



SEPSISE JA SEPTILISE ŠOKI RAVIJUHEND – ESMANE DIAGNOSTIKA JA RAVIVÕTTED

Eesti ravijuhend

RJ-A/25.2-2024

Ravijuhendi tööühma liikmed (2024)

Joel Starkopf (juht)	Anestesioloog-intensiivraviarst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; anestesioloogia ja intensiivravi professor, Tartu Ülikool
Kadri Tamme	Anestesioloog-intensiivraviarst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; anestesioloogia ja intensiivravi lektor, Tartu Ülikool
Kairi Marie Riigor	Anestesioloog-intensiivraviarst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Katri Kalju	Sisearst, AS Ida-Tallinna Keskhaigla
Mait Altmets	Infektsioonhaiguste arst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Merike Rahkema	Erakorralise meditsiini arst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Aile Kaasik	Erakorralise meditsiini arst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Kersti Naelapää	Intensiivraviõde, õenduskvaliteedi peaspetsialist, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
Johan Koort	Erakorralise meditsiini õde, Tallinna Kiirabi

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed (2024)

Liisa Saare (juht)	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool
Triinu Keskpaik	Erakorralise meditsiini arst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; erakorralise meditsiini assistent, Tartu Ülikool
Karl Kiisk	Anestesioloog-intensiivraviarst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Bruno Saar	Infektsioonhaiguste arst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum

Ravijuhendi metoodiline tugi (2024)

Liisa Saare	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool
-------------	--

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

Keetoimetaja: Svea Tarkin

Soovituslik viitamine: Sepsise ja septilise šoki ravijuhend – esmane diagnostika ja ravivõtted. Tervisekassa. 2024.

Otsingusõnad: sepsis, septiline šokk, ravijuhend.

© Tervisekassa 2024

Lastekodu 48, Tallinn 10144

www.ravijuhend.ee

info@tervisekassa.ee

ISBN 978-9916-747-00-1

ISBN 978-9916-747-01-8 (html)

Ravijuhend on valminud Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu järgi (www.ravijuhend.ee).

Ravijuhendi töörühma liikmed (2018)

Joel Starkopf (juht)	Kliiniku juhataja, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; anestesioloogia ja intensiivravi professor, Tartu Ülikool
Agnes Aart	Ravijuht, anestesioloog, Lõuna-Eesti Haigla AS
Katri Kalju	Sisearst, AS Ida-Tallinna Keskhaigla
Inga Karu	Anestesioloog-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	Intensiivriiari, SA Tartu Ülikooli Kliinikum

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed (2018)

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

Ravijuhendi metoodiline tugi (2018)

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

Sepsise ja septilise šoki ravijuhend – esmane diagnostika ja ravivõtted

Eesti ravijuhend



TARTU ÜLIKOOL

TERVISEKASSA 

Ravijuhend on valminud Tervisekassa rahastusel ja Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu (1) järgi.

Töendatuse astmed ja nende määratlus

Määratlus	Hinnang
Töörühm on väga kindel, et tegelik mõju on hinnangulisele mõjule lähedal.	Kõrge
Töörühm on mõju hinnangus mõõdukalt kindel: tegelik mõju on tõenäoliselt lähedane hinnangulisele mõjule, kuid võib sellest ka märgatavalt erineda.	Mõõdukas
Töörühm ei ole mõjuhinnangus eriti kindel: tegelik mõju võib märgatavalt erineda hinnangulisest mõjust.	Madal
Töörühm ei ole mõjuhinnangus üldse kindel: on tõenäoline, et tegelik mõju erineb hinnangulisest mõjust märgatavalt.	Väga madal

Soovituse tugevus ja tingmärk

Tugev positiivne soovitus 	Tugeva soovitusel andmisel on ravijuhendi koostajad kindlad, et soovitusel järgimise oodatavad tulemused kaaluvad üles ebasoodsa mõju. Soovitus võib olla sekkumise poolt või vastu. Nõrga soovitusel andmisel arvavad töörühma liikmed, et selle täitmise oodatavad tulemused ületavad ebasoodsat mõju, kuid nad ei ole selles kindlad.
Nõrk positiivne soovitus 	Ebakindlust võib põhjustada - kõrge või mõõduka astme tõendusmaterjali puudumine; - vastuolulised hinnangud kasu ja kahju kohta;
Nõrk negatiivne soovitus 	- ebakindlus või erinevused selles, kuidas üksikisikud tervisetulemeid väärtustavad; - vähene tervisekasu; - selline tervisekasu, mis ei ole kulusid väärt (k.a soovitusel rakendamise kulud).
Tugev negatiivne soovitus 	Soovitusel usaldusväärse huvide peab ravijuhendi töörühm kaaluma kõiki teadaolevaid tegureid ja põhjendama oma otsuste põhjuseid üksikasjalikult. Kindel soovitus antakse vaid juhul, kui sekkumine või ravim vastab Eesti tervishoiusüsteemi suutlikkuse nõuetele.
Praktiline soovitus 	Ravijuhend võib sisaldada suuniseid ehk praktilisi soovitusi, mis põhinevad ravijuhendi töörühma liikmete kliinilisel kogemusel ja ekspertarvamusel ning võivad olla praktikas abiks parima ravitulemuse saavutamisel.

Sisukord

Lühendid	7
Mõisted	9
Sissejuhatus	11
Ravijuhendi koostamise vajadus ja eesmärk	11
Ravijuhendi ajakohastamise vajadus	11
Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm	12
Ravijuhendi koostamine	13
Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine	14
Ravijuhendi soovitude loetelu	15
Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõttega	20
Sepsise äratundmine	20
Patsiendi üldseisundi häire äratundmine	25
Esmane diagnostika ja ravi	25
Vedelikravi	25
Antimikroobne ravi	29
Infektsioonikolde kontroll	36
Koeperfusiooni hindamine	38
Vasopressoorne ja inotroopne ravi	41
Kortikosteroidide kasutamine	46
Eelkoormuse parameetrid	48
Edasine ravi	50
Lisad	55
Kasutatud kirjandus	57

Lühendid

AGREE	Ravijuhendite hindamise tööriist, ingl <i>appraisal of guidelines for research and evaluation instrument</i>
ACCP	American College of Chest Physicians
ARDS	Äge respiratoorse distressi sündroom, ingl <i>acute respiratory distress syndrome</i>
CI	Usaldusvahemik, ingl <i>confidence interval</i>
CVP	Tsentraalvenoosne rõhk, ingl <i>central venous pressure</i>
EGDT	Varajane eesmärgistatud ravi, ingl <i>early goal directed therapy</i>
EM	Erakorraline meditsiin
ERCP	Endoskoopiline retrograadne kolangiopankreatograafia
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
GKS	Glasgow' koomaskaala
GRADE	Soovituste määramise, hindamise ja koostamise liigitussüsteem, ingl <i>grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>
GRADEpro GDT	Ravijuhendi veebipõhine tarkvara, ingl <i>GRADEpro guideline development tool</i>
HCT	Hematokrit
HR	Riskitiheduse suhe, ingl <i>hazard ratio</i>
KKV	Kopsude kunstlik ventilatsioon
LODS	<i>Logistic Organ Dysfunction Score</i>
MAP	Keskmine arteriaalne vererõhk, ingl <i>mean arterial pressure</i>
NEWS	<i>National Early Warning Score</i>
NICE	Ühendkuningriigi Riiklik Tervishoiu ja Kliinilise Kvaliteedi Instituut, ingl <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	Šansside suhe, ingl <i>odds ratio</i>
PICO	Patsient-sihtühm-sekkumine-võrdlus-tulemusnäitaja, ingl <i>problem/population, intervention, comparison, outcome</i>
RETTS	<i>Rapid Emergency Triage and Treatment System</i>
RCT	Juhuslikustatud kontrolluuring, ingl <i>randomized controlled trial</i>
RJNK	Ravijuhendite Nõukoda
ROC	<i>Receiver operating characteristic curve</i>

RR	Suhteline risk, ingl <i>relative risk</i>
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Süsteemne põletikureaktsioon, ingl <i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SOFA	<i>Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment</i>
SoKo	Soovituse kokkuvõte
ScvO ₂	Tsentraalvenoosne saturatsioon
qSOFA	<i>quick</i> SOFA
TõKo	Tõenduse kokkuvõte
WBC	Leukotsüüdid, ingl <i>white blood count</i>

Mõisted

Boolus	Infusiooniboolus on kuni 30 minuti jooksul veeni manustatud vedelik
Eelkoormuse dünaamiline parameeter	Eelkoormuse dünaamilise parameetriga hinnatakse mõne hemodünaamika parameetri (nt südame löögimahu või südame minutimahu) lühikese aja jooksul toimunud muutust, mis on põhjustatud rindkeresisese rõhu muutustest kopsude kunstlikul ventilatsioonil patsiendil või venoosse naasu suurenemisest jalgade passiivsel tõstmisel
Eelkoormuse staatiline parameeter	Eelkoormuse staatiline parameeter on ühes ajahetkes mõõdetav väärtus: tsentraalvenoosne rõhk (CVP), kopsuarteri kiilumisrõhk ja vasaku vatsakese lõppdiastoolne maht. Praktikas on neid parameetreid kasutatud infusioonravi vajalikkuse üle otsustamisel
Inotroopne ravim	Südamelihase kontraktiilsust parandav ravim (nt dobutamiin, levosimendaan ja milrinoon)
Isotooniline kristalloidlahus	Naatriumit ja teisi mineraalsooli ning vesilahustuvaid molekule sisaldav infusioonilahus, mis on vereplasma suhtes isosmolaarne
Kapillaartäituvus	Naha perifeersete veresoonte täituvuse aeg pärast 10 sekundit kestnud mõõduka rõhuga survet sõrmepeadjale. Hinnatakse visuaalselt naha värvuse järgi, normis on alla 3 sekundi
Koehüpoksia	Kudede hapnikuvaegus, mille tagajärjel käivitub anaeroobne metabolism
Kombineeritud antimikroobne ravi	Eri antibiootikumirühmadesse kuuluvate ravimite kombineerimine (nt laiatoimeline beetalaktaamantibiootikum ja aminoglükosiid või fluorokinoloon), mille eesmärk on ühe haigustekitaja kiirem kõrvaldamine
Laiendatud toimespektriga antimikroobne ravi	Mitme antimikroobse ravimi samaaegne kasutamine, et see toimiks eri mikroorganismidele (nt kopsupõletiku korral beetalaktaamantibiootikum, makroliid ja viirusevastane ravim)
Multiresistentsus	Resistentsus vähemalt kolme antibiootikumirühma suhtes

Neutropeenia	Neutrofiilide absoluutarv $\leq 1,5 \times 10^9/L$, sealjuures raskeks neutropeeniaks loetakse neutrofiilide absoluutarvu $\leq 0,5 \times 10^9/L$
Sepsis	Eluohtlik elundipuudulikkus, mida põhjustab organismi ebaadekvaatne reaktsioon infektsioonile.
Septiline šokk	Sepsise raskeim vorm; hoolimata adekvaatsest infusioonravist püsiv arteriaalne hüpotensioon, mille tõttu on vajalik vasopressoorne ravi ning millega kaasneb plasma laktaadisalduse suurenemine üle 2 mmol/L
Želatiinipreparaat	Želatiinide põhjal valmistatud sünteetiline kolloidpreparaat (nt Gelofusine, Geloplasma)
Tasakaalustamata kristalloidlahus	Füsioloogilise pH ja Na-ioonide sisaldusega isotooniline infusioonilahus, mis ei sisalda bikarbonaati või sellega ekvivalentset aniooni (nt laktaati), näiteks 0,9% NaCl-i lahus
Tasakaalustatud kristalloidlahus	Füsioloogilise pH ja Na sisaldusega isotooniline infusioonilahus, mis sisaldab vereseerumile lähedases kontsentratsioonis K, Ca ja teisi katioone ning bikarbonaati või sellega ekvivalentset aniooni (nt laktaati), näiteks Ringeri laktaadilahus
Vasopressoorne ravim	Veresoonkonna perifeerset resistentsust suurendav ravim (nt noradrenaliin, fenüülefriin, vasopressiin, terlipressiin)
Vedelikutundlikkus	Olukord, kus patsiendi vereringe paraneb infusioonibooluse manustamisel
Verekülv	Üheks verekülviks võetakse verd aeroobse ja anaeroobse söötmega pudelisse, invasiivse seeninfektsiooni kahtlusel ka seenesöötme pudelisse

Sissejuhatus

Ravijuhendi koostamise vajadus ja eesmärk

Infektsioonhaigused kuuluvad maailmas kümne peamise surmapõhjuse hulka (2). Sepsis ja septiline šokk on infektsioonhaiguste raskeimaid esinemisvorme, mis vajavad kiiret tegutsemist ning nõuavad tervishoiusüsteemilt märkimisväärt inim- ja materiaalseid ressursse. Sepsise ja septilise šoki suremus ulatub kuni 40%-ni (3).

2014. aastal tehti Eestis kliiniline audit, milles hinnati sepsisehaigete käsitlust 12 aktiivravihaiglas. 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 üle 70-aastased. Valimi haiglasuremus oli 42,4% ja kuue kuu suremus 59,2%. Verem- ja külvide tegemine oli sageli puudulik ja hiline, antibakteriaalset ravi alustati hilja ning infusioonravimi kogus oli ebapiisav (4).

Sepsis on kompleksne sündroom, mille ravimisel teevad koostööd mitme eriala spetsialistid ja kasutatakse paljusid tervishoiuteenuseid. Seetõttu on sepsise ravikulude andmeid Tervisekassa raviarvete andmebaasist keeruline leida.

Ravijuhendi eesmärk on ravistandardite loomise abil vähendada Eestis sepsise ja septilise šokiga patsientide ravi varieeruvust eri haiglates ning parandada sepsise esmast diagnostikat ja ravi. Ravijuhendi kasutamisel väheneb pikemas perspektiivis sepsise ja septilise šokiga patsientide suremus (5).

Ravijuhendi ajakohastamise vajadus

Ravijuhendi „Sepsise ja septilise šoki ravijuhend – esmane diagnostika ja ravivõtted“ ajakohastamine algatati, sest algse juhendi ilmumisest 2018. aastal oli möödunud viis aastat ning Eesti ravijuhendi koostamise aluseks olnud juhendit „Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock“ (3, 6, 7) on samuti vahepeal ajakohastatud. Lisaks on avaldatud uusi teemakohaseid teadusuuringuid, mille toel on võimalik ajakohastada ka siinse juhendi soovitusi.

Ravijuhendis on muudetud soovitusi tasakaalustatud isotooniliste soolalahuste kasutamise kohta ning täiendatud septilise šoki ravieesmärkide (sealjuures kapillaartäituvuse) ja vasopressoorse ravi soovitusi. Uute teemadena on ravijuhendisse lisatud soovitused sepsise või septilise šokiga patsiendi infektsioonikolde kirurgilise ravi ja patsiendi üldseisundi häire skriinimise kohta.

Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm

Ravijuhendis käsitletakse kõiki infektsioonhaigustega täiskasvanuid, nende diagnostikat ja ravi esimese 24 tunni jooksul. Ravijuhendist saab vastused küsimustele, kuidas sepsist ja septilist šokki ära tunda ning millist esmast diagnostikat ja ravi rakendada.

Ravijuhend on mõeldud kasutamiseks kõigile tervishoiutöötajatele (sealhulgas kiirabi, erakorralise meditsiini, sisehaiguste ja kirurgia, anestesioloogia ning intensiivravi vallas töötajatele), kes tegelevad infektsioonhaigusega patsientidega.

Ravijuhendis ei käsitleta (< 18-aastaste) laste sepsise ja septilise šoki ravi põhimõtteid. Juhendis ei keskenduta sepsise patogeneesile, konkreetsete infektsioonhaiguste diagnoosimisele ega antimikroobse ravi preparaatidele. Antimikroobse ravi valikul tuleb lähtuda kohalikest juhenditest. Samuti ei käsitleta sepsise ja septilise šoki intensiivravi spetsiifilisi küsimusi, näiteks kopsude kunstlik ventilatsioon, kliiniline toitmine, immuunmoduleeriv ravi jmt.

Ravijuhendi soovitusel lähtutakse tõendus põhiseadusest ja kliinilisest praktikast. Ravijuhend ei asenda tervishoiutöötaja individuaalset vastutust teha õigeid raviotsuseid konkreetsest patsiendist lähtudes. Kõik ravijuhendi soovitusel ei pruugi kõikidele patsientidele sobida.

Ravijuhendi koostamine

Siinne ravijuhend on 2018. aastal valminud „Sepsise ja septilise šoki ravijuhend – esmane diagnostika ja ravivõtted“ ajakohastatud versioon.

Ravijuhendi ajakohastamiseks moodustati eri kutsealade esindajatest koosnev üheksaliikmeline töörühm (koosseis on esitatud ravijuhendi alguses), kellest osa liikmeid kuulus ka algse juhendi töörühma. Metoodilist nõu andis Tartu Ülikooli ravijuhendite püsisekretariaadi metoodikanõunik.

Ravijuhendite Nõukoda kinnitas ravijuhendi töörühma lõpliku koosseisu 5. juunil 2023 (vt ravijuhendi koostajad) ja ravijuhendi käsitusala 29. augustil 2023. Ravijuhendi käsitusala sisaldas viit PICO-formaadis kliinilist küsimust ja kaht tervishoiukorralduslikku küsimust (vt ravijuhendi käsitusala veebilehel www.ravijuhend.ee).

Ravijuhendi koostamisel lähtuti Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu (1) põhimõtetest. Kliiniliste küsimuste arutamiseks ja soovitude sõnastamiseks, tervishoiukorralduslikele küsimustele vastamiseks ning juhendi muude materjalide arutamiseks (patsiendijuhend, lisad jm) pidas töörühm kokku seitse koosolekut. Lisaks toimusid arutelud töörühma liikmetega koosolekutevahelisel ajal elektroonselt. Nii ravijuhendi käsitusala koostamise eel kui ka edaspidi vaadati iga koosoleku alguses läbi töörühma ja sekretariaadi liikmete võimalike huvide konfliktide deklaratsioonid ning veenduti otsustajate kallutamatuses (vt ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide koondit ja koosolekute protokolle veebilehelt www.ravijuhend.ee). Koosolek oli otsustusvõimeline, kui osales vähemalt $\frac{3}{4}$ töörühma liikmetest. Vastuvõetud otsused olid üksmeelsed.

Kui juhendi ajakohastamisel läbi töötatud teaduslik jm tõendusmaterjal ei andnud põhjust muuta algses ravijuhendis antud soovitusi, ajakohastati vaid soovituse sõnastust.

Kui ajakohastatud ravijuhendis muudeti uue teadusliku tõendusmaterjali põhjal või muudel kaalutlustel soovituse sisu, tehti soovituse juurde märke „[AJAKOHASTATUD 2024]“. Kui koostati täiesti uus soovitus, lisati soovitusele märke „[UUS 2024]“.

Ravijuhendi käsitusala, täistekst, tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelid, soovitude koostamise tabelid, rakenduskava, ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõte ja töörühma koosolekute protokollid on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee.

Pärast ravijuhendi kinnitamist ajakohastatakse seda uue olulise info lisandumisel või viie aasta pärast.

Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Ravijuhendi koostamiseks otsiti tõendusmaterjali Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu (1) juhiste järgi. Esmalt otsiti kliiniliste küsimustega haakuvaid sepsist ja septilist šokki käsitlevaid tõenduspõhiseid ravijuhendeid. Leitud ravijuhendi „Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021“ (6) kvaliteeti hindas teineteisest sõltumatult kaks sekretariaadi liiget struktureeritud instrumendiga AGREE II. Hinnangutes märkimisväärsed lahknevusi ei esinenud.

Tõendusmaterjali kokkuvõtte koostamiseks tehti ka süstemaatilised otsingud andmebaasis PubMed (vt otsinguprotokollid). Läbi töötati süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse ja üksikuuringuid, seejuures eelistati juhulikustatud kontrolluuringuid (RCT), kuid tõendusmaterjali vähesuse tõttu arvestati ka jälgimisuuringuid. Ravijuhendi koostamisel kasutatud teadusartiklid on juhendi tekstis viidatud.

Iga kliinilise küsimuse kohta koostas sekretariaat tõendusmaterjali kokkuvõtte tabeli ja valmistas ette soovituse koostamise tabeli, kasutades veebipõhist tööriista GRADEpro. Koos ravijuhendi tööruhuga arutati soovituse koostamiseks lisaks teaduslikule tõendusmaterjalile (sh huvipakkuva meetodi või tegevuse kasu-kahju tasakaal) läbi patsientide eelistused ja väärtushinnangud, meetodi või tegevuse vastuvõetavus, teostatavus ja ressursivajadus. Soovituse koostamise tabelile tuginedes sõnastas töörühm üksmeelselt soovituse. Iga soovituse põhjendus on kokkuvõtlikult kirjas juhendi tekstis soovituse järel. Mitmel juhul suurendati soovituse tugevust, pidades silmas GRADE-metoodika juhiseid.

Ravijuhendi soovitude loetelu

Sepsise äratundmine		
1		Sepsise äratundmiseks kasutage SIRS-i kriteeriume ja hinnake elundipuudulikkuse olemasolu. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
Patsiendi üldseisundi häire äratundmine		
2		Haiglaravil oleva patsiendi üldseisundi häire äratundmiseks ja ravi planeerimiseks kasutage raviastutuses ühtset skoori, näiteks NEWS-2. [UUS 2024] <i>Praktiline soovitus</i>
Esmane diagnostika ja ravi		
Vedelikravi		
3		Kohe pärast sepsise äratundmist alustage vedelikravi isotoonilise kristalloidlahuse 500 ml boolusega ning jätkake sellega, kuni saavutate oodatud kliinilise efekti. <i>Praktiline soovitus</i>
4		Sepsise, sh septilise šoki esmases vedelikravis eelistage tasakaalustatud isotoonilist kristalloidlahust. [AJAKOHASTATUD 2024] <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
5		Sepsise, sh septilise šoki esmaseks vedelikraviks pigem ärge kasutage želatiinipreparaate. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
Antimikroobne ravi		
6		Sepsise, sh septilise šoki äratundmisel alustage empiirilist antimikroobset ravi ühe tunni jooksul. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>

7		Enne empiirilise antimikroobse ravi alustamist tehke verekülvid. Teised mikrobioloogiliseks uuringuks asjakohased proovid (hingamisteede sekreet, uriin, liikvor, pleuravedelik jm) võtke vaid juhul, kui ravi algus selle tõttu ei hiline. <i>Praktiline soovitus</i>
8		Sepsise, sh septilise šokiga neutropeenilise patsiendi empiirilises ravis pigem ärge kasutage kahe antibiootikumi kombinatsiooni. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
9		Sepsise, sh septilise šokiga neutropeenilise patsiendi empiirilises ravis kasutage kahe antibiootikumi kombinatsiooni juhul, kui patsiendil on varem esinenud koloniseeritust või infektsioone multiresistentsete gramnegatiivsete mikroorganismidega. <i>Praktiline soovitus</i>
10		Sepsise, sh septilise šokiga neutropeenilisel patsiendil, kelle neutroopenia põhjuseks on pahaloomuline kasvaja, hematoloogiline haigus või nende ravi, peaks koos antibiootikumidega alustama ka empiirilist seenevastast ravi. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
Infektsioonikolde kontroll		
11		Sepsise, sh septilise šokiga patsiendil proovige saavutada kontroll infektsioonikolde üle võimalikult kiiresti kas kirurgilise saneerimise või perkutaanse dreenimisega. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
12		Kirurgiliselt ravitava haiguse korral rakendage infektsioonikolde kontroll nii kiiresti kui võimalik: • septilise šoki korral 6 tunni jooksul; • sepsise korral 24 tunni jooksul. [UUS 2024] <i>Praktiline soovitus</i>

13		Kui haiglas puuduvad infektsioonikolde diagnoosimise ja/või lahendamise võimalused, saatke patsient kõrgema etapi haiglasse. [UUS 2024] <i>Praktiline soovitus</i>
Kooperfusiooni hindamine		
14		Sepsisekahtlusega patsiendil hinnake kapillaartäituvust. [UUS 2024] <i>Praktiline soovitus</i>
15		Sepsisekahtlusega patsiendil määrake plasma laktaadisisaldus ning tehke vähemalt üks kordusanalüüs järgneva kuue tunni jooksul. <i>Praktiline soovitus</i>
16		Septilise šoki korral võtke ravieesmärgiks kapillaartäituvuse ja laktaadisisalduse normaliseerimine. [AJAKOHASTATUD 2024] <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
17		Sepsise, sh septilise šoki korral pigem ärge tehke hüpopperfusioonist tingitud laktatsidoosi raviks naatriumbikarbonaadi infusiooni. <i>Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
18		Naatriumbikarbonaadi kasutamist kaaluge juhul, kui arteriaalse vere pH on alla 7,15, eriti kui metaboolse atsidoosi põhjusena tulevad arvesse teised seisundid peale hüpopperfusiooni (krooniline neerupuudulikkus, mürgistused jmt). <i>Praktiline soovitus</i>

Vasopressoorne ja inotroopne ravi		
19		Septilise šoki korral seadke vasopressoorse ravi eesmärgiks keskmine arteriaalne vererõhk (MAP) vähemalt 65 mm Hg. <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
20		Septilise šoki korral kasutage vasopressoorse ravi esma- valikuna noradrenaliini. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
21		Septilise šoki korral pigem ärge kasutage rutiinselt inotroopset ravi. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
22		Inotroopset ravi alustage olukordades, kus on tekkinud tõsine kahtlus või on juba tõestatud, et hüpoperfusiooni põhjus on südame vähene minutimaht ja südamelihase vähenenud kontraktilsus. <i>Praktiline soovitus</i>
23		Septilise šoki korral kaaluge noradrenaliinile vasopressiini lisamist, kui noradrenaliini kasutamisega ei ole saavutatud oodatud efekti vereringele. [AJAKOHASTATUD 2024] <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
Kortikosteroidide kasutamine		
24		Septilise šoki ravis kaaluge väikeses annuses kortikosteroidide kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
Eelkoormuse parameetrid		
25		Sepsise, sh septilise šoki korral kaaluge vedelikutundlikkuse hindamiseks eelkoormuse dünaamiliste parameetrite mõõtmist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Edasise ravi korraldus		
26		Sepsise, sh septilise šokiga patsiendi haiglaravikoha otsustamisel lähtuge tema kliinilisest seisundist ja konkreetse haigla ravikorraldusest. <i>Praktiline soovitus</i>
27		Kaaluge intensiivravivajadust, kui patsiendi plasma laktaadisisalduse absoluutväärtus on üle 4 mmol/L või pole vähenema hakanud (20% võrra ühe tunni jooksul pärast ravi alustamist). <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
28		Sepsise, sh septilise šokiga patsiendil, kes põeb rasket kroonilist haigust, kaaluge parima toetava ravi rakendamist. [AJAKOHASTATUD 2024] <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõttega

Sepsise äratundmine

1		Sepsise äratundmiseks kasutage SIRS-i kriteeriume ja hinnake elundipuudulikkuse olemasolu. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
---	---	--

Sepsis on eluohtlik elundipuudulikkus, mida põhjustab organismi ebaadekvaatne reaktsioon infektsioonile.

Septiline šokk on adekvaatsest infusioonravist hoolimata püsiv arteriaalne hüpotensioon, mille tõttu on vajalik vasopressoorne ravi ja millega kaasneb laktaadisisalduse suurenemine plasmas üle 2 mmol/L (8).

Sepsis on sündroom, mille diagnoosimiseks puudub standard. Sarnaselt insuldile, müokardiinfarktile ja liittraumale on seisund ajakriitiline. Seega on sündroomi kiire äratundmine ja esimeste tundide ravivõtete adekvaatsus haige tervenemise jaoks määrava tähtsusega.

Sepsist põhjustavad peamised infektsioonhaigused on hingamisteede, kõhukoopa, urotrakti ning naha ja pehmete kudede infektsioonid.

Sepsise, sh septilise šoki kujunemise riskitegurid on järgmised:

- kõrge vanus (> 75 a);
- immunosupressioon (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 kusepõiekateter, tsentraalveenikateeter, dialüüsi-kateeter). (9)

Sepsis ja sellega seotud terminid defineeriti rahvusvaheliselt esimest korda ACCP-i ja SCCM-i konsensuskonverentsil 1991. aastal (Sepsis-1) (10). Uus arusaam sepsise patobioloogiast tingis definitsioonide muutmise 2001. (Sepsis-2) (11) ja 2016. aastal (Sepsis-3) (8).

Sepsise definitsioonides on sündroomi äratundmiseks soovitatud kasutada süsteemse põletikureaktsiooni (SIRS) kriteeriume ja hinnata elundipuudulikkust (10, 11). Määratluste probleemiks peeti aga liigset SIRS-ile keskendumist. Leiti, et selle esinemine ei tähenda ilmtingimata organismi ülemäära vastust infektsioonile. Seepärast on viimastes definitsioonides soovitatud haigla eel, erakorralise meditsiini ja tavaosakonnas halva prognoosiga patsientide tuvastamiseks kasutada qSOFA-skoori (≥ 2 punkti) ja elundipuudulikkuse hindamiseks SOFA-skoori dünaamikat (≥ 2 punkti) (8).

SIRS-i kriteeriumid:

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

qSOFA-skoor:

- hüpotensioon (süstoolne vererõhk $\leq 100\text{ mm Hg}$)
- tahhüpnöe (hingamissagedus ≥ 22 korda minutis)
- teadvushäire ($\text{GKS} < 15$)

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 (mmol/L)	
< 20	0
20–32	1
33–101	2
102–204	3
> 204	4
Südame-veresoonkond	
Hüpotensioon / MAP	
Pole hüpotensiooni	0
MAP < 70 mm Hg	1
Dopamiin ≤ 5* või Dobutamiin (iga doos)	2
Dopamiin > 5* või Adrenaliin ≤ 0,1 või Noradrenaliin ≤ 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 (μmol/L) või 24 tunni uriini hulk (mL)	
< 110	0
110–170	1
171–299	2
300–440 või < 500 mL 24 tunni kohta	3
> 440 või < 200 mL 24 tunni kohta	4
* Kui adrenergilisi aineid manustatakse vähemalt ühe tunni vältel (annused: mg/kg/min)	

Soovitus SOFA- ja qSOFA-skoori kasutamiseks põhineb tervise andmebaaside põhjal tehtud retrospektiivsel kohortuuringul, mille eesmärk oli hinnata kliinilisi kriteeriume, mis aitaksid määrata infektsioonhaiguse kahtlusega patsientidel sepsise riski. Lisaks SIRS-i kriteeriumitele ning SOFA- ja LODS-i skoorile tuletati ja valideeriti uus mõõdiküsteem – qSOFA-skoor. Tulemusnäitajad olid haiglasuremus ja viibimine intensiivraviosakonnas kolm või enam 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) vs. SIRS 0,76 (95% CI 0,75–0,77)] (12).

Eelnimetatud uuring ja qSOFA-skoor on tekitanud rahvusvaheliselt palju diskussiooni. Probleemiks peetakse seda, et analüüs on retrospektiivne. 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 ja puuduvad prospektiivsed uuringud, mis tõestaksid qSOFA kliinilist kasu (13, 14). Samuti tuuakse esile, et hoolimata SIRS-i kriteeriumite madalast spetsiifilisusest on need kogu maailmas kliinilises praktikas juurdunud ning sepsise äratundmiseks soovitatakse kombineerida SIRS-i kriteeriume qSOFA-skooriga (15).

Ravijuhendis „Surviving Sepsis Campaign 2016“ ei käsitleta sepsise diagnoosimist, küll aga viidatakse Sepsis-3 kriteeriumitele. Rõhutatakse, et qSOFA ei diagnoosi sepsist, kuid patsientidel, kelle qSOFA-skoor on kaks või enam, on pikem intensiivravivajadus ja suurem risk surra (16).

NICE-i sepsise ravijuhendis on esitatud ja hinnatud eri skoorisüsteeme. Autorite arvates võib neist olla kasu suure riskiga patsientide tuvastamiseks, kuid puudub piisav tõendusmaterjal ühe või teise skoori eelistamiseks (uuringute tõendatuse aste on enamasti väga madal). Eksperdiarvamuse kohaselt soovitatakse otsida kõikidel infektsioonhaiguse kahtlusega patsientidel infektsioonikollet ning hinnata sepsise riskitegureid ja kõrvalekaldeid käitumises, vereringes ja hingamises (9).

Ravijuhendi koostamise ajal avaldati väga madala kvaliteediga süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs. Selles võrreldi qSOFA-skoori ja SIRS-i kriteeriumite võimet ennustada väljaspool intensiivraviosakonda ravil olevate infektsioonhaiguse kahtlusega patsientide haiglasuremust, elundipuudulikkuse teket (SOFA-skoori suurenemine > 2 punkti või $\text{SIRS} \geq 2$ koos vähemalt ühe elundi puudulikkusega) ning intensiivraviosakonda hospitaliseerimist. Analüüsi kaasati 23 kohortuuringut ($n=146\,551$).

Tulemused olid heterogeensed. Leiti, et patsientidel, kelle qSOFA-skoor oli ≥ 2 , oli haiglasuremus 12,9% (3847/29 709-st), äge elundipuudulikkus tekkis 82,8%-l (2433-l 2936-st) ning intensiivraviosakonda hospitaliseeriti 37% (5323/14 384-st). 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 tundlikkus (17).

qSOFA-skoori haiglaeelset kasutatavust on uuritud ühes väga madala kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus, kus vaadeldi 152 sepsise ja septilise šokiga patsienti. Leiti, et haigla eel on qSOFA tundlikkus sepsise ja septilise šoki äratundmiseks väga madal: tundlikkus oli 16,3% (95% CI 6,8–30,7%) ja spetsiifilisus 97,3% (95% CI 92,1–99,4%) (18).

Ravijuhendi töörühm arutas, et sepsise äratundmiseks on kriteeriumi või skoori tundlikkus olulisem kui spetsiifilisus. Olemasoleva tõendusmaterjali alusel on SIRS-i kriteeriumid tundlikumad kui qSOFA-skoor. qSOFA-skoor ≥ 2 võimaldab tuvastada mistahes haiguse tõttu raskes üldseisundis olevad patsiendid, kellel on suure tõenäosusega halvem prognoos. qSOFA hõlmab ainult kolme elundisüsteemi ja seda ei saa kasutada kõikidel patsientidel (nt teadvushäire hindamist kognitiivse funktsiooni häirega patsientidel või süstoolse arteriaalse vererõhu piiri 100 mm Hg kasutamist kõrgvererõhktõvega patsientidel). SIRS sisaldab rohkem viiteid infektsioonile.

Otsustati, et sepsise definitsioonis tuleb jääda Sepsis-3 sõnastuse juurde ja sepsise äratundmiseks tuleb kasutada SIRS-i kriteeriume ning kliiniliselt hinnata elundipuudulikkust. Tähtsaimad ja kiireimini hinnatavad elundipuudulikkusele viitavad sümptomid on teadvushäire, hingamissagedus üle 22 korra minutis ja arteriaalne hüpotensioon. Tähelepanu tuleb pöörata neeru- ja maksapuudulikkuse sümptomitele (oliguuria, laktaadi, kreatiniini ja bilirubiinisalduse suurenemine). Samu sepsise kriteeriumeid on võimalik mõningate piirangutega (nt laborianalüüside tulemusteta) kasutada ka haigla eel.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 1 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

Patsiendi üldseisundi häire äratundmine

2		Haiglaravil oleva patsiendi üldseisundi häire äratundmiseks ja ravi planeerimiseks kasutage raviasutuses ühtset skoori, näiteks NEWS-2. [UUS 2024] <i>Praktiline soovitus</i>
---	---	--

Töörühmale teadaolevalt kasutatakse nii Eestis kui ka mujal maailmas eri skoori, mis ei ole enamasti küll sepsisespetsiifilised, kuid aitavad patsiendi üldseisundi häiret ära tunda ning tema ravi kiiresti ja efektiivselt planeerida. Seepärast soovitab töörühm kasutada Eestis ühes raviasutuses ühtset skoori, näiteks NEWS-2 skoori (19), mille Eesti tingimustele kohandatud versiooni leiab lisast 2.

Esmane diagnostika ja ravi

Vedelikravi

3		Kohe pärast sepsise äratundmist alustage vedelikravi isotoonilise kristalloidlahuse 500 ml boolusega ning jätkake sellega, kuni saavutate oodatud kliinilise efekti. <i>Praktiline soovitus</i>
---	---	---

Vedelikravi on sepsise ja septilise šoki ravi üks nurgakividest. Praktilisest vaatenurgast on oluline, kas soovitada infusioonibooluseid või kehakaalule kohandatud infusiooni, eriti haiglaeelsel ajal ja erakorralise meditsiini osakonnas (EMO).

Rahvusvaheliste juhendite soovitused erinevad. Ravijuhendis „Surviving Sepsis Campaign 2016“ soovitatakse esmaseks vedelikraviks kasutada kristalloidlahust 30 ml/kg kolme tunni jooksul, kuid jääb ebaselgeks, millel see soovitus põhineb (3).

Üks võimalik põhjus võib olla aastatel 2014–2015 publitseeritud juhuslikustatud kontrolluuringud, kus võrreldi sepsise ja septilise šoki varajast eesmärgistatud ravi (*early goal directed therapy*, EGDT (20)) standardraviga (ProCESS 2014 (21), ARISE 2014 (22), ProMISE 2015 (23)), samuti 2017. aastal avaldatud

metaanalüüs (PRISM 2017 (24)), mis hõlmas 3723 patsienti. Patsiendid viibisid enne juhuslikkuse alusel uuringurühmadesse jagamist 147–170 minutit EMO-s ning said selle aja jooksul 1912–2500 ml lahust. Kehakaalule kohandatud oli see 22,7–33,0 ml/kg. 90 päeva suremuse, neeruasendusravi vajaduse ega vasopressorite kasutuses rühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei esinenud (24).

Ravijuhendi „Surviving Sepsis Campaign 2016“ autorite põhjendus oli ka see, et 30 ml/kg kristalloidlahust kolme esimese tunni jooksul annab raviarstile väärtuslikku lisaaega, et tegeleda sepsise või septilise šoki täpsema diagnostika ja muude probleemide lahendamisega (3).

NICE-i 2013. ja 2017. aasta vedelikravi juhendis antakse soovitus manustada kristalloidlahust 500 ml kuni 15 minuti jooksul ning jätkata 500 ml boolustena vajaduse põhjal (25, 26).

Lisatõendusmaterjali päringuga leiti viis madala astme tõendatusega jälgimisuuringut. Neis näidati, et vedelikravi protokollipõhine kasutamine vähendab intensiivravihaigete suremust (27), suuremas koguses infusioonilahuse manustamine sepsisehaigetele esimese kolme tunni jooksul suurendab ellujäämisvõimalust (28) ning infusioonraviga alustamine esimese 30 minuti jooksul võib suurendada ellujäämisvõimalust (29). Neerukahjustust esines vähem, kui patsiendid said rohkem infusioonravi, samas suurenes aga kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete risk (30). Standardravi ega protokollipõhine ravi ei vähendanud vasopressorite kasutamise kestust (31).

Ravijuhendi töörühma arvates jääb ravijuhendis „Surviving Sepsis Campaign 2016“ antud soovitus manustada esimese kolme tunni jooksul 30 ml/kg kristalloidlahust ebaselgeks ja juhendi tõendusmaterjal on vastuoluline. Selle soovituse rakendamine võib teatud haigetel tähendada liigset vedelikukoormust ja soovimatut efekti (nt kopsuturse teke kaasuva kroonilise südamepuudlikkuse või kopsupõletiku korral). Kõhukoopa infektsioonist tingitud sepsisega haiged on aga tavaliselt rohkem dehüdreerunud ning vajavad seega enam infusioonravi suure koguses.

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

Arvestades eelnevat ja seda, et boolusena manustamine on kliinilises praktikas juurdunud, otsustas töörühm soovitada 500 ml infusiooniboolusena manustamist. See tähendab, et vedelik tuleb patsiendile üle kanda kuni 30 minuti jooksul. Tähtis on silmas pidada, et ka liigsel infusioonil on negatiivsed tagajärjed: kopsupais ja -turse, neerupuudulikkuse süvenemine jm. Seetõttu on vaja ära tunda kopsupaisule vihjavad kliinilised sümptomid, mille tekkel tuleb infusioonravi piirata.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 5 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

4		Sepsise, sh septilise šoki esmases vedelikravis eelistage tasakaalustatud isotoonilist kristalloidlahust. [AJAKOHASTATUD 2024] <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
---	---	--

Sepsise ja septilise šokiga patsiendi infusioonraviga tuleb alustada kohe pärast sündroomi äratundmist. Esmane manustatav vedelik peaks olema isotooniline kristalloidlahus: kas tasakaalustatud (nt Ringeri laktaadilahus) või tasakaalustamata (nt 0,9% NaCl) lahus.

Eesti algses, 2018. aasta ravijuhendis ei soovitanud töörühm sepsise ega septilise šoki vedelikravis eelistada ei tasakaalustatud ega ka tasakaalustamata isotoonilisi kristalloidlahuseid, arvestades, et suremuse vähenemises (32) ega neeruasendusravi vajaduse vähenemises (33) ei leitud esimesel mingit eelist teise ees. Tõendusmaterjali alusel esines tasakaalustatud kristalloidlahuse kasutamisel metaboolse atsidoosi süvenemist oluliselt harvem (RR 1,23; 95% CI 1,13–1,33) kui tasakaalustamata lahuse kasutamisel, samuti esines esimese puhul sagedamini metaboolset alkaloosi (34).

Kahe uuema, ent madala astme tõendatusega süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi (35, 36) alusel on tasakaalustatud lahuse rühmas aga madalam suremus kui tasakaalustamata lahuse rühmas, samuti oli esimeses rühmas vähem kloriidisisalduse suurenemist ja BE defitsiiti (35, 36). Samas ei leitud rühmade märkimisväärtset vahet pH vähenemises ja bikarbonaadi defitsiidis. Samuti ei olnud uuringute alusel neeruasendusravi vajaduse seisukohalt erinevust, kas kasutada tasakaalustatud või tasakaalustamata lahust (35, 36).

Ravijuhendi töörühm otsustas, et arvestades lisandunud tõendusmaterjali, tuleks esmase lahuse eelistada tasakaalustatud kristalloidlahust. Kui tasakaalustamata lahuseid siiski kasutatakse, soovitab töörühm jälgida kloriidisisaldust seerumis või plasmas, et vältida hüperkloreemia teket.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 4 ning 2024. aastal ajakohastatud ravijuhendi kliinilise küsimuse 1 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

5		Sepsise, sh septilise šoki esmaseks vedelikraviks pigem ärge kasutage želatiinipreparaate. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
---	---	---

Süntetiliste kolloidlahuste ja albumiini eesmärk infusioonravi osana on tagada adekvaatne onkootne rõhk ja intravaskulaarne maht ning vähendada manustatava vedeliku interstitsiaalset leket. Samas on viimaste aastatega selgunud, et albumiini- ja sünteetilised kolloidlahused ei ole ringleva vere mahu taastamiseks patoloogilistes tingimustes nii tõhusad kui varem eeldati. Hüpovoleemia ja sepsise tõttu kahjustunud kapillaarmembraani korral on kõigi veeni manustatud vedelike jaotumine organismis suuresti ennustamatu (25).

Želatiinipreparaatide kasutamise eesmärk oleks vähendada infusioonraviks manustatava kristalloidlahuse kogust ja seeläbi kogu manustatava vedeliku hulka (37, 38). Ravi käigus kujunev positiivne vedelikubilanss on riskitegur edasisteks tüsistusteks: neerukahjustuse süvenemine, kopsude kunstliku ventilatsiooni vajadus ja pikem intensiivraviosakonnas viibimine (39–41). Suurema kumulatiivse positiivse vedelikubilansiga patsientidel on oluliselt suurem suremus (3, 42). Seetõttu võiksid infusioonravis vajalikud olla onkootse rõhuga lahused, sh želatiinipreparaadid.

Želatiinipreparaatide kasutamise kohta sepsise ja septilise šoki ravis puuduvad selgelt positiivse tulemusega juhuslikustatud kontrolluuringud.

Väga madala kvaliteediga süstemaatilisse ülevaatesse ja metaanalüüsi kaasati 60 artiklit, millest 30 olid juhuslikustatud kontrolluuringud, 8 juhuslikustamata uuringud ning 22 loomuuuringud. Nendes võrreldi želatiinipreparaate ja isotoonilist kristalloidlahust. Suremuse ega neerukahjustuse esinemisel ei leitud olulist vahet. Üheski analüüsi kaasatud juhuslikustatud uuringus ei uuritud sepsise ja septilise šokiga patsiente (38).

Želatiinipreparaatide kasutamise üks tõsisem võimalik kõrvaltoime on allergiline reaktsioon. Mainitud metaanalüüsi tulemusel oli anafülaksia risk želatiinipreparaatide rühmas palju suurem kui kristalloidlahust või albumiini saanud rühmas (RR 3,01; 95% CI 1,27–7,14) (38). Kristalloidlahuse kasutamisel allergiliste reaktsioonide oht peaaegu puudub. Na- ja Cl-ioonide sisalduse poolest on võrreldavad lahused väga sarnased.

Ravijuhendi töörühm 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 infusioonilahusena želatiinipreparaate kasutama.

Sepsise ja septilise šoki korral albumiinilahuse infusiooni kasutamise võimalike eeliste kohta on avaldatud mõõduka kvaliteediga juhuslikustatud kontrolluuring, mille valimisse kuulusid intensiivravihaiged (43). Uuringusse kaasati 1818 patsienti: albumiini- ja kristalloidlahuse rühma 910 ja ainult kristalloidlahust saavasse rühma 908 patsienti. Ei ilmnenud olulist erinevust 28 päeva suremuses [kristalloidlahus koos albumiiniga 285/895 (31,8%) vs. üksinda 288/900 (32%)] ega ka 90 päeva suremuses [kristalloidlahus koos albumiiniga 365/888 (41,1%) vs. üksinda 389/893 (43,6%)]. Samuti puudus oluline erinevus ägeda neerupuudulikkuse tekkes ja neeruasendusravi vajaduses [kristalloidlahus koos albumiiniga 222/903 (24,6 %) vs. üksinda 194/907 (21,4%)]. Albumiini kasutamise ainus eelis oli mõnevõrra lühem vasopressorite vajadus ning väiksem vedelikuretentsioon. Uuringu puudus on asjaolu, et see on tehtud intensiivraviosakonda hospitaliseeritud patsientide seas ning ei hõlma seega sepsise ja septilise šoki käsitlese esimesi tunde. Tulemuste põhjal võib aga järeldada, et albumiini kasutamine on sepsise ja septilise šokiga patsiendi puhul ohutu (43).

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

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliiniliste küsimuste 2 ja 3 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

Antimikroobne ravi

6		Sepsise, sh septilise šoki äratundmisel alustage empiirilist antimikroobset ravi ühe tunni jooksul. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
7		Enne empiirilise antimikroobse ravi alustamist tehke verekülvid. Teised mikrobioloogiliseks uuringuks asjakohased proovid (hingamisteede sekreet, uriin, liikvor, pleuravedelik jm) võtke vaid juhul, kui ravi algus selle tõttu ei hiline. <i>Praktiline soovitus</i>

Antimikroobne ravi on sepsise ja septilise šoki käsitleluses tähtis.

Teaduskirjanduses puuduvad juhuslikustatud uuringud, milles võrreldaks antimikroobse ravi alustamist ühe tunni jooksul või hiljem. Enamikus uuringutes analüüsitakse aega esimese antimikroobse ravimi, mitte esimese adekvaatse ravimi annuseni.

Väga madala kvaliteediga metaanalüüsi kaasati kaheksa vaatlusuuringut, millest viis oli tehtud intensiivraviosakonnas ja kolm erakorralise meditsiini osakonnas. Leiti, et suuremus vähenes, kui antimikroobset ravi alustati ühe tunni jooksul (OR 0,88; 95% CI 0,81–0,95). Enamikus uuringutes analüüsiti haiglasuremust (9).

Mõõduka kvaliteediga retrospektiivses mitmekeskuselises kohortuuringus, kuhu kaasati 2731 intensiivraviosakonna patsienti, näidati, et iga tund adekvaatse antimikroobse ravi alustamisega hiline mist suurendab šanssi haiglas surra 1,119 korda (95% CI 1,103–1,136) (44).

Mõõduka kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus „Surviving Sepsis Campaign“ andmebaasi 17 990 intensiivravi patsiendi puhul leiti, et iga lisatund, mil antibiootikumi manustamisega hiline takse, suurendab šanssi haiglas surra, vastavalt 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) (45).

Madala kvaliteediga prospektiivses kohortuuringus, kuhu kaasati 4138 patsienti Saksamaa 40 intensiivraviosakonnast, leiti, et iga hiline tud tund antimikroobse ravi alustamisel suurendab 28 päeva suremuse riski 2% (OR 1,02; 95% CI 1,01–1,03) (46).

Madala kvaliteediga prospektiivses kohortuuringus, kuhu kaasati 1373 patsienti ühest Saksamaa intensiivraviosakonnast, ei leitud statistiliselt olulist seost antibiootikumravi hiline mise ja 90 päeva suremuse vahel, kuid adekvaatne antimikroobne ravi vähendas suremust (HR 0,631; 95% CI 0,53–0,75) (47).

Uuem tõendusmaterjal sepsise ja septilise šokiga patsientide antimikroobse ravi alustamise kiirusest pärines kahest metaanalüüsist (6, 48), ühest klasterjuhuslikustatud kontrolluuringust (49) ja kolmest vaatlusuuringust (50–52). Heterogeenne, väga madala astme tõendusmaterjal näitas, et iga tund antimikroobse raviga hiline mist oli seotud suurema suremusega ning seos oli seda tugevam, mida kauem antimikroobse ravi algus viibis (5, 48–52).

Ravijuhendi töö rühm leidis, et laiatoimelise antimikroobse ravimi kergekäeline kasutamine erakorralise meditsiini osakonnas võib soodustada antibiootikumiresistentsuse kujunemist. Soovimatute kõrvaltoimete kohta ei ole

eraldi analüüsi tehtud. Varase antimikroobse ravi kahju jääb siiski võimalikule kasule alla, sest raviga hiline mine võib halvendada selle tulemust. Uuem tõendusmaterjal ei mõjutanud töörihma hinnangul algse ravijuhendi soovitusi. Kuna olemasolevad andmed pigem näitavad, et adekvaatse antimikroobse ravimi võimalikult varane manustamine vähendab suremust, on mõistlik seda teha esimese tunni jooksul. Töörihm mõõnab, et kuigi sepsise äratundmise hetke on raske dokumenteerida, on auditeerimisel soovitatav kasutada 3 tunni kriteeriumi alates erakorralise meditsiini osakonda hospitaliseerimisest.

Enne antimikroobse ravi alustamist on vaja kindlasti teha verekülvid. Võimaluse korral tuleb teha ka muud mikrobioloogilised analüüsid (nt uriin, liigvor, mäda, pleuravedelik), kuid vaid eeldusel, et külvide tegemine ei põhjusta antimikroobse raviga hiline mist. Täiskasvanud patsiendile tuleb teha kaks-kolm verekülvi. Üheks verekülviks võetakse verd ühe punktsiooniga, täiskasvanute puhul 20–30 ml. Üheks verekülviks on vaja aeroobse ja anaeroobse söötmega pudelit, invasiivse seeninfektsiooni kahtlusel ka seenesöötmega pudelit. Külviks vajalik veri võetakse eelistatult perifeersete veenide punktsioonil, ajaline intervall ei ole vajalik. Veresoonekateetrist on lubatud võtta verd vahetult pärast uue kateetri sisestamist, kuid peab arvestama suurema saastumisriskiga. Patsiendi puhul, kellel kahtlustatakse veresoonekateetriga seotud vereringeinfektsiooni, tuleb saata külviks laborisse veresoonekateetri ots ja võtta lisaks eraldi punktsiooni teel verekülviks vajalik veri (53).

Empiirilist antimikroobset ravi tuleks alustada preparaadi või preparaatide kombinatsiooniga, mis toimib kõigi tõenäoliste haigustekitajate vastu ja mis sobivas kontsentratsioonis jõuab arvatavasse infektsioonikoldesse. **Konkreetses ravimi valikul tuleb lähtuda iga haigla empiirilise antimikroobse ravi juhendist ja infektsiooni paikmest.**

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 13 ning 2024. aastal ajakohastatud ravijuhendi kliinilise küsimuse 4 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

8		Sepsise, sh septilise šokiga neutropeenilise patsiendi empiirilises ravis pigem ärge kasutage kahe antibiootikumi kombinatsiooni. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
---	---	--

9		Sepsise, sh septilise šokiga neutropeenilise patsiendi empiirilises ravis kasutage kahe antibiootikumi kombinatsiooni juhul, kui patsiendil on varem esinenud koloniseeritust või infektsioone multiresistentsete gramnegatiivsete mikroorganismidega. <i>Praktiline soovitus</i>
---	---	---

Selles ravijuhendis eristatakse kahte mõistet:

- **kombineeritud antimikroobne ravi**, mis toimib ühe mikroobi vastu;
- **laiendatud toimespektriga antimikroobne ravi**, mis toimib eri mikroobide vastu (vt mõisted).

Sepsise või septilise šokiga neutropeeniliste patsientide suurem osa võib olenevalt seisundi raskusastmest ulatuda 35–85%-ni (54). Neutropeenilistel patsientidel domineerivad vereringeinfektsioonide tekitajana gramnegatiivsed bakterid. Viimase kümnendi jooksul on saagenud infektsioonid, mille on põhjustanud multiresistentsed tekitajad (55, 56).

Beetalaktaamantibiootikumi kombineerimine aminoglükosiidi, fluorokinolooni või kolistiiniga on näidustatud, kui probleem on multiresistentsed gramnegatiivsed tekitajad (nt *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.* või karbapeneemiresistentne enterobakter). Eestis on üksikutel juhtudel verekülvidest isoleeritud multiresistentseid *Acinetobacter sp.* ning karbapeneemiresistentseid enterobaktereid (57).

Sepsise ja septilise šokiga neutropeeniliste patsientide seas ei ole tehtud juhuslikustatud kliinilisi uuringuid, et võrrelda kombinatsioonravi monoteraapiaga. Seetõttu on siinse ravijuhendi tõendusmaterjali kaasatud eraldi uuringuid nii neutropeeniliste kui ka sepsise ja septilise šokiga patsientide kohta.

Mõõduka kvaliteediga süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi alarühmauringus võrreldi sama beetalaktaamantibiootikumi monoteraapiat ja kombinatsioonravi aminoglükosiidiga. Analüüsi kaasati 11 juhuslikustatud uuringut, milles osales kokku 1718 neutropeenilist pahaloomulise kasvajaga patsienti. Rühmade suremuses ei ilmnenud olulist vahet (58).

Väga madala kvaliteediga süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi alarühmauringus võrreldi sama beetalaktaamantibiootikumi monoteraapiat ja aminoglükosiidiga kombinatsioonravi. Kaasati 13 juhuslikustatud uuringut ja

1431 sepsisega patsienti. Ka selles uuringus ei leitud suremuses statistiliselt olulist erinevust (59).

Mõõduka kvaliteediga süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis, kuhu kaasati 13 juhuslikustatud uuringut ning 2633 raske sepsisega patsienti, ei leitud erinevust suremuses. Mõnes analüüsi kaasatud uuringus võrreldi eri beetalaktaamantibiootikume (60).

Ühes Hispaania intensiivraviosakonnas tehtud madala kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus ei leitud vahet 7, 15 ja 30 päeva suremuses 576 septilise šokiga patsiendi seas, kui analüüsiti kogu rühma tulemusi. Küll aga oli 69 neutropeenilisel patsiendil statistiliselt oluliselt väiksem šans surra kombinatsioonrühmas 15. päeval (OR 0,29; 95% CI 0,09–0,92) ja 30. päeval (OR 0,25; 95% CI 0,08–0,79) (61).

Kahes Hollandi intensiivraviosakonnas tehtud väga madala kvaliteediga prospektiivses kohortuuringus kombineeriti III põlvkonna tsefalosporiini gentamütsiiniga. Raske sepsise ja septilise šokiga 648 patsiendil ei esinenud erinevust 14 päeva suremuses (62).

Väga madala kvaliteediga retrospektiivses mitmekeskuselises kohortuuringus, milles uuriti eri kombinatsioonravivariante (beetalaktaamantibiootikum või vankomütsiin ning aminoglükosiid või fluorokinoloon või klindamütsiin), vähenes kombinatsioonravi korral bakteriaalse septilise šokiga patsientidel 28 päeva suremus statistiliselt olulisel määral (HR 0,77; 95% CI 0,67–0,88) (63).

Madala kvaliteediga süstemaatilisse ülevaatesse ja metaanalüüsi kaasati nii retrospektiivsed ja prospektiivsed kohortuuringud kui ka juhuslikustatud uuringud (kokku 50). Koguvõrd analüüsis ei esinenud erinevust suremuses, kui võrreldi kombinatsioonravi ja monoterapiat. Kui eraldi analüüsiti monoterapiarühma patsiente, kelle suremuse risk oli $< 15\%$, leiti, et neil oli statistiliselt oluliselt suurem šans surra kombinatsioonravi korral (OR 1,53; 95% CI 1,16–2,03). Septilise šokiga patsientide alarühma uuringus, kuhu kaasati 12 vaatlusuuringut, leiti aga, et kombinatsioonravi vähendas oluliselt šanssi surra (OR 0,51; 95% CI 0,36–0,72) (64).

Uuringutes on ka näidatud, et nii neutropeenistel pahaloomulise kasvajaga kui ka sepsisega patsientidel suurenes kombinatsioonravi korral nefrotoksilisus statistiliselt olulisel määral (58, 59). Gentamütsiini manustamine põhjustas septilise šokiga patsientidel neerupuudulikkust (62).

Ravijuhendi töörühm leidis, et seda küsimust puudutav tõendusmaterjal on kaudne ja mitmeti tõlgendatav. Ravijuhendi ajakohastamise käigus uuemat teemakohast tõendusmaterjali ei leitud. Kombinatsioonravi eeliseid monoterapiat

ees ei ole suremuse vähendamise seisukohast veenvalt tõestatud. Samas oleks kombinatsioonraviga patsiendil suurem risk ravimi kõrvaltoimete tekkeks, samuti kaasnevad kombinatsioonraviga suuremad ravikulud (ravimite maksumus, vajadus aminoglükosiidide kontsentratsiooni määramiseks seerumis) (9). Seetõttu otsustas töörühm soovitada sepsise ja septilise šokiga neutropeenilise patsiendi empiirilises ravis mitte kasutada kahe antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni. Kuna ebavõrdsesse seisu võivad jääda patsiendid, kelle infektsiooni on siiski põhjustanud multiresistentne gramnegatiivne tekitaja ning kellel võimaldaks empiiriline kombineeritud ravi suurema tõenäosusega haigustekitaja vastu toimida, otsustas töörühm sõnastada ka praktilise soovitus.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 14 ning 2024. aastal ajakohastatud ravijuhendi kliinilise küsimuse 5 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

10		Sepsise, sh septilise šokiga neutropeenilisel patsiendil, kelle neutropeenia põhjuseks on pahaloomuline kasvaja, hematoloogiline haigus või nende ravi, peaks koos antibiootikumidega alustama ka empiirilist seenevastast ravi. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
----	---	---

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

Hematoloogilise kasvaja või siirdatud elundiga patsientidel on seeninfektsioonidest kõige sagedasem invasiivne aspergilloos, kuid intensiivravipatsientide seas esineb rohkem invasiivset kandidoosi. Viimase riskitegurite hulka kuuluvad pahaloomuline hematoloogiline kasvaja, neutropeenia, kemoteeraapia, hiljutine kõhuõõneoperatsioon, nekrotiseeriv pankreatiit, neerupuudulikkus, maksatsirroos, diabeet, tsentraalveenikateeter, laiatoimeline antibakteriaalne ravi, immuunsupresseerivad ravimid, totaalne parenteraalne toitmine, pikaajaline intensiivraviosakonnas viibimine ja mitmepaikmeline *Candida sp.* kolonisatsioon. Intensiivravipatsientide invasiivse kandidoosi ja aspergilloosi haiglasuremus varieerub 17–98%-ni olenevalt põhi- ja kaasuvatest haigustest, infektsiooni raskusastmest, ravi õigeaegsusest alustamisest ning infektsioonikolde kontrollist (65–68).

Tõendusmaterjali otsingul ei leitud juhuslikustatud kliinilisi uuringuid, milles hinnataks empiirilise seenevastase ravi alustamise mõju sepsises ja septilises šokis neutropeeniaga patsientide suremusele. Uuringutes käsitleti vaid neutropeeniaga

patsiente, kelle kaasuv haigus on pahaloomuline kasvaja või hematoloogiline haigus.

Madala kvaliteediga süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi põhjal, kuhu kaasati 6 juhuslikustatud uuringut ning 955 palaviku ja neutropeeniaga kasvaja haiget, ei vähendanud empiiriline seenevastane ravi suremust. Küll aga vähenes märkimisväärselt haigestumus invasiivsesse seeninfektsiooni (RR 0,25; 95% CI 0,12–0,54; 5 uuringut ja 800 patsienti) ning infektsiooniga seotud suremus (RR 0,18; 95% CI 0,05–0,71; 4 uuringut) (69).

Väga madala kvaliteediga võrgustik-metaanalüüsis, kuhu kaasati 15 juhuslikustatud uuringut (10 uuringurühma, 4225 hematoloogilise haiguse või pahaloomulise kasvajaga patsienti), võrreldi seenevastaseid ravimeid. Leiti, et empiiriline seenevastane ravi ei mõjuta üldsuremust. 10 uuringu (9 uuringurühma, 2747 patsienti) vaatlus samas metaanalüüsis aga näitas, et seenevastase ravi puudumine (SRP) vähendab infektsiooniga seotud elumust võrreldes eri seenevastaste ravimitega (SRP vs. amfoteritsiin lipiid-kompleks: OR 0,00, 95% CI 0–0,58; SRP vs. amfoteritsiin: B OR 0, 95% CI 0–0,11; SRP vs. liposomaalne amfoteritsiin: B OR 0, 95% CI 0–0,05; SRP vs. itrakonasool: OR 0, 95% CI 0–0,09). SRP ja vorikonasooli võrduses suurenes infektsiooniga seotud suremus (OR 1,67 $\times$ 10⁹; 95% CI 25,88–4,12 $\times$ 10²⁶) (70).

Ravijuhendi „Surviving sepsis campaign“ tõendusmaterjali väga madala kvaliteediga metaanalüüsi kaasati 5 vaatlusuuringut ja 805 patsienti. Leiti, et invasiivse kandidoosiga patsientide empiiriline seenevastane ravi vähendab haiglasuremust (OR 0,22; 95% CI 0,08–0,59). Nendest uuringutest neljas käsitleti invasiivse kandidoosiga patsiente ja ainult ühes empiirilist vs. külvipõhist seenevastast ravi intraabdominaalse sepsisega (püsiv SIRS) patsientide seas. Neutropeeniliste patsientide osakaal (9–19%) oli toodud vaid kahes uuringus. Raske sepsise või septilise šokiga patsientide osakaal (23–100%) oli märgitud kolmes uuringus (66, 71–74).

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

Ravijuhendi töörihm leidis, et ilma sepsise või septilise šokita neutropeenilistel (sh febrilise neutropeeniaga) patsientidel ei pea kohe empiirilist seenevastast ravi rakendama. Tõendusmaterjal näitas, et pahaloomulise kasvaja või hematoloogilise haigusega neutropeenilistel patsientidel vähendab empiiriline seeneravi haigestumust invasiivsesse seeninfektsiooni ning infektsiooniga seotud suremust. Sellistel patsientidel tuleks seega sepsise ja septilise šoki empiirilises ravis koos antibiootikumidega rakendada ka seenevastast ravi.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 15 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

Infektsioonikolde kontroll

11		Sepsise, sh septilise šokiga patsiendil proovige saavutada kontroll infektsioonikolde üle võimalikult kiiresti kas kirurgilise saneerimise või perkutaanse drenimisega. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
12		Kirurgiliselt ravitava haiguse korral rakendage infektsioonikolde kontroll nii kiiresti kui võimalik: • septilise šoki korral 6 tunni jooksul; • sepsise korral 24 tunni jooksul. [UUS 2024] <i>Praktiline soovitus</i>
13		Kui haiglas puuduvad infektsioonikolde diagnoosimise ja/ või lahendamise võimalused, saatke patsient kõrgema etapi haiglasse. [UUS 2024] <i>Praktiline soovitus</i>

Sepsise ja septilise šoki ravis on tähtis infektsioonikolde kontroll. See tähendab mädakolde kirurgilist, perkutaanset või endoskoopilist drenaaži, surnud koemassi kirurgilist eemaldamist, infektsiooni põhjustava võõrkeha eemaldamist, anatoomilise struktuuri dekompressiooni või jätkuva saastumise piiramist.

Ravijuhendis „Surviving sepsis campaign 2016“ soovitatakse infektsioonikolde kontrolli teha nii kiiresti kui võimalik, lähtudes konkreetsest haigusjuhust ja logistilistest võimalustest (3).

12-tunnist ajapiiri on käsitletud kahes järgmises uuringus.

Madala kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus, kuhu kaasati 260 kolangiidi ja septilise šokiga patsienti, näidati, et suuremus suureneb oluliselt siis, kui biliaarne dekompressioon (ERCP, perkutaanne drenaaž või kirurgia) tehakse 12 tundi või

hiljem peale hüpotensiooni teket (OR 3,4; 95% CI 1,12–10,3). Mediaanaaeg kolde kontrollini oli ellujäänutel 8,8 tundi ja surnutel 21,5 tundi ($p < 0,0001$) (75).

Madala kvaliteediga retrospektiivsesse kohortuuringusse kaasati 121 *Vibrio vulnificus*-e põhjustatud nekrotiseeriva fastsiidiga patsienti. Leiti, et patsientidel, keda opereeriti 12 tunni jooksul alates diagnoosi saamisest, oli märkimisväärselt väiksem risk surra kui haigetel, keda opereeriti rohkem kui 12 tunni möödumisel (76).

Kõige kiiremini vajavad infektsioonikolde kontrollimist õõnesorgani perforatsiooniga patsiendid.

Madala kvaliteediga prospektiivses jälgimisuuringus, kuhu kaasati õõnesorgani (jämesool, peensool, magu, kaksteistsõrmiksool) perforatsiooniga 154 septilises šokis patsienti, vaadeldi kolde kontrollimise aja mõju 60 päeva suremusele. Leiti, et suremus suureneb oluliselt haigetel, kelle operatsiooniga viivitatakse (kohandatud OR 0,31 (tunni viivituse kohta); 95% CI 0,19–0,45). Keskmine aeg kirurgiani oli ellujäänutel $2,6 \pm 1$ tundi ja surnutel $4,6 \pm 1,6$ tundi ($p < 0,00001$) (77).

Madala kvaliteediga prospektiivses kohortuuringus, kuhu kaasati 2668 patsienti peptilise haavandi perforatsiooniga, leiti, et iga viivitatud tund kirurgiani suurendab 30 päeva suremust: kui kirurgia tehti ühe tunni jooksul oli elumus 95,7%, kui kolme tunni jooksul, siis 81,8% ning seitsme tunni möödudes 50,0% (78).

Sarnased tulemused saadi ka väga madala kvaliteediga retrospektiivses kohortuuringus, kuhu kaasati 197 valdavalt jämesoolest lähtunud infektsioonikoldega patsienti. Leiti, et kui aeg kolde kontrollini ületab kuus tundi, on suremus tunduvalt suurem (9% vs. 27%, $p = 0,04$) (79).

Väga madala kvaliteediga prospektiivses mitmekeskesuselises kohortuuringus, millesse kaasati 422 patsienti, näidati, et haigetel, kelle puhul kulus kolde kontrollini kuus tundi või rohkem, oli suurem 28 päeva suremus (42,9% vs. 26,7%, $p < 0,001$) (80).

Teistsugune tulemus saadi väga madala kvaliteediga retrospektiivses uuringus, kuhu kaasati 76 haiget, kel oli radioloogiliselt diagnoositud õõnesorgani perforatsioon ja septiline šokk. Võrreldi kolde kontrollini kuluvat aega (kuni 3 h vs. 3–9 h vs. üle 9 h) ja leiti, et statistiliselt olulist erinevust haiglasuremuses või haiglaravi kestuses ei olnud (81).

Infektsioonikolde üle tuleb saavutada kontroll võimalikult kiiresti, lähtudes haigust põhjustava konkreetse haiguse üldtuntud raviprintsiipidest ja patsiendi

üldseisundist. Töörühm leidis, et kui infektsioonikolle on kirurgiliselt ravitav, tuleb seda teha septilise šoki korral 6 tunni jooksul ja sepsise korral 24 tunni jooksul. Kui infektsioonikolde ravi võimalused konkreetsetes raviasutuses puuduvad, tuleb patsient saata edasi kõrgemasse etapi haiglasse.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 16 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

Koeperfusiooni hindamine

14		Sepsisekahtlusega patsiendil hinnake kapillaartäituvust. [UUS 2024] <i>Praktiline soovitus</i>
15		Sepsisekahtlusega patsiendil määrake plasma laktaadisisaldus ning tehke vähemalt üks kordusanalüüs järgneva kuue tunni jooksul. <i>Praktiline soovitus</i>
16		Septilise šoki korral võtke ravieesmärgiks kapillaartäituvuse ja laktaadisisalduse normaliseerimine. [AJAKOHASTATUD 2024] <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>

Laktaadi määramine on standardne laborianalüüs, mis on enamasti määratav automaatanalüsaatoril koos happe-aluse tasakaaluga. Laktaadisisalduse suurenemist plasmas võivad põhjustada eri tegurid, sealhulgas koehüpoksia, mis on üks sepsise ja septilise šoki tagajärgedest. Šoki, sh septilise šoki korral tekib muu hulgas ka naha perfusioonihäire, mida saab kergesti jälgida kapillaartäituvuse hindamise abil.

Olenemata sellest, mis laktaadisisalduse suurenemist põhjustab, on see seotud halva ravitulemusega (82). 2018. aasta ravijuhendis anti soovitus juhtida sepsise ravi laktaadisisalduse järgi: see võib anda odava ja hästi kättesaadava võimaluse hinnata koehüpoksiat ning vähendada sepsise tüsistusi, sealhulgas suremust.

Töörühm võttis arvesse madala kvaliteediga metaanalüüsi, kuhu kaasati 336 patsienti. Leiti suremuse oluline vähenemine (RR 0,67; 95% CI 0,53–0,84), kui võrreldi septilise šoki ravi laktaadisisalduse normaliseerimise eesmärgiga ja ilma selle eesmärgita(3).

Laktaadisisalduse määramise negatiivse mõju kohta ei leitud eraldi analüüsi, kuid kõigi eelduste kohaselt puudub märkimisväärne soovimatu mõju. Lisaks on varem leitud, et raviga saavutatud laktaadisisalduse vähenemine on seotud elumuse paranemisega. See teema on kokku võetud NICE-i 2016. aasta sepsise ravijuhendis, milleks koguti muu hulgas andmeid laktaadisisalduse muutumise tundlikkuse ja spetsiifilisuse kohta suremuse ennustamisel (9).

Soovituse ajakohastamisel püstitas töörihm laktaadisisalduse normaliseerimise kõrval üheks ravieesmärgi võimaluseks veel kapillaartäituvuse normaliseerimise, arvestades, et selle kohta on uuemat tõendusmaterjali. Leiti kaks madala astme tõendatusega juhuslikustatud kontrolluuringut (83, 84) ning üks juhuslikustatud kontrolluuringu (ANDROMEDA-SHOCK) *post-hoc*-analüüs (85), millest selgus, et ravi juhtimine kapillaartäituvuse normaliseerumise järgi oli seotud vedelikravi väiksema mahuga ja parema SOFA-skooriga 72 tundi pärast juhuslikustamist. See ei resuleerunud aga väiksemas suremuses (välja arvatud alarühm SOFA < 10) ega organipuudulikkuse asendamise vajaduses. Samas ei ole leitud, et kapillaartäituvuse normaliseerumise eesmärgiks seadmine avaldaks kahjulikku mõju patsiendi ravitulemustele võrreldes laktaadi normaliseerumise eesmärgiga. *Post-hoc*-analüüsi alusel on laktaadisisalduse dünaamika eesmärk seotud halvema prognoosiga nendel patsientidel, kelle kapillaartäituvus on normaliseerunud (85). Uuringusse kaasati intensiivraviosakonna patsiente ning välja jäeti olulised rühmad, sh kirurgilist ravi vajavad, maksatsirroosiga, ARDS-iga ja kaasuva hematoloogilise pahaloomulise haigusega patsiendid. Seepärast ei saa soovitus rakendada kõikide septilises šokis patsientide puhul.

Arvestades lisandunud tõendusmaterjali, otsustas töörihm anda soovituse seada ravieesmärgiks nii kapillaartäituvuse kui ka laktaadisisalduse normaliseerimine.

Ravijuhendi töörihm arutas soovituse sõnastamisel happe-aluse tasakaalu määramise vastuvõetavust patsientidele ja protseduuri ohutust. Arteri punktsioon ei pruugi olla patsiendile vastuvõetav, samuti ei ole see ohutu. Saadav kasu on töörihma hinnangul siiski suurem kui võimalik ebamugavus ja tüsistused. Lisaks peeti tähtsaks mõjutada olukorda, kus hoolimata sellest, et laktaadisisalduse määramine on Eesti haiglates kättesaadav, ei määrata seda sageli koos happe-aluse tasakaaluga (vt 2014. aasta auditit „Sepsise ravi kvaliteet“) (4). Seetõttu otsustati sõnastada praktiline soovitus eesmärgiga parandada plasma laktaadisisalduse määramist sepsises ja septilises šokis patsientidel. Analüüsiks võiks eelistada arteriaalset verd.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 6 ning 2024. aastal ajakohastatud ravijuhendi kliinilise küsimuse 2 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

17		Sepsise, sh septilise šoki korral pigem ärge tehke hüpoperefusioonist tingitud laktatsidoosi raviks naatriumbikarbonaadi infusiooni. <i>Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
18		Naatriumbikarbonaadi kasutamist kaaluge juhul, kui arteriaalse vere pH on alla 7,15, eriti kui metaboolse atsidoosi põhjusena tulevad arvesse teised seisundid peale hüpoperefusiooni (krooniline neerupuudulikkus, mürgistused jmt). <i>Praktiline soovitus</i>

Hemodünaamika muutus, neerupuudulikkus ja kudede oksügenisatsioonihäire võivad põhjustada metaboolset atsidoosi. On tähtis teada, kas selle ravimisel naatriumbikarbonaadi on positiivne mõju sepsisega patsientide suremusele.

Teaduskirjanduses ei ole avaldatud süstemaatilisi ülevaateid, milles hinnatakse naatriumbikarbonaadi infusiooni mõju sepsisega ja septilises šokis patsientide elumusele.

Väga madala kvaliteediga kohortuuringus, kuhu kaasati 72 septilises šokis patsienti, võrreldi bikarbonaadi infusiooni mõju 28 päeva suremusele, ventilaatorravi- ja intensiivravipäevade kestusele ja šoki taandumisele (kui süstoolne vererõhk oli > 90 mm Hg ilma vasopressoorse ravita vähemalt 24 tundi). Bikarbonaadi infusiooni manustamist alustati, kui plasma laktaadisisisaldus oli suurenenud ja pH väärtus oli $< 7,3$, ja see lõpetati, kui pH oli arteriaalses veres vahemikus 7,35–7,4. Kontrollrühmale bikarbonaati ei manustatud. Uuringus leiti, et bikarbonaadirühmal oli intensiivraviosakonnas viibitud ja ventilaatorravipäevade arv statistiliselt oluliselt lühem, kuid 28 päeva suremuses ja šoki taandumise ajas statistiliselt olulist vahet ei leitud. Bikarbonaadirühmas esines oluliselt rohkem hüpokaleemiat (16 patsienti vs. 6 patsienti, $p = 0,02$), kaltsiumi asendusravi vajaduse suhtes statistiliselt olulist vahet ei leitud (86).

Ravijuhendis „Surviving Sepsis Campaign 2016“ ei soovitata kasutada naatriumbikarbonaati hemodünaamika parandamiseks või vasopressorite vajaduse vähendamiseks hüpoperefusioonist tingitud laktatsidoosiga patsientidel, kelle pH arteriaalses veres on $\geq 7,15$ (3). Viidatud on kahele juhuslikustatud kontrolluuringule, milles näidati, et naatriumbikarbonaat ei paranda metaboolse atsidoosis patsientide hemodünaamikat ega mõjuta vasopressoorse ravi vajadust võrreldes naatriumkloriidi infusiooniga. Uuringutes oli kokku 24 patsienti, kelle hulgas ei olnud ainult septilises šokis haiged (87, 88).

Puudub kvaliteetne tõendusmaterjal selle kohta, kas naatriumbikarbonaadi infusioon mõjutab sepsisega ja septilises šokis patsientide elumust. Ravijuhendi töörühm otsustas, et hüpoperfusioonist tingitud laktatsidoosi korral ei peaks naatriumbikarbonaadi infusiooni rutiinselt kasutama. Manustamist tuleks kaaluda siis, kui arteriaalse vere pH väärtus on $< 7,15$, eriti juhul, kui metaboolset atsidoosi võivad põhjustada teised seisundid (nt mürgistus ja krooniline neerupuudulikkus).

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 7 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

Vasopressoorne ja inotroopne ravi

19		Septilise šoki korral seadke vasopressoorse ravi eesmärgiks keskmine arteriaalne vererõhk (MAP) vähemalt 65 mm Hg. <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
----	---	--

Keskmine arteriaalne vererõhk (ingl *mean arterial pressure*, MAP) on elundite perfusiooni seisukohast kriitilise tähtsusega parameeter, mida arvestatakse vasopressoorse ravimi annuse reguleerimisel. Seniste uuringute kohaselt ei paranda MAP-i tõstmine üle 65 mm Hg hapniku süsteemset transporti, naha mikrotsirkulatsiooni, diureesi ega kõhukoopaelundite perfusiooni (89).

Mõõduka kvaliteediga juhuslikustatud uuringus jagati 776 septilises šokis patsienti vasopressoorse ravi seisukohast kahte rühma: madalama (65–70 mm Hg) ja kõrgema (80–85 mm Hg) MAP-i eesmärgväärtuse alusel. Esmane tulemusnäitaja oli 28 päeva suremus, milles kahe rühma vahel olulist erinevust ei leitud. Tõsiste kõrvaltoimete (müokardiinfarkt, kodade virvendusarütmia, ventrikulaarne fibrillatsioon/ventrikulaarne tahhükardia), jäsemete isheemia, mesenteriaalisheemia, veritsus) puhul oli oluliselt suurem kodade virvendusarütmia esinemissagedus kõrgema MAP-i eesmärgiga rühmas (26/388 (6,7%) vs. 11/388 (2,8%), $p = 0,02$). Alarühmaanalüüsis võeti eraldi vaatluse alla arteriaalset hüpertensiooni põdevad patsiendid, kes olid varem tarvitanud vähemalt ühte antihüpertensiivset ravimit. Leiti, et arteriaalset hüpertensiooni põdevad patsiendid vajasisid kõrgema MAP-i eesmärgi seadmise korral vähem neeruasendusravi. Madalama ja kõrgema MAP-i eesmärgiga rühmades olid näitajad vastavalt 73/173 (42,2%) ja 53/167 (31,7%), $p = 0,046$. Samas ei mõjutanud vererõhueesmärgid elumust (90).

Keskmise kvaliteediga juhuslikustatud katseuuringus jagati 118 patsienti MAP-i eesmärgväärtuse alusel kahte rühma: 60–65 mm Hg ja 75–80 mm

Hg. Haiglasuremus oli kahes rühmas võrdne. Alarühmaanalüüsis leiti, et üle 75-aastastel patsientidel on madalama MAP-i eesmärgiga rühmas väiksem suremus – 13% vs. 60% ($p = 0,03$) (91).

Ravijuhendi tööühm nentis, et kõrgema MAP-i eesmärgvärtuse seadmisel pole elumuse paranemist näidatud. Samas on kõrgema vererõhu saavutamiseks vajalik vasopressoorse ravimi suurem annus, mis toob kaasa südame rütmihäirete sagedama esinemise. Ühes uuringus on näidatud, et kõrgema MAP-i eesmärgvärtuse (vähemalt 80 mm Hg) seadmine vähendas neeruasendusravi vajadust antihüpertensiivseid ravimeid tarvitavatel patsientidel. Samas toob selline sekkumine kaasa rohkem südame rütmihäireid. Teises uuringus näidati alarühmade analüüsi tulemusena, et kõrgema MAP-i eesmärk (75–80 mm Hg) toob kaasa eakamate (üle 75-aastaste) patsientide suurema suremuse (90). Kokkuvõttes andis tööühm tugeva soovituseta võtta septilise šoki vasopressoorse ravi eesmärgiks MAP vähemalt 65 mm Hg.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 8 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

20		Septilise šoki korral kasutage vasopressoorse ravi esmavalikuna noradrenaliini. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>
----	---	---

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

Hea kvaliteediga juhuslikustatud mitmekeskeskuselises uuringus, kuhu kaasati 1679 šokis patsienti, võrreldi noradrenaliini ja dopamiini vasopressoorse ravi esmavalikuna. Esmane tulemusnäitaja oli 28 päeva suremus ning teised tulemid päevade arv ilma organtoetava ravita (sh ventilaatorravipäevade arv, vasopressoorne ja neeruasendusravi) ja kõrvaltoimed (sh rütmihäired, jäsme isheemia, müokardi nekroos). 28 päeva suremuses ja neeruasendusravi vajaduses olulist erinevust ei leitud. Samas leiti oluline erinevus kõrvaltoimetes, täpsemalt südame rütmihäirete puhul. Dopamiinirühmas esines rütmihäireid 24,1%-l ja noradrenaliinirühmas 12,4%-l ($p = 0,001$) (92).

Hea kvaliteediga metaanalüüsis võrreldi 11 juhuslikustatud uuringu ravitulemust dopamiini ja noradrenaliiniga. Noradrenaliini saanute rühmas oli väiksem üldsuresus võrreldes dopamiinirühmaga (vastavalt 45,2% ja 50,8%, $p = 0,02$). Esimeses esines ka vähem südame rütmihäireid (vastavalt 17,9% ja 37,7%, $p = 0,00001$). Elumuses ei leitud statistiliselt olulist vahet noradrenaliini ja teiste vasopressorite (adrenaliin, fenüülefriin, vasopressiin, terlipressiin) kasutamises (93).

Hea kvaliteediga ülevaateartiklis ei leitud vasopressorite vahel erinevust suremuses. Selgus taas, et noradrenaliini kasutamisel esines vähem südame rütmihäireid kui dopamiini puhul (vastavalt 12,4% ja 26,0%, $p = 0,00046$) (94).

Ravijuhendi töörihm leidis, et kuigi suremuses vahet ei ole, on uuringutes selgelt näidatud südame rütmihäirete väiksemat esinemissagedust noradrenaliini kasutamisel võrreldes dopamiiniga. Noradrenaliini eelist teiste vasopressoorsete ravimite (fenüülefriin, adrenaliin, vasopressiin) ees leitud ei ole. **Vajaduse korral võib noradrenaliini manustada perifeersesse veeni (nt haigla eel), kuid esimesel võimalusel tuleks vasopressoorseks raviks kanüülida tsentraalveen. Samuti peaks nüpea kui võimalik kasutama arteriaalse vererõhu otsest monitooringut.**

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 9 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

21		Septilise šoki korral pigem ärge kasutage rutiinselt inotroopset ravi. <i>Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
22		Inotroopset ravi alustage olukordades, kus on tekkinud tõsine kahtlus või on juba tõestatud, et hüpoperfusiooni põhjus on südame vähene minutimaht ja südamelihase vähenenud kontraktilsus. <i>Praktiline soovitus</i>

Sepsisega kaasnev müokardi düsfunktsioon on levinud probleem. Organismi esmane kaitsemehhanism on vasaku vatsakese dilatatsioon, perifeerse arteriaalse resistentsuse vähenemine ja tahhükardia, millega suudetakse südamelihase vähenenud kontraktilsust mingil määral ajutiselt kompenseerida. Seepärast ei teki kohe kudede hüpoperfusiooni tunnuseid. Inotroopne ravi võiks parandada kudede perfusiooni ja olla näidustatud kõigil septilise šokiga patsientidel.

Madala kvaliteediga juhuslikustatud uuringusse kaasati 1341 patsienti, kes jagati 1:1:1-põhimõttel kolme rühma: varajase eesmärgistatud ravi (EGDT) rühm, protokollil põhineva standardse ravi rühm (EGDT-st vähem agressiivne) ning tavaravirühm (ilma etteantud standarditeta). Dobutamiini kasutati EGDT-rühmas tunduvalt enam (vastavalt 8%, 1,1% ja 0,9%). Inotroopse ravi alustamise tingimused olid järgmised: HCT üle 30% (vajaduse korral erütrotsüütide massi ülekanne), CVP üle 8, MAP üle 65 mm Hg ning ScvO₂ alla 70%. 60 päeva suremus oli rühmades vastavalt 21,1%, 8,2% ja 18,9%. Statistilisest erinevust rühmade vahel ei leitud. Uuringurühmades võrreldi ka neeruasendusravi vajadust. Näitajad EGDT-, muu protokollil ja tavaravirühmas olid vastavalt 3,1%, 6,0% ja 2,8% ($p = 0,04$). Tulemuse põhjal võib väita, et EGDT, sh inotroobi kasutamine ei too kasu (21).

Madala kvaliteediga mitmekeskeselises uuringus, kuhu kaasati 1600 septilises šokis patsienti, võrreldi varajase eesmärgistatud ravi protokollil ja tavaravi efekti 90 päeva suremusele. Dobutamiini kasutati EGDT-rühmas rohkem kui tavaravirühmas (vastavalt 15,4% ja 2,6%). Inotroopse ravi alustamise kriteerium oli ScvO₂ alla 70% tingimustel, et CVP on üle 8 mm Hg, MAP üle 65 mm Hg ning HCT üle 30%. Ei leitud statistiliselt erinevust suremuses ega neeruasendusravi vajaduses (22).

Keskmise kvaliteediga topeltpimedasse juhuslikustatud uuringusse kaasati 516 sepsise-patsienti, kes jagati kahte rühma: ühed said levosimendaani, teised mitte. Esmane tulemusnäitaja oli SOFA-skoor 28 päeva jooksul. Kahe rühma SOFA-skooris ei leitud statistiliselt erinevust. Sama uuringu teisene tulemusnäitaja oli 28 päeva suremus, milles samuti erinevust ei tuvastatud (95).

Ravijuhendi töörühm leidis, et puuduvad otsesed juhuslikustatud uuringud inotroopse ravi rakendamiseks septilise šoki korral. Kõigi septilise šokiga patsientide puhul ei ole inotroopse ravi rakendamine põhjendatud, kuna selle kasu ei ole tõestatud ning kõrvaltoimena võivad esineda südame rütmihäired ja hüpotensioon. Inotroopse ravi näidustuse selgitamiseks on vaja mõõta või hinnata südame minutimahtu ja südamelihase kontraktilsust. Vähenenud kontraktilsusest tingitud väikese minutimahu puhul on inotroopne ravi põhjendatud.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 10 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

23		Septilise šoki korral kaaluge noradrenaliinile vasopressiini lisamist, kui noradrenaliini kasutamisega ei ole saavutatud oodatud efekti vereringele. [AJAKOHA STATUD 2024] <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
----	---	--

Septilise šoki vasopressoorseks raviks on esimene valik noradrenaliin. Seniste hüpoteeside kohaselt võimaldab vasopressiini või selle derivaatide lisamine vähendada noradrenaliiniannust ja kõrvaltoimeid. On küsitav, kas selline kombinatsioon vähendab ka suremust.

Mõõduka kvaliteediga juhuslikustatud uuringus (VASST) oli vaatluse all 778 septilises šokis patsienti, kes said vasopressoorseks raviks esimese valikuna noradrenaliini. 396 patsiendile lisati kindla noradrenaliiniannuse juures vasopressiini, 382 patsiendi puhul jätkati noradrenaliiniannuse suurendamisega. 28 päeva suremuses vahet ei leitud. Alarühmaanalüüsis jagati patsiendid šoki raskusastme alusel kahte rühma. Klassifikatsiooni aluseks oli noradrenaliini vajadus juhuslikustamise hetkel. Kerge šokk oli tegu siis, kui noradrenaliini vajadus oli 5–14 µg/min, raske šokk üle 15 µg/min korral. Leiti, et kergema šoki puhul vähendab vasopressiini lisamine suremust. Noradrenaliini monoterapia rühmas oli 28 päeva suremus 35,7% ning noradrenaliini ja vasopressiini kombinatsiooni saanud rühmas 26,5% ($p < 0,05$) (96).

Mõõduka kvaliteediga juhuslikustatud katseuuringus võrreldi omavahel terlipressiini, vasopressiini ja noradrenaliini. Hüpotensiooni ravis alustati ühega neist ravimite ja lisati vajaduse korral juurde noradrenaliin. Intensiivravi elumuses vahet ei leitud (97).

Uuem tõendusmaterjal vasopressoorse ravi kombineerimise kohta septilise šokiga patsientide puhul pärines ravijuhendist „Surviving Sepsis Campaign 2021“ (6), ühest metaanalüüsist (98) ja ühest juhuslikustatud kontrolluuringust (99). Madala astme tõendusmaterjal näitas, et vasopressiini ja noradrenaliini kombineerimine võib vähendada suremust ja neeruasendusravi vajadust, kuid samas võib suurendada perifeerse isheemia risk (6, 98, 99).

Võttes siiski arvesse uuemat tõendusmaterjali, otsustas töörühm anda soovituse kaaluda vasopressiini lisamist, kui noradrenaliini kasutamine ei too oodatud efekti. Töörühm mõnab, et vasopressiini lisamisel tuleb jälgida patsienti jäsmete distaalse isheemia tekke suhtes.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 12 ning 2024. aastal ajakohastatud ravijuhendi kliinilise küsimuse 3 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

Kortikosteroidide kasutamine

24		Septilise šoki ravis kaaluge väikeses annuses kortikosteroidide kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
----	---	--

Septilise šoki korral kortikosteroidide kasutamist on intensiivravi ajaloos põhjalikult uuritud. Eksperimentaalsetes uuringutes on näidatud, et suure annuse kortikosteroidide kasutamine põletikureaktsiooni allasurumiseks võiks parandada septilises šokis patsientide elumust. Varastes uuringutes keskenduti suure annuse kasutamisele, kuid kõrvaltoimed kaalusid üles võimaliku kasu (100, 101).

Huvi kortikosteroidide väikeses annuses kasutamise vastu tekkis taas pärast hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealise telje düsfunktsiooni avastamist septilises šokis patsientidel. Düsfunktsiooni esinemissagedus on 40–60% ning see on seotud vähenenud tundlikkusega vasopressoritele ja suuremise suurenemisega (102).

ESICM-i ja SCCM-i 2017. aasta konsensusjuhistes, milles käsitletakse kortikosteroidipuudulikkuse diagnoosimist ja ravi kriitilises seisundis patsientidel, soovitatakse kasutada kortikosteroide juhul, kui septiline šokk ei ole korrigeeritav infusioonraviga ning mõõdukas või vasopressoorse ravimi suure annusega (nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste). Hüdrokortisooni annus peaks sel juhul olema alla 400 mg ööpäevas rohkem kui kolme päeva jooksul (103).

Soovitus põhineb madala kvaliteediga metaanalüüsil, millesse kaasati 1444 patsienti. Hüdrokortisooni saanud patsientide 28 päeva suremus oli 291/741 (39,3%) ning platseeborühmas 302/703 (43,0%) (RR 0,88; 95% CI 0,78–0,99) (104).

Keskmise kvaliteediga mitmekeskuselises juhuslikustatud kontrolluuringus (ADRENAL), kuhu kaasati 69 intensiivraviosakonna 3800 septilises šokis patsienti, võrreldi hüdrokortisooni toimet platseeboga. Hüdrokortisooni manustati 200 mg päevas seitsme päeva jooksul püsiinfusioonina. Tegu on seni suurima uuringuga kortikosteroidide manustamise kohta septilises šokis patsientidel. Uuringusse kaasati valikuliselt rasked haiged, kes vajasisid enne uuringut kopsude kunstlikku ventilatsiooni ja üle nelja tunni vasopressoorset ravi. Leiti, et võrreldes platseeboga ei vähendanud hüdrokortisooni kasutamine 90 päeva suremust – hüdrokortisooni

saanud patsientide suremus oli 511/1832 (27,9%), kontrollrühmas 526/1826 (28,8%) (OR 0,95; 95% CI 0,82–1,10). Efekt puudus ka alarühmade analüüsimisel. Samas lahenes hüdrokortisooni saanud patsientidel šokk kiiremini (mediaanaeg 3 (2–5) vs. 4 (2–9) päeva, $p < 0,001$) ja vähenes erütrotsüütide ülekande vajadus (37,0% vs. 41,7%, $p = 0,004$); lühenes intensiivraviosakonnas viibimise aeg (mediaanaeg 10 (5–30) vs. 12 (6–42) päeva, $p < 0,001$) ning sai varem lõpetada kopsude kunstliku ventilatsiooni esimese episoodi. Ventilaatorravipäevade arvus rühmade vahel erinevust ei leitud (mediaanaeg 6 (3–18) vs. 7 (3–24) päeva; $p < 0,001$) (105).

Septilises šokis patsientidele väikeses annuses kortikosteroidi manustamise kõrvaltoimena on kirjeldatud hüpernatreemia (106) ja hüperglükeemia esinemissageduse tõusu (107). Kuigi sündroomide ja tulemi seost ei ole näidatud, tuleks nende teket siiski võimaluse korral vältida. ADRENAL-i uuringus kirjeldati kokku 33 soovimatut sündmust või kõrvaltoimet. Rohkem esines neid hüdrokortisoonirühmas: 27 (1,1%). Platseeborühmas oli neid 6 (0,3%) ($p = 0,009$) (107).

Lisaks on kirjeldatud kortikosteroidide kataboolset toimet metabolismile, nendest tingitud aeglasemat haavade ja seedetrakti veritsust, kuid mitmekesuselises juhuslikustatud kontrolluuringus ei leitud, et kortikosteroidirühmas oleksid need sagedasemad kui platseeborühmas (107).

Kortikosteroidide ei soovitata kasutada šokita sepsisehaigete raviks. Madala kvaliteediga metaanalüüsis, kuhu kaasati 826 patsienti, leiti, et hüdrokortisooni saanud sepsisehaigete 28 päeva suremus oli 140/414 (33,8%) ning platseeborühmas 126/412 (30,6%) (RR 1,11; 95% CI 0,91–1,34) (104). Eraldi toodi esile soovitus suures annuses kortikosteroidide kasutamiseks ägeda respiratoorse distressi sündroomiga patsientide puhul (103).

Septilises šokis patsientidele väikeses annuses kortikosteroidide manustamine on suhteliselt odav ja kortikosteroidid on kättesaadavad. Ravijuhendi töörühm leidis, et kuigi suremuses vahet ei ilmnunud, oli teisese tulemusnäitaja puhul (intensiivravikestuse vähenemine) oluline vahe kortikosteroidide kasuks. Tähtis on ka see, et kortikosteroidirühmas ei esinenud märkimisväärsel hulgal kõrvaltoimeid. Seepärast otsustas töörühm anda nõrga positiivse soovitusse kasutada kortikosteroidide septilise šoki korral. Šokita septilise patsiendi puhul ei saa nende kasutamist soovitada.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 17 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

Eelkoormuse parameetrid

25		Sepsise, sh septilise šoki korral kaaluge vedelikutundlikkuse hindamiseks eelkoormuse dünaamiliste parameetrite mõõtmist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendus põhisisus.</i>
----	---	--

Sepsise ravis on tähtis koht ringleva vere mahu taastamisel veenisiseste lahustega, et parandada südame löögimahtu ja kudede varustatust hapnikuga. Ebavajalik või liigne infusioon võib aga põhjustada tüsistusi, näiteks perifeerseid turseid, kopsuturset ja abdominaalset kompartmentsündroomi. Liberaalse infusioonistrateegia kasutamine septilises šokis patsientide puhul võib suurendada suremust (108, 109), mistõttu on oluline vältida vedelike üleliigset manustamist.

Südame löögimaht sõltub kolmest tegurist: eelkoormusest ehk südamelihase pingest kontraktsiooni alguses, südamelihase kontraktilsusest ja järelkoormusest. Vedelikutundlike patsientide eelkoormust on võimalik vedelikravi abil suurendada ja seeläbi löögimahtu parandada. Kui eelkoormuse suurenemine jätkub, saabub aga olukord, kus südamelihase diastoli lõpuks maksimaalselt venitatud ja edasine infusioonravi 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 võimaldaks hinnata infusioonravi mõju südame minutmahu suurenemisele juba enne vedeliku manustamist (110).

Eelkoormuse staatilised parameetrid on ühes ajahetkes mõõdetavad väärtused – tsentraalvenoosne rõhk (CVP), kopsuarteri kiilumisrõhk ja vasaku vatsakese lõppdiastoolne maht (111). Varem on neid parameetreid kasutatud infusioonravi vajalikkuse üle otsustamisel.

Eelkoormuse dünaamilised parameetrid aitavad hinnata ühe või teise hemodünaamika parameetri muutust lühikese aja jooksul, tingituna rindkeresisese rõhu muutustest kopsude kunstlikul ventilatsioonil või venoosse naasu suurenemisest jalgade passiivsel tõstmisel (112).

Nii eelkoormuse staatiliste kui ka dünaamiliste parameetrite hindamiseks on tarvis eriaparatuuri ja kindlat monitори, samuti on enamasti vaja kanüülide tsentraalveen ja/või perifeerne arter. Tehnoloogia kasutamine nõuab eriväljaõpet. Ka hea väljaõppe korral võib nii staatiliste kui ka dünaamiliste parameetrite mõõtmine olla ajakulukas.

Tuleb arvestada, et teatud seisundite puhul (hemorraagiline šokk, sepsis) võib infusioonravi päästa elu. Seepärast ei tohiks ravi viibida hemodünaamika monitori paigaldamise tõttu. Südame eelkoormust tuleks mõõta vaid šokis patsientidel. Infusiooni tegemisel peab lähtuma kliinilisest kontekstist – näiteks tuleb ka vedelikutundlikul ARDS-haigel infusioonravi maksimaalselt piirata (113).

Eelkoormuse dünaamiliste parameetrite mõõtmisel on mitu olulist piirangut: hingamistsüklist tingitud parema poole eelkoormuse varieeruvuse mõõtmine eeldab, et spontaanne hingamisaktiivsus puudub, 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 kasutuselevõtt suurt baaskulu.

Väga madala kvaliteediga metaanalüüsis, kuhu kaasati 356 patsienti, ilmnas, et CVP mõõtmine on vedelikutundlikkuse hindamisel ebatäpne meetod: selle tundlikkus oli 0,62 (95% CI 0,54–0,69) ja spetsiifilisus 0,76 (95% CI 0,60–0,87) (110). CVP ebatäpsust on ka varem kirjeldatud (114, 115).

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

Väga madala kvaliteediga metaanalüüsi, kuhu kaasati 294 patsienti, leiti, et juhitalval hingamisel olevatel patsientidel on jalgade tõstmise järel südame löögimahu muutuse mõõtmise tundlikkus 0,92 (95% CI 0,82–0,97) ja spetsiifilisus 0,92 (95% CI 0,86–0,96) (110).

Jalgade tõstmise testi saab teha ka arütmia ja spontaanselt hingavale patsiendile. Väga madala kvaliteediga 181 patsiendiga metaanalüüsis leiti, et spontaanselt hingavatel patsientidel on testi tundlikkus 0,88 (95% CI 0,80–0,94) ja spetsiifilisus 0,88 (95% CI 0,80–0,94) (110).

Jalgade tõstmise test võib siiski olla ebatäpne, kui see ei too õõnesveeni piisavalt ringleva vere mahtu, näiteks kompressioonssukkade kasutamisel või intraabdominaalse hüpertensiooni korral.

Juhitava hingamise puhul saab dünaamilistest parameetritest kasutada südame löögimahu variatsiooni. Väga madala kvaliteediga metaanalüüsis, millesse kaasati 343 juhitalval hingamisel olevat patsienti, oli selle meetodi tundlikkus 0,79 (95% CI 0,67–0,87) ja spetsiifilisus 0,84 (95% CI 0,74–0,90) (110).

Dünaamiline parameeter on ka pulsirõhu variatsioon. Väga madala kvaliteediga metaanalüüsis 768 juhitaval hingamisel oleva patsiendiga oli selle tundlikkus 0,84 (95% CI 0,75–0,90) ja spetsiifilisus 0,84 (95% CI 0,77–0,90) (110).

Teistest dünaamilistest parameetritest pisut ebatäpsem on alumise õõnesveeni diameetri variatsioon. Väga madala kvaliteediga metaanalüüsides leiti selle puhul 294 juhitaval hingamisel oleva patsiendi seas tundlikkus 0,77 (95% CI 0,44–0,94) ja spetsiifilisus 0,85 (95% CI 0,49–0,97) ning 181 spontaanhingamisel patsiendil tundlikkus 0,31–0,70 ja spetsiifilisus 0,80–0,97 (110).

Ravijuhendi tööühm leidis, et kuna sekkumist on uuritud vaid väikese valimiga jälgimisuuringutes, ei ole võimalik teha kindlat 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 kasutuselevõtt suurt baaskulu monitori ja/või ehhokardiograafia aparatuuri hankimiseks. Ka korduva ehhokardiograafia või monitooringuseadmete ühekordsete tarvikute kulu võib (olenevalt monitooringust) olla suur.

Arvestades vähest tõendus põhisust ja seda, et teenus on praegu Eesti haiglates ebaühtlaselt kättesaadav (aparatuuri olemasolu ja oskuste poolest), ei saa anda tugevat soovitus eelkoormuse dünaamiliste parameetrite rutiinseks jälgimiseks.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 11 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

Edasine ravi

26		Sepsise, sh septilise šokiga patsiendi haiglaravikoha otsustamisel lähtuge tema kliinilisest seisundist ja konkreetse haigla ravikorraldusest. <i>Praktiline soovitus</i>
----	---	---

Infektsioonravis on võtete õigeaegsus ning diagnostika täpsus ja kiirus määrava tähtsusega. Õigete ravivõtete rakendamine on seotud raviarsti oskuste ja teadmistega ning võib erialati varieeruda. On uuringuid, milles kirjeldatakse eri skooringsüsteemide (kokku u 100) või sümptomikomplektide kasutatavust

infektsiooniga ja suure riskiga patsientide äratundmiseks. Veel ei ole aga selge, kas patsiendi raviosakonna üle otsustamisel võiks kasutada mõnda konkreetset skooringsüsteemi.

Ravijuhendi koostamisel ei leitud uuringuid, milles vaadeldaks konkreetse skooringsüsteemi kasutamist patsiendi raviosakonna määramiseks ja selle mõju suremusele või haiglaravi kestusele.

Väga madala kvaliteediga korduvas läbilõikeuuringus 1140 patsiendil, 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 organi düsfunktsiooni tunnuste (süstoolne vererõhk alla 100 mm Hg; laktaadisaldus üle 2,2 mmol/L) alusel välja skooringsüsteem, mis alarmeeris arvutisüsteemi kaudu sepsise meeskonda (intern, koordinaatorid, õde), kes hakkasid seejärel patsiendiga tegelema. (116).

Madala kvaliteediga kohortuuringu käigus uuriti sepsise käsitlese laiendatud komplekti mõju ravitulemustele 273 sepsise või septilise šokiga patsiendi seas, kes viibisid kirurgilises intensiivraviosakonnas. Sepsise käsitlese komplekt hõlmab sepsise diagnoosimise järel kuue tunni jooksul tehtavaid analüüse või protseduure (laktaadisalduse mõõtmine, verekülvide tegemine, infusioonravi jmt). Patsiendid jagati kahte rühma: 1) sepsise käsitlese komplekt ($n = 186$) ja 2) sepsise käsitlese laiendatud komplekt ($n = 68$). Laiendatud käsitlese komplekt hõlmas lisaks tegevusele ka intensiivraviarsti kohalolekut. Kontrollrühmas ($n = 19$) oli samade parameetritega retrospektiivsed haiged. Kolme rühma ravitulemuste analüüsist selgus, et suremus oli kontrollrühmas 42%, sepsise käsitlese komplekti rühmas 28% ning sepsise käsitlese laiendatud komplekti rühmas 20% ($p < 0,01$). Haiglaravi kestus vähenes samuti: vastavalt 38, 29 ja 22 päeva ($p = 0,01$). Uuringu tulemustes kirjeldati ka haigusjuhu maksumuse vähenemist, mis oli statistiliselt mitteoluline (117).

Ravijuhendi töörühm leidis, et selle tõendusmaterjali põhjal ei saa anda soovitusi kasutada patsiendi ravikoha määramiseks skooringsüsteemi. Siiski tõdeti, et skooringsüsteemid võivad aidata sepsist või septilist šokki ära tunda. Leiti ka, et iga raviasutus peaks ise otsustama vajaduse üle ühe või teise skooringsüsteemi kasutuselevõtuks.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 19 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

27		Kaaluge intensiivravivajadust, kui patsiendi plasma laktaadisalduse absoluutväärtus on üle 4 mmol/L või pole vähenema hakanud (20% võrra ühe tunni jooksul pärast ravi alustamist). <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendus põhisis.</i>
----	---	---

Sepsisega ja septilises šokis patsientide õige ravikoha otsustamine on tähtis, et saavutada parim ravitulemus optimaalse ressursikasutusega. Plasma laktaadisalduse suurenemine on elundite funktsioonihäire ja halva prognoosi näitaja. Laktaadiväärtuse ja selle dünaamika hindamine on oluline, et leida suure riskiga patsiendid, kes vajavad hospitaliseerimist II või III astme intensiivravipalatisse või -osakonda.

Madala kvaliteediga süstemaatilises ülevaates vaadeldi 3 juhuslikustatud kontrolluuringut ja 12 jälgimisuuringut, kuhu oli kaasatud 2647 kriitilises seisundis, sealhulgas sepsisega patsienti. Uuringu eesmärk oli hinnata plasma laktaadisalduse dünaamika seost suremusega. Laktaadisalduse muutust hinnati uuringutes eri ajavahemikul (6–24 tundi) ja see varieerus 10–50%. Ülevaate autorid järeldasid, et laktaadisalduse vähenemine ennustab kriitilises seisus patsientidel väiksemat suremust (RR 0,41; 95% CI 0,28–0,60) ja selle diagnostiline väärtus on kliiniliseks kasutamiseks optimaalne (118).

Ravijuhendi töörühm leidis, et sepsise patsiendil plasma laktaadisalduse määramine on tähtis. Tavad on Eesti haiglates praegu erinevad. Sepsise puhul on oluline varajane maksimaalne ravi, sest septilise šoki väljakujunemisel on prognoos juba tunduvalt halvem. Töörühm soovib intensiivraviarsti konsultatsiooni, kui plasma laktaadiväärtus 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. Sarnane, eksperdiarvamusel põhinev soovitus on antud ka NICE-i ravijuhendis (9).

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 20 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

28		Sepsise, sh septilise šokiga patsiendil, kes põeb rasket kroonilist haigust, kaaluge parima toetava ravi rakendamist. [AJAKOHA STATUD 2024] <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendus põhisis.</i>
----	---	---

Sepsise ja septilise šokiga patsientide suremus on kirjanduse andmetel kuni 40% (3). Suremust suurendavad märkimisväärselt kaasuvad rasked kroonilised haigused ja kõrge vanus. Uuringutes on leitud, et mitut kroonilist haigust põdeva sepsisehaige ellujäämise korral on tema elukvaliteet sageli küllaltki halb. Seepärast on oluline hinnata ravi mahtu ja sisu sepsise ning septilise šokiga patsientidel, kes tõenäoliselt ei jää ellu või kelle elukvaliteet on pärast intensiivravi väga kehv. Lähedaste kaasamist otsustusprotsessi peaks kaaluma iga juhtumi puhul eraldi.

Mõõduka kvaliteediga juhuslikustatud uuringus, kuhu kaasati 309 üle 80-aastast patsienti sisehaiguste-, kardioloogia- või pulmonoloogiaosakonnast, võrreldi aktiivse suhtluse mõju patsientide ja nende omaste rahulolule. Näidati, et spetsialisti kaasamine elulõpuküsimuste aruteludesse näiteks raviplaanist, võimalikest tulemustest ja edasise ravi soovidest vähendas oluliselt posttraumaatilise stressi, depressiooni ning ärevuse esinemist võrreldes sellega, kui patsientide ja omastega suhtles tavaline meditsiinipersonal (119).

Madala kvaliteediga küsimustikul põhinevas uuringus, kuhu kaasati 688 tervishoiutöötajat (arstid ja õed), leidis 80% vastanutest, et tulemusteta ravil on negatiivne mõju nii patsientidele, sugulastele kui ka tervishoiutöötajatele. Samuti on see tervishoiusüsteemile suur kuluallikas (120).

Madala kvaliteediga süstemaatilise kirjanduse ülevaatesse kaasati 14 uuringut: 3 juhuslikustatud uuringut, 4 mittejuhuslikustatud sekkumisuuringut ning 7 kirjeldavat uuringut. Näidati, et patsiendi lähedased olid rohkem rahul, kui 1) neid kaasati otsustamisprotsessi; 2) nad said vestlustel rohkem rääkida; 3) kasutati empaatilisi väljendeid ning 4) patsientide sümptomid oli hästi kontrolli all (121).

Ameerika Ühendriikide paljude organisatsioonide konsensusdokumendis on määratletud, et kohased intensiivravieesmärgid on need, mille tulemusena jääb patsient mõistliku tõenäosusega ellu ka väljaspool intensiivraviosakonda sellise kognitiivse võimekusega, et on võimeline tajuma ravi kasulikkust. 90–95% arstidest ei soovinud rakendada juhivat hingamist või elustamist, kui patsient on olnud vegetatiivses seisundis, dementne või tal on raske neuroloogiline kahjustus. 87% arstidest ei soovinud juhivat hingamist situatsioonides, kus patsient väljaspool intensiivraviosakonda ellu ei jääks (122).

Ravijuhendi töörühm leidis, et halva elukvaliteedi nimel pikaajase ja kalli intensiivravi rakendamine ei ole ühelegi poolele emotsionaalselt ega rahaliselt otstarbekas. Raskete krooniliste haigustega sepsises või septilises šokis patsiendi ravimahu ja -sisu otsustamine on oluline küsimus. Otsustusprotsessi tuleb primal võimalikul viisil kaasata patsient ja tema lähedased. Töörühm otsustas

sõnastada sellekohase soovitusel varasemast selgemaks ja üheselt arusaadavaks ning ühtlustada termineid Eesti palliatiivravi juhendi (123) põhjal, mispärast lisati soovitusel ajakohastamise märkus.

Vaata veebilehelt www.ravijuhend.ee 2018. aastal koostatud algse ravijuhendi kliinilise küsimuse 18 tõendusmaterjali kokkuvõtteid.

LISA 1. SEPSISE ÄRATUNDMINE JA ESMANE KÄSITLUS

INFEKTSIOON on tõenäoline

Anamneesi, kliinilise pildi või uuringute alusel

SIRS-i olemasolu?

Vähemalt kaks sümptomit neljast:

- ☐ kehatemperatuur > 38,3°C või < 36,0°C
- ☐ südame löögisagedus > 90/min
- ☐ hingamissagedus > 20/min või PaCO₂ < 32 mmHg
- ☐ leukotsüütide arv > 12×10⁹/L või < 4×10⁹/L

ELUNDIPUUDULIKKUSE olemasolu? Vähemalt ühe elundi puudulikkus:

- ☐ teadvushäire
- ☐ hingamissagedus > 22/min
- ☐ süstoolne vererõhk < 100 mmHg
- ☐ laktaat > 2mmol/L
- ☐ kreatiniin ≥ 110 µmol/L või oliguuria
- ☐ bilirubiin ≥ 20 µmol/L
- ☐ trombotsütopeenia < 150×10⁹/L

Infektsioon + SIRS + elundipuudulikkus = SEPSIS

Alusta kohe sepsise raviga

Üldseisundi stabiliseerimine

- A** Vabad hingamisteed
- B** Hingamine, hapnikravi
Eesmärk: SpO₂ ≥ 94% (**KOK-i haigel 88-92%**)
- C** EKG, vererõhu, kapillaartäituvuse hindamine
Eesmärk: **MAP > 65 mmHg ja kapillaartäituvus < 3 sek***

* kapillaartäituvuse mõõtmine
Vajuta sõrmepadjale ja hoi a survet 10 sekundit.
Vabasta surve ning loe, mitme sekundi jooksul nahavärvus taastub

Verekülvid ja empiirilise antibakteriaalse ravi alustamine ühe tunni jooksul sepsise äratundmisest

- Vähemalt kaks verekülvid
- Võimaluse korral teiste kehavedelike külv
- Üks antibiootikum või enam vastavalt oletatavale/tõenäolisele infektsioonikoldele ja kohalikule ravijuhendile

Otsi infektsioonikollet

- Anamnees ja objektiivne leid
- Laboridiagnostika
- Radioloogilised uuringud

Infusioonravi

- Isotooniline kristalloidlahus (eelista tasakaalustatud lahuseid, nt Ringeri laktaadilahust)
- **500 ml boolusena**, korda kuni positiivse efekti (vereringe stabiliseerumine) või kõrvaltoimete (kopsupais) avaldumiseni

Lahenda kirurgiliselt ravitav infektsioonikolle nii kiiresti kui võimalik

- Septilise šoki korral 6 tunni jooksul
- Sepsise korral 24 tunni jooksul

Vasopressoorne ravi

- Hüpotensiooni korral alusta noradrenaliini 0,1 mg/ml lahuse infusiooniga, 0,1 µg/kg/min (võib manustada perifeersesse veeni)

Patsiendi kaal (kg)	0,1 mg/ml NOR ml/h
50	3,0
60	3,6
70	4,2
80	4,8
90	5,4
100	6,0

Otsusta patsiendi edasise ravi koht

- Saada patsient kõrgema etapi haiglasse, kui puuduvad infektsioonikolde diagnoosimise ja/või ravimise võimalused
- Konsulteeeri intensiivravivajaduse suhtes, kui laktaadi sisaldus on üle 4 mmol/L või see pole langustrendis

LISA 2. NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2

Näitaja	3	2	1	0	1	2	3
Hingamissagedus (minutis)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ skaala 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ skaala 2 (%) (krooniline hüperkapnia ja KOK)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 O ₂ lisata	93–94 O ₂ lisa	95–96 O ₂ lisa	≥97 O ₂ lisa
Lisahapnik		Jah		Ei			
Süstoolne vererõhk (mm Hg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Südame löögisagedus (minutis)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Teadvus				Ärkvel, ergas			Teadvus- häire
Kehatemperatuur(°C)	≤35,0		35,1–36,0	36,1–38,0	38,1–39,0	≥39,1	

Kasuta skoori arvutamisel ainult üht SpO₂ skaalat!

Skoor	Kliiniline risk	Tegevus
Punktid kokku 0–4	Väike	Jälgi osakonnas, vajaduse korral konsulteerige ravi- või valvearstiga
Punane skoor: 3 punkti ükskõik millises näitajas	Väike-mõõdukas	Kutsu kohe ravi- või valvearst
Punkte kokku 5–6	Mõõdukas	Kutsu arst, konsulteerige intensiivravimeeskonnaga
Punkte kokku 7 või rohkem	Suur	Kutsu kohe intensiivravimeeskond

Allikas:

Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.

NB! Eestikeelset tõlget ei ole Royal College of Physicians heaks kiitnud.

Kasutatud kirjandus

1. Estonian handbook for guidelines development 2020. Estonian Health Insurance Fund; 2021. https://ravijuhend.ee/uploads/userfiles/Estonian_Handbook_for_Guidelines_Development_2020.pdf.
2. WHO top 10 causes of death. WHO (2015).
3. Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43, 304–377 (2017).
4. Kliiniline audit. Sepsise ravi kvaliteet. Eesti Haigekassa; 2015. www.haigekassa.ee/sites/default/files/indikaatorid/sepsis_ravi_kvaliteet_summary_js_3.pdf.
5. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, Osborn T, Lemeshow S, Chiche JD, Artigas A, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015 Jan;43(1):3–12.
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47, 1181–1247 (2021).
7. Dellinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 41, 580–637 (2013).
8. Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801–10 (2016).
9. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. Guidance and guidelines. NICE (2016).
10. Bone RC et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 101, 1644–1655 (1992).
11. Levy MM et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31, 1250–6 (2003).
12. Seymour CW et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA* 315, 762 (2016).
13. Makam AN et al. Clinical Criteria to Identify Patients With Sepsis. *JAMA* 316, 453 (2016).
14. Gerdin M et al. Clinical Criteria to Identify Patients With Sepsis. *JAMA* 316, 453 (2016).
15. Sartelli M et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World J Emerg Surg* 13, 6 (2018).
16. Antonelli M et al. Quick SOFA Clarification for the Practitioner.

17. 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).
18. Dorsett M et al. qSOFA Has Poor Sensitivity for Prehospital Identification of Severe Sepsis and Septic Shock. *Prehosp Emerg Care* 21, 489–497 (2017).
19. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.
20. Rivers EP et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 345, 1368–1377 (2001).
21. ProCESS Investigators et al. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med* 370, 1683–1693 (2014).
22. Bailey M et al. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med* 371, 1496–1506 (2014).
23. Mouncey PR et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* 372, 1301–1311 (2015).
24. PRISM investigators et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 376, 2223–2234 (2017).
25. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. Guidance and Guidelines. NICE (2013).
26. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. Guidance and Guidelines. NICE guideline CG174 Appendix A: Summary of new evidence from surveillance. 1–35 (2017).
27. See KC et al. Shock in the First 24 h of Intensive Care Unit Stay. *Shock* 43, 456–462 (2015).
28. Lee SJ 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).
29. 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).
30. McIntyre LA et al. Resuscitating patients with early severe sepsis: a Canadian multicentre observational study. *Can J Anaesth* 54, 790–798 (2007).
31. Angus DC 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).

32. Rochwerf B et al. Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161, 347–355 (2014).
33. Rochwerf 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).
34. Yunos NM et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med* 39, 2419–2424 (2011).
35. Beran A, Altork N, Srour O, Malhas SE, Khokher W, Mhanna M, Ayesh H, Aladamat N, Abuhelwa Z, Srour K, Mahmood A, Altork N, Taleb M, Assaly R. Balanced Crystalloids versus Normal Saline in Adults with Sepsis: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022 Apr 1;11(7):1971.
36. Xue M, Zhang X, Liu F, Chang W, Xie J, Xu J, Yang Y, Qiu H. Effects of chloride content of intravenous crystalloid solutions in critically ill adult patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care*. 2019 Feb 13;9(1):30.
37. 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).
38. 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).
39. Bagshaw S et al. the Influence of Knowledge Management on. *Curr Opin Crit Care* 13, 541–548 (2007).
40. 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).
41. 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).
42. 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).
43. Caironi P et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med* 370, 1412–1421 (2014).
44. 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).
45. 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).

46. 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).
47. Scheer CS et al. Quality Improvement Initiative for Severe Sepsis and Septic Shock Reduces 90-Day Mortality. *Crit Care Med* 45, 241–252 (2017).
48. Huang J, Yang JT, Liu JC. The association between mortality and door-to-antibiotic time: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* 2023 Aug 22;99(1175):1000-1007.
49. Rüddel H, Thomas-Rüddel DO, Reinhart K, Bach F, Gerlach H, Lindner M, Marshall JC, Simon P, Weiss M, Bloos F, Schwarzkopf D; MEDUSA study group. Adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Crit Care* 2022 Feb 28;26(1):51.
50. Ascuntar J, Mendoza D, Jaimes F. Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: is faster better? An analysis by propensity score. *J Intensive Care* 2020 Apr 22;8:28.
51. Seok H, Song J, Jeon JH, Choi HK, Choi WS, Moon S, Park DW. Timing of antibiotics in septic patients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020 Nov;26(11):1495-1500.
52. Husabø G, Nilsen RM, Flaatten H, Solligård E, Frich JC, Bondevik GT, Braut GS, Walshe K, Harthug S, Hovlid E. Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment, and association with mortality: An observational study. *PLoS One* 2020 Jan 22;15(1):e0227652.
53. 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).
54. 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).
55. Royo-Cebrecos C et al. A fresh look at polymicrobial bloodstream infection in cancer patients. *PLoS One* 12, e0185768 (2017).
56. 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).
57. Antimikroobse ravimresistentsuse seire Eestis. Terviseamet;2022. chrome-
https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Haigestumine/nakkush_statistika/antimikroobse_resistentsuse_seire_eestis_2022.pdf

58. 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
59. 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.
60. 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).
61. 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).
62. Ong DSY 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).
63. 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).
64. 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).
65. Lortholary O et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med* 43, 652–662 (2017).
66. Kollef M et al. Septic Shock Attributed to Candida Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control. *Clin Infect Dis* 54, 1739–1746 (2012).
67. Colombo AL 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).
68. Bassetti M et al. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother* 72, i39–i47 (2017).
69. 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).
70. 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).

71. 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).
72. Parkins MD 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).
73. 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).
74. 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).
75. Karvellas CJ et al. The impact of delayed biliary decompression and antimicrobial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 44, 755–766 (2016).
76. Chao WN et al. Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 206, 32–39 (2013).
77. 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).
78. Buck DL et al. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 100, 1045–1049 (2013).
79. 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.
80. 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).
81. 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).
82. 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).
83. Castro R, Kattan E, Ferri G, Pairumani R, Valenzuela ED, Alegría L, Oviedo V, Pavez N, Soto D, Vera M, Santis C, Astudillo B, Cid MA, Bravo S, Ospina-Tascón G, Bakker J, Hernández G. 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. *Ann Intensive Care*. 2020 Nov 2;10(1):150.
84. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. 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;321(7):654–664.
85. Kattan E, Hernández G, Ospina-Tascón G, Valenzuela ED, Bakker J, Castro R; ANDROMEDA-SHOCK Study Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN). 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. *Ann Intensive Care* 2020 Aug 26;10(1):114.
86. El-Solh AA et al. Bicarbonate therapy in the treatment of septic shock: a second look. *Intern Emerg Med* 5, 341–347 (2010).
87. 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).
88. Cooper DJ 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).
89. LeDoux D et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28, 2729–2732 (2000).
90. Asfar P et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock *N Engl J Med* 370, 1583–1593 (2014).
91. 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).
92. De Backer D et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med* 362, 779–789 (2010).
93. Avni T et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10, e0129305 (2015).
94. Gamper G et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD003709 (2016).
95. Gordon AC et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med* 375, 1638–1648 (2016).
96. Russell JA et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358, 877–87 (2008).

97. Morelli A et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): A randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 13, 1–14 (2009).
98. Zhong L, Ji XW, Wang HL, Zhao GM, Zhou Q, Xie B. Non-catecholamine vasopressors in the treatment of adult patients with septic shock-evidence from meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *J Intensive Care* 2020 Oct 31;8(1):83.
99. Khanna A, Ostermann M, Bellomo R. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2017 Dec 28;377(26):2604.
100. Sprung CL et al. The Effects of High-Dose Corticosteroids in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 311, 1137–1143 (1984).
101. Cronin L et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 23, 1430–9 (1995).
102. Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 11, 449–53 (2005).
103. 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).
104. Annane D et al. Corticosteroids Treat. sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. CD002243 (2015).
105. Venkatesh B et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. NEJMoal705835 (2018). doi:10.1056/NEJ- Moal705835.
106. 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).
107. 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).
108. Malbrain MLNG 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).
109. Andrews B et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension. *JAMA* 318, 1233 (2017).
110. Bentzer P et al. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA* 316, 1298 (2016).

111. Vincent J-L et al. Textbook of Critical Care 7th Edition. (2016).
112. Marik P et al. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 1, 1 (2011).
113. Monnet X et al. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care* 6, 111 (2016).
114. Eskesen TG 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).
115. Marik PE 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).
116. Umscheid CA et al. Development, implementation, and impact of an automated early warning and response system for sepsis. *J Hosp Med* 10, 26–31 (2016).
117. Silverman LZ et al. It takes an intensivist. *Am J Surg* 201, 320–323 (2011).
118. 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).
119. Detering KM et al. The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. *Bmj* 340, c1345–c1345 (2010).
120. 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).
121. Hinkle LJ et al. Factors associated with family satisfaction with end-of-life care in the ICU: A systematic review. *Chest* 147, 82–93 (2015).
122. Kon AA 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).
123. Palliatiivne ravi (II osa). Erakorraliste seisundite käsitus, elulõpuravi ja palliatiivse ravi korraldus. RJ-Z/50.1-2021. Eesti Haigekassa. 2021.