

KÜSIMUS

Kas kasutada vasopressorit vajavatel sepsise ja/või septilise šokiga patsientidel noradrenaliini või noradrenaliini + vasopressiini või noradrenaliini + angiotensiin II, et saada parem ravitulemus??	
SIHTRÜHM:	et saada parem ravitulemus?
SEKKUMINE:	vasopressorit vajavatel sepsise ja/või septilise šokiga patsientidel noradrenaliini
VÕRDLUS:	noradrenaliini + vasopressiini või noradrenaliini + angiotensiin II,
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Suremus (vasopressiin); Neeruasendusravi vajaduse vähenemine (vasopressiin); Arütmiate esinemise vähenemine (vasopressiin); Jäseme isheemia vähenemine (vasopressiin); Suremus (angiotensiin); Arütmia (angiotensiin); Jäseme isheemia (angiotensiin); Suremus; Arütmia ; Jäseme isheemia; Neeruasendusravi vajaduse vähenemine;
KONTEKST:	3. Kas vasopressorit vajavatel sepsise ja/või septilise šokiga patsientidel tuleks kasutada ainult noradrenaliini või lisada sinna juurde ka vasopressin või angiotensiin II, et saada parem ravitulemus?
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Septilise šoki korral saavutatakse ja hoitakse vererõhk eesmärgväärtusel vasopressoorse ravi abil. Esmavalikuks vasopressoorse ravi alustamisel sepsise puhul on noradrenaliin. Probleemiks on kõrgemate dooside kasutamisel suurem kõrvaltoimete tekke tõenäosus, refraktaarsus noradrenaliini dooside tõstimisel. Lisaks katehoolamiintüüpi vasopressoritele (noradrenaliin, adrenaliin, dopamiin) on aina enam arutatud mitte-katehoolamiin tüüpi vasopressorite (vasopressiin ja selle analoogid, angiotensiin II) kasutamist. Antud kliinilise küsimuse raames on seatud eesmärgiks selgitada, kas erinevat tüüpi vasopressorite kombineerimisel on positiivseid või negatiivseid toimeid noradrenaliini monoterapias ees. Töörühma esitatud kliiniline küsimus: Kas vasopressorit vajavatel sepsise ja/või septilise šokiga patsientidel tuleb kasutada ainult noradrenaliini või lisada sinna juurde ka vasopressiini või angiotensiini II, et saada parem ravitulemus? Tulemusnäitajad: - Suremuse vähenemine - Neeruasendusravi vajaduse vähenemine - Arütmiate esinemise vähenemine - Jäseme isheemia vähenemine Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2021 (1) ravijuhend annab soovitusel lisada täiskasvanutel septilise šokiga patsientidel noradrenaliinile lisaks vasopressiini, kui noradrenaliiniga ei saavutata soovitud keskmist arteriaalset vererõhku. SSC tõendumaterjali kokkuvõtete tabel sai lisatud GRADE tabelisse. SSC tõendusmaterjali puhul jäi ebaselgeks, mis uuringud täpselt kaasati erinevate tulemusnäitajate juures ning mille tõttu ja mil määral tõendusastet vähendati. Ei olnud leitav SSC poolt teostatud metaanalüüs antud teemal. Arvestades eelnevat sai juurde otsitud täiendavat materjali otsingustrateegia kaudu. Otsingustrateegia abil sai kaasatud järgnev metaanalüüs ja randomiseeritud kontrollitud uuring - Lei Zhong, Xiao-Wei Ji Hai-Li Wang et al Non-catecholamine vasopressors in the treatment of adult patients with septic shock—evidence from meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. - Ashish Khanna, Shane W. English Xueyuan S. Wang et al Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock	
---	---	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Tühine ☐ Väike ☒ keskmine ☐ Suur ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Suur ☒ keskmine ☐ Väike	1. Lei Zhong et al (2020) metaanalüüs- hindas septilise šoki haigetel noradrenaliini kombineerimist mitte-katehoolamiin tüüpi vasopressoritega (angiotensiin II, vasopressin ja vasopressiini analoogid-terlipressiin, pituitriin, selepressiin).	

- ☐ Tühine
- ☐ Varieerub
- ☐ Ei oska öelda

- täiskasvanud septilise šoki patsiendid, kes said vasopressoorseks raviks noradrenaliini (NA) vs noradrenaliini ja mittekatehoolamiintüüpi vasopressorit.
-23 RCT uuringut, 4380 patsienti

Esmased tulemid:

28 päeva suremus- kombineeritud vasopressoorse ravi grupis esines väiksem suremus (n= 4217; RR, 0,92; 95% CI 0,86–0,99; P = 0,02). I2 0.

(*Trial sequential analysis result of 28-day mortality showed that 4217 (83,67%) of the required information size of 5040 patients was accrued*)

90 päeva ja haigla suremuses statistilist vahet ei olnud.

Subgruppide analüüsimisel vasopressori tüübi alusel ei esinenud 28 päeva suremuse osas olulist suremuse muutust võrrelduna NE grupiga (P > 0,05)

Subgruppide analüüsimisel šoki tüübi alusel ei esinenud suremuse osas septilise šoki korral olulist erinevust vasopressoorse ravi võrdluses. (catecholamine resistant refractory shock vs Septic shock).

Teisesed tulemid:

NE + mittekatehoolamiin tüüpi vasopressori ravi grupis oli;

- mehhaanilise ventilatsiooni vajadus lühem (SMD = – 0,19; 95% CI = – 0,31 to – 0,07; P < 0,01)

- intensiivravi-, haiglaravi- ja neeruasendusravi (CRRT) kestvuse osas statistiliselt olulist vahet ei olnud.

- neerufunktsioon- esines madalam SCr tase ja CRRT vajadus oli väiksem (n = 869; RR, 0,71; 95% CI = 0,56 to 0,89; P < 0,01),

- Südame löögisagedus oli väiksem (SMD =–0,43; 95% CI = – 0,66 to – 0,19; P < 0,001), kuid summaarses artüümia esinemises vahet ei olnud (RR 0,89, CI 0,62-1,28)

-Komplikatsioonid: perifeerset isheemiat (digital ischemia) esines kombineeritud vasopressoorse ravi korral rohkem (n = 3329; RR, 2,43; 95% CI = 1,18 to 5,00; P = 0,02).

2. Ashish Khanna (2017) RCT - hindas Angiotensiin II (AT II) efektiivsust ja ohutust vasodilatatiivse šoki korral.

- Täiskasvanud vasodilatatoorse šokiga, kellel manustati kõrges doosis vasopressorit (0,2 µg/kg/min NE või ekvivalentne doos muud vasopressorit),

- Sepsise või potentsiaalse sepsisega haiged moodustasid 90,4% kohordist.

Kas angiotensiin II lisamine teistele vasopressoritele parandab vererõhku katehoolamiin resistentse vasodilatatiivse šoki korral?

Esmane tulem oli keskmise vererõhu (MAP) tõus 3-ndaks tunniks eesmärgiga 75mmHg või tõus 10mmHg võrra, ilma et oleks suurendatud teisi vasopressoreid v.a AT II.

- AT II grupis saavutati keskmise arteriaalse rõhu tõus oluliselt rohkematel patsientidel (69,9% vs. 23,4%, P<0,001; odds ratio, 7,95; 95% confidence interval [CI], 4,76 to 13,3)

Teisene tulem oli kardiovaskulaarse SOFA skoori ja totaalise SOFA skoori muutus 48-ndaks tunniks.

- 48-ndal tunnil paranes AT II grupis kardiovaskulaarne SOFA skoor rohkem kui platseebo grupis (–1,75 vs. –1,28, P = 0,01).

- 48-ndaks tunniks totaalise SOFA skoori osas gruppide vahel statistiliselt olulist muutust ei esinenud (1,05 and 1,04, respectively; P = 0,49).

Turvalisus- hinnati kõrvaltoimeid, suremust, ravikatkestamist.

	Kõrvaltoimete (tahhükardia, distaalne isheemia, rütmihäired) osas gruppide vahel erinevused puudusid. 7 päeva suremuse osas statistiliselt olulist vahet ei olnud (hazard ratio, 0,78; 95% CI, 0,53 to 1,16; P = 0,22); 28 päeva suremuse osas statistilist erinevust polnud (hazard ratio, 0,78; 95% CI, 0,57 to 1,07; P = 0,12); 3. SSC (2021) tõendusmaterjali põhjal: Vasopressiini kasutamisel vähenes suremus (RR 0,91, CI 0,83-0,99), angiotensiini kasutamisel suremuse osas muutust ei esinenud (RR 0,85, CI 0,69-1,06) Neeruasendusravi vajaduse, arütmiate esinemise ja jäseme isheemia osas erinevust ei olnud.	
--	--	--

Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Väga madal ☒ madal ☐ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjali tõendatuse aste tulemusnäitajate kaupa: Suremuse vähenemine: väga madal kuni mõõdukas Neeruasendusravi vajaduse vähenemine: madal kuni mõõdukas Rütmihäirete vähenemine: väga madal kuni madal Jäseme isheemia vähenemine: väga madal kuni madal Kokkuvõtvalt on tõendusmaterjali tõendatuse aste sekretariaadi hinnangul madal.	

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

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ oluline ebakindlus või varieeruvus ☒ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Väärtushinnangute kohta eraldi süstemaatilist otsingut ei tehtud.	

Mõjude tasakaal Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrje viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
-----------	---------------------------	------------------------

☐ 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	Ressursside kohta eraldi süstemaatilist otsingut ei tehtud.	

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	Kulutõhususe kohta eraldi süstemaatilist otsingut ei tehtud.	
Võrdsed võimalused Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
☐ vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☒ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Võrdsete võimaluste kohta eraldi süstemaatilist otsingut ei tehtud.	Väiksemates haiglates kättesaadavus võib varieeruda.
Vastuvõetavus Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Vastuvõetavuse kohta eraldi süstemaatilist otsingut ei tehtud.	
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Teostatavuse kohta eraldi süstemaatilist otsingut ei tehtud.	

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

23. Septilise šoki korral kaaluge vasopressiini lisamist noradrenaliinile, kui noradrenaliini kasutamisega ei ole saavutatud oodatud efekti vereringele.

[AJAKOHASTATUD 2024]

Nõrk 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.