

Raske sepsise ja septilise šoki ravijuhend

1. SISSEJUHATUS

Raske sepsis (infektsiooni tagajärjel tekkinud äge elundipuudulikkus) ja septiline šokk (sepsise põhjustatud arteriaalne hüpotensioon, mis ei ole seletatav teiste põhjustega ning mis püsib vaatamata adekvaatsele infusioonravile) on ulatuslik tervishoiuprobleem, olles üks sagedasemaid haigestumise ja surma põhjusi. Sarnaselt liittrauma, müokardiinfarkti või ajuinsuldiga on ka sepsise ravis olulisim sündroomi kiire diagnoosimine ning esimestel ravitundidel rakendatud ravivõtete adekvaatus.

2004. aastal avaldati esimest korda raske sepsise ja septilise šoki rahvusvaheline ravijuhend (1, 2). Selle koostajaks olid infektsioonhaiguste ja teiste meditsiinierialade eksperdid 11 rahvusvahelisest organisatsioonist. Ravijuhendi publitseerimine oli rahvusvahelise kampaania *Surviving Sepsis Campaign* teiseks faasiks. Kampaania eesmärgiks on suurendada kogu maailmas teadlikkust sepsisest kui sündroomist, et parandada sepsise ravi lõpptulemusi. 2006. ja 2007. aastal peetud konverentsidel ravijuhend ajakohastati, lähtudes tõenduspõhisuse hindamise uutest kriteeriumitest. Uus, revideeritud versioon avaldati 2008. aastal (3).

Käesolev ravijuhend on suures osas rahvusvahelise ravijuhendi tõlge (3). Vajaduse korral on soovitusi kohendatud Eesti oludele, samuti on lisatud 2008. aastal ja 2009. aasta alguses avaldatud uuringutest tulenevad soovitusel.

Ravijuhendi eesmärgiks on anda suuniseid raske sepsise või septilise šokiga patsientide raviks. Siintoodud soovitusel ei saa aga asendada arsti juhupõhiseid otsuseid, mis tulenevad patsiendi eripärrast. Ravisoovitused on rakendatavad nii intensiivraviosakondades kui ka tavapalates ravitavatel haigetel. Et sepsise ravis on oluline varane diagnostika ja ravi, peab ravijuhendite järgimine algama juba erakorralise meditsiini osakonnas.

Ravijuhend on koostatud Eesti Haigekassa ja Eesti Anestesioloogide Seltsi lepingu alusel, lähtudes haigekassa ravijuhendite koostamise põhimõtetest. Selle autoriteks on **Joel Starkopf, Agnes Aart, Mari-Liis Ilmoja, Annika Reintam, Kadri Tamme**. Ravijuhend on kooskõlastatud Eesti Sisearstide Seltsi, Eesti Kirurgide Assotsiatsiooni ja Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi juhutusega. Ravijuhendi on heaks kiitnud Eesti Haigekassa 17.06.2010 ja see on täismahus kättesaadav ravijuhendite andmebaasis (<http://www.haigekassa.ee/raviasutusele/kvaliteet/ravijuhendid>). Alljärgnevalt on toodud kokkuvõtte juhendi olulisematest punktidest.

2. DEFINITSIOONID

Sepsisega seotud mõisted defineeriti 1991. aastal ACCM/SCCM (*American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine*) konsensuskonverentsil (4). Hilisemate läbivaatamiste käigus ei ole konsensusdefinitsioone muudetud (5), lisandunud on vaid selliste kliiniliste sümptomite loetelu, mis võivad viidata sündroomi esinemisele.

2.1. Sepsis on süsteemne põletikureaktsioon vastusena infektsioonile ning see väljendub vähemalt kahe järgneva sümptomi olemasolus:

- palavik või hüpotermia ($T > 38,3$ °C või < 36 °C);
- tahhükardia (> 90 löögi minutis);
- tahhüpnöe (> 20 korra minutis või $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg);
- leukotsütoos, leukopeenia ($\text{WBC} > 12 \times 10^9/\text{l}$ või $< 4 \times 10^9/\text{l}$) või esineb üle 10% leukotsüütide noori vorme.

Sepsise kliinilised sümptomid varieeruvad. Sündroomile võivad viidata

- ebaselge põhjusega tahhükardia;
- ebaselge põhjusega tahhüpnöe;
- perifeerne vasodilatatsioon;
- ebaselge põhjusega teadvushäire;

- väljendunud tursed või positiivne vedelikubilanss (>20 ml / kg / 24 t);
- hüperglükeemia diabeeti mittepõdeval inimesel (S-Glu > 6,6 mmol/l);
- C-reaktiivse valgu kõrgenenud tase vereplasmas;
- prokaltsitoniini kõrgenenud tase vereplasmas.

Oluline on rõhutada, et sepsise diagnoosimine ei eelda baktereemia olemasolu tõestatust.

2.2. Raske sepsisega kaasneb vähemalt ühe elundisüsteemi puudulikkus. Sagedasemad elundipuudulikkuste sümptomid on järgmised:

- arteriaalne hüpokseemia (PaO₂/FiO₂ < 300);
- äge oliguuria (uriini hulk < 0,5 ml/kg/t);
- kreatiniini väärtus vereplasmas > 180 µmol/l;
- hüübimishäired (INR > 1,5 või aPTT > 60 s);
- trombotsütopeenia (trombotsüüte < 100 × 10⁹/l);
- hüperbilirubineemia > 35 µmol/l;
- muu teadaoleva põhjuseta arteriaalne hüpotensioon;
- laktaadi väärtus vereplasmas > 2 mmol/l.

2.3. Septiline šokk on sepsise põhjustatud arteriaalne hüpotensioon, mis ei ole selektav teiste põhjustega ning mis püsib vaatamata adekvaatsele infusioonravile. Septilise šoki diagnoosimine eeldab häire püsimist juba rakendatud ravivõtete foonil.

3. EPIDEMIOLOOGIA, RISKITEGURID JA RISKIRÜHMAD

Sepsise esinemissagedus Euroopas on 0,4–1 juhtu 1000 inimese kohta (6). Soomes oli 2005. aastal 0,38 intensiivravi vajava raske sepsise juhtu 1000 inimese kohta (7). Täpsed andmed sepsise esinemissageduse kohta Eestis puuduvad. Rahva vananemine ning kaasuvate haiguste (diabeet, pahaloomulised kasvaja jt) tõhusam ravi on olulisel määral suurendanud sepsise sagedust viimase 20 aasta jooksul. Sepsisesse suremus on suur, ulatudes sõltuvalt sündroomi raskusastmest 20–50%-ni (8–10).

Riskitegurid, riskirühmad ning võimalik profülaktika sõltuvad sündroomi põhjustavast infektsioonhaigusest. Peamised

sepsist põhjustavad infektsioonhaigused on järgmised:

- kopsupõletik (u 50% juhtudest);
- kõhukoopainfektsioonid (u 20% juhtudest), sh
 - peritoniit;
 - äge pankreatiit;
- uroinfektsioonid (u 10% juhtudest), sh
 - põelonefriit;
- naha ja pehmete kudede infektsioonid;
- vereringeinfektsioonid;
- endokardiit;
- neuroinfektsioonid;
- mediastiniit.

4. RAVIJUHENDI KOOSTAMISE PÕHIMÕTTED

Ravisoovitused on klassifitseeritud GRADE süsteemi põhjal (11, 12, 13), mille järgi eristatakse kõrget (A), keskmist (B), madalat (C) ja väga madalat (D) tõendus põhise taset. A-tasemele vastavad juhulikustatud kontrollitud uuringud (RKU); B-tasemele piiratud, mõningate puudustega RKUd; C-tasemele metoodiliselt korrektsed kirjeldavad uuringud ja D-tasemele juhukirjeldused või eksperdiarvamus. Tõendus põhise taset võivad alandada vead RKU metoodikas, ebaselgeid järeldusi võimaldavad uuringu tulemused ja vigade suur tõenäosus. Lisaks eristatakse GRADE süsteemis tugevaid (1. aste) ja nõrku (2. aste) ravisoovitusi. Ravisoovituste tugevus või nõrkus ei peegelda niivõrd tõendus põhise astet kuivõrd tegevuse kliinilist olulisust. Tugev soovitus ravitegevuse kasuks peegeldab olukorda, kus positiivne efekt ravijuhendi järgimisest kaalub selgelt üles võimalikud negatiivsed kõrvaltoimed või -mõjud. Nõrga soovitus korral ei ole rahvusvahelised eksperdid üheselt veendunud, et ravitegevuse positiivne mõju on oluliselt tugevam kui võimalikud kõrvaltoimed.

Inglisekeelses ravijuhendis on tugev soovitus sõnastatud kui *“we recommend”* ning nõrk soovitus kui *“we suggest”*. Eesti tõlkes on kasutatud tõendus põhise tugevuse eristamiseks vastavalt *“soovitatakse”* tugevate, 1. astme seisukohtade kirjeldamisel ja *“arvatakse, et”* nõrkade, s.o 2. astme seisukohtade tähistamiseks.

5. RASKE SEPSISE ESMANE DIAGNOSTIKA JA RAVI

5.1. Üldseisundi esmane stabiliseerimine

5.1.1. Septilises šokis patsientidel, kellel hüpotensioon püsib ka pärast esialgset infusioonikoormust või kelle vereplasma laktaadi tase on 4 mmol/l või kõrgem, soovitatakse rakendada protokollipõhist ravi. Protokollipõhine ravi peab algama kohe, kui kudede hüpoperfusiooni tunnused on leitud. Ravi algus ei tohi viibida intensiivraviosakonda hospitaliseerimiseni. Esimese 6 tunni jooksul peaksid kokkulepitud ravieesmärgid olema järgmised:

- tsentraalvenoosne rõhk (CVP) 8–12 mm Hg;
- keskmine arteriaalne rõhk (MAP) \geq 65 mm Hg;
- diurees \geq 0,5 ml/kg/t;
- tsentraalvenoosne (ülemise õõnesveeni vere) või segavenoosne (kopsuarteri vere) saturatsioon vastavalt \geq 70% või \geq 65% (1C).

5.1.2. Arvatakse, et juhul, kui esimese 6 tunni jooksul ei õnnestu infusioonraviga saavutada $ScvO_2 \geq 70\%$ või $SvO_2 \geq 65\%$, siis on näidustatud erütrotsüütide transfusioon (eesmärgiks hematokrit $\geq 30\%$) ja/või dobutamiini infusioon (maksimaalselt kuni 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (2C).

5.2. Diagnoosimine

5.2.1. Enne antibakteriaalse ravi alustamist soovitatakse võtta mikrobioloogilised külvid. Tingimuseks on, et külvide võtmise tõttu ei nihkuks antibakteriaalse ravi algus olulisel määral edasi. Et optimeerida tekitaja identifitseerimist, soovitatakse enne antibakteriaalse ravi algust võtta vähemalt 2 verekülvi. Üheks verekülviks peetakse ühel punktsioonil võetud verekogust (täiskasvanutel 20–30 ml, vastsündinutel 0,5–2 ml, 1 kuu kuni 2 aasta vanustel 2–3 ml, vanematel lastel 3–5 ml, noorukitel 10–20 ml). Täiskasvanutel võetakse ühel punktsioonil veri 2–3 verekülvi pudelisse (ingl set). Samuti tuleks enne antibakteriaalse ravi alustamist võtta külvid (eelistatult kvantitatiivsed) teistest kohtadest ja materjalidest, nagu uriinist, tserebrospinaalvedelikust, haavadest, hingamisteede sekreetidest vm, kui see ei too kaasa ravi alguse venimist (1C).

5.2.2. Võimaliku infektsioonikolde identifitseerimiseks soovitatakse kohe teha radiooloogilisi piltuuringuid. Külvide võtmisega või koldekirurgilise raviga tuleb alustada kohe pärast kolde identifitseerimist. Kui patsiendi ebastabiilne seisund ei luba teha invasiivseid ja/või väljaspool intensiivraviosakonda toimuvaid uuringuid, tuleb täpsemad ja keerulisemad uuringud asendada kohapeal tehtavatega, näiteks ultraheliuuringuga (1C).

5.3. Antibakteriaalne ravi

5.3.1. Intravenoosse antibakteriaalse raviga tuleb alustada nii varakult kui võimalik, kindlasti esimese tunni jooksul pärast septilise šoki (1B) ja raske sepsise (1C) diagnoosimist. Vajalikud külvid tuleb võtta enne antibiootikumi esimest doosi, kuid külvide võtmise tõttu ei tohi ravi alustamine venida (1D).

5.3.2. Empiirilist antibakteriaalset ravi soovitatakse alustada preparaadi või preparaate kombinatsiooniga, mis toimivad kõigisse tõenäolistesse patogeenidesse ja mis adekvaatses kontsentratsioonis penetreeruvad arvatavasse infektsioonikolde (1B). Antibiootikumi valikul tuleb juhinduda kohalikest ravijuhenditest.

5.3.3. Antibakteriaalse ravi skeem soovitatakse iga päev üle vaadata ja vajaduse korral kohe optimeerida, et minimeerida resistentsuse teket, ravimi toksilist toimet ning ravi maksumust (1C).

5.3.4. Arvatakse, et teadaoleva või kahtlustatava *Pseudomonas*-infektsiooni puhul võiks rakendada kombineeritud ravi (2D).

5.3.5. Arvatakse, et raske sepsisega patsientide puhul, kel on veres neutropeenia, tuleks rakendada kombineeritud empiirilist ravi (2D).

5.3.6. Arvatakse, et kombineeritud empiiriline ravi ei tohiks kesta üle 3–5 päeva. Järkjärguline üleminek korrektsele monoterapiaale peaks toimuma kohe pärast mikroorganismi tundlikkuse kindlakstegemist (2D).

5.3.7. Antibakteriaalset ravi soovitatakse üldjuhul rakendada 7–10 päeva vältel. Pikemad ravikuurid on põhjendatud patsien-

tidel, kes reageerivad ravile aeglaselt, kellel on mittevõetavad või -dreenitavad infektsioonikoldeid või immuunpuudulikkus, sealhulgas neutropeeniaga patsientidel (1D).

5.3.8. Kui selgub, et kliinilise sündroomi on põhjustanud mitteinfektsioosne tegur, soovitatakse antibakteriaalne ravi kohe lõpetada, et minimeerida hilisema infitseerumise võimalust juba resistentsel patogeeni ja ravimiga seotud kõrvaltoimeid (1D).

5.4. Infektsioonikolde kontroll

5.4.1. Soovitatakse otsida kohe haiguskoldeid, mille puhul on võimalik infektsiooni- allika kiire kontroll erakorralise operatsiooniga. Sellised koldeid, näiteks nekrotiseeriv fastsiit, peritoniit, kolangiit jt, peavad olema diagnoositud või välistatud nii kiiresti kui võimalik (1C), soovitatavalt esimese 6 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist (1D).

5.4.2. Kõikidel raske sepsise või septilise šokiga hospitaliseeritud patsientidel soovitatakse hinnata kolde kontrollitavust (võimalust dreenida, eemaldada nekrootilised koed või infitseerunud võõrkeha eesmärgiga katkestada mikroobse kontaminatsiooni jätkumine) (1C).

5.4.3. Arvatakse, et kui sepsise põhjusena on kindlaks tehtud infitseerunud peripankreatiline nekroos, on parem oodata, kuni elusa ja elutu koe vahel kujuneb selge demarkatsioonijoon (2B).

5.4.4. Infektsiooniallika kontrollimiseks soovitatakse valida võimalikult väikese traumaga vahelesegamisviisi, näiteks pigem perkutaanne kui kirurgiline dreenaž (1D).

5.4.5. Intravaskulaarse kanüüli infektsiooni kahtluse korral soovitatakse asetada kohe uus kanüül ning seejärel vana kanüül kohe eemaldada (1C).

5.5. Infusioonravi

5.5.1. Infusioonraviks soovitatakse kasutada naturaalseid või sünteetilisi kolloidlahuseid või kristalloidlahuseid. Ei ole tõestust üht tüüpi infusioonilahuse eeliste kohta teiste ees (1B).

5.5.2. Infusioonravi esmaeesmärgiks soovitatakse seada tsentraalvenoosne rõhu väärtus

≥ 8 mm Hg (12 mm Hg aparaadihingamisel patsientidel). Seejuures ei eelda eesmärgi saavutamise infusioonravi lõpetamist, sageli on vaja seda jätkata (1C).

5.5.3. Soovitatakse kasutada testinfusiooni tehnikat, et selgitada, kas infusiooni jätkamine/tõhustamine parandab patsiendi hemodünaamikat (s.t tõstab arteriaalset vererõhku, vähendab pulsisagedust, suurendab diureesi) (1D).

5.5.4. Testinfusiooni tegemiseks hüpovoleemiakahtlusega patsiendil soovitatakse kasutada 1000 ml kristalloid- või 300–500 ml kolloidlahuse kiiret infusiooni maksimaalselt 30 minuti jooksul. Sepsisest tingitud kudede hüpoperfusiooni korral võib vajalikuks osutada oluliselt kiirem ja suuremas koguses infusioonravi (vt p 5.1 „Üldseisundi esmane stabiliseerimine“) (1D).

5.5.5. Infusiooni kiirust soovitatakse oluliselt vähendada südame täitumisrõhkude (tsentraalne venoosne rõhk, kopsuarteri kinnikiilumise rõhk) tõusmisel ilma hemodünaamika olulise paranemiseta (1D).

5.6. Vasopressoorne ravi

5.6.1. Soovitatakse tagada keskmine arteriaalne vererõhk ≥ 65 mm Hg (1C).

5.6.2. Esimese valiku vasopressoriks soovitatakse kas noradrenaliini või dopamiini. Esimesel võimalusel peab ravimit manustama tsentraalveeni kateetrisse (1C).

5.6.3. Arvatakse, et adrenaliin, fenüülefriin ega vasopressiin ei peaks olema septilise šoki korral esmavaliku vasopressorid (2C). Vasopressiini võib lisada noradrenaliinile doosis 0,03 ü/min.

5.6.4. Arvatakse, et adrenaliin võiks olla esimene alternatiiv juhtudel, kui septilisest šokist tingitud hüpotensioon ei korrigeeru hästi noradrenaliini või dopamiiniga (2B).

5.6.5. Väikeses doosis dopamiini ei soovitata kasutada neeruprotektsiooniks (1A).

5.6.6. Kõigile patsientidele, kellel rakendatakse vasopressoorset ravi, soovitatakse paigaldada arterikanüül nii kiiresti kui võimalik (1D).

5.7. Inotropne ravi

5.7.1. Südame pumbafunktsiooni puudulikkuse korral (tõusnud südame täitumisrõhud, väike minutimaht) soovitatakse kasutada dobutamiini infusiooni (1C).

5.7.2. Ravitaktikat, mille puhul üritatakse saavutada ettemääratult kõrged, supranormaalsed südame minutimahu väärtused, ei soovitata (1B).

5.8. Kortikosteroidid

5.8.1. Arvatakse, et intravenooset hüdrokortisooni tuleks septilise šoki korral kasutada ainult neil täiskasvanud patsientidel, kellel arteriaalne vererõhk ei stabiliseeru infusioonravi ja vasopressorite rakendamisel (2C).

5.8.2. Arvatakse, et AKTH stimulatsioonist ei ole näidustatud identifitseerimaks septilise šokiga patsiente, kellele manustada kortikosteroide (2B).

5.8.3. Arvatakse, et septilise šokiga patsientidele ei peaks manustama deksametasooni, kui hüdrokortisoon on kättesaadav (2B).

5.8.4. Arvatakse, et kui hüdrokortisoon ei ole kättesaadav, võiks steroididele, millel ei ole olulist mineralokortikoidset toimet, lisada fludrokortisooni (50 µg *per os* päevas). Kui kasutatakse hüdrokortisooni, ei ole fludrokortisooni lisamine kohustuslik (2C).

5.8.5. Arvatakse, et kortikosteroidravi tuleks lõpetada niipea, kui patsient ei vaja enam vasopressoreid (2D).

5.8.7. Šoki puudumise korral ei soovitata kasutada kortikosteroide sepsise raviskeemi osana. Samas puuduvad vastunäidustused steroidravi jätkamiseks patsientidel, kes vajavad seda kaasuvate haiguste (nt endokriinhaigused) tõttu (1D).

5.9. Rekombinantne aktiveeritud proteiin C (*Recombinant Human Activated Protein C, rhAPC*)

5.9.1. Arvatakse, et täiskasvanutele, kellel on tegemist sepsisest tingitud elundipuudulikkus(t)ega ja suure suremusriskiga (APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) II skoor ≥ 25), peaks vastunäidustuste puudumise korral

manustama rhAPC-d (2B), välja arvatud 30 päeva jooksul pärast kirurgilist operatsiooni, mille puhul tõendus põhjus on 2C. Raviotsuse tegemisel peab kindlasti arvestama suhtelisi vastunäidustusi.

5.9.2. RhAPC-d ei soovitata kasutada täiskasvanutel, kellel on tegemist raske sepsisega, kuid kelle suremusrisk on väike (APACHE II < 20 või ühe elundi puudulikkus) (1A).

5.10. Verepreparaatide kasutamine

5.10.1. Kui kudede hüpoperfusioon on likvideeritud ja puuduvad aneemia taluvust vähendavad asjaolud, nagu müokardiisheemia, raske hüpokseemia, äge verekaotus, südame paispuudulikkus või laktatsidoos, soovitatakse erütrotsüütide ülekannet alustada Hgb väärtuste ≤ 70 g/l juures. Transfusioonravi eesmärgiks täiskasvanutel soovitatakse Hgb taset 70–90 g/l (1B).

5.10.2. Raske sepsisega haigetel ei soovitata aneemia raviks kasutada erütropoetiini. Ravim võib olla vajalik patsientidele, kellel on erütropoetiini kasutamiseks tunnusstatud näidustused, näiteks krooniline neerupuudulikkus (1B).

5.10.3. Arvatakse, et värskelt külmutatud plasmat ei peaks kasutama vere hüübimissüsteemi laboratoorsete nihete korral, kui samal ajal ei ole kliiniliselt veritsust või ei ole planeeritud invasiivseid protseduure (2D).

5.10.4. Antitrombiin III ei soovitata raske sepsise ja septilise šoki ravis kasutada (1B).

5.10.5. Arvatakse, et trombotsüütide ülekannet on raske sepsise ja septilise šoki korral õigustatud neil patsientidel, kellel sõltumata verejooksu olemasolust või puudumisest on trombotsüüte $\leq 5 \times 10^9/l$. Trombotsüütide ülekannet võiks kaaluda trombotsüütide väärtuste juures 5–30 $\times 10^9/l$, kui on olemas oluline verejooksu risk. Suuremad trombotsüütide sisalduse väärtused ($\geq 50 \times 10^9/l$) on tavaliselt vajalikud kirurgiliste ja invasiivsete protseduuride tegemiseks (2D).

6. RASKE SEPSISE TOETUSRAVI

6.1. Mehaaniline ventilatsioon sepsisest tingitud ägeda kopsukahjustuse (*Acute Lung Injury, ALI*) või ägeda respiratoorse düstressi sündroomi (ARDS) korral

6.1.1. ALI/ARDSiga patsientide soovitatav hingamismaht on 6 ml/kg (eeldatava) kehakaalu kohta (1B).

6.1.2. ALI/ARDSiga patsientidel soovitatakse mõõta platoorõhku hingamisteedes, eesmärgiks peaks olema platoorõhk ≤ 30 cm H₂O sundventilatsioonil. Platoorõhkude hindamisel peab arvestama rindkere seinu venitavust (1C).

6.1.3. ALI/ARDSi patsientidel on soovitatav hüperkapnia (PaCO₂ väärtuste suurenemine, võrreldes haiguseelse tasemega, nn lubatav hüperkapnia), kui see on vajalik madala platoorõhu ja väikese hingamismahu saavutamiseks (1C).

6.1.4. Soovitatakse seada positiivne lõppekspiratoorne rõhk (PEEP) tasemele, mis väldib ulatuslikku kopsude kollapsit väljahingamise lõpus (1C).

6.1.5. Patsiente, kes vajavad potentsiaalselt ohtlikke FiO₂ ja platoorõhkude tasemeid, võiks põetada kõhuli, kui asendi muutmine ei too kaasa ohtlikke kõrvalnähte ja personalil on sellise põetamise kogemus (2C).

6.1.6. Vastunäidustuste puudumise korral soovitatakse kõigil aparaadihingamisel patsientidel hoida voodi tõstetud pealusega, et vähendada maosisu aspiratsiooni riski ja vältida ventilatsioonipneumoonia teket (1B).

6.1.7. Voodi peaalune võiks olla tõstetud 30–45° (2C).

6.1.8. Mitteinvasiivset maskventilatsiooni võiks kaaluda sellel väikesel ALI/ARDS patsientide rühmal, kellel on kerge/keskmise hüpoksiline hingamispuudulikkus (vajavad suhteliselt väikest rõhutoetust ja PEEPi), kelle vereringe on stabiilne, kes tunnevad end maskiga mugavalt ja on kergesti äratatavad, kes suudavad hoida hingamisteed avatuna, hingamisteede sekreedi spontaanselt välja köhida ja kelle

põhihaigus paraneb arvatavalt kiiresti. Otsus intubeerida tuleb teha pigem varem ja kergekäelisemalt (2B).

6.1.9. Mehaanilisest ventilatsioonist võõrutamisel on vajalik teha regulaarselt spontaanhingamise proove, et hinnata mehaanilisest ventilatsioonist loobumise võimalikkust, kui patsient on a) äratatav; b) hemodünaamiliselt stabiilne (ilma vasopressoriteta); c) tal ei ole hetkel uusi, potentsiaalselt seisundit halvendavaid probleeme; d) vajab madalaid toetusrõhke ja PEEPi ning e) vajalikku FiO₂ saab vabalt manustada näomaski või ninasondi kaudu. Kui spontaanhingamise proov on edukas, peab kaaluma ekstubatsiooni. Spontaanhingamise proovi võib teha väikese rõhutoetusega, pideva positiivse rõhuga (CPAP) ≥ 5 cm H₂O või hapniku lisaga spontaanhingamisel läbi intubatsioonitoru (1A).

6.1.10. Kopsuarteri kateetrit soovitatakse ALI/ARDSi haigetel rutiinselt mitte kasutada (1A).

6.1.11. Et vähendada mehaanilise ventilatsiooni kestust ja intensiivravipäevade arvu, soovitatakse rakendada infusioonravi mahu piiramist ALI-patsientidel, kellel ei ole kudede hüpoperfusiooni sümptomeid (1C).

6.2. Analgosedatsioon ja neuromuskulaarne blokaad

6.2.1. Kriitilises seisundis aparaadihingamisel patsientidel soovitatakse kasutada sedatsiooni (1B).

6.2.2. Soovitatakse boolussüste või püsiinfusiooni kindla sedatsioonieesmärgiga, s.t kasutada sedatsiooniskaalat. Kord päevas tuleks püsiinfusioon lõpetada või infusiooni kiirust vähendada patsiendi ärkamiseni ja siis vajaduse korral uuesti tiitrida soovitud sedatsioonitaseme saavutamiseni (1B).

6.2.3. Lihasrelaksante ei soovitata kasutada raske sepsisega patsientidel pikenenud neuromuskulaarse blokaadi ohu tõttu. Kui lihasrelaksantide kasutamine (kas üksik-süstete või püsiinfusioonina) on vältimatu, tuleks hinnata blokaadi sügavust relaksoomeetriga (TOF = *train-of-four*) (1B).

6.3. Veresuhkru taseme kontroll

6.3.1. Sepsise ja hüperglükeemiaga patsientidele soovitatakse seisundi esmase stabiliseerimise järel manustada insuliini intravenoosse infusioonina, et vähendada veresuhkru taset (1B).

6.3.2. Arvatakse, et kasutada võiks valideeritud protokollki insuliinidooside korrigeerimiseks, võttes eesmärgiks veresuhkru taseme $< 8,3$ mmol/l (2C).

6.3.3. Insuliini infusiooni saavatele patsientidele soovitatakse tagada vajalik glükoosikalorsus ja jälgida veresuhkru väärtusi iga 1–2 tunni tagant, kuni veresuhkru väärtused ja insuliiniannused on stabiliseerunud, seejärel jälgida veresuhkru väärtusi iga 4 tunni tagant (1C).

6.3.4. Kapillaarverest mõõdetud väikestes veresuhkru väärtustes soovitatakse suhtuda erilise tähelepanu ja ettevaatusega, sest need mõõtmised võivad anda arteriaalse vere või plasma tasemest kõrgemaid tulemusi (1B).

6.4. Neeruasendusravi

6.4.1. Arvatakse, et pidev neeruasendusravi ja vahelduv hemodialüüs on raske sepsise haigetel esineva neerupuudulikkuse ravis võrdväärse tulemusega (2B).

6.4.2. Arvatakse, et hemodünaamilisel ebastabiilsetel septilistel haigetel võiks eelistada pidevat neeruasendusravi, kuna see võimaldab paremat kontrolli vedeliku bilansi üle (2D).

6.5. Naatriumbikarbonaadi kasutamine

6.5.1. Naatriumbikarbonaati ei soovitata kasutada hemodünaamika parandamiseks või vasopressorite vajaduse vähendamiseks hüperperfusioonist tingitud laktatsidoosiga patsientidel, kelle pH $\geq 7,15$ (1B).

6.6. Süvaveeni tromboosi profülaktika

6.6.1. Raske sepsisega haigetel soovitatakse süvaveeni tromboosi (SVT) profülaktikaks kasutada ühte kahest variandist:

- väikeses annuses fraktsioneerimata hepariini 2–3 korda ööpäevas või
- madalmolekulaarset hepariini profülaktikalisel annuses tingimusel, et ei ole

vastunäidustusi, nagu trombotsütopeeniat, raske koagulopaatia, käigusolev verejooks või hiljutine intratserebraalne hemorraagia (1A).

6.6.2. Kui haigel on vastunäidustusi hepariini kasutamiseks, soovitatakse süvaveeni tromboosi profülaktikaks mehaanilisi vahendeid (kompressioonsukad või vahelduvat kompressiooni võimaldavad süsteemid), kui nendeks ei ole vastunäidustusi (1A).

6.6.3. Arvatakse, et väga suure SVT-riskiga raske sepsise haigetel (süvaveeni tromboos, hiljutine trauma või ortopeediline operatsioon anamneesis) peaks vastunäidustuste puudumise korral kombineerima farmakoloogilisi ja mehaanilisi võtteid (2C).

6.6.4. Arvatakse, et ülisuure riskiga haigetel võiks kasutada pigem madalmolekulaarset kui fraktsioneerimata hepariini, sest on näidatud madalmolekulaarse hepariini paremat efekti teistel suure riskiga haigete rühmadel (2C).

6.7. Stresshaavandi profülaktika

6.7.1. Raske sepsisega patsientidele soovitatakse manustada profülaktiliselt H₂-blokaatoreid (1A) või prootonpumba inhibiitoreid (1B), et ennetada seedetrakti ülemise osa verejooksu. Seedetrakti ülaosa verejooksu profülaktikast saadavat potentsiaalset kasu tuleb võrrelda võimaliku ventilatsioonipneumoonia suurema riskiga mao pH tõusu tõttu.

6.8. Seedetrakti selektiivne dekontaminatsioon (SDD)

6.8.1. Soovitusi SDD kasutamise kohta raske sepsisega patsientidel ei ole.

6.9. Ravi piiramine

6.9.1. Patsiendi ravi planeerimisel soovitatakse seada realistlikke eesmärke ning arutada tõenäolisi ravitulemusi ka patsiendi ning tema sugulastega (1D).

7. RASKE SEPSISE ERIASPEKTID LASTEL

Sepsis on üks peamisi laste surma põhjusi. Sepsisest põhjustatud suremus lastel on oluliselt väiksem kui täiskasvanutel, umbes 10% juhtudest (14). Sepsise, raske sepsise ja septilise šoki definitsioonid lastel on

sarnased, kuid mitte identsed täiskasvanute vastavate definitsioonidega.

Sepsis on süsteemne põletikureaktsioon vastusena infektsioonile, väljendudes vähemalt kahe järgneva sümptomi esinemises, kusjuures üks neist peab olema temperatuuri või leukotsüütide arvu kõrvalekalle ealisest normist (vt tabel 1):

- kehatüve temperatuur (möödetuna *rectum*'ist) > 38,5 °C või < 36 °C;
- tahhükardia või bradükardia (vt ealised normid);
- tahhüpnöe (vt ealised normid);
- leukotsütoos või leukopeenia (vt ealised normid).

Rasket sepsist saab diagnoosida, kui kaasneb kardiovaskulaarne puudulikkus, ARDS või vähemalt kahe muu elundi düsfunktsioon (15). Lastel ei ole septilise šoki olulisim tunnus hüpotensioon, vaid hüpoperfusiooni kliinilised tunnused: teadvushäire, kapillaartäitumuse aeglustumine > 2 s (külm šokk) või vastupidi, ülikiire (*flash*) kapillaartäitumus (soe šokk), marmoreeritud või külmad jäsemed (külm šokk), diurees < 1 ml/kg/t (16).

7.1. Antibakteriaalne ravi

7.1.1. Antibakteriaalset ravi soovitatakse alustada kohe pärast vajalike bakterioloogiliste külvide võtmist, kuid mitte hiljem kui 1 tunni jooksul raske sepsise diagnoosimisest (1D). Varane antibakteriaalne ravi lastel on niisama kriitilise tähtsusega kui täiskasvanutel.

7.2. Mehaaniline ventilatsioon

Ei ole kindlaid soovitusi. Otsus patsient intubeerida ja mehaanilisele ventilatsioonile üle minna põhineb kliinilisel hinnangul,

olulisteks sümptomiteks on suurenenud hingamistöö, hüpoventilatsioon ja teadvushäire. Kui võimalik, siis peaks intubatsioonile eelnema infusioonravi ja vajaduse korral ka vasopressorine/inotropne ravi, et ära hoida mehaanilise ventilatsiooni alustamise järgset kardiovaskulaarset kollapsit. Kopse säästvaid hingamisrežiime kasutatakse lastel sarnaselt täiskasvanutega.

7.3. Infusioonravi

7.3.1. Arvatakse, et infusioonravi võiks alustada kristalloidlahuse boolusinfusiooniga 20 ml/kg 5–10 minuti jooksul ja edasi tiitrida vastavalt südame väljutusmahu kliinilistele näitajatele: südame löögisagedus, diurees, kapillaartäitumus ja teadvusseisund (2C). Veenitee rajamine infusioonraviks ja inotropsete/vasopressorsete ravimite manustamiseks on lastel oluliselt keerulisem kui täiskasvanutel. AHA ja AAP (*American Heart Association* ja *American Academy of Pediatrics*) on oma juhendites korduvalt julgustanud arste kasutama rohkem varast intraosssaalset infusiooni (17).

7.4. Vasopressorine ja inotropne ravi

7.4.1. Arvatakse, et kui hüpotensioon püsib, vaatamata adekvaatsele infusioonravile, võiks esmavalikuna kasutada dopamiini (2C). Kui lapsel on infusioon- ja dopamiinravile (kuni 10 µg/kg/min) allumatu šokk, võib elundi perfusiooni tagamiseks lisada külma šoki korral adrenaliini (0,05–0,3 µg/kg/min) ja sooja šoki puhul noradrenaliini (16).

7.4.2. Arvatakse, et südame väikese väljutusmahu ja tõusnud süsteemse vaskulaarse resistentsuse korral (külmad jäsemed, aeglustunud kapillaartäitumus ja oliguuria, samas normaalne arteriaalne vererõhk)

Tabel 1. Elulised ja laboratoorsed näitajad vastavalt eale. Südame löögisageduse, leukotsüütide arvu ja süstoolse rõhu madalaimad näitajad on 5. protsentiili väärtused; südame löögisageduse, hingamissageduse ja leukotsüütide arvu kõrgeimad väärtused on 95. protsentiili väärtused (15, 16).

Vanus	Südame löögisagedus (löög/min)		Hingamis- sagedus (kord/min)	Leukotsütoos ja leukopeenia (10 ³ /mm)	Süstoolne vererõhk (mm Hg)	Perfusioonirõhk MAP – TVR (mm Hg)
	Tahhükardia	Bradükardia				
0 p – 1 näd	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65	55
1 näd – 1 k	> 180	< 100	> 40	> 19,5 või < 5	< 75	55
1 k – 1 a	> 180	< 90	> 34	> 17,5 või < 5	< 100	60
2–5 a	> 140	< 90	> 22	> 15,5 või < 6	< 94	65
6–12 a	> 130	< 80	> 18	> 13,5 või < 4,5	< 105	65
13–18 a	> 110	< 60	> 14	> 11 või < 4,5	< 117	65

tuleks rakendada dobutamiini infusiooni (2C).

7.5. Ravi eesmärgid

7.5.1. Arvatakse, et ravi eesmärgiks võiks seada südame löögisageduse normaliseerumise, kapillaartäitumuse < 2 s, normaalse, ilma tsentraalse ja perifeerse erinevusega pulsi, soojad jäsemed, diureesi > 1 ml/kg/t ja adekvaatse teadvusseisundi (2C).

7.6. Septilise šoki ravi algoritm lastel

Septilise šoki algoritm lastel on toodud lisas 4.

7.7. Kortikosteroidid

7.7.1. Arvatakse, et katehoolamiiniresistentse septilise šoki ja võimaliku/tõestatud neerupealiste puudulikkuse korral võiks kasutada hüdrokortisooni (2C).

7.8. Proteiin C ja aktiveeritud proteiin C

7.8.1. RhAPC kasutamist lastel ei soovitata (1B).

7.9. Süvaveeni tromboosi profülaktika

7.9.1. Arvatakse, et süvaveeni tromboosi profülaktikat võiks kasutada raske sepsisega postpuberteedialistel lastel (2C).

7.10. Stresshaavandite profülaktika

Ei ole soovitusi.

7.11. Neeruasendusravi

Ei ole soovitusi.

7.12. Veresuhkruisalduse kontroll

Ei ole soovitusi.

7.13. Sedatsioon ja analgeesia

7.13.1. Kriitilises seisundis, mehaanilisel ventilatsioonil olevatel lastel soovitatakse rakendada sedatsiooni (1D).

7.14. Transfusioonravi

Ei ole soovitusi.

7.15. Intravenoosne immunoglobuliin

7.15.1. Arvatakse, et raske sepsisega lastel võiks kaaluda immunoglobuliini kasutamist (2C).

7.16. Kehaväline membraanoksügenatsioon

7.16.1. Arvatakse, et kehavälist membraanoksügenatsiooni võiks kasutada tavapärasetele ravimeetoditele allumatu septilise šoki korral (2C).

8. JUHENDI LÜHIKOKKUVÕTE

Juhendi lühikokkuvõte on toodud lisades 1, 2, 3, 4.

KIRJANDUS

- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858–73.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536–55.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest* 1992;101:1644–55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
- Vincent JL. EPIC II: Sepsis around the world. *Minerva Anestesiol* 2008;74:293–6.
- Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, et al. Incidence, treatment and outcome of severe sepsis in ICU treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Int Care Med* 2007;33:435–44.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007;35:1244–50.
- Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29:S109–16.
- Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, et al. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29:1464–71.
- GRADE working group: Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490–98.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006;129:174–81.
- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. On behalf of the ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–14.
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695–701.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2–8.
- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009;37:666–83.
- Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:855–9.

RASKE SEPSIS JA SEPTILINE ŠOKK. DEFINITSIOONID

SEPSIS on süsteemne põletikureaktsioon vastusena infektsioonile ning see väljendub vähemalt kahe järgmise sümptomi esinemisel:

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

Sepsisele võivad viidata järgmised sümptomid:

- ebaselge tahhükardia
- ebaselge tahhüpnöe
- perifeerne vasodilatatsioon
- ebaselge põhjusega teadvushäire
- väljendunud tursed või positiivne vedelikubilanss ($>20\text{ ml/kg/24 t}$)
- hüperglükeemia diabeeti mittepõdeval inimesel ($\text{S-Glu} > 6,6\text{ mmol/l}$)
- C-reaktiivse valgu suurenenud sisaldus plasmas
- tõusnud plasma prokaltsitoniini tase

Sepsise diagnoosimine ei eelda bakteremia olemasolu tõestamist!

RASKE SEPSIS on sepsis, millega kaasneb vähemalt ühe elundisüsteemi puudulikkus.

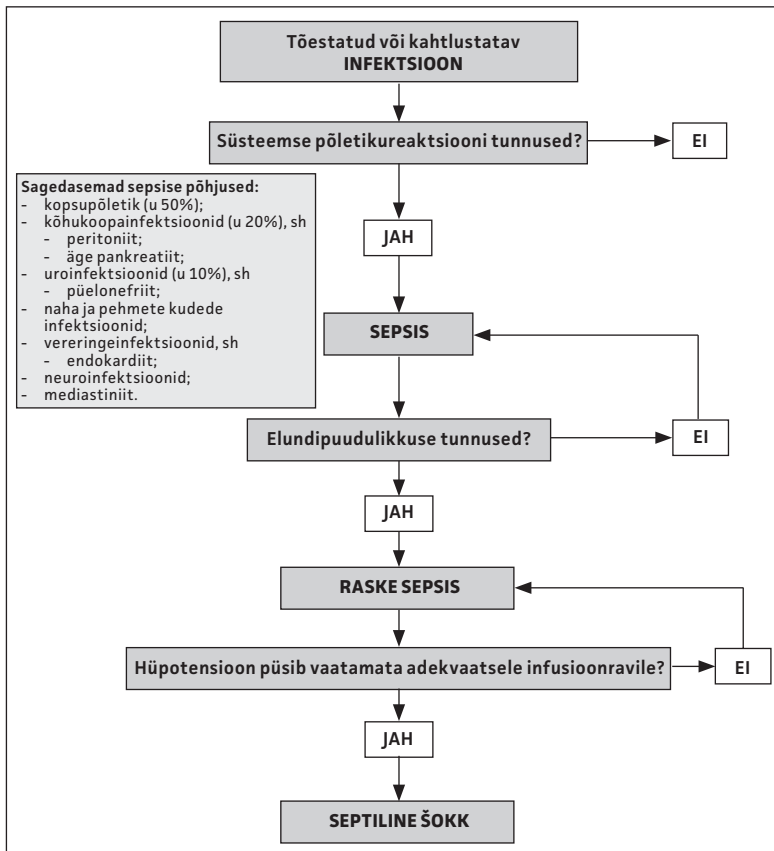
Elundipuudulikkuse sümptomid:

- arteriaalne hüpoksëemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- äge oliguuria (uriinihulk $> 0,5\text{ ml/kg/t}$)
- kreatiniin veres $> 180\text{ } \mu\text{mol/l}$
- hüübimishäired ($\text{INR} > 1,5$ või $\text{aPTT} > 60\text{ sek}$)
- trombotsütopenia ($\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{l}$)
- hüperbilirubineemia $> 35\text{ } \mu\text{mol/l}$
- muu teadaoleva põhjusega arteriaalne hüpotensioon
- laktaat $> 2\text{ mmol/l}$

SEPTILINE ŠOKK on sepsise põhjustatud arteriaalne hüpotensioon, mis ei ole seletatav teiste põhjustega ning mis püsib vaatamata adekvaatsele infusioonravile.

Definitsioon eeldab häire püsivat iseloomu ja ravivõtete rakendamist.

Lisa 1. Raske sepsise ja septilise šoki ravijuhendi lühikokkuvõte.



Lisa 2. Raske sepsise ja septilise šoki käsitus.

Kiire diagnoos ja viivitamatu ravi alustamine on võtmeküsimus!

Antibakteriaalne ravi peab olema alustatud esimese tunni jooksul EMOs või IROs!

Diagnoos

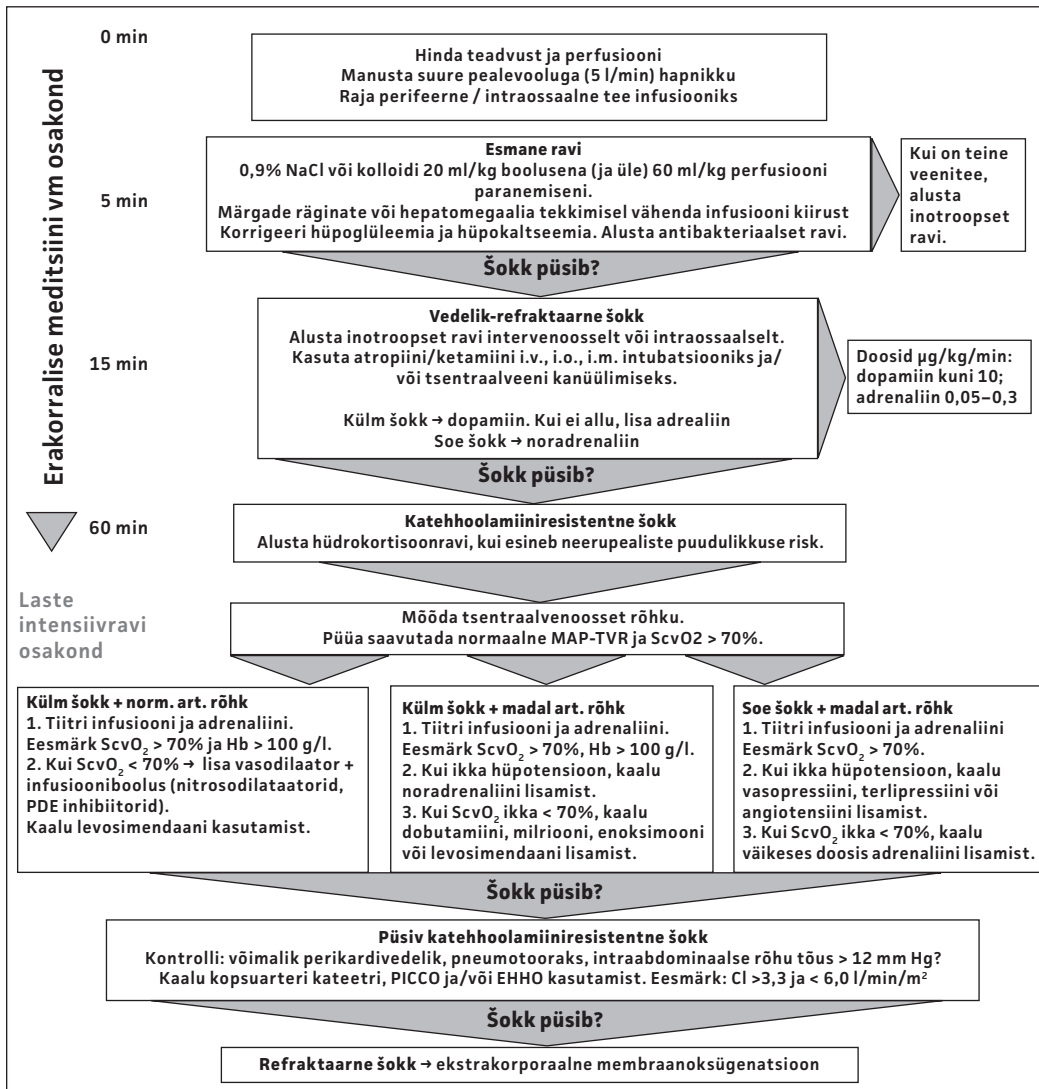
- **Kliiniline sümptomatoloogia** on väga varieeruv, juhtivaks võivad olla erinevate elundite puudulikkuse sümptomid.
- **Analüüsid**
 - **Veregaasid ja laktaat** arteriaalsest verest.
 - **Verekülvid:** vähemalt kahe veresoone punktsioonil (**NB!** Ilma ajaintervallideta, enne antibakteriaalse ravi alustamist); ka oletatava infektsioonikoldele spetsiifilised külvid (uriin, liikvor, vm).
 - Hb, Ht, Lk, trombotsüüdid, S-Na, S-K, S-Glu, kreatiniin, urea, bilirubiin, CRV, uriini analüüs.
- **Sepsise algkolde identifitseerimine**
 - **Anamnees!**
 - **Patsiendi põhjalik läbivaatus.** **NB!** Sündroomi raskus ei sõltu kolde suurusest ega lokalisatsioonist, väga väike kolle võib olla raske sepsise või septilise šoki põhjuseks.
 - **Röntgeniülevõtte ringkerest.**
 - **Kõhu ultraheliuuring.**
 - **Ebaselge algkolde puhul** kogu keha **kompuutertomograafia.** Teha siis, kui seisund on stabiliseeritud ja alustatud antibakteriaalsel ravi.
 - **Ehhokardiograafia** septilise endokardiidi kinnitamiseks/välistamiseks (kindlasti teha oletatava grampositiivse infektsiooniga patsientidel, halvenenud immuunsusega patsientidel).
 - **Kirurgiliselt likvideeritava infektsioonikolde puhul on näidustatud viivitamatu operatsioon!**

Ravi

Alustada samal ajal diagnoosimisega!

- **Hapnikravi** O_2 -maskiga 6–10 l/min, vajadusel trahhea intubatsioon ja kopsude kunstlik ventilatsioon.
- **EKG, vererõhu ja SpO_2 monitooring.** Kui vererõhk ei ole mõõdetav, palpeerida pulssi radiaalarteril ja reie- või unearteril. Kui perifeersed pulsid ei ole palpeeritavad, on süstoolne vererõhk tõenäoliselt $< 70\text{ mm Hg}$ ja patsient vajab kiiret ravi!
- Infusioon täiskasvanul 500–1000 ml kristalloid- või 300–500 ml kolloidlahust 30 min jooksul; korrata kohe, kui patsiendi hemodünaamika ei reageeri esmasele veremahu asendamisele.
- Kui ei reageeri infusioonile (ei saavutata $\text{MAP} > 65\text{ mm Hg}$) → **vasopressoorne ravi** (dopamiin 10mg/ml perfuusoriga 1–4 ml tunnis või noradrenaliin).
- **Lai toimespektriga antibakteriaalne ravi:** alustada tuleb EMOs või IROs 1 tunni jooksul sepsise diagnoosi püstitamisest. **NB!** Enne antibakteriaalse ravi alustamist võtta verekülvid, vajaduse korral ka teised külvid (uriini, liikvori vm).
- **Püsiva hüpotensiooni ja/või vere laktaadisalduse $> 4\text{ mmol/l}$ korral jätkata ravi intensiivravi osakonnas:**
 - rakendada hemodünaamika invasiivne monitooring
 - saavutada tsentraalvenoosse rõhk $\geq 8\text{ mm Hg}$ ja tsentraalvenoosse vere saturatsioon (ScvO_2) $> 70\%$
 - veresuhkru säilitamine normi piires või kuni 8,3 mmol/l
 - süvaveeni tromboosi profülaktika madalmolekulaarse hepariiniga (LMWH)
 - stresshaavandite profülaktika
 - vasopressoorsele ravile halvasti alluva hüpotensiooni korral i/v hüdrokortisoon $\leq 300\text{ mg}$ ööpäevas. Esimesel võimalusel kortikoidravi järkjärgult lõpetada.

Lisa 3. Raske sepsis ja septiline šokk. Diagnostika ja ravi.



Lisa 4. Sepsise ravi algoritm lastel.