

KÜSIMUS

Kas kasutada kõigil septilise šokiga patsientidel esmaseks ravieesmärgiks kapillaartäituvuse, keskmise arteriaalse rõhu, diureesi ja seerumi laktaadi taseme normaliseerumist või keskmise arteriaalse rõhu, diureesi ja seerumi laktaadi taseme normaliseerumist ?

SIHTRÜHM:	
SEKKUMINE:	kõigil septilise šokiga patsientidel esmaseks ravieesmärgiks kapillaartäituvuse, keskmise arteriaalse rõhu, diureesi ja seerumi laktaadi taseme normaliseerumist
VÕRDLUS:	keskmise arteriaalse rõhu, diureesi ja seerumi laktaadi taseme normaliseerumist
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Suremuse vähenemine; Suremuse vähenemine; Organpuudulikkuse vähenemine; Organpuudulikkuse tekkimine; Organpuudulikkuse vähenemine;
KONTEKST:	2. Kas kõigil septilise šokiga patsientidel tuleb esmaseks ravieesmärgiks võtkeskmise arteriaalse rõhu, diureesi ja seerumi laktaadi taseme ning kapillaartäituvuse normaliseerumistta keskmise arteriaalse rõhu, diureesi ja seerumi laktaadi taseme normaliseerumine või keskmise arteriaalse rõhu, diureesi ja seerumi laktaadi taseme ning kapillaartäituvuse normaliseerumine, et saada parem ravitulemus?
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Šoki sh septilise šoki korral tekib muuhulgas ka naha perfusioonihäire, mis on kergesti jälgitav kapillaartäituvuse (CRT) hindamise abil. Ei ole selge, kas kapillaartäituvuse normaliseerumine peaks olema muude organperfusiooni iseloomustavate näitajate (MAP - mean arterial blood pressure, diurees, laktaadi tase) normaliseerumise kõrval iseseisev ravieesmärk septilises šokis patsientidel. Laktaadi taseme dünaamika on hea indikaator, kuid hüperlakeemia taga võivad olla ka muud põhjused kui hüpoperfusioon, laktaadi dünaamika võib olla aeglane ning sage laktaadi (LAC) taseme määramine ei pruugi olla alati kättesaadav. Seetõttu on vajalik uurida alternatiivseid ravieesmärke. CRT hindamine on kergesti teostatav, mitteinvasiivne ega ei vaja lisaressurssi. CRT normaliseerub kiiresti pärast perfusiooni taastumist, enne laktaadi taseme normaliseerumist. See võimaldab ennetada liigset infusioonravi manustamist. TõKo koostamisel lähtusin sellest küsimusest: Kas kasutada kõigil septilise šokiga patsientidel esmaseks ravieesmärgiks keskmise arteriaalse rõhu, diureesi ja seerumi laktaadi taseme normaliseerumist või keskmise arteriaalse rõhu, diureesi ja seerumi laktaadi taseme ning kapillaartäituvuse normaliseerumist et saada parem ravitulemus? Tulemusnäitajad: • Suremuse vähenemine • Organpuudulikkuse teke • Organpuudulikkuse süvenemine Eesti SR 2018 antud soovitus/küsimust ei püstitatud. Antud soovitusel määrata laktaati, võtta ravi eesmärgiks laktaadi taseme normaliseerumine, MAP üle 65 mmHg ja diurees üle 0,5 ml/kg/h.	

Küsimus oli: Kas sepsise või septilise šokiga ning tõusnud seerumi laktaadi kontsentratsiooniga patsientidel tuleks esmaseks ravi eesmärgiks võtta seerumi laktaadi taseme normaliseerimine vs teised eesmärgid?
Soovitusel arvestati uuringut kus võrreldi laktaadi taseme normaliseerumise eesmärk vs mitte eesmärk.

Küsimuse laiendamise ettepanek tuli eksperdilt, kelle hinnangul on lisandunud tõendusmaterjali (ANDROMEDA-SHOCK) ning arvesse võib tulla kapillaartäituvuse hindamise lisamine RJ-sse.

SSC 2021 (1)

For adults with septic shock, we suggest using capillary refill time to guide resuscitation as an adjunct to other measures of perfusion. Nõrk positiivne, tõendus madal

Nende kliiniline küsimus: kas vedelikravis peaks juhinduma objektiivsest leiust, staatilistest või dünaamilistest parameetritest.

Lähtusid samuti ANDROMEDA-SHOCK uuringu tulemustest.

ANDROMEDA-SHOCK, 2019 (2)

Multitsentriline (28 haiglat, 5 riiki, Lõuna-Ameerika)

Patsiendid - septilises šokis haiged (üle 18 a, infektsioon/kahtlustatav infektsioon, laktaat üle 2 mmHg, noradrenaliini (NOR) vajadus pärast miinimum 20 ml/kg infusiooni). Grupid olid sarnased.

CRT vs. LAC normaliseerumise eesmärk, 212 patsienti mõlemas grupis, periood 8 tundi (haarati 4 tunni jooksul pärast kriteeriumite täitmist). Intensiivravi osakonna (IRO) patsiendid.

Välja jäeti rasedad, (oodatav) dialüüsi või operatsiooni vajadus 8 h jooksul, äge respiratoorse distressi sündroom (acute respiratory distress syndrome) ARDS, maksatsirroos (Child C, D), äge hematoloogiline haigus, äge verejooks, *Do-not-resuscitate* staatus.

Tulemusnäitajad:

- suremus 28 päeva ja 90 päeva
- SOFA 72 h pärast randomiseerimist
- IRO päevade arv ja haiglaravi päevade arv
- ventilaatorravi vaba päevade arv
- vasopressor vaba päevade arv
- neeruasendusravi (NAR) vaba päevade arv

Castro, 2020 (3)

2 ülikoolihaiglat Tšiilis

CRT vs. LAC normaliseerumise eesmärk. 21 haiget mõlemas grupis.

Septilises šokis patsiendid, kes olid *fluid responsive*. Haarati 24 h jooksul diagnoosist. Periood 6 tundi. p väärtust pole toodud, aga CRT vs. LAC mediaan vanus 51 a [45–75] vs. 66 a [55–75] ; vedelik enne randomiseerimist 1550 ml [1000–3000] vs. 2500 ml [1250–3175] , laktaadi tase 3 mmol/l [2,8–5,5] vs. 4 mmol/l [3–7,6] vastavalt.

Välja jäeti rasedad, (oodatava) dialüüsi ning operatsiooni vajavad patsiendid, makatsirroosiga (Child C, D) haiged, ARDS ning *Do-not-resuscitate* staatus.

Tulemusnäitajad

- vedelikravi maht 6 h jooksul
- 24 h vedelikravi bilanss
- Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoor 24 h
- koe mikrotsirkulatsiooni ja perfusiooni surrogaatnäitajad

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

JUDGEMENT

TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL

TÄIENDAVIDA KAAUTLUSED

☐ Tühine ☐ Väike ☒ keskmine ☐ Suur ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	ANDROMEDA-SHOCK (2) Tulemused CRT grupis parem SOFA skoor 72 h vs. LAC grupis, muude tulemusnäitajate osas olulisi erinevusi ei leitud. (Treatment effect calculated with linear regression adjusting for baseline SOFA score) <u>Subgrupi analüüs: SOFA alla 10 - oluliselt väiksem suremus CRT grupis vs. LAC grupis.</u> CRT 21/103 (20,4) vs. LAC 42/107 (39,3), HR 0,46 (0,27-0,78). Lisaks hinnati: - vedelikravi kogus esimesed 8 tundi: vähem vedelikku CRT grupis vs. LAC grupis, 2359 (1344) vs. 2767 (1749); -408 (-705 to -110), p = 0,01 vastavalt Samas bilansid võrdsustusid 24. tunniks, ka 72 h vaates vahet ei olnud - intraabdominaalne hüpertensioon: vahet ei leitud - NAR vajadus: vahet ei leitud - haiglasuremus: vahet ei leitud Post hoc analüüsis (4) vaadeldi patsiente teisel tunnil, kelle CRT oli normaliseerunud kuid kes olid randomiseeritud LAC gruppi. Leiti, et need haiged said oluliselt rohkem vedelikravi ja neil oli suurem 28-päeva suremus vs. norm CRT 2. tunnil, kes olid randomiseeritud CRT gruppi (gruppide baasnäitajad sh SOFA, vanus, APACHE II, CCI jne olid sarnased). 28-päeva suremus CRT vs. LAC 23/102 (23%) vs. 33/82 (42%), p = 0,009 vastavalt. Castro, 2020 (3) Tulemusnäitajate vahel olulisi erinevusi ei leitud v.a CRT grupis paremad mikrotsirkulatsiooni näitajad.	Kättesaadav (mikroskoobi alusklaas?), ei kahjusta patsiente.
--	---	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Suur ☐ keskmine ☐ Väike ☒ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Septilise šoki ravis ei saa juhinduda ainult ühest koe hüperperfusiooni markerist. Samuti tuleb vedelikravi manustamisel arvestada lisaks organite perfusiooni indikaatoritele ka patsiendi südamefunktsiooni ning vedelikravi tundlikkust. Tõendusmaterjali alusel saab öelda, et ravi juhtimine CRT normaliseerumise järgi on seotud väiksema vedelikravi mahuga uuringu perioodil ning parema SOFA skooriga 72 h, aga see ei resulteeru väiksemas suremuses (v. a alagrupp SOFA alla 10) ega organipuudulikkuste asendamise vajaduses. Samas ei ole näidatud CRT normaliseerumise eesmärgiks seadmise kahjulikku mõju patsiendi ravitulemustele võrreldes LAC normaliseerumise eesmärgiga ning ANDROMEDA-SHOCK <i>pos hoc</i> analüüsi alusel on LAC taseme dünaamika eesmärk seotud halvema prognoosiga patsientidel, kelle CRT on normaliseerunud. ANDROMEDA-SHOCK uuring haaras IRO patsiente ning välja on jäetud olulised grupid sh operatiivset ravi vajavad patsiendid, maksatsirroosiga, ARDS-ga patsiendid ning kaasuva hematoloogilise pahaloomulise haigusega patsiendid. Seega ei ole soovitus rakendatav kõikidele septilises šokis patsientidele.	

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	-------------------------

☐ Väga madal ☒ madal ☐ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjaliks on kaks madala kvaliteediga RCT (3, 2) + ühe RCT (ANDROMEDA-SHOCK) <i>post hoc</i> (4) analüüs. Käigus on uuring ANDROMEDA-SHOCK 2, RCT, protokoll avaldatud 2022 Tõendusmaterjali tõendatuse aste tulemusnäitajate kaupa: • Suremuse vähenemine - MADAL • Organpuudulikkuse teke - MADAL • Organpuudulikkuse süvenemine - MADAL Kokkuvõttes on sekretariaadi hinnangul tõendusmaterjali tõendatuse aste MADAL	
--	--	--

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ☒ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub		

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrge viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☒ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	-------------------------

☐ suur kulu ☐ keskmine kulu ☒ mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☐ suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		
--	--	--

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus
 Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad		

Kulutõhusus
 Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ kaasatud uuringud puuduvad		

Võrdsed võimalused
 Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

☐ vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☒ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		
--	--	--

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			

MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDSED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha ☐	Nõrk soovitus sekkumise vastu ☐	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt ☐	Nõrk soovitus sekkumise poolt ☐	Tugev soovitus teha ☐
--	--	---	--	--

JÄRELDUSED

Soovitus

14. Sepsise kahtlusega patsiendil hinnake kapillaartäituvust.

[UUS 2024]

Praktiline soovitus

16. Septilise šoki korral võtke ravieesmärgiks kapillaartäituvuse ja laktaaditaseme normaliseerimine.

[AJAKOHASTATUD 2024]

Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med; 2021.
2. Hernández, Glenn, Ospina-Tascón, Gustavo, A, Damiani, Lucas, Petri, Estenssoro, Elisa, Dubin, Arnaldo, Hurtado, Javier, Friedman, Gilberto, Castro, Ricardo, Alegría, Leyla, Teboul, Jean-Louis, Cecconi, Maurizio, Ferri, Giorgio, Jibaja, Manuel, Pairumani, Ronald, Fernández, Paula, Barahona, Diego, Granda-Luna, Vladimir, Cavalcanti, Alexandre, Biasi, Bakker, Jan, The ANDROMEDA SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN), . Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. JAMA; 2019.
3. Castro, Ricardo, Kattan, Eduardo, Ferri, Giorgio, Pairumani, Ronald, Venezuela, Emilio, Daniel, Alegría, Leyla, Oviedo, Vanessa, Pavez, Nicolás, Soto, Dagoberto, Vera, Magdalena, Santis, César, Astudillo, Brusela, Cid, María, Alicia, Bravo, Sebastian, Ospina-Tascón, Gustavo, Bakker, Jan, Hernández, Glenn. Effects of capillary refill time-vs. lactate-targeted fluid resuscitation on regional, microcirculatory and hypoxia-related perfusion parameters in septic shock: a randomized controlled trial. Castro et al. Ann. Intensive Care; 2020.
4. Kattan, Eduardo, Hernández, Glenn, Ospina-Tascón, Gustavo, Valenzuela, Emilio, Daniel, Bakker, Jan, Castro, Ricardo. A lactate-targeted resuscitation strategy may be associated with higher mortality in patients with septic shock and normal capillary refill time: a post hoc analysis of the ANDROMEDA-SHOCK study. 2020.