsise sh septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel, kelle neutropeenia põhjuseks on pahaloomuline kasvaja, hematoloogiline haigus või nende ravi, peaks koos antibiootikumidega alustama ka empiirilist seenevastast ravi. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhisisus.</i>






Infektsioonikolde kontroll

12		Sepsise, sh septilise šokiga patsientidel tuleb kontroll infektsioonikolde üle saavutada võimalikult kiiresti: kas kirurgilise saneerimise või perkutaanse dreenerimisega. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendus põhisisus.</i>
----	---	--


Plasma laktaaditaseme normaliseerumine

13		Kõigil sepsise kahtlusega haigetel soovitage määrata plasma laktaaditaseme kohe ravi alguses ning võtta vähemalt üks kordusanalüüs esimese kuue tunni jooksul. <i>Praktiline soovitus.</i>
14		Plasma laktaaditaseme tõusu korral peaks ravieesmärgiks võtma laktaaditaseme normaliseerumise. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhisis.</i>
15		Sepsise, sh septilise šoki korral ei peaks hüpoperfusioonist tingitud laktatsidoosi raviks kasutama naatriumbikarbonaadi infusiooni. <i>Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendus põhisis.</i>
16		Naatriumbikarbonaadi kasutamist soovitage kaaluda, kui arteriaalse vere pH on alla 7,15, eriti kui metaboolse atsidoosi põhjustena tulevad arvesse teised seisundid peale hüpoperfusiooni (krooniline neerupuudulikkus, mürgistused jmt). <i>Praktiline soovitus.</i>


Vasopressoorne ja inotroopne ravi

17		Septilise šoki korral seadke vasopressoorse ravi eesmärgiks keskmine arteriaalne vererõhk (MAP) vähemalt 65 mm Hg. <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendus põhisis.</i>
18		Septilise šoki korral kasutage vasopressoorseks raviks esimese valikuna noradrenaliini. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendus põhisis.</i>
19		Septilise šoki korral ei peaks rutiinselt kasutama inotroopset ravi. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhisis.</i>
20		Inotroopset ravi soovitage kasutada olukordades, kus on tekkinud tõsine kahtlus või juba tõestatud, et hüpoperfusiooni põhjus on madal südame minutimaht ja langenud südamelihase kontraktiilsus. <i>Praktiline soovitus.</i>
21		Septilise šoki ravis ei peaks noradrenaliinile lisama vasopressiini. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhisis.</i>




Kortikosteroidide kasutamine

22		Septilise šoki ravis peaks kasutama väikeses doosis kortikosteroide. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhjus.</i>
----	---	--

Eelkoormuse parameetrid


23		Sepsise, sh septilise šoki korral peaks vedelikutundlikkuse hindamiseks kasutama dünaamilisi eelkoormuse parameetreid. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendus põhjus.</i>
----	---	---

EDASINE RAVI

24		Sepsise, sh septilise šoki patsientide haiglaravi koha otsustamisel soovitame lähtuda haige kliinilisest seisundist ning konkreetse haigla ravikorraldusest. Ühtse skooringsüsteemi soovitamiseks ei ole alust. <i>Praktiline soovitus.</i>
25		Sepsise, sh septilise šoki haigete edasise haiglaravi koha otsustamisel tuleks lähtuda plasma laktaaditasemest. Konsulterige intensiivravi vajaduse suhtes, kui plasma laktaaditaseme absoluutväärtus on üle 4 mmol/l või see pole vähenema hakanud (20% võrra ühe tunni jooksul pärast ravi alustamist). <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhjus.</i>
26		Sepsise, sh septilise šokiga patsientidel, kes põevad raskeid kroonilisi haigusi, peaks kaaluma aktiivravi asemel prima toetava ravi või elulõpuravi rakendamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendus põhjus.</i>

Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõttega

Sepsise äratundmine

1		Sepsise äratundmiseks kasutage SIRS-i kriteeriume koos elundi-puudulikkuste hindamisega. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendus põhisis.</i>
---	---	--

Sepsis on eluohtlik elundipuudulikkus, mille põhjuseks on organismi ebaadekvaatne reaktsioon infektsioonile.

Septiline šokk on hoolimata adekvaatsest infusioonravist püsiv arteriaalne hüpotensioon, mis tingib vasopressoorse ravi vajaduse, ning millega kaasneb laktaaditaseme tõus plasmas üle 2 mmol/l⁵.

Sepsis on sündroom, mille diagnoosimiseks puudub standard. Sarnaselt insuldile, müokardiinfarktile ning liittraumale on tegu ajakriitilise seisundiga. Seega on sündroomi kiire äratundmine ja esimeste tundide ravivõtete adekvaatsus haigete tervenemise jaoks määrava tähtsusega.

Peamised sepsist põhjustavad infektsioonhaigused on hingamisteede, kõhukoopa, urotakti ning naha ja pehmete kudede infektsioonid.

Sepsise, sh septilise šoki kujunemise riskifaktorid on järgmised:

- kõrge vanus (> 75 a)
- immuunosupressioon (sh diabeet, kemoterapia, pikaajaline süsteemne kortikosteroidravi)
- hiljutine, kuue nädala jooksul tehtud operatsioon või invasiivne protseduur
- süstitavate narkootikumide tarvitamine
- naha kaitsebarjääri kahjustumine (nt põletus, haav)
- püsikateetrid või -liinid (nt kusepõie kateeter, tsentraalveeni kateeter, dialüüsi sond)⁶

Sepsise ja sellega seotud mõistete rahvusvahelised definitsioonid määratleti esmakordselt ACCM/SCCM (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine) konsensuskonverentsil 1991. aastal (Sepsis-1)⁷. Teadmiste arenedes tingisid uued arusaamad sepsise patobioloogiast definitsioonide muutmise 2001. (Sepsis-2)⁸ ja 2016. aastal (Sepsis-3)⁵.

Vastavalt sepsise definitsioonidele on sündroomi äratundmiseks soovitatud kasutada SIRS-i kriteeriume koos elundipuudulikkuste hindamisega^{7,8}. Nende definitsioonide probleemiks peeti aga liigset keskendumist süsteemsele põletikureaktsioonile. Leiti, et SIRS-i esinemine ei tähenda ilmtingimata organismi ülemäärast vastust infektsioonile. Sellest johtuvalt on viimaste definitsioonide raames soovitatud haiglaeelselt, EM- ja tavaosakondades halva prognoosiga patsientide identifitseerimiseks kasutada qSOFA skoori (qSOFA ≥ 2) ja elundipuudulikkuse hindamiseks kasutada SOFA skoori dünaamikat (≥ 2 punkti)⁵.

SIRS-i kriteeriumid:

- palavik või hüpotermia ($t^{\circ} > 38,3^{\circ}\text{C}$ või $< 36^{\circ}\text{C}$)
- tahhükardia (> 90 löögi minutis)
- tahhüpnos (> 20 korra minutis või $p\text{CO}_2 < 32$ mm Hg)
- leukotsütoos, leukopeenia ($\text{WBC} > 12 \times 10^9/\text{l}$ või $< 4 \times 10^9/\text{l}$) või üle 10% leukotsüütide noori vorme (keptuumseid neutrofiile)

qSOFA skoor:

- hüpotensioon (süstoolne vererõhk ≤ 100 mm Hg)
- tahhüpnos (hingamissagedus ≥ 22 korda minutis)
- teadvushäire (GKS < 15)

SOFA skoor

HINGAMISSÜSTEEM	
PaO ₂ /FiO ₂ % (mm Hg/%)	
> 400	0
< 400	1
< 300	2
< 200 ja KKV	3
< 100 ja KKV	4
HÜÜBIMISSÜSTEEM	
Trombotsüüdid ($\times 10^9/\text{l}$)	
> 150	0
< 150	1
< 100	2
< 50	3
< 20	4

MAKS	
Bilirubiin ($\mu\text{mol/l}$)	
< 20	0
20–32	1
33–101	2
102–204	3
> 204	4
SÜDAME-VERESOOKOND	
Hüpotensioon / MAP	
Pole hüpotensiooni	0
MAP < 70 mm Hg	1
Dopamiin $\leq 5^*$ või Dobutamiin (iga doos)	2
Dopamiin > 5* või Adrenaliin $\leq 0,1$ või Noradrenaliin $\leq 0,1$	3
Dopamiin > 15 või Adrenaliin > 0,1 või Noradrenaliin > 0,1	4
KESKNÄRVISÜSTEEM	
GKS	
15	0
13–14	1
10–12	2
6–9	3
< 6	4
NEERUD	
Kreatiniin ($\mu\text{mol/l}$) või 24h uriini hulk (ml)	
< 110	0
110–170	1
171–299	2
300–440 või < 500 ml/24h	3
> 440 või < 200 ml/24h	4
* Kui adrenergilisi aineid manustatakse vähemalt ühe tunni vältel (doosid: $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	

Soovitus SOFA ja qSOFA skooride kasutamiseks põhineb retrospektiivsel tervise andmebaaside põhjal tehtud kohortuuringul, mille eesmärk oli hinnata kliinilisi kriteeriume, mis aitaksid infektsioonhaiguse kahtlusega patsientidel määrata sepsise riski. Lisaks SIRS-i kriteeriumitele ning SOFA ja LODS-i skoorile tuletati ja valideeriti uus mõõdiküsteem – qSOFA skoor. Tulemusnäitajad olid haiglasuremus ning viibimine intensiivraviosakonnas ≥ 3 päeva. Autorite hinnangul oli väljaspool intensiivraviosakonda ravitud haigete jaoks qSOFA skoor suremuse ennustamisel tugevama väärtusega kui SIRS-i kriteeriumid [ROC-kõvera alune pindala qSOFA 0,81 (95% CI 0,80–0,82) versus SIRS 0,76 (95% CI 0,75–0,77)]⁹.

Eelnimetatud uuring ja qSOFA skoor on tekitanud rahvusvaheliselt palju diskussiooni. Probleemiks peetakse seda, et tegu on retrospektiivse analüüsiga. Uurijad ei tõestanud, et qSOFA on parim olemasolev skoor; ROC-kõvera aluse pindala erinevus ei pruugi olla kliiniliselt oluline. Lisaks on uuring tehtud peamiselt Ameerika Ühendriikides ning puuduvad prospektiivsed uuringud, mis tõestaksid qSOFA kliinilist kasu^{10, 11}. Samuti tuuakse välja, et hoolimata SIRS-i kriteeriumite madalast spetsiifilisusest, on need ülemaailmselt kliinilises praktikas juurdunud ning sepsise äratundmiseks soovitatakse kombineerida SIRS-i kriteeriume qSOFA skooriga¹².

Surviving Sepsis Campaign 2016 ravijuhend ei käsitle sepsise diagnoosimist, küll aga viidatakse Sepsis-3 kriteeriumitele. Rõhutatakse, et qSOFA ei diagnoosi sepsist. Kuid patsientidel, kelle qSOFA on kaks või enam, on pikem intensiivravi vajadus ning suurem risk surra¹³.

NICE sepsise ravijuhendis on välja toodud ning hinnatud mitmeid erinevad skooringsüsteeme. Autorite arvates võib skooringsüsteemidest olla kasu suure riskiga patsientide äratundmiseks, kuid puudub piisav tõendusmaterjal eelistamiseks ühte või teist konkreetset skoori (uuringute tõenduse kvaliteet on enamasti väga madal). Ekspertiarvamusena soovitatakse otsida kõikidel infektsioonhaiguse kahtlusega patsientidel infektsioonikollet ja hinnata sepsise riskifaktoreid ning kõrvalekaldeid käitumises, vereringes ja hingamises⁶.

Ravijuhendi koostamise ajal avaldati väga madala kvaliteediga süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs. Selles võrreldi qSOFA skoori ja SIRS-i kriteeriumite võimekust ennustada väljaspool intensiivravi osakonda ravil olevate infektsioonhaiguse kahtlusega patsientide haiglasuremust, elundipuudulikkuse teket (SOFA skoori suurenemine > 2 punkti või SIRS ≥ 2 koos vähemalt ühe elundipuudulikkusega) ning intensiivravi osakonda hospitaliseerimist. Analüüsi kaasati 23 kohortuuringut kokku 146 551 patsiendiga. Uuringute tulemused olid väga heterogeensed. Leiti, et qSOFA ≥ 2 patsientidel oli haiglasuremus 12,9% (3847/29 709-st),

äge elundipuudulikkus tekkis 82,8%-l (2433/2936-st) ning intensiivraviosakonda hospitaliseeriti 37% (5323/14 384-st) patsientidest. SIRS-i kriteeriumite korral olid vastavad näitajad 5,8% (3906/67 225-st), 36,2% (1830/5047-st) ning 24,3% (6741/27 759-st). Haiglasuremuse ennustamisel oli qSOFA tundlikkus 0,51 (95% CI 0,39–0,62), spetsiifilisus 0,83 (95% CI 0,74–0,89); SIRS-i kriteeriumite tundlikkus 0,86 (95% CI 0,79–0,92), spetsiifilisus 0,29 (95% CI 0,17–0,45). Elundipuudulikkuse korral oli qSOFA tundlikkus 0,47 (95% CI 0,28–0,66), spetsiifilisus 0,93 (95% CI 0,88–0,97); SIRS-i kriteeriumite tundlikkus 0,83 (95% CI 0,71–0,91), spetsiifilisus 0,49 (95% CI 0,29–0,69). Intensiivraviosakonda hospitaliseerimise korral oli qSOFA tundlikkus 0,53 (95% CI 0,52–0,54), spetsiifilisus 0,75 (95% CI 0,75–0,76); SIRS-i kriteeriumite tundlikkus 0,91 (95% CI 0,90–0,92), spetsiifilisus 0,14 (95% CI 0,13–0,14). Autorid järeldasid, et qSOFA on küll halva prognoosi ennustamisel spetsiifiline skoor, kuid selle kasutamist piirab madal tundlikkus¹⁴.


qSOFA skoori haiglaeelset kasutatavust on uuritud ühes väga madala kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus, kus vaadeldi 152 sepsise ja septilise šoki patsienti. Näidati, et haiglaeelset on qSOFA tundlikkus sepsise ja septilise šoki äratundmiseks väga madal. Tundlikkus 16,3% (95% CI 6,8–30,7%), spetsiifilisus 97,3% (95% CI 92,1–99,4%)¹⁵.

Ravijuhendi töörühm arutas, et sepsise äratundmiseks on kriteeriumi/skoori tundlikkus olulisem kui spetsiifilisus. Olemasoleva tõendusmaterjali alusel on SIRS-i kriteeriumid tundlikumad kui qSOFA skoor. qSOFA ≥ 2 identifitseerib mistahes haiguse tõttu raskest üldseisundis olevad patsiendid, kellel on suure tõenäosusega halvem prognoos. qSOFA hõlmab ainult kolme elundisüsteemi ning see ei ole kasutatav kõikidel patsientidel (nt teadvushäire hindamine kognitiivse funktsiooni häirega patsientidel või süstoolse arteriaalse vererõhu piir 100 mm Hg kõrgvererõhktõvega patsientidel). SIRS sisaldab rohkem viiteid infektsioonile.

Otsustati, et sepsise definitsioonis tuleb jääda Sepsis-3 sõnastuse juurde ning sepsise äratundmiseks tuleb kasutada SIRS-i kriteeriume koos elundipuudulikkuste kliinilise hindamisega. Olulisimad ja kiiremini hinnatavad elundipuudulikkusele vihjavad sümptomid on teadvushäire, hingamissagedus üle 22 korra minutis ja arteriaalne hüpotensioon. Tähelepanu tuleb pöörata neeru- ja maksapuudulikkuse sümptomitele (oliguuria, laktaadi, kreatiniini ning bilirubiini taseme tõus). Samad sepsise kriteeriumid on mõningate piirangutega (laboratoorsete analüüside puudumine) kasutatavad ka haiglaeelset.

Esmane diagnostika ja ravi

Vedelikravi

2		Kohe pärast sepsise äratundmist soovitame alustada vedelikravi isotoonilise kristalloidlahuse 500 ml boolusega ning jätkata boolustega kuni oodatud kliinilise efekti saavutamiseni. <i>Praktiline soovitus.</i>
---	---	---

Vedelikravi on sepsise ja septilise šoki ravi üks nurgakividest. Praktilisest aspektist on oluline, kas soovitada infusiooni booluseid või kehakaalule kohandatud infusiooni, seda eriti haiglaeelsel etapil ja erakorralise meditsiini osakondades.

Rahvusvaheliste juhendite soovitusel on erinevad. Surviving Sepsis Campaign 2016 ravijuhend soovib esmase vedelikravina kasutada kristalloidlahust 30 ml/kg kolme tunni jooksul, kuid jääb ebaselgeks, millel see soovitus põhineb².

Üheks võimalikuks soovituse põhjuseks võivad olla aastatel 2014–2015 publitseeritud randomiseeritud kontrollitud uuringud, kus võrreldi sepsise ja septilise šoki varajast eesmärgistatud ravi (early goal directed therapy – EGDT¹⁶) standardraviga (ProCESS 2014¹⁷, ARISE 2014¹⁸, ProMISE 2015¹⁹), samuti 2017. aastal avaldatud meta-analüüs (PRISM 2017²⁰). Meta-analüüs hõlmas 3723 patsienti. Patsiendid viibisid EM osakonnas (enne uuringurühmadesse randomiseerimist) 147 kuni 170 minutit ning said selle aja jooksul 1912 kuni 2500 ml infusiooni. Kehakaalule kohandatult oli see 22,7 kuni 33,0 ml/kg. 90 päeva suremuse, neeru-asendusravi vajaduse ega vasopressorite kasutuses gruppide vahel statistiliselt olulist erinevust ei esinenud²⁰.

Surviving Sepsis Campaign 2016 ravijuhendi autorite põhjendus oli ka see, et 30 ml/kg kolme esimese tunni jooksul annab raviarstile väärtuslikku lisaega, et tegeleda sepsise või septilise šoki täpsema diagnostika ning muude probleemide lahendamisega².

NICE vedelikravi ravijuhend 2013/2017 annab soovituse manustada kristalloidlahust 500 ml maksimaalselt 15 minuti jooksul ning edasi jätkata 500 ml boolustena vastavalt vajadusele^{21, 22}.


Lisatõendusmaterjali päringuga leiti viis madala tõenduspõhisusega jälgimisuuringut. Neis uuringutes näidati, et vedelikravi protokollipõhine kasutamine vähendab intensiivravi haigetel suremust²³, suuremas koguses infusiooni tegemine sepsisehaigetele esimese kolme tunni jooksul suurendab ellujäämise võimalust²⁴

ning infusioonraviga alustamine esimese 30 minuti jooksul võib suurendada ellujäämise võimalust²⁵. Neerukahjustust esines vähem, kui patsiendid said rohkem infusiooni, samal ajal aga suurenes kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete risk²⁶. Standardravi ega protokollipõhine ravi ei vähendanud vasopressorite kasutamise kestust²⁷.

Ravijuhendi tööühma arvates jääb Surviving Sepsis Campaign 2016 soovitus 30 ml/kg esimese kolme tunni jooksul ebaselgeks, juhendis toodud tõendusmaterjal on vastuoluline. Selle soovitusel rakendamine võib teatud haigetele tähendada liigset vedelikukoormust ning soovimatut efekti (nt kopsuturse teke kaasuva kroonilise südamepuudlikkuse või kopsupõletiku korral). Kõhukoopa infektsioonist tingitud sepsisega haiged on aga reeglina rohkem dehüdreerunud ning vajavad tavaliselt infusiooni suures koguses.

Kiirabis ja erakorralise meditsiini osakondades ei ole üldjuhul infusioonipumpasid. Seetõttu ei ole ka kehakaalule kohandatud infusioonravi adekvaatselt teostatav.

Arvestades eelnevat ning seda, et booluste manustamine on kliinilises praktikas juurdunud, otsustas tööühm soovitada 500 ml infusioonibooluste manustamist. Boolusena manustamine tähendab seda, et vedelik tuleb patsiendile üle kanda kuni 30 minuti jooksul. Oluline on silmas pidada, et ka liigsel infusioonil on negatiivsed tagajärjed: kopsupais ja -turse, neerupuudulikkuse süvenemine, jm. Seetõttu on tähtis ära tunda kopsupaisule vihjavaid kliinilisi sümptomeid. Nende tekkel tuleb infusioonravi piirata.



3		Sepsise, sh septilise šoki esmaseks vedelikraviks peaks kasutama ainult isotoonilist kristalloidlahust. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõenduspõhisus.</i>
---	--	---

Albumiini ja sünteetiliste kolloidlahuste eesmärk infusioonravi osana on adekvaatse onkootse rõhu ja intravaskulaarse mahu tagamine ning manustatava vedeliku interstitsiaalsele lekkimise vähendamine. Samas on viimaste aastatega selgunud tõsiasi, et albumiin ning kolloidlahused ei ole ringleva veremahu taastamiseks patoloogilistes tingimustes nii efektiivsed kui varem eeldati. Hüpovolemia ning sepsise tõttu kahjustunud kapillaarmembraani korral on kõigi intravenoosselt manustatud vedelike jaotumine organismis suuresti ennustamatu²¹.

Albumiini infusiooni kasutamise võimalike eeliste kohta sepsise ja septilise šoki korral on avaldatud mõõduka kvaliteediga randomiseeritud kontrollitud uuring, mille valimisse kuulusid intensiivravi haiged²⁸. Uuringusse kaasati 1818 patsienti: albumiini ja kristalloidlahuse grupp 910 ning ainult kristalloidlahust saavasse

gruppi 908 patsienti. Tulemustes ei ilmnenud olulist erinevust 28 päeva suremuses [kristalloid koos albumiiniga 285/895 (31,8%) versus kristalloid üksinda 288/900 (32%)] ega ka 90 päeva suremuses [kristalloid koos albumiiniga 365/888 (41,1%) versus kristalloid üksinda 389/893 (43,6%)]. Samuti puudus oluline erinevus ägeda neerupuudulikkuse tekkes ning neeruasendusravi vajaduses [kristalloid koos albumiiniga 222/903 (24,6 %) versus kristalloid üksinda 194/907 (21,4%)]. Albumiini kasutamise ainus eelis oli mõnevõrra varasem vasopressorite vajaduse lõppemine ning väiksem vedeliku retentsioon. Uuringu oluline puudus on asjaolu, et see on tehtud intensiivraviosakonda hospitaliseeritud patsientidel ning seega ei hõlma sepsise ja septilise šoki käsitlemise esimesi tunde. Uuringu tulemuste põhjal võib aga järeldada, et albumiini kasutamine on sepsise ja septilises šokis haigete puhul ohutu²⁸.

Arvestades albumiini kõrget hinda ja seda, et praeguse teaduskirjanduse analüüsi alusel ei ole näidatud albumiini selget eelist kristalloidlahuste ees, otsustas ravijuhendi töörühm soovitada sepsise ja septilise šoki esmases vedelikravis kasutada kristalloidlahust.

4		Sepsise, sh septilise šoki vedelikravis võib kasutada nii balansseeritud kui ka mittebalansseeritud isotoonilisi kristalloidlahuseid. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendus põhisis.</i>
5		Sepsise, sh septilise šoki vedelikravis soovitame jälgida kloriidi taset seerumis/plasmas, vältida tuleks hüperkloremiat. <i>Praktiline soovitus.</i>

Infusioonravi peab sepsise ja septilise šokiga patsientidel algama kohe. Esmane manustatav vedelik peaks olema kristalloidlahus. Samas ei ole siiani avaldatud kõrge kvaliteediga randomiseeritud uuringut sepsisega patsientide kohta, mis aitaks lihtsustada valiku tegemist balansseeritud või mittebalansseeritud kristalloidlahuse vahel.

Kaudselt on seda võrdlust üritatud käsitleda väga madala kvaliteediga süstemaatilises ülevaates ja kaudses (network) meta-analüüsis. Suremuse vähenemises²⁹ ega neeruasendusravi vajaduse vähenemises³⁰ ei leitud balansseeritud lahusel mingit eelist mittebalansseeritud lahuse ees. Balanseeritud kristalloidlahuste kasutamisel esines metaboolse atsidoosi süvenemist oluliselt harvem: RR 1,23 (95% CI 1,13–1,33) võrreldes mittebalanseeritud lahustega. Samas on balansseeritud lahuste kasutamisel kirjeldatud metaboolset alkaloosi sagedamat esinemist³¹.

Ravijuhendi tööühm otsustas, et infusioonravi tuleks alustada kohe peale sepsise või septilise šoki sümptomite tuvastamist. Esmase lahuseks võib kasutada nii balanseeritud kui ka mittebalanseeritud kristalloidlahuseid. Tuleks siiski silmas pidada hüperkloremilise atsidoosi tekke riski, mistõttu soovitab tööühm jälgida kloriidi taset seerumis/plasmas.

6	✗	Sepsise, sh septilise šoki esmaseks vedelikraviks ei peaks kasutama želatiinipreparaate. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhjus.</i>
---	---	--

Želatiinipreparaatide kasutamise eesmärk oleks vähendada infusioonraviks manustatava kristalloidlahuse kogust ning seeläbi kogu manustatava vedeliku hulka^{32, 33}. Ravi käigus kujunev positiivne vedelikubilanss on riskifaktor edasiste tüsistuste tekkimisele: neerukahjustuse süvenemine, kopsude kunstliku ventilatsiooni vajadus ja intensiivraviosakonnas viibimise pikenemine^{34–36}. Suurema kumulatiivse positiivse vedelikubilansiga patsientidel on oluliselt suurem suremus^{2, 37}. Seetõttu võiksid infusioonravis vajalikud olla onkootset rõhku omavad lahused, sh želatiinipreparaadid.



Želatiinipreparaatide kasutamise kohta sepsise ja septilise šoki ravis puuduvad selgelt positiivse tulemusega randomiseeritud kontrollitud uuringud.

Väga madala kvaliteediga süstemaatilises ülevaates ja meta-analüüsis, kuhu kaasati 60 artiklit, millest 30 olid randomiseeritud kontrollitud uuringud, 8 mitte randomiseeritud uuringud ning 22 loomuingud, võrreldi želatiinipreparaate ja isotoonilist kristalloidlahust. Ei leitud olulist vahet suremuse ega neerukahjustuse esinemisel. Ükski analüüsi kaasatud randomiseeritud uuringutest ei olnud tehtud sepsise ja septilise šokiga patsientide³³.

Želatiinipreparaatide kasutamise üks tõsisem potentsiaalne kõrvaltoime on allergilised reaktsioonid. Eespool nimetatud meta-analüüsi tulemusel oli risk anafülaksiaks želatiinipreparaatide grupis oluliselt suurem võrreldes kristalloidlahuse või albumiiniga: RR 3,01 (95% CI 1,27–7,14)³³. Kristalloidlahustel allergiliste reaktsioonide oht sisuliselt puudub. Na ja Cl ionide sisalduselt on võrreldavad lahused väga sarnased.

Ravijuhendi tööühm leidis, et želatiinipreparaatidest põhjustatud allergiliste reaktsioonide ja neerukahjustuse tekkeriski ei saa lõplikult välistada. Kasutamist piirab ka lahuste kõrgem hind võrreldes kristalloidlahustega. Seetõttu ei peaks sepsise ja septilise šoki vedelikravis esmase infusioonlahusena kasutama želatiinipreparaate.

Antimikroobne ravi

7		Sepsise, sh septilise šoki äratundmisel alustage empiirilist antimikroobset ravi ühe tunni jooksul. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendus põhisis.</i>
8		Enne empiirilise antimikroobse ravi alustamist soovitame võtta verekülvid. Teiste asjakohaste mikrobioloogiliste analüüside (uriin, liikvor, mäda, pleuravedelik jm) võtmine on soovitatav vaid juhul, kui ravi algus selle tõttu ei hiline. <i>Praktiline soovitus.</i>

Antimikroobne ravi on sepsise ja septilise šoki käsitluses tähtis.

Teaduskirjanduses puuduvad randomiseeritud uuringud, mis võrdleks antimikroobse ravi alustamist ühe tunni jooksul või hiljem. Enamik uuringuid analüüsivad aega esimese antimikroobse ravimi doosini, mitte esimese adekvaatse ravimi doosini.

Väga madala kvaliteediga meta-analüüsis, kuhu kaasati kaheksa vaatluuringut (viis uuringut oli tehtud intensiivraviosakonnas ning kolm erakorralise meditsiini osakonnas), leiti suremuse vähenemine, kui antimikroobset ravi alustati ühe tunni jooksul: OR 0,88 (95% CI 0,81–0,95). Enamikus uuringutes analüüsiti haiglasuremust⁶.

Mõõduka kvaliteediga retrospektiivses mitmekesuselises kohortuuringus, kuhu oli kaasatud 2731 intensiivraviosakonna patsienti, näidati, et iga tund hilinemist adekvaatse antimikroobse ravi alustamisega suurendab šanssi haiglasurra 1,119 korda (95% CI 1,103–1,136)³⁸.

Mõõduka kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus Surviving Sepsis Campaign andmebaasi 17 990 intensiivravi patsiendi puhul leiti, et iga lisanduv tund hilinemist antibiootikumi manustamisega suurendab šanssi haiglasurra, vastavalt OR 0–1 h: 1,00; 1–2 h: 1,07 (95% CI 0,97–1,18); 2–3 h: 1,14 (95% CI 1,02–1,26); 3–4 h: 1,19 (95% CI 1,04–1,35); 4–5 h: 1,24 (95% CI 1,06–1,45); 5–6 h: 1,47 (95% CI 1,22–1,76); > 6 h: 1,52 (95% CI 1,36–1,70)³⁹.

Madala kvaliteediga prospektiivses kohortuuringus, kuhu oli kaasatud 4138 patsienti Saksamaa 40 intensiivraviosakonnast, leiti, et iga hilinenud tund antimikroobse ravi alustamisel suurendab 28 päeva suremuse riski 2%, OR 1,02 (95% CI 1,01–1,03)⁴⁰.


Madala kvaliteediga prospektiivses kohortuuringus, kuhu kaasati 1373 patsienti ühest Saksamaa intensiivraviosakonnast, ei leitud statistiliselt olulist seost anti-biootikumravi hilinemise ja 90 päeva suremuse vahel, kuid adekvaatne anti-mikroobne ravi vähendas suremust: HR 0,631 (95% CI 0,53–0,75)⁴¹.

Ravijuhendi töörihm leidis, et laiatoimeliste antimikroobsete ravimite kerge-käeline kasutamine EM osakonnas võib soodustada antibiootikumiresistentsuse kujunemist. Soovimatute kõrvaltoimete kohta ei ole tehtud eraldi analüüsi. Varase antimikroobse ravi kahju jääb siiski võimalikule kasule alla, sest ravi hilinemine võib halvendada patsiendi ravitulemust. Kuna olemasolevad andmed pigem näitavad, et adekvaatse antimikroobse ravimi võimalikult varane manustamine vähendab suremust, on mõistlik seda teha esimese tunni jooksul.

Enne antimikroobse ravi alustamist on vaja kindlasti võtta verekülvid. Võimalusel tuleb teha muud mikrobioloogilised analüüsid (nt uriin, liikvor, mäda, pleuravedelik), kuid seda vaid eeldusel, et külvide võtmine ei põhjusta antimikroobse ravi hilinemist. Täiskasvanud patsiendil tuleb võtta kaks-kolm verekülvi. Üheks verekülviks loetakse ühel punktsioonil võetud verekogust, mis täiskasvanutel on 20–30 ml. Üks verekülv koosneb aeroobse ja anaeroobse söötmega pudelist, invasiivse seeninfektsiooni kahtlusele lisatakse seenesöötmega pudel. Verekülvid võetakse eelistatult perifeersetes veenides punktsioonil, ajaline intervall ei ole vajalik. Veresoonekateetrist on lubatud võtta verekülvid vahetult pärast uue kateetri sisestamist, kuid peab arvestama suurema kontaminatsiooniriskiga. Patsientidel, kellele kahtlustatakse veresoonekateetriga seotud vereringe-infektsiooni, tuleb saata külviks laborisse veresoonekateetri ots ja lisaks võtta eraldi punktsiooni teel verekülvid⁴².

Empiirilist antimikroobset ravi tuleks alustada preparaadi või preparaatide kombinatsiooniga, mis toimivad kõigisse tõenäolistesse patogeenidesse ja mis adekvaatses kontsentratsioonis penetreeruvad arvatavasse infektsioonikoldesse. **Konkreetses ravimi valikul tuleb juhinduda iga haigla empiirilise antimikroobse ravi juhendist vastavalt infektsiooni lokaliseerimisele.**

9	✘	Sepsise, sh septilise šokiga neutropeeniliste patsientide empiirilises ravis ei peaks kasutama kahe antibiootikumi kombinatsiooni. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhjus.</i>
---	---	--

10		<p>Sepsise, sh septilise šokiga neutropeeniliste patsientide empiirilises ravis soovitame kasutada kahe antibiootikumi kombinatsiooni juhul, kui patsiendil on eelnevalt esinenud koloniseeritust/infektsioone multiresistentsete gram-negatiivsete mikroorganismidega.</p> <p><i>Praktiline soovitus.</i></p>
----	---	--

Selles ravijuhendis eristatakse kahte mõistet:

- kombineeritud antimikroobne ravi, mis toimib ühele mikroobile
- laiendatud toimespektriga antimikroobne ravi, mis toimib erinevatele mikroobidele (vt mõisted)

Sepsise või septilise šokiga neutropeeniliste patsientide suuremus võib sõltuvalt seisundi raskusastmest ulatuda 35–85%-ni⁴³. Neutropeenilistel patsientidel domineerivad vereringeinfektsioonide tekitajatena gram-negatiivsed bakterid. Viimase kümnendi jooksul on saagenud infektsioonid, mille on põhjustanud multiresistentsed tekitajad^{44, 45}.

Beetalaktaamantibiootikumi kombineerimine aminoglükosiidi, fluorokinolooni või kolistiiniga on aktuaalne, kui probleemiks on multiresistentsed gram-negatiivsed tekitajad (nt *Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp* või karbapeneemresistentne enterobakter). Eestis ei ole isoleeritud verekülvidest multiresistentseid *Acinetobacter sp* ega karbapeneemresistentseid enterobaktereid. 2016. aastal võetud verekülvidest isoleeritud *Pseudomonas aeruginosa* 56 tüvel esines multiresistentsust kahel tüvel (3,6%)⁴⁶.

Sepsise ja septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel ei ole tehtud randomiseeritud kliinilisi uuringuid, et võrrelda kombinatsioonravi monoterapiaga. Seetõttu on käesoleva ravijuhendi tõendusmaterjali kaasatud eraldi uuringuid nii neutropeeniliste kui ka sepsise ja septilise šokiga patsientide kohta.

Mõõduka kvaliteediga süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi alagrupi uuring võrdles sama beetalaktaamantibiootikumi monoterapiat ja kombinatsioonravi aminoglükosiidiga. Analüüsi oli kaasatud 11 randomiseeritud uuringut, kokku 1718 neutropeenilist pahaloomulise kasvajaga patsienti. Gruppide vahel ei ilmenud olulist vahet suremuses⁴⁷.

Väga madala kvaliteediga süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi alagrupi uuringus, kus võrreldi sama beetalaktaamantibiootikumi monoterapiat ja aminoglükosiidiga kombinatsioonravi ning kuhu oli kaasatud 13 randomiseeritud uuringut ja 1431 sepsisega patsienti, ei leitud suremuses statistiliselt olulist erinevust⁴⁸.

Mõõduka kvaliteediga süstemaatilises ülevaates ja meta-analüüsis, kuhu oli kaasatud 13 randomiseeritud uuringut ning 2633 **raske sepsisega** patsienti, ei leitud erinevust suremuses. Osades analüüsi kaasatud uuringutes võrreldi erinevaid beetalaktaamantibiootikume⁴⁹.

Madala kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus ühes Hispaania intensiivraviosakonnas ei leitud vahet 7, 15 ja 30 päeva suremuses 576 **septilise šokiga** patsientidel kogu grupi tulemusi analüüsid, küll aga oli 69 neutropeenilisel patsiendil statistiliselt oluliselt väiksem šans surra kombinatsioongrupis 15. päeval; OR 0,29 (95% CI 0,09–0,92) ja 30. päeval; OR 0,25 (95% CI 0,08–0,79)⁵⁰.

Väga madala kvaliteediga prospektiivses kohortuuringus kahes Hollandi intensiivraviosakonnas, kus kombineeriti III põlvkonna tsefalosporiini gentamütsiiniga, ei esinenud erinevust 14 päeva suremuses 648 **raske sepsise ja septilise šokiga** patsientidel⁵¹.


Väga madala kvaliteediga retrospektiivses mitmekeskses kohortuuringus erinevate kombinatsioonravi variantidega (beetalaktaamantibiootikum või vankomütsiin pluss aminoglükosiid või fluorokinoloon või klindamütsiin) näidati kombinatsioonravi korral bakteriaalse **septilise šokiga** patsientidel statistiliselt olulist 28 päeva suremuse vähenemist: HR 0,77 (95% CI 0,67–0,88)⁵².

Madala kvaliteediga süstemaatilisse ülevaatesse ja meta-analüüsi olid kaasatud nii retrospektiivsed ja prospektiivsed kohortuuringud kui ka randomiseeritud uuringud (kokku 50). Koguvahet analüüsis ei esinenud erinevust suremuses kombinatsioonravi ja monoteraapia puhul. Analüüsid eraldi monoteraapia grupi patsiente, kelle suremuse risk oli < 15% , leiti, et sellel grupil oli statistiliselt oluliselt suurem šans surra kombinatsioonravi korral: OR 1,53, 95% CI 1,16–2,03. **Septilise šokiga** patsientide alagrupi uuringus, kuhu olid kaasatud 12 vaatluuuringut, leiti aga, et kombinatsioonravi vähendas oluliselt šanssi surra: OR 0,51 (95% CI 0,36–0,72)⁵³.

Uuringutes on ka näidatud, et nii neutropeenilistel pahaloomalise kasvajaga patsientidel kui ka sepsisega patsientidel suurenes statistiliselt oluliselt kombinatsioonravi korral nefrotoksilisus^{47, 48}. Gentamütsiini manustamine septilise šokiga patsientidele põhjustas neerupuudulikkust⁵¹.

Ravijuhendi töörihm leidis, et seda küsimust puudutav tõendusmaterjal on kaudne ja mitmeti interpreteeritav. Kombinatsioonravi eeliseid monoteraapia ees ei ole suremuse vähendamise aspektist veenvalt tõestatud. Samas oleks kombinatsioonraviga patsientidel suurem risk ravimi kõrvaltoimete tekkeks. Kombinatsioonraviga kaasnevad ka suuremad ravikulud (ravimite maksumus, vajadus aminoglükosiidide kontsentratsiooni määramiseks seerumis)⁶. Seetõttu otsustas töörihm soovitada, et sepsise ja septilise šokiga neutropeeniliste patsientide empiirilises ravis ei peaks kasutama kahe antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni.

Kuna ebavõrdsesse seisu võivad jääda patsiendid, kelle infektsiooni on siiski põhjustanud multiresistentne gram-negatiivne tekijaja ning kellel empiiriline kombineeritud ravi võimaldaks suurema tõenäosusega toimida patogeeni, otsustas töörühm sõnastada ka praktilise soovitus.

11		<p>Sepsise, sh septilise šokiga neutropeenistel patsientidel, kelle neutropeenia põhjuseks on pahaloomuline kasvaja, hematoloogiline haigus või selle ravi, peaks koos antibiootikumidega alustama ka empiirilist seenevastast ravi.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhisis.</i></p>
----	---	---

Sepsise ja septilise šokiga patsientidel võib esineda leukopeenia. **Oluline on nende hulgas eristada immuunpuudulikke neutropeeniaga patsiente (neutrofiile $\leq 0,5 \times 10^9/l$), kellel on suurem risk seeninfektsiooni haigestumiseks.**

Hematoloogiliste kasvajatega ja siirdatud elundiga patsientidel on seeninfektsioonidest kõige sagedasem invasiivne aspergilloos, kuid intensiivravi patsientidel esineb rohkem invasiivset kandidoosi. Invasiivse kandidoosi riskifaktorite hulka kuuluvad pahaloomuline hematoloogiline kasvaja, neutropeenia, kemoterapia, hiljutine kõhuõõne operatsioon, nekrotiseeriv pankreatiit, neerupuudulikkus, maksatsirroos, diabeet, tsentraalveenikateeter, laiatoimeline antibakteriaalne ravi, immuunsupresseerivad ravimid, totaalne parenteraalne toitmine, pikaajaline intensiivraviosakonnas viibimine ja mitmepaikmeline *Candida sp* kolonisatsioon. Intensiivravi patsientide invasiivse kandidoosi ja aspergilloosi haiglasuremus varieerub 17–98%-ni, sõltuvalt põhi- ja kaasuvatest haigustest, infektsiooni raskusastmest, ravi õigeaegsust alustamisest ning infektsioonikolde kontrollist^{54–57}.

Tõendusmaterjali otsingul ei leitud randomiseeritud kliinilisi uuringuid, mis hindaksid empiirilise seenevastase ravi alustamise mõju sepsise ja septilises šokis neutropeeniaga patsientide suremusele. Uuringud käsitlesid vaid neutropeeniaga patsiente, kelle kaasuv haigus on pahaloomuline kasvaja või hematoloogiline haigus.

Madala kvaliteediga süstemaatilises ülevaates ja meta-analüüsis, kuhu oli kaasatud kuus randomiseeritud uuringut ning 955 palaviku ja neutropeeniaga kasvaja-haiget, ei vähendanud empiirilise seenevastane ravi suremust. Küll aga vähenes märkimisväärselt invasiivsesse seeninfektsiooni haigestumus: RR 0,25 (95% CI 0,12–0,54; viis uuringut ja 800 patsienti) ning infektsiooniga seotud suremus: RR 0,18 (95% CI 0,05–0,71; neli uuringut)⁵⁸.


Väga madala kvaliteediga võrgustik meta-analüüsis, kuhu oli kaasatud 15 randomiseeritud uuringut (10 uuringurühma, 4225 hematoloogilise haiguse või pahaloomulise kasvajaga patsienti), võrreldi erinevaid seenevastaseid ravimeid. Leiti, et empiiriline seenevastane ravi ei mõjuta üldsuremust. Kümne uuringu (9 uuringurühma, 2747 patsienti) vaatlus samas meta-analüüsis aga näitas, et seenevastase ravi puudumine (SRP) vähendab infektsiooniga seotud elumust võrreldes erinevate seenevastaste ravimitega: SRP versus amfoteritsiin lipiid-kompleks: OR 0,00 (95% CI 0–0,58); SRP versus amfoteritsiin: B OR 0 (95% CI 0–0,11); SRP versus liposomaalne amfoteritsiin: B OR 0 (95% CI 0–0,05); SRP versus itrakonasool: OR 0 (95% CI 0–0,09). SRP versus vorikonasool suurenes infektsiooniga seotud suremus: OR $1,67 \times 10^9$ (95% CI 25,88– $4,12 \times 10^{26}$)⁵⁹.

Surviving sepsis campaign ravijuhendi tõendusmaterjali väga madala kvaliteediga meta-analüüsis, kuhu oli kaasatud viis vaatlusuuringut ja 805 patsienti, näidati, et invasiivse kandidoosiga haigete empiiriline seenevastane ravi vähendab haiglasuremust: OR 0,22 (95% CI 0,08–0,59). Nendest uuringutest neli käsitlevad invasiivse kandidoosiga patsiente ning ainult üks empiirilist versus külvipõhist seenevastast ravi intraabdominaalse sepsisega (püsiv SIRS) patsientidel. Neutropeeniliste patsientide osakaal (9–19%) oli ära toodud vaid kahes uuringus. Raske sepsise või septilise šokiga patsientide osakaal (23–100%) oli ära toodud kolmes uuringus^{55, 60–63}.

Tõendusmaterjal on kaudne, sest kõik uuritud patsiendid ei olnud septilises šokis.

Ravijuhendi tööühm leidis, et ilma sepsise või septilise šokita neutropeenistel patsientidel (sealhulgas febrilne neutropeenia) ei pea kohe empiirilist seenevastast ravi rakendama. Tõendusmaterjal näitas, et pahaloomulise kasvaja või hematoloogilise haigusega neutropeenistel patsientidel vähendab empiiriline seeneravi haigestumust invasiivsesse seeninfektsiooni ning infektsiooniga seotud suremust. Seega tuleks sellistel patsientidel sepsise ja septilise šoki empiirilises ravis koos antibiootikumidega rakendada seenevastast ravi.

Infektsioonikolde kontroll

12		<p>Sepsise, sh septilise šokiga patsientidel tuleb kontroll infektsioonikolde üle saavutada võimalikult kiiresti: kas kirurgilise saneerimise või perkutaanse dreeneerimisega.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendus põhisis.</i></p>
----	---	--

Sepsise ja septilise šoki ravi üheks nurgakiviks on infektsioonikolde kontroll. Infektsioonikolde kontroll tähendab mädakolde kirurgilist, perkutaanset või endoskoopilist dreenaži, surnud koemassi kirurgilist eemaldamist, infektsiooni põhjustava võõrkeha eemaldamist, anatoomilise struktuuri dekompressiooni või jätkuva kontaminatsiooni piiramist.

Surviving sepsis campaign 2016 ravijuhis soovitab infektsioonikolde kontrolli teha nii kiiresti kui võimalik, lähtudes konkreetsest haigusjuhust ja logistilistest võimalustest².

12-tunnist ajapiiri on käsitletud järgmised kaks uuringut.

Madala kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus, kuhu oli kaasatud 260 kolangiidi ja septilise šokiga patsienti, näidati, et suremus suureneb oluliselt siis, kui biliaarne dekompressioon (ERCP, perkutaanne dreenaž või kirurgia) leiab aset 12 tundi või hiljem peale hüpotensiooni teket: OR 3,4 (95% CI 1,12–10,3). Mediaanaeg kolde kontrollini oli ellujäänutel 8,8 tundi ja surnutel 21,5 tundi ($p < 0,0001$)⁶⁴.

*Madala kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus, kuhu oli kaasatud 121 *Vibrio vulnificuse* põhjustatud nekrotiseeriva fastsiidiga patsienti, leiti, et haigetel, keda opereeriti 12 tunni jooksul alates diagnoosi saamisest, oli oluliselt väiksem risk surra, kui haigetel, keda opereeriti rohkem kui 12 tunni möödumisel⁶⁵.*

Kõige kiiremini vajavad infektsioonikolde kontrollimist õnesorgani perforatsioonidega haiged.

Madala kvaliteediga prospektiivses jälgimisuuringus, kuhu oli kaasatud 154 õnesorgani perforatsiooniga (jämesool, peensool, magu, duodeenum) septilise šokis haiget, vaadeldi kolde kontrollimise aja mõju 60 päeva suremusele. Leiti, et suremus suureneb oluliselt haigetel, kelle operatsiooniga viivitatakse, kohandatud OR 0,31 (per hour delay) (95% CI 0,19–0,45). Keskmine aeg kirurgiani oli ellujäänutel 2,6 +/-1 tundi ja surnutel 4,6 +/-1,6 tundi ($p < 0,00001$)⁶⁶.

Madala kvaliteediga prospektiivses kohortuuringus, kuhu oli kaasatud 2668 haiget peptilise haavandi perforatsiooniga, leiti, et iga viivitatud tund kirurgiani suurendab 30 päeva suremust: kirurgia ühe tunni jooksul – elumus 95,7%; kolme tunni möödudes – 81,8%; seitsme tunni möödudes – 50,0%⁶⁷.



Sarnased tulemused saadi ka väga madala kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus, kuhu oli kaasatud 197 valdavalt jämesoolest lähtunud infektsioonikoldega patsienti. Leiti, et kui aeg kolde kontrollini ületab kuus tundi, on suremus tunduvalt suurem (9% versus 27%, $p=0,04$)⁶⁸.

Väga madala kvaliteediga prospektiivses mitmekesuselises kohortuuringus 422 patsiendi kohta näidati, et haigetel, kellel kulus kolde kontrollini kuus tundi või rohkem, oli suurem 28 päeva suremus (42,9% versus 26,7%, $p < 0,001$)⁶⁹.

Erinev tulemus on saadud väga madala kvaliteediga retrospektiivses uuringus, kuhu kaasati 76 radioloogiliselt diagnoositud õõnesorgani perforatsiooni ja septilise šokiga haiget. Võrreldi kolde kontrollini kuluvat aega (kuni 3 h/3–9 h/9 + h) ning leiti, et statistiliselt olulist erinevust haiglasuremuses või haiglaravi kestuses ei olnud⁷⁰.

Ravijuhendi tööühm leidis, et kolde kontrollimise aeg võib erinevate infektsioonide korral olla erinev (nt nekrotiseeriv fastsiit versus septiline endokardiit). Tõendusmaterjal viitab selgelt, et kõhukoopa õõnesorgani perforatsioonide korral on oluline võimalikult kiiresti kolde üle kontrolli saavutamine. Väga täpsete, kõikidele haigetele sobivate ajakriteeriumite ettekirjutamine on siiski problemaatiline. Infektsioonikolde üle tuleb kontroll saavutada võimalikult kiiresti, lähtudes haigust põhjustava konkreetse haiguse üldtuntud raviprintsiipidest ja patsiendi üldseisundist.

Plasma laktaaditaseme normaliseerumine

13		Kõigil sepsise kahtlusega haigetel soovitame määrata plasma laktaaditaseme kohe ravi alguses ning võtta vähemalt üks kordusanalüüs esimese kuue tunni jooksul. <i>Praktiline soovitus.</i>
14		Plasma laktaaditaseme tõusu korral peaks ravieesmärgiks võtma laktaaditaseme normaliseerumise. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhisis.</i>


Laktaadianalüüs on standardne laboratoorne analüüs, mis on enamasti määratav automaatanalüsaatoril koos happe-aluse tasakaaluga. Laktaaditaseme tõus plasmas võib olla tingitud erinevatest põhjustest, sealhulgas koehüpoksiast, mis on üks sepsise ja septilise šoki tagajärgedest.

Sõltumata laktaaditaseme tõusu põhjusest on see seotud halva ravitulemusega⁷¹. Sepsise ravi juhtimine laktaaditaseme järgi võib anda odava ja hästi kättesaadava võimaluse hinnata koehüpoksiat ning vähendada sepsise tüsistusi, sealhulgas suremust.

Madala kvaliteediga meta-analüüsis, kuhu oli kaasatud 336 patsienti, leiti oluline suremuse langus: RR 0,67 (95% CI 0,53–0,84), kui võrreldi septilise šoki ravi laktaaditaseme normaliseerimise eesmärgiga ja ilma².

Laktaaditaseme määramise negatiivsete mõjude kohta ei ole tehtud eraldi analüüsi, kuid kõigi eelduste kohaselt olulised soovimatud mõjud puuduvad. Lisaks on varasemalt leitud, et ravi tulemusel saavutatud laktaaditaseme langus on seotud elumuse paranemisega. Selle on kokku võtnud NICE 2016 sepsise ravijuhend, mis kogus muu hulgas andmeid laktaaditaseme muutumise sensitiivsuse ja spetsiifilisuse kohta suremuse ennustamisel⁶.

Ravijuhendi töörühm arutas soovituse sõnastamisel esiteks happe-aluse tasakaalu määramise vastuvõetavust patsientidele ja teiseks protseduuri ohutust. Võib eeldada, et arteri punktsioon ei pruugi olla patsientidele vastuvõetav, samuti ei ole see ohutu. Saadav kasu on töörühma hinnangul siiski suurem, kui võimalikud ebamugavused ja tüsistused. Lisaks peeti oluliseks mõjutada olukorda, kus hoolimata laktaaditaseme määramise kättesaadavusest Eesti haiglates seda sageli koos happe-aluse tasakaaluga ei määrata (vt sepsise ja septilise šoki audit 2014³). Seetõttu otsustati sõnastada praktiline soovitus eesmärgiga parandada plasma laktaaditaseme määramist sepsises ja septilises šokis patsientidel. Eelistatult kasutada analüüsiks arteriaalset verd.

15	✘	Sepsise, sh septilise šoki korral ei peaks hüperfusioonist tingitud laktatsidoosi raviks kasutama naatriumbikarbonaadi infusiooni <i>Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendus põhjus.</i>
16		Naatriumbikarbonaadi kasutamist soovitame kaaluda, kui arteriaalse vere pH on alla 7,15, eriti kui metaboolse atsidoosi põhjustena tulevad arvesse teised seisundid peale hüperfusiooni (krooniline neerupuudulikkus, mürgistused jmt). <i>Praktiline soovitus.</i>

Hemodünaamika muutus, neerupuudulikkus ning kudede oksügenisatsioonihäire võivad viia metaboolse atsidoosi kujunemiseni. On oluline teada, kas metaboolse atsidoosi ravi naatriumbikarbonaadiga omab positiivset mõju sepsisega patsientide suremusele.

Teaduskirjanduses ei ole avaldatud süstemaatilisi ülevaateid, mis hindaksid naatriumbikarbonaadi infusiooni mõju sepsise ja septilises šokis patsientide elumusele.

Väga madala kvaliteediga kohortuuringus, kuhu oli kaasatud 72 septilises šokis patsienti, võrreldi bikarbonaadi infusiooni mõju 28 päeva suremusele, ventilaatorravi- ja intensiivravi päevade kestusele ning šoki taandumisele (kui süstoolne vererõhk oli > 90 mm Hg ilma vasopressoorse ravita vähemalt 24 tundi). Bikarbonaadi infusiooni alustati, kui plasma laktaaditase oli tõusnud ja pH väärtus oli < 7,3. Manustamine lõpetati, kui pH oli arteriaalses veres vahemikus 7,35–7,4. Kontrollgrupile bikarbonaati ei manustatud. Uuringus näidati, et bikarbonaadi grupis oli statistiliselt oluliselt lühem intensiivravis viibitud ja ventilaatorravi saadud päevade arv, kuid 28 päeva suremuses ja šoki taandumise ajas statistiliselt olulist vahet ei leitud. Bikarbonaadi grupis esines oluliselt rohkem hüpokaleemiat (16 patsienti versus 6 patsienti, $p = 0,02$), kaltsiumi asendusravi vajaduse suhtes statistiliselt olulist vahet ei leitud⁷².

Surviving Sepsis Campaign 2016 ravijuhend ei soovita kasutada naatriumbikarbonaati hemodünaamika parandamiseks või vasopressorite vajaduse vähendamiseks hüperfusioonist tingitud laktatsidoosiga patsientidel, kelle pH arteriaalses veres on $\geq 7,15$ ². Viidatud on kahele randomiseeritud kontrollitud uuringule, kus näidati, et naatriumbikarbonaat ei paranda metaboolse atsidoosis patsientide hemodünaamikat ega mõjuta vasopressoorse ravi vajadust võrreldes naatriumkloriidi infusiooniga. Uuringutes oli kokku 24 patsienti ning ei vaadeldud ainult septilises šokis haigeid^{73, 74}.

Kvaliteetne tõendusmaterjal selle kohta, kas naatriumbikarbonaadi infusioon mõjutab sepsise ja septilises šokis patsientide elumust, puudub. Ravijuhendi töörihm otsustas, et hüpoperfusioonist tingitud laktatsidoosi korral ei peaks rutiinselt kasutama naatriumbikarbonaadi infusiooni. Bikarbonaadi manustamist tuleks kaaluda siis, kui arteriaalse vere pH väärtus on $< 7,15$, eriti juhul, kui metaboolse atsidoosi põhjuseks võivad olla teised seisundid (nt mürgistused, krooniline neerupuudulikkus).

Vasopressoorne ja inotroopne ravi

17



Septilise šoki korral seadke vasopressoorse ravi eesmärgiks keskmine arteriaalne vererõhk (MAP) vähemalt 65 mm Hg

Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendus põhjus.

MAP on organperfusiooni seisukohast kriitilise tähtsusega parameeter, mida arvestatakse vasopressoorse ravi doosi reguleerimisel. Seniste uuringute kohaselt ei paranda MAP-i tõstmine üle 65 mm Hg süsteemset hapniku transporti, naha mikrotsirkulatsiooni, diureesi ega kõhukoopa elundite perfusiooni⁷⁵.

Keskmise kvaliteediga randomiseeritud uuringus jagati 776 septilises šokis patsienti vasopressoorse ravi seisukohast kahte gruppi: madalama (65–70 mm Hg) ning kõrgema (80–85 mm Hg) MAP-i eesmärkväärtusega grupp. Esmane tulemusnäitaja oli 28 päeva suremus ja siin kahe grupi vahel olulist erinevust ei leitud. Tõsiste kõrvaltoimete (MI, FA, VF/VT, jäsemete isheemia, mesenteriaalisheemia, veritsus) puhul oli oluliselt suurem FA esinemissagedus kõrgema MAP-i eesmärgiga grupis, 26/388 (6,7%) versus 11/388 (2,8%), $p = 0,02$. Alagrupi analüüsis võeti eraldi vaatluse alla arteriaalset hüpertensiooni põdevad patsiendid (kes olid eelnevalt tarvitanud vähemalt ühte antihüpertensiivset ravimit. Leiti, et arteriaalset hüpertensiooni põdevad patsiendid vajasid kõrgema MAP-i eesmärgi seadmise korral vähem neeruasendusravi. Madalama ja kõrgema eesmärgiga gruppides olid vastavad näitajad 73/173 (42,2%) ning 53/167 (31,7%), $p = 0,046$. Samas ei mõjutanud erinevad vererõhu eesmärgid elumust⁷⁶.

Keskmise kvaliteediga randomiseeritud pilootuuringus randomiseeriti 118 patsienti kahte MAP-i eesmärkväärtusega gruppi: MAP 60–65 mm Hg ning MAP 75–80 mm Hg. Haiglasuremus kahes grupis oli võrdne. Alagrupi analüüsis leiti, et üle 75-aastastel patsientidel on madalama MAP-i eesmärgiga grupis väiksem suremus – 13% versus 60%, $p = 0,03$ ⁷⁷.

Ravijuhendi tööühm leidis, et kõrgemate MAP-i eesmärkväärtuste seadmisel pole näidatud elumuse paranemist. Samas on kõrgemate vererõhu väärtuste saavutamiseks vajalik suuremas doosis vasopressoorne ravi, mis toob kaasa südame rütmihäirete suurema esinemissageduse. Ühes uuringus on näidatud, et kõrgemate MAP-i eesmärkväärtuste (vähemalt 80 mm Hg) seadmine vähendas neeruasendusravi vajadust antihüpertensiivseid ravimeid tarvitavatel patsientidel. Samas toob selline sekkumine kaasa rohkem südame rütmihäireid. Teises uuringus näidati alagruppide analüüsi tulemusena, et kõrgem MAP-i eesmärk (75–80 mm Hg) toob kaasa eakamate (üle 75-aastaste) patsientide suurema suremuse⁷⁶. Kokkuvõttes on tööühma tugev soovitus võtta septilise šoki vasopressoorse ravi eesmärgiks MAP vähemalt 65 mm Hg.

18

Septilise šoki korral kasutage vasopressoorseks raviks esimese valikuna noradrenaliini.

Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendus põhjus.

Vasopressoorne ravi on septilise šoki korral oluline, kuna MAP-i tõstmine normaalsele tasemele on vajalik organite perfusiooni tagamiseks. Praegu kasutusel olevad vasopressorid võib jagada kahte gruppi: katehoolamiinid (noradrenaliin, adrenaliin, dopamiin, fenüülefriin) ning teised preparaadid (eelkõige vasopressiin ja selle derivaadid). Viimase dekaadi enamkasutatavad vasopressorid on olnud noradrenaliin ja dopamiin.

Kõrge kvaliteediga randomiseeritud mitmekeskses uuringus, kuhu oli kaasatud 1679 šokis patsienti, võrreldi noradrenaliini ja dopamiini esmavalikut vasopressoorse ravimina. Esmane tulemusnäitaja oli 28 päeva suremus ning teised tulemid päevade arv ilma organtoetava ravita (sh ventilaatorravi päevade arv, vasopressoorne- ja neeruasendusravi) ning kõrvaltoimed (sealhulgas rütmihäired, jäseme isheemia, müokardi nekroos jt). 28 päeva suremuses ja neeruasendusravi vajaduses olulist erinevust ei leitud. Samas leiti oluline erinevus kõrvaltoimetes, täpsemalt südame rütmihäirete puhul. Dopamiini grupis esines rütmihäireid 24,1% ning noradrenaliini grupis 12,4%, $p = 0,001^{78}$.

Kõrge kvaliteediga meta-analüüsis võrreldi 11 randomiseeritud uuringu ulatuses ravitulemust dopamiini ja noradrenaliiniga. Analüüsi tulemusena leiti noradrenaliini grupis madalam üldsuresus võrreldes dopamiiniga (vastavalt 45,2% ning 50,8%, $p = 0,02$). Noradrenaliini grupis esines ka vähem südame rütmihäireid (vastavalt 17,9% ning 37,7%, $p = 0,00001$). Elumuses statistiliselt olulist vahet noradrenaliini ja teiste vasopressorite (adrenaliin, fenüülefriin, vasopressiin, terlipressiin) kasutamisel ei leitud⁷⁹.

Kõrge kvaliteediga ülevaateartiklis ei leitud vasopressorite võrdluses erinevust suremuses. Olulise leiuna selgus taas, et noradrenaliini kasutamisel esines vähem südame rütmihäireid kui dopamiini puhul (vastavalt 12,4% ning 26,0%, $p = 0,00046$)⁸⁰.

Ravijuhendi töörihm leidis, et kuigi suremuses vahet ei ole, on uuringutes selgelt näidatud südame rütmihäirete madalamat esinemissagedust noradrenaliini kasutamisel võrreldes dopamiiniga. Noradrenaliini eelist teiste vasopressoorsete ravimite (fenüülefriin, adrenaliin, vasopressiin) ees näidatud ei ole. **Vajadusel võib noradrenaliini manustada perifeersesse veeni (nt haiglaeelselt), kuid esimesel võimalusel tuleks vasopressoorseks raviks kanüleerida tsentraalne veen. Samuti tuleks niipea kui võimalik kasutada arteriaalse vererõhu otsest monitooringut.**

19	✗	Septilise šoki korral ei peaks rutiinselt kasutama inotroopset ravi. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhjus.</i>
20	⚡	Inotroopset ravi soovitamise olukordades, kus on tekkinud tõsine kahtlus või juba tõestatud, et hüpoperfusiooni põhjus on madal südame minutimaht ja langenud südamelihase kontraktiilsus. <i>Praktiline soovitus.</i>

Sepsisega kaasnev müokardi düsfunktsioon on tuntud probleem. Organismi esmane kaitsemehhanism on vasaku vatsakese dilatatsioon, perifeerse arteriaalse resistentsuse langus ning tahhükardia, millega suudetakse südamelihase langenud kontraktiilsust teatud ulatuses ajutiselt kompenseerida. Seetõttu ei teki kohe kudedes hüpoperfusiooni tunnuseid. Inotroopne ravi võiks parandada kudedes perfusiooni ja olla näidustatud kõigil septilise šokiga haigetel.

Madala kvaliteediga randomiseeritud uuringus, kuhu oli kaasatud 1341 patsienti, randomiseeriti patsiendid 1 : 1 : 1 põhimõttel kolme gruppi: EGDT grupp, protokollil baseeruv standardse ravi grupp (EGDT-st vähem agressiivne) ning tavapärase ravi grupp (ilma etteantud standarditeta). Dobutamiini kasutati EGDT grupis tunduvalt enam (vastavalt 8%, 1,1% ja 0,9 %). Inotroopse ravi alustamise tingimused olid järgmised: HCT üle 30% (vajadusel erütrotsüütide massi ülekannet), CVP üle 8, MAP üle 65 mm Hg ning ScvO₂ alla 70%. 60 päeva suremus oli gruppides vastavalt 21,1%, 8,2% ja 18,9%. Statistiliselt olulist erinevust gruppide võrdluses ei leitud. Uuringus võrreldi kolme gruppi ka neeruasendusravi vajaduse suhtes. Vastavad näitajad EGDT, muu protokollil ja tavaravi grupis olid vastavalt 3,1%, 6,0% ning 2,8%, p = 0,04. Tulemuse põhjal võib väita, et EGDT, sh inotroobi kasutamine ei too kasu¹⁷.

Madala kvaliteediga multitsentrilises uuringus, kuhu kaasati 1600 septilises šokis patsienti, võrreldi varajase sihipärase ravi protokollil ja tavaravi efekti 90 päeva suremusele. Dobutamiini kasutati EGDT grupis rohkem kui tavaravi grupis (vastavalt 15,4% ja 2,6%). Inotroopse ravi alustamise kriteerium oli ScvO₂ alla 70% tingimustel, et CVP on üle 8 mm Hg, MAP on üle 65 mm Hg ning HCT on üle 30%. Ei leitud statistiliselt olulist erinevust suremuse ega neeruasendusravi vajaduse osas¹⁸.

Keskmise kvaliteediga topeltblindas randomiseeritud uuringus, kuhu oli kaasatud 516 sepsise patsienti, jagati patsiendid kahte gruppi: ühed said levosimendaani, teised mitte. Primaarne tulemusnäitaja oli SOFA skoor 28 päeva jooksul. Kahes grupis ei leitud SOFA skooris statistiliselt olulist erinevust. Sama uuringu sekundaarne tulemusnäitaja oli 28 päeva suremus, mille osas samuti erinevust ei tuvastatud⁸¹.

Ravijuhendi tööühm leidis, et puuduvad otsesed randomiseeritud uuringud inotropse ravi rakendamiseks septilise šoki korral. Inotropse ravi rakendamine kõigile septilise šokiga haigetele ei ole põhjendatud, kuna kasu ei ole tõestatud ning kõrvaltoimetena võivad esineda südame rütmihäired ja hüpotensioon. Inotropse ravi näidustuse selgitamiseks on vaja mõõta/hinnata südame minutimahtu ja südamelihase kontraktiilsust. Languenud kontraktiilsusest tingitud madala südame minutimahu puhul on inotropne ravi põhjendatud.

21	✗	Septilise šoki ravis ei peaks noradrenaliinile lisama vasopressiini. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhjus.</i>
----	---	--


Septilise šoki vasopressoorse ravi esimene valik on noradrenaliin. Seniste hüpoteeside kohaselt võimaldab vasopressiini või selle derivaatide lisamine vähendada noradrenaliini annust ning kõrvaltoimed. Küsitav on, kas selline kombinatsioon vähendab ka suremust.

Mõõduka kvaliteediga randomiseeritud uuringus (VASST uuring) oli vaatluse all 778 septilises šokis patsienti, kes said vasopressoorseks raviks esimese valikuna noradrenaliini. 396 patsiendile lisati teatud noradrenaliini doosi juures vasopressiin, 382 patsiendi puhul jätkati noradrenaliini doosi tõstmisega. 28 päeva suremuses vahet ei leitud. Alagrupi analüüsis jagati patsiendid kaheks vastavalt šoki raskusastmele. Klassifikatsiooni aluseks oli noradrenaliini vajadus randomiseerimise hetkel. Kerge šokk defineeriti, kui noradrenaliini vajadus oli 5–14 µg/min, raske šokk üle 15 µg/min. Analüüsi tulemusena leiti, et kergema šoki puhul vähendab vasopressiini lisamine suremust. Noradrenaliini monoterapia rühmas oli 28 päeva suremus 35,7% ning kombinatsioonis vasopressiiniga 26,5%, $p < 0,05^{82}$.

Mõõduka kvaliteediga randomiseeritud pilootuuringus võrreldi omavahel terlipressiini, vasopressiini ning noradrenaliini. Hüpotensiooni ravis alustati esmavalikuna ühega neist ravimitest ning lisati vajadusel juurde noradrenaliini. Intensiivravi elumuses vahet ei leitud⁸³.

Kuigi kaks mõõduka kvaliteediga randomiseeritud uuringut ei leidnud olulist vahet suremuses, isheemiliste kahjustuste ega südame rütmihäirete esinemises, on tööühma soovitus tugevusaste (nõrk negatiivne soovitus) just selline, sest kliinilises praktikas on üksikutel juhtudel osutunud vasopressiini kasutamine efektiivseks. VASST uuringu retrospektiivses analüüsis oli vasopressiinil teatud positiivne mõju noradrenaliini väikese doosi korral.

Kortikosteroidide kasutamine

22		Septilise šoki ravis peaks kasutama väikeses doosis kortikosteroide. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhisis.</i>
----	---	---

Kortikosteroidide kasutamist septilise šoki korral on intensiivravi ajaloos põhjalikult uuritud. Eksperimentaalsetes uuringutes on näidatud, et suure doosi kortikosteroidide kasutamine põletikureaktsiooni allasurumiseks võiks parandada septilises šokis haigete elumust. Varased uuringud keskendusid suure doosis kortikosteroidide kasutamisele, kuid kõrvaltoimed kaalusid üles võimaliku kasu^{84, 85}.

Huvi kortikosteroidide väikeses doosis kasutamise vastu tekkis taas seoses hüpotaalamus-hüpopüüü-neeuropealise telje düsfunktsiooni avastamisega septilise šoki haigetel. Düsfunktsiooni esinemissagedus on 40–60% ja see on seotud vähenenud tundlikkusega vasopressoritele ning suuremuse suurenemisega⁸⁶.

ESICM ja SCCM 2017 aasta konsensusjuhised kortikosteroid-puudulikkuse diagnoosimisest ja ravist kriitilises seisundis haigetel soovivad kasutada kortikosteroide juhul, kui septiline šokk ei ole korrigeeritav infusioon- ja mõõdukas või suure doosis vasopressoorse raviga (nõrk positiivne soovitus madala tõendus põhisisega). Hüdrokortisooni doos peaks sel juhul olema alla 400 mg ööpäevas rohkem kui kolme päeva jooksul⁸⁷.

Soovitus põhineb 1444 patsiendiga madala kvaliteediga meta-analüüsil, kus hüdrokortisooni saanud patsientide 28 päeva suurem oli 291/741 (39,3%) ning platseebogrupis 302/703 (43,0%), RR 0,88 (95% CI 0,78–0,99)⁸⁸.

Keskmise kvaliteediga mitmekeskuselises randomiseeritud kontrolluuringus ADRENAL, kuhu oli kaasatud 69 intensiivraviosakonna 3800 septilises šokis patsienti, võrreldi hüdrokortisooni toimet platseeboga. Hüdrokortisooni manustati 200 mg päevas seitsme päeva jooksul püsiinfusioonina. Tegemist on seni suurima uuringuga kortikosteroidide manustamise kohta septilises šokis haigetel. Uuringusse kaasati valikuliselt rasked haiged, kes vajasisid enne kaasamist kopsude kunstlikku ventilatsiooni ja üle nelja tunni vasopressoorset ravi. Leiti, et võrreldes platseeboga ei vähendanud hüdrokortisooni kasutamine 90 päeva suuremust – hüdrokortisooni saanud haigete suurem oli 511/1832 (27,9%), kontrollgrupis 526/1826 (28,8%); OR 0,95 (95% CI 0,82–1,10); efekt puudus ka alagruppide analüüsimisel. Samas lahenes hüdrokortisooni saanud patsientidel šokk kiiremini (mediaanaeg 3 (2–5) versus 4 (2–9) päeva, $p < 0,001$) ja vähenes erütrotsüütide transfusiooni vajadus (37,0% versus 41,7%, $p = 0,004$); lühenes intensiivraviosakonnas viibimise aeg (mediaanaeg 10 (5–30) versus 12 (6–42) päeva, $p <$

0,001) ja sai varem lõpetada esimese kopsude kunstliku ventilatsiooni episoodi (ventilaatorpäevade koguarvus gruppide vahel erinevust ei leitud); (mediaanaeg 6 (3–18) versus 7 (3–24) päeva; $p < 0,001$)⁸⁹.


Septilises šokis haigetele väikeses doosis kortikosteroidi manustamise kõrvaltoimetena on kirjeldatud hüpernatreemia⁹⁰ ja hüperglükeemia esinemissageduse tõusu⁹¹. Kuigi sündroomide seost tulemiga ei ole näidatud, tuleks nende teket siiski võimalusel vältida. ADRENAL uuringus kirjeldati kokku 33 soovimatut sündmust või kõrvaltoimet, rohkem esines neid hüdrokortisooni grupis – 27 (1,1%), platseebogrupis 6 (0,3%), $p = 0,009$ ⁸⁹.

Lisaks on kirjeldatud kortikosteroidide kataboolset toimet metabolismile, aeglustunud haavade paranemist ja seedetrakti veritsust, kuid mitme-keskuselises randomiseeritud kontrolluuringus ei leitud nende sageduse tõusu võrreldes platseebogrupiga⁹¹.

Kortikosteroide ei ole soovitatav kasutada ilma šokita sepsisehaigete raviks. Madala kvaliteediga meta-analüüsis, kuhu oli kaasatud 826 patsienti, leiti, et hüdrokortisooni saanud sepsisehaigete 28 päeva suremus oli 140/414 (33,8%) ning platseebogrupis 126/412 (30,6%); RR 1,11 (95% CI 0,91–1,34)⁸⁸. Eraldi toodi välja soovitus suure doosi kortikosteroidide kasutamiseks ägeda respiratoorse distressi sündroomiga haigetel.⁸⁷

Väikeses doosis kortikosteroidide manustamine septilises šokis patsientidele on suhteliselt odav ja kättesaadav. Ravijuhendi töörühm leidis, et kuigi suremuses vahet ei leitud, oli teisese tulemusnäitaja puhul (intensiivravi kestuse vähenemine) oluline vahe kortikosteroidide kasuks. Tähtis on ka see, et kortikosteroidide grupis ei esinenud olulisel hulgal kõrvaltoimeid. Seetõttu otsustas töörühm anda nõrga positiivse soovitus kortikosteroidide kasutamiseks septilise šoki korral. Ilma šokita septiliste haigetele ei saa kortikosteroide soovitada.

Eelkoormuse parameetrid

23		<p>Sepsise, sh septilise šoki korral peaks vedelikutundlikkuse hindamiseks kasutama dünaamilisi eelkoormuse parameetreid.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendus põhisis.</i></p>
----	---	---

Sepsise ravis on tähtis koht ringleva veremahu taastamisel intravenoosete lahustega, et parandada südame löögimahtu ja kudede varustamist hapnikuga. Ebavajalik või liigne infusioon võib aga põhjustada tüsistusi, nt perifeerseid turseid, kopsu- turset ja abdominaalset kompartmentsündroomi. Liberaalse infusioonistrateegia kasutamine septilise šoki haigetel võib olla seotud suremuse tõusuga^{92,93}. Seetõttu on oluline vältida üleliigset vedelike manustamist.

Südame löögimaht sõltub kolmest faktorist: eelkoormusest ehk südamelihase pingest kontraktsiooni alguses, südamelihase kontraktiilsusest ja järelkoormusest. Vedelikutundlikel patsientidel on võimalik vedelikravi abil eelkoormust tõsta ning seeläbi parandada löögimahtu. Eelkoormuse tõusu jätkumisel saabub aga olukord, kus südamelihase diastoli lõpuks maksimaalselt venitatud ning edasine infusioonravi südame löögimahtu enam ei paranda. Levinud praktika on rakendada empiirilist infusioonravi ning jälgida selle efekti patsiendi hemodünaamikale, kuid ka efekti puudumise korral on patsient juba vedelikukoormuse kätte saanud. Eelkoormuse hindamine staatiliste või dünaamiliste parameetrite abil võimaldaks hinnata infusioonravi vajalikkust juba enne vedeliku manustamist⁹⁴.

Staatilised eelkoormuse parameetrid on ühes ajahetkes mõõdetavad väärtused – tsentraalvenoosne rõhk (CVP), kopsuarteri kiilumisrõhk ja vasaku vatsakese lõppdiastoolne maht⁹⁵. Ajalooliselt on neid parameetreid kasutatud infusioonravi vajalikkuse üle otsustamisel.

Dünaamilised eelkoormuse parameetrid hindavad ühe või teise hemodünaamika parameetri muutust lühikese ajaperioodi jooksul, tingituna intratorakaalse rõhu muutustest aparaadihingamisel haigel või venoosse naasu suurenemisest jalgade passiivsel tõstmisel⁹⁶.

Nii staatiliste kui ka dünaamiliste eelkoormuse parameetrite hindamiseks on vaja eriaparaatuuri, vastavat monitori, enamasti ka tsentraalveeni ja/või perifeerse arteri kanüleerimist. Tehnoloogia kasutamiseks on vaja eriväljaõpet. Ka hea väljaõppe korral on nii staatiliste kui ka dünaamiliste eelkoormuse parameetrite mõõtmine suuremal või vähemal määral aeganõudev.

Tuleb arvestada, et teatud juhtudel (hemorraagiline šokk, sepsis) on infusioonravi rakendamine elupäästev tegevus, mis ei tohiks viibida hemodünaamika monitori paigaldamise tõttu. Südame eelkoormust tuleks mõõta vaid šokis haigetel. Infusiooni tegemine peab sõltuma kliinilisest kontekstist – näiteks tuleb ka vedelik-tundlikul ARDS-haigel infusioonravi maksimaalselt piirata⁹⁷.

Dünaamiliste eelkoormuse parameetrite mõõtmisel on mitmeid olulisi piiranguid – hingamistsüklilist tingitud parema poole eelkoormuse varieeruvuse mõõtmine eeldab spontaanse hingamisaktiivsuse puudumist ning pulsskontuuranalüüsi kasutamine regulaarset südametööd. Pulsirõhu ja vasaku vatsakese löögimahu variatsioon näitavad vasaku vatsakese eelkoormust, meetodid võivad olla ebatäpsed parema vatsakese puudulikkuse korral. Pulsirõhu variatsioon on ebatäpne suure hingamissageduse korral. Lisaks eeldab dünaamiliste parameetrite kasutuselevõtmine suurt baaskulu.

Väga madala kvaliteediga meta-analüüsis, kuhu oli kaasatud 356 patsienti, ilmnes, et CVP kasutamine vedelikutundlikkuse hindamisel on ebatäpne meetod, sensitiivsusega 0,62 (95% CI 0,54–0,69) ja spetsiifilisusega 0,76 (95% CI 0,60–0,87)⁹⁴. CVP ebatäpsust on ka varasemalt kirjeldatud^{98,99}.

Dünaamilised parameetrid on võrreldes CVP-ga täpsemad vedelikutundlikkuse hindamiseks. Jalgade tõstmise järgselt südame löögimahu muutumise mõõtmine on dünaamilistest parameetritest kõige täpsem.

Väga madala kvaliteediga meta-analüüsis, kuhu oli kaasatud 294 patsienti, leiti, et juhitalval hingamisel haigetel on jalgade tõstmise järgselt südame löögimahu muutuse mõõtmise sensitiivsus 0,92 (95% CI 0,82–0,97) ja spetsiifilisus 0,92 (95% CI 0,86–0,96)⁹⁴.

Jalgade tõstmise testi saab kasutada ka arütmiate korral ning spontaanhingamisel haigetel. Väga madala kvaliteediga 181 patsiendiga meta-analüüsis leiti, et spontaanselt hingavatel patsientidel on testi sensitiivsus 0,88 (95% CI 0,80–0,94) ja spetsiifilisus 0,88 (95% CI 0,80–0,94)⁹⁴.

Jalgade tõstmise test võib siiski olla ebatäpne, kui jalgade tõstmine ei too piisavalt ringlevat veremahtu õdnesveeni, näiteks kompressioonsukkade kasutamisel või intraabdominaalse hüpertensiooni korral.

Juhitava hingamise puhul saab dünaamilistest parameetritest kasutada südame löögimahu variatsiooni. Väga madala kvaliteediga meta-analüüsis 343 juhitalval hingamisel oleva patsiendiga oli selle meetodi sensitiivsus 0,79 (95% CI 0,67–0,87) ja spetsiifilisus 0,84 (95% CI 0,74–0,90)⁹⁴.

Veel üks dünaamiline parameeter on pulsirõhu variatsioon, mille uurimisel väga madala kvaliteediga meta-analüüsis 768 juhitalval hingamisel patsiendiga leiti sensitiivsus 0,84 (95% CI 0,75–0,90) ja spetsiifilisus 0,84 (95% CI 0,77–0,90)⁹⁴.

Teistest dünaamilistest parameetritest pisut ebatäpsem on alumise õõnesveeni diameetri variatsioon – väga madala kvaliteediga meta-analüüsidest leiti 294 juhitalval hingamisel patsiendil sensitiivsus 0,77 (95% CI 0,44–0,94) ja spetsiifilisus 0,85 (95% CI 0,49–0,97) ning 181 spontaanhingamisel patsiendil sensitiivsus 0,31–0,70 ja spetsiifilisus 0,80–0,97⁹⁴.

Ravijuhendi töörühm leidis, et sekkumist on uuritud vaid väikese valimiga jälgimis-uuringutes, mistõttu ei ole võimalik teha suure kindlusega üldistavat järeldust. Uuringutel on ka ühiseid puuduseid – uuritud on kõiki intensiivravihaigeid, mitte ainult septilise šoki diagnoosiga patsiente. Enamasti alustati infusioonravi juba enne patsientide uuringusse kaasamist, seega ei pruugi kirjeldatud efekt olla täpne.

Olemasoleva tõendusmaterjali põhjal võib aga järeldada, et vedelikravi tundlikkuse hindamiseks on dünaamilised eelkoormuse parameetrid täpsemad kui staatilised parameetrid. Samas eeldaks dünaamiliste parameetrite kasutuselevõtmine 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 praegu Eesti haiglates ebäühtlaselt kättesaadav (aparatuuri olemasolu ja oskused erinevates haiglates), ei saa anda tugevat soovitusi dünaamiliste eelkoormuse parameetrite rutiinseks jälgimiseks.

Edasine ravi

24



Sepsise, sh septilise šoki patsientide haiglaravi koha otsustamisel soovitage lähtuda haige kliinilisest seisundist ning konkreetse haigla ravikorraldusest. Ühtse skooringsüsteemi soovitamiseks ei ole alust.

Praktiline soovitus.


Infektsioonide ravis on ravivõtete õigeaegsus ning diagnostika täpsus ja kiirus määrava tähtsusega. Õigete ravivõtete rakendamine on seotud raviarsti oskuste ja teadmistega ning võib erialati varieeruda. On mitmeid erinevaid uuringuid, mis kirjeldavad erinevate skooringsüsteemide (kokku ca 100) või sümptomikomplektide kasutatavust infektsiooniga ja suure riskiga patsientide äratundmiseks. Ei ole veel aga selge, kas haige ravikoha otsustamisel võiks kasutada mõnda konkreetset skooringsüsteemi.

Uuringuid, kus oleks vaadeldud konkreetse skooringsüsteemi kasutamist ravi-osakonna määramiseks haige hospitaliseerimisel ja selle mõju suremusele või haiglaravi kestusele, ravijuhendi koostamisel ei leitud.

Väga madala kvaliteediga korduvas (enne-pärast) läbilõikeuuringus 1140 haigel, mille eesmärk oli sepsise varajase avastamise süsteemi väljatöötamine, ei leitud, et süsteemi rakendamine oleks toonud olulist kasu suremuse ja intensiivravi või haiglaravi kestuse vähendamisel. Uuringu käigus töötati raskete haigete selekteerimise eesmärgil SIRS-i kriteeriumite ja organdüsfunksiooni tunnuste (süstoolne vererõhk alla 100 mm Hg; laktaadi väärtus üle 2,2 mmol/l) alusel välja skooringsüsteem, mis arvutisüsteemi abil alarmeeris sepsise meeskonda (intern, kordinaatorid, õde), kes selle järgselt patsiendiga tegelema hakkasid¹⁰⁰.

Madala kvaliteediga kohortuuringu käigus on uuritud sepsise käsitluse komplekti mõju 273 sepsise või septilise šokiga kirurgilise intensiivraviosakonna haigete ravitulemustele. Sepsise käsitluse komplekt hõlmab sepsise diagnoosimise järgselt kuue tunni jooksul võetavaid analüüse või tehtavaid protseduure (laktaaditaseme mõõtmine, verekülvide võtmine, infusioonravi jmt). Haiged jagati kahte gruppi: a) sepsise käsitluse komplekt (n = 186); b) sepsise käsitluse komplekt + (n = 68). “Pluss” käsitluse komplekt hõlmas lisaks tegevustele ka intensiivravi arsti kohalolekut. Kontrollgrupp (n = 19) oli samade parameetritega retrospektiivne grupp haigeid. Kolme grupi ravitulemuste analüüsist selgus, et suremus vähenes kontrollgrupi 42%-lt 28%-le sepsise käsitluse komplekti grupis ning 20%-le sepsise käsitluse komplekt + grupis (p < 0,01). Haiglaravi kestus vähenes samuti, vastavalt 38/29/22 päeva (p = 0,01). Uuringu tulemuste kirjelduses oli ära toodud ka haigusjuhu maksumuse vähenemine (statistiliselt mitteoluline)¹⁰¹.

Ravijuhendi tööühm leidis, et selle tõendusmaterjali valguses ei saa skooringsüsteemide kasutamise soovitus patsiendi ravikoha määramiseks anda. Siiski tõdeti, et skooringsüsteemid võivad abiks olla sepsise või septilise šoki äratundmisel. Leiti ka, et iga raviasutus peaks ise otsustama vajaduse üle ühe või teise skooringsüsteemi kasutuselevõtuks.

25		<p>Sepsise, sh septilise šoki haigete edasise haiglaravi koha otsustamisel tuleks lähtuda plasma laktaaditasemest. Konsulterige intensiivravi vajaduse suhtes, kui laktaaditaseme absoluutväärtus on üle 4 mmol/l või see pole vähenema hakanud (20% võrra ühe tunni jooksul pärast ravi alustamist).</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõenduspõhisus.</i></p>
----	---	---

Sepsise ja septilises šokis patsientide õige ravikoha otsustamine on tähtis, et saavutada parim ravitulemus optimaalse ressursikasutusega. Plasma laktaaditaseme tõus on elundite funktsioonihäire ja halva prognoosi näitaja. Laktaadi väärtuse ning selle dünaamika hindamine on oluline, et leida suure riskiga patsiendid, kes vajavad hospitaliseerimist II või III astme intensiivravi palatisse/osakonda.

Madala kvaliteediga süstemaatilises ülevaates vaadeldi 3 randomiseeritud kontrollitud ja 12 jälgimisuuringut, kuhu oli kaasatud 2647 kriitilises seisundis, sealhulgas sepsisega, patsienti. Uuringu eesmärk oli hinnata plasma laktaaditaseme dünaamika seost suremusega. Laktaaditaseme muutust hinnati uuringutes erineva perioodi vältel (6–24 tundi) ning see varieerus 10–50%. Ülevaate autorid järeldasid, et laktaaditaseme langus ennustab kriitilises seisus patsientidel madalamat suremust, RR 0,41 (95% CI 0,28–0,60), ja selle diagnostiline väärtus on kliiniliseks kasutamiseks optimaalne¹⁰².

Ravijuhendi tööühm leidis, et plasma laktaaditaseme määramine sepsisehaigetel on oluline. Praktika Eesti haiglates on praegu erinev. Sepsise puhul on oluline varajane maksimaalne ravi, sest septilise šoki väljakujunemisel on prognoos juba tunduvalt halvem. Tööühm soovitab intensiivraviarsti konsultatsiooni, kui plasma laktaadi väärtus on > 4 mmol/l või puudub langustrend 20% võrra ühe tunni jooksul ravi algusest. See aitab leida suure riskiga patsiendid, kes vajavad II või III astme intensiivravi. Osakonna valik oleneb kliinilisest kontekstist ning konkreetse raviasutuse võimalustest ja töökorraldusest. Sarnase, eksperdiarvamusel põhineva soovitusena annab ka NICE ravijuhend⁶.

26	✓	<p>Sepsise, sh septilise šokiga patsientidel, kes põevad raskeid kroonilisi haigusi, peaks kaaluma aktiivravi asemel parima toetava ravi või elulõpuravi rakendamist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõenduspõhisus.</i></p>
----	---	--

Sepsise ja septilise šoki suremus on kirjanduse andmetel kuni 40%². Suremust tõstavad oluliselt kaasuvad rasked kroonilised haigused ning kõrge vanus. Uuringud on näidanud, et mitmeid kroonilisi haigusi põdevate sepsisehaigete ellujäämise korral on nende elukvaliteet sageli küllaltki halb. Sellest tulenevalt on oluline hinnata ravi mahtu ja sisu sepsise ning septilise šokiga haigetel, kes tõenäoliselt ei jää ellu või kelle elukvaliteet on peale intensiivravi väga madal. Lähedaste kaasamist otsustusprotsessi peaks kaaluma iga juhtumi puhul eraldi.

Keskmise kvaliteediga randomiseeritud uuringus, kuhu oli kaasatud 309 patsienti vanuses üle 80 aasta (sise-, kardioloogia- või pulmonoloogia osakondadest), võrreldi aktiivse suhtluse mõju patsientide ja nende omaste rahuolule. Näidati, et spetsialisti kaasamine elulõpu küsimustega seotud aruteludesse (spetsialist vestles haigete ja nende sugulastega raviplaanidest, võimalikest tulemustest, edasise ravi soovidest jms) vähendas oluliselt posttraumaatilise stressi, depressiooni ja ärevuse esinemist võrreldes patsientide ja omastega, kellega suhtles tavapärase meditsiinipersonal¹⁰³.

Madala kvaliteediga küsimustikul põhinevas uuringus, kuhu kaasati 688 tervishoiutöötajat (arstid ning õed), leidis 80% vastanutest, et tulemusteta ravi omab negatiivset mõju nii patsientidele, sugulastele kui ka tervishoiutöötajatele. Samuti on tulemusteta ravi tervishoiusüsteemile suur kuluallikas¹⁰⁴.

Madala kvaliteediga süstemaatilise kirjanduse ülevaates, kuhu oli kaasatud 14 uuringut (sealhulgas 3 randomiseeritud uuringut, 4 mitterandomiseeritud interventsioonuurinut ning 7 kirjeldavat uuringut), näidati, et patsiendi lähedased olid rohkem rahul, kui: a) neid kaasati otsustamisprotsessi; b) nad said rohkem vestlustel rääkida; c) kasutati empaatilisi väljendeid; d) patsientide sümptomaatika oli hästi kontrolli all¹⁰⁵.

USA mitmete organisatsioonide konsensusdokumendis on määratletud, et koha- sed intensiivravi eesmärgid on need, mille tulemusena jääb patsient mõistliku tõenäosusega ellu ka väljaspool intensiivraviosakonda sellise kognitiivse võime- kusega, et ta on võimeline tajuma ravi kasulikkust. 90–95% arstidest ise ei soovinud juhivat hingamist või elustamist situatsioonides, kui eelnevalt on tegu olnud vegetatiivse seisundi, dementsuse või raske neuroloogilise kahjustusega. 87% arstidest ei soovinud juhivat hingamist situatsioonides, kus nad väljaspool intensiivraviosakonda ellu ei jääks¹⁰⁶.

Ravijuhendi tööühm leidis, et halva elukvaliteedi nimel pikaajase ning kalli intensiivravi rakendamine ei ole ühelegi osapoolele emotsionaalselt ega rahaliselt otstarbekas. Raskete krooniliste haigustega sepsise või septilises šokis patsientide ravimahu ja -sisu otsustamine on oluline küsimus. Otsustusprotsessi tuleb parimal võimalikul viisil kaasata patsient ja tema lähedased.

Ravijuhendi koostamine

Sepsise ja septilise šoki ravijuhendi koostamise vajaduse algatas Eesti Anestesioloogide Seltsi 2017. aasta alguses. Moodustati töörühm ning sekretariaat ja alustati ravijuhendi koostamist. Töörühma ning sekretariaadi liikmeteks kutsuti asjakohaste kutsealade esindajad: erakorralise meditsiini, intensiivravi ja infektsioonhaiguste arstid, sisearst, kirurg, intensiivraviõde, ravijuhendi koostamise metoodika spetsialist ning haigekassa esindajad. Eesti Haigekassa ravijuhendite nõukoda kinnitas 2017. aasta märtsis sepsise ja septilise šoki ravijuhendi käsitlusala, mis koosneb 20-st PICO formaadis kliinilisest küsimusest. Ravijuhend koos kõigi kliiniliste küsimuste ja tulemusnäitajatega on kättesaadav veebilehel www.ravjuhend.ee.

Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ (2011, 2018) ja *grade adolopment*¹⁰⁷ põhimõtetest. Näidisenä kasutati ravijuhendit „Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitlus“ (2017)¹⁰⁸. Kliiniliste küsimuste arutamiseks ning soovitude sõnastamiseks pidas töörühm 10 koosolekut. Iga koosoleku alguses vaadati läbi töörühma ja sekretariaadi liikmete võimalike majanduslike huvide deklaratsioonid ning veenduti otsustajate kallutamatuses. Koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 2/3 töörühma liikmetest. Sekretariaat valmistas igaks koosolekuks ette kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali. Selleks analüüsiti olemasolevate ravijuhendite soovitusi, teadusuuringute tulemusi ning sekkumise soovitud ja soovimatuid toimeid. Tulemused esitati ja arutati koosolekul GRADEpro veebikeskkonnas. Soovitude sõnastamise aluseks oli tõendusmaterjali tugevus, sekkumise kasu tervisele, potentsiaalne kahju ja riskid ning võimalused soovitatava tegevuse rakendamiseks Eesti haiglate kontekstis. Igal koosolekul viibis haigekassa esindaja Mare Oder ja/või Kaja-Triin Laisaar, kes juhendasid metoodiliselt ravijuhendi koostamist.

Ravijuhendit uuendatakse viis aastat pärast selle kinnitamist või uute asjakohaste teadusandmete ilmnemisel.

Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Tõendusmaterjali otsimisel kasutas sekretariaat Tartu Ülikooli Kliinikumi Medinfo keskuse abi. Alustuseks otsiti olemasolevaid sepsise ja septilise šoki ravijuhendeid. Selleks kasutati järgmisi ravijuhendite andmebaase.

1. National Guideline Clearinghouse, Rahvusvaheline Ravijuhendite Võrgustiku Andmebaas (GIN).
2. Ühendkuningriigi Riiklik Tervishoiu ja Kliinilise Kvaliteedi Instituut (NICE).

Otsingustrateegia:

„Sepsis“ OR „septic shock“ OR „severe sepsis“ OR „sepsis syndrome”. Otsiti viimase viie aasta jooksul inglise keeles avaldatud ravijuhendeid. Vanusegrupp piirati täiskasvanud patsientidega (≥ 18 a).

1. ja 2. juunil 2017 tehtud otsingul saadi 50 kirjet, mida hinnati sisukokkuvõtete alusel. Käsitluselale vastavaks osutus seitse ravijuhendit, neist kolm osutusid sobilikuks AGREE tööriistaga hindamiseks (välja jäetud juhendid ei käsitlenud või käitlesid väga vähe sepsist või olid NICE ravijuhendite kokkuvõtted). Lisaotsingu tulemusel kaasati AGREE tööriistaga hindamiseks NICE vedelikravi juhend, mis käsitleb mitut infusioonraviga seonduvat kliinilist küsimust, mis on käesoleva ravijuhendiga seotud. Igat ravijuhendit hindas üksteisest sõltumatult kaks sekretariaadi liiget. Sobivaks loeti juhendid, mille korral mõlema hindaja punktisumma oli > 12 punkti. Sobivaks hinnati järgmised ravijuhendid.

- Sepsis: recognition, diagnosis and early management. NICE, 2016.
- Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer. NICE, 2012.
- Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock, 2016.
- Intravenous fluid therapy in adults in hospital. NICE 2013, updated 05.2017.

Tõendusmaterjali kokkuvõtete koostamiseks otsiti lisaks meta-analüüse, süstemaatilisi ülevaateid, randomiseeritud kliinilisi uuringuid ja jälgimisuuringuid. Otsinguks kasutati Cochrane'i Koostöövõrgustiku süstemaatiliste ülevaadete, PubMed'i, OVID'i ning PROSPERO elektroonilisi andmebaase.

Iga kliinilise küsimuse kohta esitas sekretariaat GRADEpro veebikeskkonnas olemasolevate ravijuhendite soovitude aluseks oleva tõendusmaterjali ning lisatõendusmaterjali. Hinnati tõenduse kvaliteeti (ROBIS-metoodikaga), kliinilise küsimuse prioriteetsust, võimalikku soovitud ja soovimatut mõju, sekkumise tõendatust, patsiendi väärtushinnanguid, ressursivajadust, sekkumise vastuvõetavust erinevatele osapooltele ning teostatavust. Sekretariaat koostas soovitude sõnastuse kavandi, lõplikud soovitud ja soovimatud mõjud ja tõendusmaterjali tugevusega koostas tööühm.

Majanduslik hindamine

Ravijuhendi tööühm koostas viis tugevat positiivset soovitud mõju. Need soovitud mõjud on vastavuses senise praktikaga ja/või ühtlustavad patsientide käsitlemist. Seega olulist mõju Eesti Haigekassa eelarvele oodata ei ole ning majandusanalüüsi ei tehtud.

Lisa 1. Sepsise äratundmine

Süsteemne põletikureaktsioon*	
<input type="checkbox"/>	Kehatemperatuur >38,3 või <36 °C
<input type="checkbox"/>	Tahhükardia >90 löögi minutis
<input type="checkbox"/>	Tahhüpnöe >20 korra minutis või PaCO ₂ <32 mm Hg
<input type="checkbox"/>	Leukotsüütide arv >12 või <4 x10 ⁹ /l või üle 10% noori vorme (kepptomseid neutrofiile)

* Vähemalt kaks sümptomit neljast

Organpuudulikkus(ed)	
<input type="checkbox"/>	Teadushäire GKS <15
<input type="checkbox"/>	Hingamissagedus ≥22/min
<input type="checkbox"/>	Süstoolne vererõhk ≤100 mm Hg
<input type="checkbox"/>	Laktaat >2 mmol/l
<input type="checkbox"/>	Kreatiniin >171 µmol/l või oliguuria <500 ml päevas
<input type="checkbox"/>	Bilirubiin >33 µmol/l
<input type="checkbox"/>	Muu _____

Süsteemne põletikureaktsioon koos organpuudulikkusega vihjab sepsisele!

Infektsioonhaiguse anamnees, kaebused? Infektsiooni kolle ja tunnused?

Verekülvid ja empiiriline intravenoosne antimikroobne ravi!

Riskigrupid

- Vanus >75 a
- Immuunosupressioon - diabeet, kemoterapia, süsteemne kortikosteroidravi
- Viimase 6 nädala jooksul tehtud operatsioon või invasiivne protseduur
- Naha haavad, põletus
- Püsikateetrid või -liinid (nt kusepõie kateeter, tsentraalveeni kateeter, dialüüsi sond)
- Süstitavate narkootikumide tarvitamine

Lisa 2. Sepsise esmane diagnostika ja ravi

Esimene tund	Üldseisundi esmane stabiliseerimine	Ravi eesmärgid
	<input type="checkbox"/> EKG, vererõhu, SpO ₂ ja diureesi monitooring	
	<input type="checkbox"/> Hapnikravi – O ₂ -mask, mitteinvasiivne ventilatsioon, vajadusel intubatsioon, aparaadihingamine	<input type="checkbox"/> SpO ₂ ≥ 95%
	<input type="checkbox"/> Infusioonravi – isotooniline kristalloidlahus 500 ml boolusena, vajadusel korrata kuni oodatava efekti saavutamiseni	<input type="checkbox"/> Diurees ≥ 0,5 ml/kg/t <input type="checkbox"/> Laktaadi normaliseerumine
	<input type="checkbox"/> Vasopressoorne ravi – noradrenaliin i/v	<input type="checkbox"/> MAP ≥ 65 mm Hg
6 tundi	Verekülvid ja antimikroobse ravi alustamine	
	<input type="checkbox"/> Vähemalt kahed verekülvid veeni või arteri punktsioonil. Teiste kehavedelike külvid	
	<input type="checkbox"/> Empiiriline AB-ravi. Üks või enam preparaati vastavalt kahtlustatavale infektsioonikoldele ja kohalikule AB-ravi juhendile	
	Infektsioonikolde kindlakstegemine	
<input type="checkbox"/> Vereanalüüsid: happe-aluse tasakaal, laktaat, hemogramm 5-osalise leukogrammiga, kliinilise keemia analüüsid		
<input type="checkbox"/> Radioloogilised uuringud vastavalt kliinilise diagnoosi hüpoteesile		
Infektsioonikolde kontroll		
<input type="checkbox"/> Perkutaanne dreneerimine		
<input type="checkbox"/> Kirurgiline operatsioon		
24 tundi	Elundipuudulikkuste ravi	Ravi eesmärgid
	<input type="checkbox"/> Konsulteerige intensiivravi vajaduse suhtes, kui laktaadi absoluutväärtus on üle 4 mmol/l või laktaaditase pole langustrendis	
	<input type="checkbox"/> Hapnikravi – O ₂ -mask...aparaadihingamine	<input type="checkbox"/> SpO ₂ ≥ 95%
	<input type="checkbox"/> Infusioonravi – isotooniline kristalloidlahus	<input type="checkbox"/> Diurees ≥ 0,5 ml/kg/t
	<input type="checkbox"/> Juhindu dünaamilistest eelkoormuse parameetritest	<input type="checkbox"/> Laktaadi normaliseerumine
	<input type="checkbox"/> Vasopressoorne ravi – noradrenaliin i/v	<input type="checkbox"/> MAP ≥ 65 mm Hg
<input type="checkbox"/> Väikeses doosis glükokortikoidravi septilise šoki korral		

Kasutatud kirjandus

1. WHO top 10 causes of death. WHO (2015).
2. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).
3. Kliiniline audit „Sepsise ravi kvaliteet“, www.haigekassa.ee/sites/default/files/indikaatorid/sepsis_ravi_kvaliteet_summary_js_3.pdf
4. Dellinger, R. P. *et al.* Surviving Sepsis Campaign. *Crit. Care Med.* **41**, 580–637 (2013).
5. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 801–10 (2016).
6. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. Guidance and guidelines. NICE (2016).
7. Bone, R. C. *et al.* Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* **101**, 1644–1655 (1992).
8. Levy, M. M. *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* **31**, 1250–6 (2003).
9. Seymour, C. W. *et al.* Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA* **315**, 762 (2016).
10. Makam, A. N. *et al.* Clinical Criteria to Identify Patients With Sepsis. *JAMA* **316**, 453 (2016).
11. Gerdin, M. *et al.* Clinical Criteria to Identify Patients With Sepsis. *JAMA* **316**, 453 (2016).
12. Sartelli, M. *et al.* Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World J. Emerg. Surg.* **13**, 6 (2018).
13. Antonelli, M. *et al.* Quick SOFA Clarification for the Practitioner.
14. Song, J.-U. *et al.* Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **22**, 28 (2018).
15. Dorsett, M. *et al.* qSOFA Has Poor Sensitivity for Prehospital Identification of Severe Sepsis and Septic Shock. *Prehosp. Emerg. Care* **21**, 489–497 (2017).
16. Rivers, E. P. *et al.* Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1368–1377 (2001).
17. ProCESS Investigators *et al.* A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1683–1693 (2014).
18. Bailey, M. *et al.* Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1496–1506 (2014).

19. Mouncey, P. R. *et al.* Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1301–1311 (2015).
20. PRISM investigators *et al.* Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *N. Engl. J. Med.* **376**, 2223–2234 (2017).
21. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. Guidance and Guidelines. NICE (2013).
22. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. Guidance and Guidelines. NICE guideline CG174 Appendix A : Summary of new evidence from surveillance. 1–35 (2017).
23. See, K. C. *et al.* Shock in the First 24 h of Intensive Care Unit Stay. *Shock* **43**, 456–462 (2015).
24. Lee, S. J. *et al.* Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: A retrospective cohort study. *Chest* **146**, 908–915 (2014).
25. Leisman, D. *et al.* Association of Fluid Resuscitation Initiation Within 30 Minutes of Severe Sepsis and Septic Shock Recognition With Reduced Mortality and Length of Stay. *Ann. Emerg. Med.* **68**, 298–311 (2016).
26. McIntyre, L. A. *et al.* Resuscitating patients with early severe sepsis: a Canadian multicentre observational study. *Can J Anaesth* **54**, 790–798 (2007).
27. Angus, D. C. *et al.* A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* **41**, 1549–1560 (2015).
28. Caironi, P. *et al.* Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1412–1421 (2014).
29. Rochwerg, B. *et al.* Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **161**, 347–355 (2014).
30. Rochwerg, B. *et al.* Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med.* **41**, 1561–1571 (2015).
31. Yunos, N. M. *et al.* The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit. Care Med.* **39**, 2419–2424 (2011).
32. Bentzer, P. *et al.* Effect of dextran-70 on outcome in severe sepsis; A propensity-score matching study. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* **25**, 1–9 (2017).
33. Moeller, C. *et al.* 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 (2016).
34. Bagshaw, S. *et al.* the Influence of Knowledge Management on. *Curr. Opin. Crit. Care* **13**, 541–548 (2007).
35. Payen, D. *et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care* **12**, 1–7 (2008).

36. Bellomo, R. *et al.* An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial*. *Crit. Care Med.* **40**, 1753–1760 (2012).
37. Sakr, Y. *et al.* Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death from Sepsis: Results from a Large International Audit*. *Crit. Care Med.* **45**, 386–394 (2017).
38. Kumar, A. *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. *Crit. Care Med.* **34**, 1589–1596 (2006).
39. Ferrer, R. *et al.* Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour. *Crit. Care Med.* **42**, 1749–1755 (2014).
40. Bloos, F. *et al.* Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med.* **43**, 1602–1612 (2017).
41. Scheer, C. S. *et al.* Quality Improvement Initiative for Severe Sepsis and Septic Shock Reduces 90-Day Mortality. *Crit. Care Med.* **45**, 241–252 (2017).
42. Lamy, B. *et al.* How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Front. Microbiol.* **7**, 697 (2016).
43. Azoulay, E. *et al.* Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J. Clin. Oncol.* **31**, 2810–2818 (2013).
44. Royo-Cebrecos, C. *et al.* A fresh look at polymicrobial bloodstream infection in cancer patients. *PLoS One* **12**, e0185768 (2017).
45. Montassier, E. *et al.* Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **32**, 841–850 (2013).
46. Antimikroobse resistentsuse seire Eestis, 2012–2016. Terviseamet. http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/Nakkushaigused/ab_paev/AMR_Eestis_2012-2016.pdf
47. Paul, M. *et al.* Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003038 (2013). doi:10.1002/14651858.CD003038.pub2
48. Paul, M. *et al.* Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003344 (2014). doi:10.1002/14651858.CD003344.pub3
49. Sjövall, F. *et al.* Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J. Infect.* **74**, 331–344 (2017).

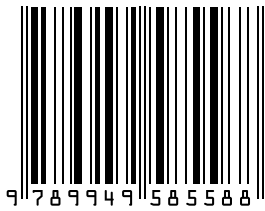
50. Ripa, M. *et al.* Influence of empirical double-active combination antimicrobial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **72**, 3443–3452 (2017).
51. Ong, D. S. Y. *et al.* Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* **64**, 1731–1736 (2017).
52. Kumar, A. *et al.* Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis*. *Crit. Care Med.* **38**, 1773–1785 (2010).
53. Kumar, A. *et al.* 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**, 1651–1664 (2010).
54. Lortholary, O. *et al.* The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med.* **43**, 652–662 (2017).
55. Kollef, M. *et al.* Septic Shock Attributed to Candida Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control. *Clin. Infect. Dis.* **54**, 1739–1746 (2012).
56. Colombo, A. L. *et al.* Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect. Dis.* **17**, e344–e356 (2017).
57. Bassetti, M. *et al.* Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J. Antimicrob. Chemother.* **72**, i39–i47 (2017).
58. Goldberg, E. *et al.* Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer* **44**, 2192–2203 (2008).
59. Chen, K. *et al.* Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* **17**, 159 (2017).
60. Garnacho-Montero, J. *et al.* Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in Candida spp. bloodstream infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 206–213 (2013).
61. Parkins, M. D. *et al.* Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive Candida species infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **60**, 613–618 (2007).
62. Farmakiotis, D. *et al.* Early initiation of appropriate treatment is associated with increased survival in cancer patients with Candida glabrata fungaemia: a potential benefit from infectious disease consultation. *Clin. Microbiol. Infect.* **21**, 79–86 (2015).

63. Lee, W. *et al.* An Observational Study on Early Empiric versus Culture-Directed Antifungal Therapy in Critically Ill with Intra-Abdominal Sepsis. *Crit. Care Res. Pract.* **2014**, 479413 (2014).
64. Karvellas, C. J. *et al.* The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **44**, 755–766 (2016).
65. Chao, W. N. *et al.* Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am. J. Surg.* **206**, 32–39 (2013).
66. Azuhata, T. *et al.* 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**, 1–10 (2014).
67. Buck, D. L. *et al.* Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br. J. Surg.* **100**, 1045–1049 (2013).
68. Rausei, S. *et al.* Early Versus Delayed Source Control in Open Abdomen Management for Severe Intra-abdominal Infections: A Retrospective Analysis on 111 Cases. *World J. Surg.* 1–6 (2017). doi:10.1007/s00268-017-4233-y
69. Bloos, F. *et al.* Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: A prospective observational multi-center study. *Crit. Care* **18**, (2014).
70. Hecker, A. *et al.* The impact of early surgical intervention in free intestinal perforation: A time-to-intervention pilot study. *World J. Emerg. Surg.* **10**, (2015).
71. Casserly, B. *et al.* Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: Results from the surviving sepsis campaign database. *Crit. Care Med.* **43**, 567–573 (2015).
72. El-Solh, A. A. *et al.* Bicarbonate therapy in the treatment of septic shock: a second look. *Intern. Emerg. Med.* **5**, 341–347 (2010).
73. Mathieu, D. *et al.* Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit. Care Med.* **19**, 1352–6 (1991).
74. Cooper, D. J. *et al.* Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann. Intern. Med.* **112**, 492–8 (1990).
75. LeDoux, D. *et al.* Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit. Care Med.* **28**, 2729–2732 (2000).
76. Asfar, P. *et al.* High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1583–1593 (2014).
77. Lamontagne, F. *et al.* Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* **42**, 1–9 (2016).

78. De Backer, D. *et al.* Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N. Engl. J. Med.* **362**, 779–789 (2010).
79. Avni, T. *et al.* Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **10**, e0129305 (2015).
80. Gamper, G. *et al.* Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2**, CD003709 (2016).
81. Gordon, A. C. *et al.* Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1638–1648 (2016).
82. Russell, J. A. *et al.* Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* **358**, 877–87 (2008).
83. Morelli, A. *et al.* Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): A randomized, controlled pilot study. *Crit. Care* **13**, 1–14 (2009).
84. Sprung, C. L. *et al.* The Effects of High-Dose Corticosteroids in Patients with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **311**, 1137–1143 (1984).
85. Cronin, L. *et al.* Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit. Care Med.* **23**, 1430–9 (1995).
86. Annane, D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Curr. Opin. Crit. Care* **11**, 449–53 (2005).
87. Annane, D. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* **43**, 1751–1763 (2017).
88. Annane, D. *et al.* Corticosteroids Treat. sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* CD002243 (2015).
89. Venkatesh, B. *et al.* Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa1705835 (2018). doi:10.1056/NEJ-Moa1705835
90. Briegel, J. *et al.* Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit. Care Med.* **27**, 723–32 (1999).
91. Annane, D. *et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* **288**, 862–71 (2002).
92. Malbrain, M. L. N. G. *et al.* Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anestezjol. Intens. Ter.* **46**, 361–380 (2014).
93. Andrews, B. *et al.* Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension. *JAMA* **318**, 1233 (2017).

94. Bentzer, P. *et al.* Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA* **316**, 1298 (2016).
95. Vincent, J.-L. *et al.* *Textbook of Critical Care 7th Edition*. (2016).
96. Marik, P. *et al.* Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann. Intensive Care* **1**, 1 (2011).
97. Monnet, X. *et al.* Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann. Intensive Care* **6**, 111 (2016).
98. Eskesen, T. G. *et al.* Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* **42**, 324–332 (2016).
99. Marik, P. E. *et al.* Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense. *Crit. Care Med.* **41**, 1774–1781 (2013).
100. Umscheid, C. A. *et al.* Development, implementation, and impact of an automated early warning and response system for sepsis. *J Hosp Med.* **10**, 26–31 (2016).
101. Silverman, L. Z. *et al.* It takes an intensivist. *Am. J. Surg.* **201**, 320–323 (2011).
102. Zhang, Z. *et al.* Lactate Clearance Is a Useful Biomarker for the Prediction of All-Cause Mortality in Critically Ill Patients. *Crit. Care Med.* **42**, 2118–2125 (2014).
103. Detering, K. M. *et al.* The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. *Bmj* **340**, c1345–c1345 (2010).
104. Downar, J. *et al.* Nonbeneficial treatment Canada: Definitions, causes, and potential solutions from the perspective of healthcare practitioners. *Crit. Care Med.* **43**, 270–281 (2015).
105. Hinkle, L. J. *et al.* Factors associated with family satisfaction with end-of-life care in the ICU: A systematic review. *Chest* **147**, 82–93 (2015).
106. Kon, A. A. *et al.* Defining Futile and Potentially Inappropriate Interventions: A Policy Statement from the Society of Critical Care Medicine Ethics Committee. *Crit. Care Med.* **44**, 1769–1774 (2016).
107. Schünemann, H. J. *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J. Clin. Epidemiol.* **81**, 101–110 (2017).
108. Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitus - Ravijuhend. Available at: <https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/9/kopsu-ja-kopsuvalise-tuberkuloosi-kasitlus>.

ISBN 978-9949-585-58-8



9 7 8 9 9 4 9 5 8 5 5 8 8