

# Sepsise ja septilise šoki ravijuhend 2018 – esmane diagnostika ja ravivõtted

Inga Karu<sup>1,2</sup>, Kadri Tamme<sup>2,3</sup>, Piret Mitt<sup>4</sup>, Triinu Keskaik<sup>1,3</sup>, Joel Starkopf<sup>2,3</sup>

Infektsioonhaigused kuuluvad maailma kümne peamise surmapõhjuse hulka (1). Sepsis ja septiline šokk on infektsioonhaiguste raskeimad esinemisvormid, mis vajavad kiiret tegutsemist ning nõuavad tervishoiusüsteemilt märkimisväärset inim- ja materiaalselt ressursi. Suremus sepsisesse ja septilisse šokki ulatub kuni 40%-ni (2). 2014. aastal tehti Eestis kliiniline audit, milles hinnati sepsisehaigete käsitlemist 12 aktiivravihaiglas (3). Audit näitas ilmekalt, et sepsis on valdavalt eakatel (52% haigetest olid üle 70 aasta vanad) patsientidel esinev sündroom, millesse suurem osakaal on suur. Sepsise sagedasemad põhjused olid hingamisteede, kuseteede ja seedetrakti infektsioonid. Valimi haiglasuremus oli 42,4% ja kuue kuu suremus 59,2%. Vere- jm külvide võtmine oli sageli puudulik ja hilines, antibakteriaalset ravi alustati hilinenult ning infusioonravi kogused ei olnud piisavad.

Käesoleva aasta maikuus ravijuhendite nõukojas heakskiidetud juhendi eesmärk on ravistandardite loomise abil parandada sepsise esmast diagnostikat ja ravi. Ravijuhendi kasutamisel peaks pikemas perspektiivis vähenema sepsise ja septilise šokiga patsientide haiglas ja kuue kuu suremus. Ravijuhendis on käsitletud kõiki infektsioonhaigustega täiskasvanuid ja nende ravi

esimese 24 tunni jooksul ning see on mõeldud kasutamiseks kõigile tervishoiutöötajatele, kes tegelevad infektsioonhaigustega patsientidega. Ravijuhendis ei ole käsitletud laste (alla 18 a vanuste) sepsise ravi põhimõtteid. Juhendis ei ole keskendatud sepsise patogeneesile, konkreetsete infektsioonhaiguste diagnoosimisele ega mikroobivastase ravi preparaatidele. Antimikroobse ravi valikul tuleb lähtuda kohalikest juhenditest. Samuti ei ole juhendis käsitletud sepsise ja septilise šoki intensiivravi spetsiifilisi küsimusi.

Alljärgnevalt on esitatud lühikokkuvõtte ravijuhendi olulisematest soovistest. Kogu ravijuhend, sh kirjanduse detailne analüüs ning tõendus põhise hinnangud, on kättesaadav veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee) ning eraldi trükisena.

## I. SEPSISE ÄRATUNDMINE

Sepsis on eluohtlik elundipuudulikkus, mille põhjuseks on orga-

nismi ebaadekvaatne reaktsioon infektsioonile.

Septiline šokk on hoolimata adekvaatsest infusioonravist püsiv arteriaalne hüpotensioon, mis tingib vasopressoorse ravi vajaduse ning millega kaasneb laktaasisalduse suurenemine plasmas üle 2 mmol/l (4).

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

Sepsise äratundmiseks on soovitatav kasutada süsteemse põletiku reaktsiooni kriteeriume koos elundipuudulikkuste kliinilise hindamisega (vt joonis 1). Olulisimad ja kiiremini hinnatavad elundipuudulikkusele vihjavad sümptomid on teadvushäire, hingamissagedus

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

\* vähemalt kaks sümptomit neljast

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

<b>Süsteemne põletikureaktsioon koos elundipuudulikkusega vihjab sepsisele!</b>
<b>Infektsioonhaiguse amamnees, kaebused? Infektsioonikolle ja tunnused?</b>
<b>Verekülvid ja empiiriline veenisine mikroobivastane ravi!</b>

Joonis 1. Süsteemse põletikureaktsiooni kriteeriumid ja elundipuudulikkus(ed) sepsise diagnoosimiseks.

<sup>1</sup> Põhja-Eesti Regionaalhaigla

anestesioloogiakliinik,

<sup>2</sup> Tartu Ülikooli anestesioloogia ja intensiivravi kliinik,

<sup>3</sup> TÜ Kliinikumi anestesioloogia ja intensiivravi kliinik,

<sup>4</sup> TÜ Kliinikumi infektsioonikontrolli teenistus

Kirjavahetajaautor:

Inga Karu

[inga.karu@regionaalhaigla.ee](mailto:inga.karu@regionaalhaigla.ee)

üle 22 korra minutis ja arteriaalne hüpotensioon. Tähelepanu tuleb pöörata neeru- ja maksapuudulikkuse sümptomitele (oliguuria, laktaadi, kreatiniini ning bilirubiini sisalduse suurenemine). Samad sepsise kriteeriumid on mõningate piirangutega (laboratoorsete analüüside puudumine) kasutatavad ka haigla eel. Ainult elundipuudulikkuste skooride (SOFA, ingl *Sequential Organ Failure Assessment Score*, qSOFA, ingl *quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment Score*) kasutamine on spetsiifiline halva ravitulemuse suhtes, kuid ei ole sepsise diagnoosimiseks piisavalt tundlik (5, 6).

**Sepsise diagnoosimise lahutamatu eeldus on infektsioonhaiguse olemasolu või tugev kahtlus selle suhtes.** Peamised sepsist põhjustavad infektsioonhaigused on hingamisteede, kõhukoopa, kuseteede ning naha ja pehmete kudede infektsioonid. Kõikidel infektsioonhaiguse kahtlusega patsientidel tuleb süstemaatiliselt otsida algkollet ja hinnata sepsise riskitegureid ning kõrvalekaldeid patsiendi vereringes ja hingamises, aga ka näiteks käitumises (7).

Sepsise, sh septilise šoki kujunemise riskitegurid on toodud tabelis 1.

## II. ESMANE DIAGNOSTIKA JA RAVI

### Vedelikravi

Vedelikravi on sepsise ja septilise šoki ravi üks nurgakive ning peab algama kohe pärast sepsise või septilise šoki sümptomite tuvastamist. Vedelikravi tuleb alustada

500 ml isotoonilise kristalloidlahuse boolusega (s.t manustamine kuni 30 min jooksul) ja jätkata samasuguste boolustega kuni oodatud kliinilise efekti saavutamiseni. Infusioonravi tuleb piirata, kui saavutatakse oodatud kliiniline efekt (diurees  $\geq 0,5$  ml/kg tunnis, keskmine arteriaalne vererõhk  $> 65$  mm Hg, laktaadi normaliseerumise trend) (vt joonis 2) või tekivad kopsupaisule viitavad sümptomid.

Esmase lahuseks võib kasutada nii balanseeritud kui ka mittebalanseeritud kristalloidlahuseid. Ravijuhendi koostamise hetkel puudus tõendus balanseeritud kristalloidide eelistamiseks mittebalanseeritud lahuste ees, kuid samas on 0,9% NaCl kasutamisel näidatud suuremat hüperkloremilise atsidoosi tekke riski (8, 9), mistõttu peaks selle lahuse kasutamisel patsientidel määrama kloriidisisalduse vereseerumis või -plasmas.

Albumiini ja sünteetiliste kolloidlahuste eesmärk infusioonravi osana on tagada adekvaatne onkootne rõhk ja intravaskulaarne maht ning vähendada manustatava vedeliku interstitsiaalset lekkimist. Samas on viimaste aastatega selgunud, et albumiini ega kolloidlahused ei ole ringleva veremahu taastamiseks haiguse tingimustes nii efektiivsed, kui varem arvati. Hüповoleemia ning sepsise tõttu kahjustunud kapillaarmembraani korral on kõigi veenisisesi manustatud vedelike jaotumine organismis suuresti ennustamatu (10). Kliinilised uuringud ei ole näidanud suremuse ega neeru- puudulikkuse tekke vähenemist albumiini või kolloidide lisamisel kristalloididele intensiivravi haigetel

vedelikravis (10, 11). Arvestades kolloidlahuste suuremat hinda ja allergiliste reaktsioonide ohtu želatiinipreparaatide kasutamisel (11), ei peaks kolloidlahuseid sepsise ja septilise šokiga patsientide alges vedelikravis kasutama.

### Verekülvid

**Enne antimikroobse ravi alustamist on vaja kindlasti teha verekülvid.** Võimaluse korral tuleb teha muud mikrobioloogilised analüüsid (näiteks uriin, liikvor, mäda, pleura-vedelik), kuid seda vaid eeldusel, et külvide tegemine ei põhjusta antimikroobse ravi hilinemist. Täiskasvanud patsiendil tuleb teha kaks-kolm verekülvi. Üheks verekülviks on ühel punktsioonil võetud verekogus, mis täiskasvanutel on 20–30 ml. Üks verekülvi koosneb aeroobse ja anaeroobse söötmega pudelist, invasiivse seeninfektsiooni kahtluse korral lisatakse seenesöötmega pudel. Verekülviks vajalik veri võetakse eelistatult perifeersetest veenide punktsioonil, ajaline intervall ei ole vajalik. Veresoonekateetrist on lubatud võtta külviks vajalik veri vahetult pärast uue kateetri sisestamist, kuid peab arvestama suurema kontaminatsiooniriskiga. Patsientidel, kellel kahtlustatakse veresoonekateetriga seotud vereringeinfektsiooni, tuleb saata külviks laborisse veresoonekateetri ots ja lisaks võtta eraldi punktsiooni teel verekülvid (12).

### Mikroobivastane ravi

Varane adekvaatne mikroobivastane ravi on sepsise ja septilise šoki käsitluses tähtis. Enamiku vaatlus- uuringute andmed näitavad pigem, et antimikroobse ravi alustamine esimese tunni jooksul vähendab suremust (7, 13). Kuigi laiatoimeliste mikroobivastaste ravimite kergekäteline kasutamine erakorralise meditsiini osakonnas võib soodustada antibiootikumiresistentsuse kujunemist, jääb siiski varase ravi arvatav kahju sellest saadavale kasule alla. Kuna ravi hilinemine võib halvendada patsiendi ravitule-

**Tabel 1.** Sepsise tekkele vastuvõtlike patsientide rühmad

Riskirühmad
Vanus $> 75$ a
Immunosupressioon: diabeet, kemoterapia, süsteemne kortikosteroidravi
Viimase 6 nädala jooksul tehtud operatsioon või invasiivne protseduur
Nahahaavad, põletus
Püskateetrid või -liinid: kusepõie kateeter, tsentraalveeni kateeter, dialüüsi sond jm
Süstitavate narkootikumide tarvitamine

Esimene tund	<b>Üldseisundi esmane stabiliseerimine</b>	<b>Ravi eesmärgid</b>
	<input type="checkbox"/> EKG, vererõhu ja SpO <sub>2</sub> jälgimine	
	<input type="checkbox"/> Hapnikravi – O <sub>2</sub> -mask ... aparaadihingamine	<input type="checkbox"/> SpO <sub>2</sub> ≥ 95%
	<input type="checkbox"/> Infusioonravi – isotooniline kristalloidlahus 500 ml boolusena, vajadusel korrata kuni oodatava efekti saavutamiseni	<input type="checkbox"/> Diurees ≥ 0,5 ml/kg/t <input type="checkbox"/> Laktaadi normaliseerumine
<input type="checkbox"/> Vasopressoorne ravi – noradrenaliin i/v	<input type="checkbox"/> MAP ≥ 65 mm Hg	
6 tundi	<b>Verekülvid ja antibakteriaalse ravi alustamine</b>	
	<input type="checkbox"/> Vähemalt kahederekülvid veeni või arteri punktsioonil. Teiste kehavedelike külvid	
	<input type="checkbox"/> Empiirilise AB-ravi. Üks või enam preparaati vastavalt kahtlustatavale infektsioonikoldele ja kohalikule AB-ravi juhendile	
	<b>Infektsioonikolde kindlakstegemine</b>	
<input type="checkbox"/> Vereanalüüsid. Happe-aluse tasakaal, laktaat, kliiniline veri, biokeemilised analüüsid		
<input type="checkbox"/> Radioloogilised uuringud vastavalt kliinilise diagnoosi hüpoteesile		
<b>Infektsioonikolde kontroll</b>		
<input type="checkbox"/> Perkutaanne dreeneerimine		
<input type="checkbox"/> Kirurgiline operatsioon		
24 tundi	<b>Elundipuudulikkuse ravi</b>	<b>Ravi eesmärgid</b>
	<input type="checkbox"/> Konsulteerimise intensiivravi vajaduse suhtes, kui laktaadi absoluutväärtus on üle 4 mmol/l või puudub laktaadi vähenemise trend	
	<input type="checkbox"/> Hapnikravi – O <sub>2</sub> -mask ... aparaadihingamine	<input type="checkbox"/> SpO <sub>2</sub> ≥ 95%
	<input type="checkbox"/> Infusioonravi – isotooniline kristalloidlahus	<input type="checkbox"/> Diurees ≥ 0,5 ml/kg/t <input type="checkbox"/> Laktaadi normaliseerumine
	<input type="checkbox"/> Juhindu dünaamilistest eelkoormuse parameetritest	
	<input type="checkbox"/> Vasopressoorne ravi – noradrenaliin i/v	<input type="checkbox"/> MAP ≥ 65 mm Hg
<input type="checkbox"/> Väikses doosis kortikosteroidravi septilise šoki korral		

AB – antibakteriaalne; SpO<sub>2</sub> – arteriaalse vere hemoglobiini hapnikuga küllastatus; MAP – keskmine arteriaalne vererõhk.

## Joonis 2. Sepsise esmane diagnostika ja ravi.

must, tuleb sepsise, sh septilise šoki äratundmisel alustada empiirilist mikroobivastast ravi ühe tunni jooksul.

Empiirilist mikroobivastast ravi tuleks alustada ühe või mitme preparaadiga, mis toimivad kõigisse tõenäolistesse patogeenidesse ja mis adekvaatses kontsentratsioonis penetreeruvad arvatavasse infektsioonikolde. **Konkreetses ravimi valikul tuleb juhinduda iga haigla empiirilise antimikroobse ravi juhendist, lähtudes infektsiooni lokaliseerimisest.**

Selles ravijuhendis on käsitletud kombineeritud ning seenevastast

ravi neutropeenilistel patsientidel (neutrofiilide absoluutarv ≤ 0,5 x 10<sup>9</sup>/l). Juhendis on eristatud kahte mõistet: kombineeritud ravi ja laiendatud toimespektriga ravi. Kombineeritud ravi korral kasutatakse erinevatesse antibiootikumirühmadesse kuuluvaid preparaate, mille eesmärk on ühe patogeeni kiirem elimineerimine (nt laiatoimeline beetalaktaamantibiootikum ja aminoglükosiid või fluorokinoloon). Laiendatud toimespektri korral toimitakse erinevatesse mikroobidesse (nt kopsupõletiku korral beetalaktaamantibiootikum ja makroliid ning viirusvastane ravim).

Sepsise ja septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel ei ole tehtud juhuslikustatud kliinilisi uuringuid, et võrrelda kombinatsioonravi monoterapiaga. Kombinatsioonravi eeliseid monoterapiast ei ole suuremuse vähendamise aspektist veenvalt tõestatud eraldi uuringutes kas neutropeenilistel või sepsise või septilise šokiga patsientidel (14–20). Kombinatsioonraviga patsientidel on ravimi kõrvaltoimete tekke risk suurem ning kaasnevad ka suuremad ravikulud (nt ravimite maksumus, vajadus aminoglükosiidide kontsentratsiooni määramiseks seerumis) (14, 15, 18). **Seega, sepsise, sh septilise šokiga neutropeeniliste patsientide empiirilises ravis ei peaks vaikumisi kasutama kahe antibiootikumi kombinatsiooni.** Seda on soovitatud teha vaid juhul, kui patsiendil on eelnevalt esinenud koloniseeritud/infektsioone multiresistentsete gramnegatiivsete mikroorganismidega, sest siis on suurem tõenäosus, et vähemalt üks valitud preparaatidest toimib tekitajasse.

Sepsise ja septilise šokiga patsientidel võib esineda leukopeenia. Oluline on nende hulgas eristada immuunpuudulikke raske neutropeeniaga patsiente, kellel on suurem risk haigestuda seeninfektsiooni. Hematoloogiliste kasvajatega ja siiratud elundiga patsientidel on seeninfektsioonidest kõige sagedasem invasiivne aspergilloos, kuid intensiivravi patsientidel esineb rohkem invasiivset kandidoosi. Teaduskirjanduses puuduvad juhuslikustatud kliinilised uuringud, kus oleks hinnatud empiirilise seenevastase ravi alustamise mõju sepsise ja septilises šokis neutropeeniaga patsientide suuremusele. Kahes metaanalüüsis, kus käsitleti vaid neutropeeniaga patsiente, kelle kaasuv haigus oli pahaloomuline kasvaja või hematoloogiline haigus, näidati märkimisväärset seeninfektsiooni haigestumise vähenemist ning seeninfektsiooniga seotud suuremuse vähenemist, kuid empiirilise seeneravi alustamine ei

mõjutanud oluliselt üldsuremust (21, 22). Kõikidel neutropeenilistel patsientidel ei pea kohe empiirilist seenevastast ravi rakendama, kuid kui patsiendil on pahaloomulisest kasvajast või hematoloogilisest haigusest tingitud **neutropeenia** ning samal ajal **sepsis, sh septiline šokk, siis on soovitatud empiirilises ravis koos antibiootikumidega rakendada seenevastast ravi.**

## Infektsioonikolde kontroll

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

Kolde kontrollimise aeg võib erinevate infektsioonide korral olla erinev (nt nekrotiseeriv fastsiit *versus* septiline endokardiit). Tõendusmaterjal viitab selgelt, et kõhukoopa õõnesorgani perforatsioonide korral on oluline saavutada võimalikult kiiresti kolde üle kontroll (23–26). Väga täpsete, kõikidele haigetele sobivate ajakriteeriumide ettekirjutamine on siiski problemaatiline. **Üldprintsibiina kehtib infektsioonikolde kontrolli saavutamine võimalikult kiiresti, lähtudes haigust põhjustava konkreetse haiguse üldtuntud raviprintsiipidest ja patsiendi üldseisundist.**

## Plasma laktaadisisalduse normaliseerumine

Laktaadisisalduse suurenemine plasmas võib olla tingitud erinevatest põhjustest, sh neerupuudulikkus ning kudede perfusiooni-/oksügenisatsioonihäire, mis on üks sepsise ja septilise šoki tagajärgedest. Sõltumata laktaadisisalduse suurenemise põhjusest on see seotud halva ravitulemusega (27). **Kõigil sepsisekahtlusega haigetel peaks määrama plasma laktaadisisal-**

**duse kohe ravi alguses ning võtta tuleks vähemalt üks kordusanalüüs esimese kuue tunni jooksul.** Plasma laktaadisisalduse suurenemise korral peaks ravieesmärgiks võtma laktaadisisalduse normaliseerumise. Hüpoperfusioonist tingitud laktatsidoosi ravivõtted peaksid olema suunatud kudede perfusiooni ja oksügenisatsiooni parandamisele, seega ei soovitata korrigeerimiseks rutiinselt kasutada naatriumbikarbonaati patsientidel, kelle pH arteriaalses veres on  $\geq 7,1$  (19). Naatriumbikarbonaat ei paranda metaboolses atsidoosis patsientide hemodünaamikat ega mõjuta vasopressoorse ravi vajadust võrreldes naatriumkloriidi infusiooniga (28, 29). Bikarbonaadi manustamist tuleks kaaluda siis, kui arteriaalse vere pH väärtus on  $< 7,15$ , eriti juhul, kui metaboolse atsidoosi põhjuseks võivad olla teised seisundid (nt mürgistused, krooniline neerupuudulikkus).

Laktaadi määramine on standardne laboratoorne analüüs, mis on enamasti määratav automaatanalüsaatoril koos happe-aluse tasakaaluga. Sepsise ravi juhtimine arteriaalse vere laktaadisisalduse järgi võib anda odava ja hästi kättesaadava võimaluse hinnata koehüpoksiat ning vähendada sepsise tüsistusi, sealhulgas suremust (2).

## Vasopressoorne ja inotropne ravi

Keskmine arteriaalne rõhk (ingl *mean arterial blood pressure*, MAP) on elundiperfusiooni tagamiseks kriitilise tähtsusega parameeter, mida arvestatakse vasopressoorse ravi annuse reguleerimisel. Madal MAP ei taga adekvaatset elundiperfusiooni, samas ei paranda seniste uuringute kohaselt MAPi tõstmine üle 65 mm Hg süsteemset hapnikutransporti, naha mikrotsirkulatsiooni, diureesi ega kõhukoopa-elundite perfusiooni (31). 65 mm Hg ületavate MAPi eesmärgväärtuste kasutamisel pole näidatud elumuse paranemist, kuid vähemalt 80 mm Hg seadmine eesmärgiks vähendas

neeruasendusravi vajadust antihüpertensiivseid ravimeid tarvitavatel patsientidel. Samas on kõrgemate vererõhuväärtuste saavutamiseks vajalik suuremas doosis vasopressoorne ravi, mis toob kaasa rohkem südame rütmihäireid (32). Eakamatel (üle 75aastastel) on näidatud, et MAPi madalam eesmärk (60–65 mm Hg) toob kaasa väiksema suremuse (33). Seega on soovitus võtta septilise šoki vasopressoorse ravi eesmärgiks MAP vähemalt 65 mm Hg.

**Septilise šoki vasopressoorse ravi esimene valik on noradrenaliin.** Praegu kasutusel olevad vasopressorid võib jagada kahte rühma: katehoolamiinid (noradrenaliin, adrenaliin, dopamiin, fenüülefriin) ning teised preparaadid (eelkõige vasopressiin ja selle derivaadid). Viimase kümnendi enam kasutatavad vasopressorid on olnud noradrenaliin ja dopamiin. Kui võrrelda dopamiini ja noradrenaliini esmavaliku vasopressoorsete preparaatidena, on noradrenaliini kasutamisel madalam üldsuremus ja dopamiini kasutamisel tekib oluliselt rohkem rütmihäireid, kuid neeruasendusravi vajaduses olulist erinevust ei ole (34–36).

Noradrenaliini eelist (nt väiksem suremus (34)) teiste vasopressoorsete ravimite (fenüülefriin, adrenaliin, vasopressiin, terlipressiin) ees näidatud ei ole. Samas võib vajaduse korral noradrenaliini manustada perifeersesse veeni (nt haigla eel), kuid esimesel võimalusel tuleks vasopressoorseks raviks kanüülida tsentraalne veen. Samuti tuleks niipea kui võimalik alustada arteriaalse vererõhu otsesest jälgimist.

Sepsisega kaasnev ajutine müokardi düsfunktsioon on järjest paremini teadvustatud probleem. Organismi esmane kaitsemehhanism on vasaku vatsakese dilatatsioon, perifeerse arteriaalse resistentsuse vähenemine ning tahhükardia, millega suudetakse südamelihase halvenenud kontraktiilsust teatud ulatuses ajutiselt kompenseerida. Seetõttu ei



teki kohe kudede hüperfusiooni tunnuseid. Inotroopse ravi rakedamine kõigile septilise šokiga haigetele ei ole põhjendatud, kuna kasu ei ole tõestatud ning kõrvaltoimetena võivad esineda südame rütmihäired. Inotroopse ravi näidustuse selgitamiseks on vaja mõõta/hinnata südame minutimahtu ja südamelihase kontraktiilsust. Vähenenud kontraktiilsusest tingitud südame väikse minutimahu puhul on inotroopne ravi dobutamiiniga põhjendatud. Levosimendaani lisamine ei paranda SOFA skoori ega 28 päeva suremust (37).

### Kortikosteroidide kasutamine

Kortikosteroidide kasutamist septilise šoki korral on intensiivravi ajaloos põhjalikult uuritud. Varastes uuringutes keskenduti suures annuses kortikosteroidide kasutamisele eesmärgiga suruda alla põletikureaktsioon, kuid kõrvaltoimed kaalusid üles võimaliku kasu (38, 39). Värskemates uuringutes on keskendutud hüpotalamuse-hüpopüüsi-neerupealise telje düsfunktsiooni korrigeerimisele. Düsfunktsiooni esinemissagedus septilise šoki haigetel on 40–60% ja selle tulemuseks on vähenenud tundlikkus vasopressoritele ning suurenenud suremus (40).

ESICMi (*European Society of Intensive Care Medicine*) ja SCCMi (*Society of Critical Care Medicine*) 2017. aasta konsensusjuhistes on soovitatud septilise šoki korral, kui hemodünaamika ei normaliseeru, lisada infusioonravile ja vasopressorisele ravile hüdrokortisoon (41). Hüdrokortisooni annus peaks olema alla 400 mg ööpäevas rohkem kui kolme päeva jooksul. ADRENAL-uuringus (hinnati 69 intensiivraviosakonna 3800 septilises šokis patsienti) ei vähendanud hüdrokortisooni kasutamine võrreldes platseeboga 90 päeva suremust, samas lahenes hüdrokortisooni saanud patsientidel šokk kiiremini, vähenes erütrotsüütide transfusiooni vajadus, lühenes intensiivraviosakonnas viibimise aeg ja sai varem lõpetada esimese

kopsude kunstliku ventilatsiooni episoodi (42).

Septilises šokis haigetele väikeses annuses kortikosteroidi manustamise kõrvaltoimetena on kirjeldatud hüpernatreemia ja hüperglükeemia esinemissageduse kasvu ning kortikosteroidide kataboolset toimet metabolismile, haavade aeglustunud paranemist ja seedetraktiveritsust. Samas, mitmekesuselises juhuslikustatud kontrolluuringus ei leitud nende toimete sageduse kasvu võrreldes platseeborühmaga (43, 44).

**Septilise šokiga patsientide ravi peaks kasutama väikeses annuses kortikosteroidide, kuid ilma šokita septilistele haigetele ei saa kortikosteroidide soovitada.**

### III. EDASINE RAVI

#### Edasise ravikoha otsustamine

Infektsioonide ravis on ravivõtete õigeaegsus ning diagnostika täpsus ja kiirus määrava tähtsusega. Õigete ravivõtete rakendamine on seotud raviarsti oskuste ja teadmistega ning võib erialati varieeruda. Sepsise ja septilises šokis patsientide õige ravikoha otsustamine on tähtis parima ravitulemuse saavutamiseks optimaalse ressursikasutusega.

Plasma laktaadisisalduse suurenemine on elundite funktsioonihäire ja halva prognoosi näitaja (45). Laktaadi väärtuse ning selle dünaamika hindamine on oluline, et leida suure riskiga patsiendid, kes vajavad hospitaliseerimist II või III astme intensiivravi palatisse/osakonda. Osakonna valik oleneb kliinilisest kontekstist ning konkreetse raviasutuse võimalustest ja töökorraldusest.

Ravijuhendis on soovitatud intensiivraviarsti konsultatsiooni, kui plasma laktaadi väärtus on > 4 mmol/l või puudub vähenemistrend 20% võrra ühe tunni jooksul ravi algusest. Sarnane, eksperdiarvamusel põhinev soovitus on antud ka NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) ravijuhendis (30).

On mitmeid uuringuid, kus on kirjeldatud erinevatel skooridel põhinevate hindamissüsteemide või sümptomikomplektide kasutatavust infektsiooni ja suure riskiga patsientide äratundmiseks. Uuringuid, kus oleks vaadeldud konkreetse süsteemi kasutamist raviosakonna määramiseks haige hospitaliseerimisel ja selle mõju suuremusele või haiglaravi kestusele, ravijuhendi koostamisel ei leitud. Iga raviasutus peaks ise otsustama, milline hindamissüsteem kasutusele võtta.

Sepsise ja septilise šoki suremus on kirjanduse andmetel kuni 40% (2). Suremust suurendavad oluliselt kaasuvad rasked kroonilised haigused ning kõrge vanus. Sellest tulenevalt on oluline hinnata ravi mahtu ja sisu sepsise ning septilise šokiga haigetel, kes tõenäoliselt ei jää ellu või kelle elukvaliteet on pärast intensiivravi väga halb. Halva elukvaliteedi nimel pikaajase ning kalli intensiivravi rakendamine ei ole ühelegi osapoolele emotsionaalselt ega rahaliselt otstarbekas. Otsustusprotsessi tuleb parimal võimalikul viisil kaasata patsient ja tema lähedased (46–48).

#### Kokkuvõte

Hoolimata probleemi olulisusest on tõenduspõhisus sepsise ja septilise šoki ravisoovituste tegemiseks suhteliselt madal. Eesti ravijuhendis, mille koostamisel võeti aluseks kuni 2017. aasta lõpuni avaldatud teaduskirjandus, on antud kokku 26 soovitus, neist vaid 5 on tugevad soovitused. Kaheksa nõrka soovitus on vastava ravivõtte tegemiseks, viis nõrka soovitus pigem selle rakendamata jätmiseks. Lisaks on esitatud 8 eksperdinõuannet, praktilist tegevussuunist. Hoolimata suhteliselt tagasihoidlikust tõenduspõhisusest on selge, et sepsise kui aegkriitilise haigusseisundi korral on ülioluline süsteemne, kiire ja struktureeritud käsitlus. Ravijuhendis esitatud lisad (käesoleva artikli joonised 1 ja 2) on mõeldud kasutamiseks kontrollkaartidena ennekõike erakorralise meditsiini osakondades, aga ka

mujal, kus infektsioonhaigustega tegemist. Kiire äratundmine ja vastava ravi alustamine on võtmeküsimus sepsise ravitulemuste parandamiseks.

## TÄNUAVALDUS

Suur tänu sekretariaadi (Triinu Kesksaik, Hans-Erik Ehrlich, Liivi Maddison, Simo Saarniit, Ergo Ökva) ja töögrupi (Joel Starkopf, Agnes Aart, Katrin Kalju, Inga Karu, Keili Kõlves, Pille Märtin, Merike Rahkema, Eneli Rosin, Kadri Tamme) liikmetele suure panuse eest ravijuhendi valmimisse.

## KIRJANDUS/REFERENCES

- WHO top 10 causes of death. WHO (2018). <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Int Care Med* 2017;43:304–77.
- Paasma R, Starkopf J. Eesti Haigekassa auditi „Sepsise ravi kvaliteet“ kokkuvõte. *Eesti Arst* 2017;96:73–80.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
- Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. 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* 2018;22:28.
- Dorsett M, Kroll M, Smith CS, Asaro P, Liang SY, Moy HP. qSOFA has poor sensitivity for prehospital identification of severe sepsis and septic shock. *Prehosp Emerg Care* 2017;21:489–97.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644–55.
- Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:347–55.
- Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Int Care Med* 2015;41:1561–71.
- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>.
- Gerdin M, Baker T. Clinical criteria to identify patients with sepsis. *JAMA* 2016;316:453–4.
- Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World J Emerg Surg* 2018;13:6.
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour. *Crit Care Med* 2014;42:1749–55.
- Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. 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.
- Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. 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.
- Sjövall F, Perner A, Hylander Møller M. 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* 2017;74:331–44.
- Ripa M, Rodríguez-Núñez O, Cardozo C, 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* 2017;72:3443–52.
- Ong DSY, Frenczen JF, Klein Klouwenberg PMC, 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* 2017;64:1731–6.
- Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1773–85.
- Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau DA. 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* 2010;38:1651–4.
- Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54:1739–46.
- Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:2192–2203.
- Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2013;100:1045–9.
- Rausei S, Pappalardo V, Ruspi L, 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* 2018;42:707–12.
- Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: A prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014;18:R42.
- Hecker A, Schneck E, Röhrig R, et al. The impact of early surgical intervention in free intestinal perforation: A time-to-intervention pilot study. *World J Emerg Surg* 2015;10:54.
- Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: Results from the surviving sepsis campaign database. *Crit Care Med* 2015;43:567–73.
- Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19:1352–6.
- Cooper DJ, Wally KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112:492–8.
- Sepsis: recognition, diagnosis and early management. Guidance and guidelines. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>.
- LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729–32.
- Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *NEJM* 2014;370:1583–93.
- Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Int Care Med* 2016;42:1–9.
- Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10, e0129305.
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779–89.
- Gamper G, Havel C, Arrich J, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD003709.
- Gordon AC, Perkins GD, Singer M. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 2016;375:1638–48.
- Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* 1984;311:1137–43.
- Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430–9.
- Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:449–53.
- Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, 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. *Int Care Med* 2017;43:1751–63.
- Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018;378:797–808.
- Briegleb J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723–32.
- Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862–71.
- Detering KM, Hancock AD, Reade MC, Silvester W. The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1345.
- Hinkle LJ, Bosslet GT, Torke AM. Factors associated with family satisfaction with end-of-life care in the ICU: A systematic review. *Chest* 2015;147:82–93.
- Downar J, You JJ, Bagshaw SM, et al. Nonbeneficial treatment Canada: Definitions, causes, and potential solutions from the perspective of healthcare practitioners. *Crit Care Med* 2015;43:270–81.
- Kon AA, Shepard EK, Sederstrom NO, et al. Defining futile and potentially inappropriate interventions: A policy statement from the Society of Critical Care Medicine Ethics Committee. *Crit Care Med* 2016;44:1769–74.