

**RASKE SEPSISE JA  
SEPTILISE ŠOKI RAVIJUHEND**

ISBN 978-9985-4-0584-0 (pdf)

# EESSÕNA

Käesolev ravijuhend on koostatud Eesti Haigekassa ja Eesti Anestesioloogide Seltsi lepingu alusel vastavalt Eesti Haigekassa ravijuhendite koostamise põhimõtetele. Ravijuhend on kooskõlastatud Eesti Sisearstide Seltsi, Eesti Kirurgide Assotsiatsiooni ja Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi juhatusega.

Ravijuhendi koostajad:

Agnes Aart

Mari-Liis Ilmoja

Annika Reintam

Kadri Tamme

Joel Starkopf

5. mai 2009. a

# SISUKORD

1. Sissejuhatus .....	6
2. Definitsioonid .....	7
3. Epidemioloogia, riskitegurid ja riskirühmad .....	8
4. Ravijuhendi koostamise põhimõtted .....	9
5. Raske sepsise esmane diagnostika ja ravi .....	10
5.1. Üldseisundi esmane stabiliseerimine .....	10
5.2. Diagnostika .....	11
5.3. Antibakteriaalne ravi .....	12
5.4. Infektsioonikolde kontroll .....	15
5.5. Infusioonravi .....	16
5.6. Vasopressoorne ravi .....	17
5.7. Inotroopne ravi .....	19
5.8. Kortikosteroidid .....	20
5.9. Rekombinantne aktiveeritud proteiin C .....	21
5.10. Verepreparaatide kasutamine .....	23
6. Raske sepsise toetusravi .....	25
6.1. Mehaaniline ventilatsioon sepsisest tingitud ägeda kopsu- kahjustuse / ägeda respiratoorse distress-sündroomi korral .....	25
6.2. Analgesedatsioon ja neuromuskulaarne blokaad .....	29
6.3. Veresuhkru taseme kontroll .....	30
6.4. Neeruasendusravi .....	33
6.5. Naatriumbikarbonaadi kasutamine .....	34
6.6. Süvaveeni tromboosi profülaktika .....	34
6.7. Stresshaavandi profülaktika .....	35
6.8. Seedetrakti selektiivne dekontaminatsioon (SDD) .....	36
6.9. Ravi piiramine .....	37
7. Raske sepsise eriaspektid lastel .....	38
7.1. Antibakteriaalne ravi .....	38
7.2. Mehaaniline ventilatsioon .....	39
7.3. Infusioonravi .....	39
7.4. Vasopressoorne ja inotroopne ravi .....	40
7.5. Ravi eesmärgid .....	40
7.6. Septilise šoki ravi algoritm lastel .....	41
7.7. Kortikosteroidid .....	42
7.8. Proteiin C ja aktiveeritud proteiin C .....	42
7.9. Süvaveeni tromboosi profülaktika .....	42
7.10. Stresshaavandite profülaktika .....	42
7.11. Neeruasendusravi .....	43

7.12. Veresuhkru taseme kontroll .....	43
7.13. Sedatsioon ja analgeesia .....	43
7.14. Transfusioonravi .....	43
7.15. Intravenoosne immunoglobuliin .....	44
7.16. Kehaväline membraanoksügenatsioon .....	44
8. Ravijuhendi rakendusplaan .....	44
9. Juhendi lühikokkuvõte .....	44
10. Kirjandus .....	45
Lisa I .....	60

# I. SISSEJUHATUS

Raske sepsis (infektsiooni tagajärjel tekkinud äge organpuudulikkus) 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, müokardi infarkti või ajuinsuldiga on ka sepsise ravis olulisim sündroomi kiire diagnoosimine ning esimestel ravitundidel rakendatud ravi-võtete adekvaatsus.

2004. aastal avaldati esmakordselt raske sepsise ja septilise šoki rahvusvahelised ravijuhendid (1, 2). Nende koostajaks olid infektsioonhaiguste ja teiste meditsiinierialade eksperdid üheteistkümnest rahvusvahelisest organisatsioonist. Ravijuhendite publitseerimine oli rahvusvahelise kampaania *Surviving Sepsis Campaign* teiseks faasiks. Kampaania eesmärgiks on tõsta kogu maailmas teadlikkust sepsisest kui sündroomist, et parandada sepsise ravi lõpptulemusi.

2006. ja 2007. aastal peetud konverentsidel kaasajastati ravijuhendid vastavalt tõenduspõhisuse hindamise uutele kriteeriumitele. Uus, revideeritud versioon avaldati 2008. aastal (3). Käesolev ravijuhend on suures osas tõlgitud rahvusvahelisest ravijuhisest (3), vajadusel on soovitusi kohendatud Eesti oludele vastavaks, samuti on lisatud 2008. aastal ja 2009. aasta alguses avaldatud uuringud.

Ravijuhendi eesmärgiks on anda suuniseid raske sepsise või septilise šokiga patsientide raviks. Siintoodud soovitusel ei saa aga asendada arsti juhupõhiseid otsuseid, mis tulenevad patsiendi eripärast. Käesolevad 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.

## 2. DEFINITSIOONID

Sepsisega seotud mõisted defineeriti 1991. aastal ACCM/SCCM (*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*) konsensuskonverentsil (4). Hilisemad revisioonid ei ole konsensusdefiniitsioone muutnud (5), lisandunud on vaid kliiniliste sümptomite loetelu, mis võivad viidata sündroomi esinemisele.

**2.1. Sepsis** on süsteemne põletikureaktsioon vastusena infektsioonile, mis väljendub vähemalt kahe järgneva sümptomi olemasolus:

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

Sepsise kliinilised sümptomid on varieeruvad. Sündroomile võivad viidata:

- ebaselge tahhükardia;
- ebaselge tahhüpnöe;
- perifeerne vasodilatatsioon;
- ebaselge põhjusega teadvushäire;
- olulised tursed või positiivne vedelikubilanss ( $> 20$  ml/kg/ 24 h);
- hüperglükeemia diabeeti mittepõdeval inimesel ( $\text{S-Glu} > 6,6$  mmol/l);
- C-reaktiivse valgu kõrgeenenud tase vereplasmas;
- prokaltsitoniini kõrgeenenud tase vereplasmas.

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

**2.2. Raske sepsisega** kaasneb vähemalt ühe organisüsteemi puudulikkus.

Sagedasemad organipuudulikkuste sümptomid on järgmised:

- arteriaalne hüpokseemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ );
- äge oliguuria (uriini hulk  $< 0,5$  ml/kg/h);
- kreatiniini väärtus vereplasmas  $> 180$   $\mu\text{mol/l}$ ;
- hüübimishäired ( $\text{INR} > 1,5$  või  $\text{aPTT} > 60$  s);
- trombotsütopeenia ( $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{l}$ );
- hüperbilirubineemia  $> 35$  mmol/l;
- muu teadaoleva põhjusega arteriaalne hüpotensioon;
- laktaadi väärtus vereplasmas  $> 2$  mmol/l.

**2.3. Septiline šokk** on sepsise põhjustatud arteriaalne hüpotensioon, mis ei ole seletatav teiste põhjustega ning mis püsib vaatamata adekvaatsele infusioonravile. Septilise šoki diagnoosimine eeldab häire püsivust juba rakendatud ravi-võtete foonil.

### 3. EPIDEMIOLOOGIA, RISKITEGURID JA RISKIRÜHMAD

Sepsise esinemissagedus Euroopas on 0,4–1 juhtu 1000 inimese kohta (6). USAs diagnoositi 1995. aastal sepsist 750 000 patsiendil, neist suri 215 000; sepsisehaigete ravile kulutati 16,7 miljardit dollarit (7). Aastatel 1993–2003 tõusis sepsise tõttu hospitaliseerimiste sagedus peaaegu kaks korda (8), mistõttu vaatamata suremuse mõningasele vähenemisele summaarne surmajuhtude arv (9) suurenes. Soomes oli 2005. aastal 0,38 raske, intensiivravi vajava sepsise juhtu 1000 inimese kohta (10). Täpsed andmed sepsise esinemissagedusest 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 kõrge, ulatudes sõltuvalt sündroomi raskusastmest 20–50%ni (8, 9, 11).

Riskitegurid, riskirühmad ning võimalik profülaktika sõltuvad sündroomi põhjustavast infektsioonhaigusest.

Peamised sepsist põhjustavad infektsioonhaigused on järgmised:

- kopsupõletik (~50% juhtudest);
- kõhukoopa infektsioonid (~20% juhtudest):
  - peritoniit;
  - äge pankreatiit;
- uroinfektsioonid (~10% juhtudest):
  - püelonefriit;
- naha ja pehmete kudede infektsioonid;
- vereringeinfektsioonid;
- endokardiit;
- neuroinfektsioonid;
- mediastiniit.



## 4. RAVIJUHENDI KOOSTAMISE PÕHIMÕTTED

Rahvusvaheliste ravijuhendite koostamise põhimõtteid on detailselt kirjeldatud originaalmaterjalides (3). Lühidalt, ravisoovitused on klassifitseeritud GRADE süsteemi põhjal (12, 13, 14), mille järgi eristatakse kõrget (A), keskmist (B), madalat (C) ja väga madalat (D) tõenduspõhisuse taset.

A-tasemele vastavad randomiseeritud kontrollitud uuringud (RKU); B-tasemele limiteeritud, mõningate puudustega RKUd; C-tasemele meetoodiliselt korrektsed kirjeldavad uuringud ja D-tasemele juhukirjeldused või ekspertarvamus. Tõenduspõhisuse taset võivad alandada vead RKU meetoodikas, ebaselgeid järeldusi võimaldavad uuringu tulemused ja vigade suur tõenäosus.

Lisaks eristab GRADE süsteem tugevaid (1. aste) ja nõrku (2. aste) ravisoovitusi. Ravisoovituste tugevus või nõrkus ei peegelda niivõrd tõenduspõhisuse astet, kuivõrd tegevuse kliinilist olulisust.

Tugev soovitus ravitegevuse kasuks peegeldab olukorda, kus positiivne efekt ravijuhendi järgimisest kaalub selgelt üle võimalikud negatiivsed kõrvaltoimed või -mõjud. Nõrga soovituse korral ei ole rahvusvahelised eksperdid üheselt veendunud, et ravitegevuse positiivne mõju on oluliselt tugevam kui võimalikud kõrvaltoimed.

Ingliskeelses ravijuhendis on tugev soovitus sõnastatud kui “we **recommend**” ning nõrk soovitus kui “we **suggest**”. Eesti tõlkes kasutame tõenduspõhisuse 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 raviprotokollis määratud eesmärgid olema järgmised:

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

*Põhjendus.* Ühes randomiseeritud ühekeskuselises uuringus parandas varane eesmärgistatud ravi erakorralise meditsiini osakonda septilise šoki tõttu hospitaliseeritud patsientide elulemust (15). Eespoolnimetatud eesmärkidele suunatud protokollipõhine ravi esimese 6 tunni jooksul viis 28 päeva suremuse languseni. Segavenoosse või tsentraalvenoosse oksügenatsiooni vahelduv või pidev monitooring on mõlemad võrdselt aktsepteeritavad. Kuigi vereplasma laktaadisaldus on võrdlemisi ebatäpne kudede metabolismi parameeter, viitab sepsisehaige kõrge laktaadisaldus agressiivse ravi vajadusele. Aparadihingamisel patsientidel, samuti südame vatsakeste eelnevalt langenud venitatavuse korral soovitatakse seada tsentraalvenoosse rõhu eesmärgiks kõrgemad väärtused – CVP 12–15 mm Hg (16), sest nende patsientide täitumisrõhud (tsentraalvenoosne rõhk ja kopsuarteri kinnikiilumisrõhk) on kõrgemad ka vaatamata püsivale hüpovoleemiale. Analoogset mõttekäiku peaks rakendama ka kõrge- ja madal- intraabdominaalse rõhu või diastoolse düsfunktsiooni korral (17). Kõrgemad tsentraalvenoosse rõhu väärtused võivad olla ka kliiniliselt olulise pulmonaalhüpertensiooni puhul. Kuigi tahhükardia on sepsisehaigetel multifaktoriline, on infusioonraviga kaasnev pulsisageduse langus intravaskulaarse täituvuse paranemise oluline marker. Hiljuti avaldatud uuringud näitasid, et ravitulemused olid paremad keskmise arteriaalse rõhu (MAP) väärtuse  $\geq$  65 mmHg ja tsentraalvenoosse saturatsiooni (ScvO<sub>2</sub>) väärtuse  $\geq$  70% korral (18). Mitmed uuringud toetavad varase protokollipõhise ravi positiivset mõju raske sepsise ja septilise šoki ravitulemustele (19–24). Šokis patsientidel tehtud uuringud näitavad, et SvO<sub>2</sub> on neil keskmiselt 5–7% madalam kui ScvO<sub>2</sub> (25). Varase eesmärgistatud ravi protokoll on kasutatav ka uuringutega mittetegelevates üldhaiglates (26). Täitumisrõhkude tähtsus vereringe voluumeni täituvuse kriteeriumina

on limiteeritud (27, 28). Samas on CVP üks lihtsamini kättesaadavaid parameetreid. Voolu- ja mahuparameetritele ning ka mikrotsirkulatsiooni muutustele orienteeritud eesmärkidel võib olla eeliseid (29–32). Tänapäeva tehnoloogia võimaldab juba verevoolu hindamist intensiivravi korral (33, 34), tulevikus on eesmärgiks nende tehnoloogiate kättesaadavuse parandamine ning validatsioon varase agressiivse ravi monitooringus.

**5.1.2.** Kui raske sepsise või septilise šokiga patsiendil esimese 6 tunni jooksul ei saavutatud infusioonraviga  $S_{CV}O_2=70\%$  või  $SvO_2=65\%$ , **arvatakse**, et võiks alustada erütrotsüütide transfusiooniga, eesmärgiks hematokrit  $\geq 30\%$ , ja/või dobutamiini infusiooniga (maksimaalselt kuni 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) (**2C**).

*Põhjendus.* Eelnevalt kirjeldatud uuringu protokoll seadis eesmärgiks  $S_{CV}O_2$  väärtuse  $\geq 70\%$  (15). Eesmärgi saavutamiseks rakendati esmalt infusioonravi, seejärel erütrotsüütide transfusiooni ja seejärel dobutamiini infusiooni. Tulemuseks oli elulemuse paranemine protokollipõhise ravi grupis. Kui eelnev infusioonravi hinnatakse adekvaatseks, võib arst kliinilise hinnangu ja isikliku kogemuse põhjal otsustada, kas hapniku transpordi edasiseks parandamiseks ja seega  $S_{CV}O_2$  tõstmiseks on konkreetsel juhul parim vahend vereülekanne (muidugi ainult siis, kui hematokrit on alla 30%) või dobutamiini infusioon. Eespoolmainitud uuringu ülesehitus ei võimaldanud hinnata eraldi nende kahe komponendi (vere hapnikusisalduse või südame minutimahu tõstmine) olulisust elulemuse parandamisel.

## 5.2. Diagnostika

**5.2.1. Soovitatakse** võtta külvid enne antibakteriaalse ravi alustamist, tingimusel, et külvide võtmise tõttu ei nihku antibakteriaalse ravi algus olulisel määral edasi. Et optimeerida tekitaja identifitseerimist, soovitatakse enne antibakteriaalse ravi algust võtta vähemalt 2 verekülvi. Üheks verekülviks loetakse ühel punktsioonil võetud verekogust (täiskasvanutel 20–30 ml, vastsündinutel vastavatel juhtudel 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 2–3 pudelit (inglise keeles 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**).

*Põhjendus.* Kuigi külvide võtmine ei tohiks põhjustada viivitust antibiootikumide manustamises raske sepsisega patsientidele (nt lumbaalpunktsioon meningiidi kahtluse korral), on vajalike külvide võtmine enne ravi algust oluline infektsioonikolde ja konkreetse(te) patogeeni(de) identifitseerimises, lubades ka antibakteriaalse ravi deeskalatsiooni pärast mikroorganismide tundlikkuse kindlaks-

määramist. Et olemasoleva bakterieemia identifitseerimine võib muutuda võimalikuks juba mõne tunni vältel pärast esimest antibiootikumi doosi (verekülvide steriliseerumine), on külvide võtmine enne ravi algust sageli ainuke tekitaja identifitseerimise võimalus. Verekülve soovitatakse võtta kaks või rohkem (35). Patsientidel, kellel kahtlustatakse intravaskulaarse kanüüliga seotud vereringeinfektsiooni, tuleb külvata eemaldatud veresoone kateetri tipp ja lisaks võtta eraldi punktsiooni teel kaks verekülvi. Kui sama mikroorganism isoleeritakse mõlemast materjalist, on alust arvata, et selle organismi näol on tegemist sepsise tekitajaga. Kvantitatiivseid (või semikvantitatiivseid) külve hingamisteede sekreetidest soovitatakse ventilatsioonipneumoonia diagnoosimiseks (36). Seda, milliste mikroorganismide ravile keskenduda, võib aidata otsustada Grami järgi värvimine, eriti hingamisteedest võetud materjalide puhul. Biomarkerite roll infektsiooni diagnoosimisel ei ole selge. Kuigi prokaltsitoniini tase vereplasmas on sageli oluline diagnostiline marker, on selle kasutamine problemaatiline patsientidel, kellel on põletikureaktsiooni vallandanud ka mitteinfektsioossed faktorid (šokk, läbitehtud operatsioon) (37). Paljulubavad on uued diagnostilised meetodid (*polymerase chain reaction, micro-arrays*<sup>1</sup>), mis võivad juba lähitulevikus diagnoosimist oluliselt parandada, võimaldades patogeenide kiiremat identifitseerimist koos olulisemate antimikroobse resistentsuse determinantidega (38).

**5.2.2.** Võimaliku infektsioonikolde identifitseerimiseks soovitatakse koheseid radioloogilisi piltuuringuid. Külvide võtmisega või kolde operatiivse 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 (**IC**).

*Põhjendus.* Diagnostiliste meetoditega võib selguda, et infektsioonikolle vajab kirurgilist eemaldamist või drenaazi, et tagada ravi maksimaalne efektiivsus. Samas võib raskes seisundis patsientide transport ka kõige paremini varustatud haiglates osutada riskantseks, samuti aeganõudvad ja piiratud juurdepääsuga piltagnostika protseduurid. Parima otsuseni jõudmiseks on nendes situatsioonides hädavajalik riski ja kasu kaalumine.

## 5.3. Antibakteriaalne ravi

**5.3.1.** Intravenoosse antibakteriaalse raviga soovitatakse alustada nii vara kui võimalik, kindlasti esimese tunni jooksul pärast septilise šoki (**IB**) ja raske sepsise (**IC**) diagnoosimist. Vajalikud külvid tuleb võtta enne antibiootikumi esimest doosi, kuid külvide võtmise tõttu ei tohi ravi alustamine venida (**ID**).

---

<sup>1</sup> Antud teenuseid Eesti Haigekassa ei rahasta

*Põhjendus.* Kuigi raske sepsise ja septilise šokiga patsientide ravis on prioriteediks veenitee rajamine ja agressiivne infusioonravi, peab ravi alustalaks pidama ka kohest antibakteriaalse ravi rakendamist. Ka tuleb arvestada, et antibakteriaalse ravi rakendamine võib nõuda veresoonekanüülis eraldi valendikku, millega tuleks võimalusel juba kanüüli paigaldamisel arvestada (39, 40). Septilise šoki puhul tähendab efektiivse antibakteriaalse ravi edasilükkumine iga tunni võrra suremuse mõõdetavat suurenemist (39). Valides antibiootikumide manustamise režiimi, peab teadma, et osa antibiootikumide puhul on eelistatud boolussüstena manustamine, samas kui teised nõuavad pikemaajalist infusiooni. Seega, kui veenitee vastuvõtuvõime või valendike arv on limiteeritud, võivad boolusena manustatavad ravimid olla eelistatud.

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

*Põhjendus.* Empiirilise antibakteriaalse ravi valik on kompleksne protsess, mis seostub patsiendi anamneesiga ravimallergiatega osas, kaasuvate haigustega, kliinilise sündroomiga, konkreetse ühiskonna ja haigla levinumate patogeeni-de ja antibakteriaalse resistentsuse andmetega. Meeles tuleb pidada, et neutropeeni-liste patsientide sepsis ja septiline šokk võib olla põhjustatud erinevate gram-positiivsete ja -negatiivsete mikroorganismide poolt, samuti tulevad patogeeni-dena arvesse seened. Vältida tuleks samal patsiendil hiljuti kasutatud anti-biootikume. Arstid peaksid olema infomeeritud metitsilliin-resistentse *Staphylo-coccus aureus*'e levikust ja virulentsusest konkreetsetes ühiskonnas ja haiglas ning arvestama seda empiirilise ravi määramisel. Seeninfektsiooni kahtlusel tuleb empiirilise seenevastase ravi (flukonazool, amfoteritsiin B või ehhinokandiin) valikul arvestada lokaalselt prevaleeruvate *Candida sp.* liikidega ja eelneva asoolide rühma preparaatide kasutamisega (41). Empiirilise ravi valikul tuleks hinnata ka kandideemia riskifaktorite olemasolu.

Kuna raske sepsise ja septilise šokiga patsientide puhul on ravi valikuga eksimisel rängad tagajärjed, peaks esialgne ravi olema laia toimespektriga, et katta kõige tõenäolisemad haigustekitajad. Antibiootikumkoormuse vähenda-mine resistentsuse või ravikulude piiramise eesmärgil ei ole siinkohal õigustatud. Esialgne antibiootikumi(de) ebaõige valik (ravi ei kata hiljem identifitseeritud patogeeni) on seotud suurema suremusega (42–45). Kõigile patsientidele tuleks manustada kogu nn küllastusdoos. Sepsisehaigetel on sageli kahjustatud neeru-ja/või maksafunktsioon, samas võib neil olla ka ebanormaalne ravimi jaotus-ruumala agressiivse infusioonravi tõttu. Ravimi kontsentratsiooni monitooring vereseerumis on intensiivravihaigetel näidustatud, kui ravimi kontsentratsiooni on võimalik kohe määrata. Maksimaalset efektiivsust ja minimaalset toksilisust

tagava kontsentratsiooni saavutamiseks ja säilitamiseks võiks konsulteerida infektionisti või kliinilise farmakoloogiga (46–49).

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

*Põhjendus.* Kuigi antibiootikumikoormuse vähendamine resistentsuse ja kulude minimeerimiseks ei ole sepsisehaigete ravi alguses õigustatud, võib pärast patogeeni identifitseerimist selguda, et empiiriline ravi ei ole optimaalne. Kitsama toimespektriga antibiootikumi valimine ja ravi kestuse lühendamine vähendavad superinfektsioonide (näit. *Candida sp*, *Clostridium difficile* või vankomütsiin-resistentse *Enterococcus faecium*) tekke tõenäosust. Soov vähendada superinfektsioonide riski ei tohiks aga ületada vajadust läbi viia adekvaatne ravikuur raske sepsise või septilise šoki teket põhjustanud infektsiooni ravimiseks.

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

**5.3.5.** Arvatakse, et raske sepsisega neutropeeniliste patsientide puhul tuleks rakendada kombineeritud empiirilist ravi (**2D**).

**5.3.6.** Arvatakse, et kombineeritud empiiriline ravi ei tohiks kesta üle 3–5 päeva. Deeskalatsioon korrektsele monoterapiale peaks toimuma kohe pärast mikroorganismi tundlikkuse identifitseerimist (**2D**).

**5.3.7.** Antibakteriaalset ravi **soovitatakse** üldjuhul rakendada 7–10 päeva vältel. Pikemad ravikuurid on põhjendatud patsientidel, kes reageerivad ravile aeglaselt, kellel on mittedreenitavad infektsioonikolded või immuunpuudulikkus, sealhulgas neutropeeniaga patsientidel (**1D**).

*Põhjendus.* Kuigi ükski uuring ega metaanalüüs ei ole tõestanud, et kombineeritud ravi puhul on ravi lõpptulemus kindlas patsientide grupis parem, on *in vitro* uuringutes näidatud sünergia teket (kuigi sellise sünergia teket hinnata on väga keeruline). Mõnede kliiniliste stsenaariumide puhul, nagu kaks eespooltoodut, on kombineeritud ravi tõenäoliselt põhjendatud, kuigi puuduvad tõendid selle positiivsest toimest ravi lõpptulemusele (50–53). Kombineeritud ravi kahtlustatava või tõestatud *Pseudomonas*-infektsiooni puhul suurendab tõenäosust, et vähemalt üks ravimiteist on konkreetse tüve ravis efektiivne (54).

**5.3.7.** Kui selgub, et kliinilise sündroomi on põhjustanud mitteinfektsioosne faktor, soovitatakse antibakteriaalne ravi kohe lõpetada, et minimeerida hili-

sema infitseerumise võimalust juba resistentse patogeeni ja ravimiga seotud kõrvaltoimeid (**ID**).

*Põhjendus.* On oluline teada, et üle 50%l raske sepsise ja septilise šoki juhtudest on verekülvid negatiivsed, kuigi paljudel neil juhtudel on haigustekitajaks bakter või seen. Seega peab mikroobivastase ravi jätkamise või lõpetamise, samuti spektri ahendamise otsus igal juhul olema kliiniliselt põhjendatud.

## 5.4. Infektsioonikolde kontroll

**5.4.1.** Soovitatakse otsida kohe haiguskoldeid, mille puhul on võimalik infektsiooniallika kiire kontroll erakorralise operatsiooniga. Sellised kolded, näiteks nekrotiseeriv fastsiit, difuusne peritoniit, kolangiit jt, peavad olema diagnoositud või välja lülitatud nii kiiresti kui võimalik (**IC**), soovitatavalt esimese 6 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist (**ID**).

**5.4.2.** Kõikidel raske sepsise või septilise šokiga hospitaliseeritud patsientidel **soovitatakse** hinnata kolde kontrollitavust (võimalus dreenida, eemaldada nekrootilised koed või infitseerunud võõrkeha, eesmärgiks katkestada mikroobse kontaminatsiooni jätkumine) (**IC**).

**5.4.3.** Arvatakse, et kui sepsise põhjusena on identifitseeritud infitseerunud peripankreaalne nekroos, on parem lükata lõplik interventsioon edasi, kuni elusa ja elutu koe vahel kujuneb selge demarkatsioonijoon (**2B**).

**5.4.4.** Infektsiooniallika kontrollimiseks **soovitatakse** valida võimalikult väikese traumaga interventsioon, näiteks pigem perkutaanne kui kirurgiline dreenaž (**ID**).

**5.4.5.** Intravaskulaarse kanüüli infektsiooni kahtlusel **soovitatakse** asetada kohe uus kanüül ning seejärel vana kanüül kohe eemaldada (**IC**).

*Põhjendus.* Infektsioonikolde kontrolli põhimõteteks sepsise ravis on kolde kiire identifitseerimine ning likvideeritavuse (võimalus dreenida, eemaldada nekrootilised koed või infitseerunud võõrkeha) hindamine (55). Kontrollitavad kolded on näiteks intraabdominaalne abstsess, gastrointestinaaltrakti perforatsioon, kolangiit, püelonefriit, soole isheemia, nekrootilise koe infektsioon, empüem, septiline artriit jt. Kontroll selliste kollete üle tuleb saavutada nii ruttu kui võimalik pärast seisundi esialgset stabiliseerimist (56), eelistades võimalusel väiksema traumaga meetodit, näiteks pigem perkutaanne kui kirurgiline ja pigem endoskoopiline kui kirurgiline sapiteede dreenaž (57). Potentsiaalselt sepsise allikaks olevad intravaskulaarsed kanüülid tuleb eemaldada kohe pärast uue

kanüüli asetamist (58, 59). Randomiseeritud uuringus oli peripankreatilise nekroosi hiline eemaldamine seotud ravi parema lõpptulemusega, võrreldes varase interventsiooniga (60). Samas on jätkuvalt ebaselged infitseerumise dokumenteerimise kriteeriumid ja hilise interventsiooni ajaline kriteerium. Kolde kontrolli optimaalse meetodi valikul peab kaaluma eeldatavat raviefekti, võrreldes konkreetse interventsiooni ja patsiendi transportimise riskidega (61). Kolde kontrolliks tehtud interventsioonidega võivad kaasneda komplikatsioonid, näiteks verejooks, fistulite kujunemine või kõrvalorganite vigastus. Kirurgilise interventsiooni kasuks tuleks otsustada, kui vähem invasiivseid meetodeid ei saa kasutada, need on eeldatavasti ebaefektiivsed või kui diagnoos jääb radioloogiliste uuringute alusel ebakindlaks. Konkreetsetes kliinilistes situatsioonides tuleb arvesse võtta olemasolevaid võimalusi, patsiendi eelistusi ja arstide kogemusi.

## 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**).

*Põhjendus.* SAFE uuring kinnitas, et albumiini manustamine on ohutu ning sama efektiivne kui kristalloidlahuste kasutamine (62). Eelnenud metaanalüüsides, mis põhinevad intensiivravihaigetel tehtud väikesemahulistel uuringutel, ei leitud erisust kristalloid- ja kolloidpreparaatide vahel (63–65). Kuigi tärkliisepreparaatide kasutamine võib olla seotud ägeda neerupuudulikkuse tekke riskiga, ei ole selles küsimuses seni piisavalt andmeid lõplike järelduste tegemiseks. Suurema jaotusruumala tõttu on kristalloidlahuste kasutamine seotud kudede turse suurema tekke võimalusega. Samas on kristalloidlahused oluliselt odavamad.

**5.5.2.** Infusioonravi esmaeesmärgiks **soovitatakse** seada tsentraalvenoosne rõhk  $\geq 8$  mmHg (12 mmHg aparaadihingamisel patsientidel). Seejuures ei eelda eesmärgi saavutamist infusioonravi lõpetamist, sageli on vaja seda jätkata. (**1C**).

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

**5.5.4.** Testinfusiooni tegemiseks hüpovolemia kahtlusega 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 Üldseisundi esmane stabiliseerimine) (**1D**).



**5.5.5.** Infusiooni kiirust **soovitatakse** oluliselt vähendada südame täitumisrõhkude (tsentraalne venoosne rõhk, kopsuarteri kinnikiilumisrõhk) tõusmisel ilma hemodünaamika olulise paranemiseta (**ID**).

*Põhjendus.* Testinfusiooni tuleb eristada tavapärasest püsiinfusioonist. Selle meetodika korral manustatakse piiratud aja jooksul intravenoosselt suhteliselt suur kogus vedelikku ning hinnatakse patsiendi seisundi muutumist vastusena vedelikukoormusele. See võimaldab vähendada kopsuturse tekkimise riski, võrreldes suurema vedelikukoguse infusiooni planeerimisega pikema aja vältel. Raske sepsisega haigetel esineb intravaskulaarse vedeliku mitmesuguse raskusastmega defitsiit. Tulenevalt süveneavast vasodilatatsioonist ning kapillaarlekkesündroomist vajab enamik patsiente esimese 24 tunni jooksul agressiivset infusioonravi. Viimase ordineerimisel ei saa juhinduda välisest vedelikubilansist, sest hemodünaamika stabiliseerimiseks vajaliku infusiooni koguhulk viib enamasti positiivsele välisele vedelikubilansile.

## **5.6. Vasopressorne ravi**

**5.6.1.** Soovitatakse tagada keskmine arteriaalne vererõhk rõhk  $\geq 65$  mmHg (**IC**).

*Põhjendus.* Vasopressorne ravi on vajalik, et korrigeerida eluohtlikku arteriaalset hüpotensiooni, ka olukorras, kus hüповoleemia ei ole veel lahenenud. Allpool teatud keskmist arteriaalset vererõhku lakkab autoregulatsioon vereoonkonna eri regioonides ning perfusioon hakkab lineaarselt sõltuma vererõhust. On andmeid, et keskmise arteriaalse rõhu väärtusest 65 mmHg piires noradrenaliini infusiooni foonil piisab kudede perfusiooni tagamiseks (66). Teisalt, sobiva arteriaalse vererõhu määramisel tuleb pöörata olulist tähelepanu patsiendi eelnevale haigusseisundile. Ravimata hüpertooniahaigele võib keskmine arteriaalne rõhk 65 mmHg olla ebapiisav; noorele, eelnevalt tervele inimesele aga võib ka veidi madalam keskmine arteriaalne rõhk olla küllaldane adekvaatse perfusiooni tagamiseks. Lisaks vererõhu väärtustele on oluline hinnata kudede perfusiooni adekvaatsust vereseerumi laktaadi ja tunnidiureesi dünaamika järgi. Adekvaatne infusioonravi on septilises šokis haige ravi võtmeküsimus. Ideaaljuhul peaks intravasaalne vedelikudefitsiit olema likvideeritud enne vasopressorse ja/või inotroopse ravi alustamist. Siiski esineb sageli olukordi, kus vasopressorite rakendamine hüповoleemia foonil on vältimatu. Neis tingimustes tuleb oluliseks ravieesmärgiks seada vasopressorse ravi järkjärguline vähendamine (lõpetamine) infusioonravi jätkamise ja tõhustamise taustal.

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

**5.6.3. Arvatakse**, et ei adrenaliin, fenüülefriin ega vasopressiin 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**).

*Põhjendus.* Kuigi vasopressoorsete/introopsete preparaatide toimete kohta septilise šoki korral on tehtud palju uuringuid, puudub piisav tõendus põhjus, mille alusel saaks eelistada ühte katehoolamiini teisele. Loomeksperimentides ja inimuuringutes saadud andmete põhjal võib arvata, et noradrenaliinil ja dopamiinil on eelised adrenaliini (viimane põhjustab tahhükardiat, hüperlaktemiat ja tal on negatiivne toime *n. splanchnicuse* alale) ja fenüülefriini ees (tugev vasokonstriktiivne toime põhjustab südame löögimahu langust). Samas ei ole kliinilist tõestust, et adrenaliini kasutamine on seotud halvemate ravitulemustega. Seega võiks teda vajadusel kasutada kui esimest alternatiivi dopamiinile ja noradrenaliinile. Fenüülefriin põhjustab sümpatomimeetikumidest vähim tahhükardiat, kuid puhta vasokonstriktorina vähendab ta eeldatavalt südame minutimahtu. Dopamiini toimeks on keskmise arteriaalse rõhu ja südame minutimahu tõus, põhjuseks nii löögisageduse kiirenemine kui ka löögimahu suurenemine. Noradrenaliin tõstab arteriaalset rõhku vasokonstriktorse toime tõttu, mõjutades dopamiinist vähem südame löögisagedust ja -mahtu. Mõlemaid preparaate võib kasutada esmavalikuna hüpotensiooni raviks sepsise korral. Noradrenaliin on tugevama toimega kui dopamiin ja on seega hüpotensiooni korrigeerimisel efektiivsem. Dopamiin sobib hästi südame langunud pumbafunktsiooniga patsientidele, kuid samas põhjustab tahhükardiat ja võib olla arütmogeenne (67). Dopamiin võib mõjutada ka endokriinfunktsiooni hüpotalamuse ja hüpofüüsi tasandil ning tal on immunosupressiivne toime.

Vasopressiini tase veres on septilise šoki korral madalam kui teiste šokiliikide korral (68). Patsientidel, kelle vererõhk ei ole stabiliseeritav teiste vasopressoritega, võib osutada efektiivseks madalas doosis vasopressiin. Hiljutine VASST uuring, kus võrreldi noradrenaliini monoravina ja noradrenaliini koos vasopressiiniga (0,03 ü/min) (69), ei leidnud neil kahel ravirežiimil olulist vahet. Suures doosis vasopressiin põhjustab südame isheemiat, samuti perifeerseid vereringehäireid mujal kudedes. Seetõttu peaks vasopressiin jääma reservpreparaadiks olukordadeks, kus standardsed vasopressorid ei anna soovitud efekti. Vasopressorite kasutamisel tuleks rakendada südame minutimahu monitooringut, et olla kindel piisava organiperfusiooni tagamises.

**5.6.5.** Väikeses doosis dopamiini *ei soovitata* kasutada neeruprotektsiooniks (**IA**).

*Põhjendus.* Ei suur randomiseeritud kliiniline uuring ega metaanalüüs, mis võrdlesid väikeses doosis dopamiini platseeboga, ei leidnud erinevust ei uuringu esmastest (seerumi kreatiniin, neeruasendusravi vajadus, uriini produktsioon, neerufunktsiooni taastumise aeg) ega sekundaarsetes (intensiivravisuremus, haiglasuremus, haiglas viibimine, arütmiate esinemine) tulemites (70, 71). Seega ei toeta olemasolevad andmed dopamiini kasutamist neerufunktsiooni säilitamise profülaktikaks.

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

*Põhjendus.* Šoki korral on vererõhu mitteinvasiivne mõõtmine ebatäpne. Arterikanüüli kaudu on võimalik vererõhu otsene ning pidev mõõtmine, mis on vajalik ravivõtete efekti hindamiseks.

## 5.7. Inotroopne ravi

**5.7.1.** Südame pumbafunktsiooni puudulikkuse korral (tõusnud südame täitumise rõhud, väike minutimaht) **soovitatakse** kasutada dobutamiini infusiooni (**IC**).

**5.7.2.** Ravitaktikat, mille puhul üritatakse saavutada ettemääratult kõrged, supranormalsed südame minutimahu väärtused, **ei soovitata** (**IB**).

*Põhjendus.* Dobutamiin on esmavaliku inotroopne ravim patsientidele, kellel eeldatavasti esineb või on mõõdetud väike südame minutimaht. Sepsisega patsientidel, kellel on hüpotensioon vaatamata adekvaatsele infusioonravile, võib südame minutimaht olla kas väike, normaalne või normist suurem. Kahes suures prospektiivses uuringus kasutati dobutamiini südame minutimahu supranormaalsete väärtuste saavutamiseks. Uuritavateks olid kõik intensiivravipatsiendid, mitte ainult sepsisehaiged. Kumbki uuring ei näidanud supranormalse hapniku transpordi saavutamise positiivset efekti ravi lõpptulemusele (72, 73). Nimetatud uuringud ei olnud suunatud esimese kuue ravitunni jooksul saavutatavale efektile, mida sepsise põhjustatud hüpoperfusiooni korral tuleb vaadelda eraldi raviperioodina (vt seisundi esmane stabiliseerimine).

## 5.8. Kortikosteroidid

**5.8.1.** Intravenooset hüdrokortisooni **soovitatakse** septilise šoki korral kasutada ainult neil täiskasvanud patsientidel, kellel arteriaalne vererõhk ei stabiliseeru infusioonravi ja vasopressorite rakendamisel (**2C**).

*Põhjendus.* Prantsusmaal korraldatud suures randomiseeritud kliinilises uuringus vähendas kortikosteroidide kasutamine suuremust septilises šokis patsientidel, kel oli hüpotensioon vaatamata infusioon- ja vasopressorsele ravile ning kellel esines relatiivne neerupealiste puudulikkus (74). Kahes väiksemas uuringus osutasid kortikosteroidid efektiivseks šokiperioodi lühendamisel (75, 76). Hiljutine üleeuroopaline mitmekeskuseline CORTICUS-uuring aga ei leidnud kortikosteroidide kasutamisest positiivset efekti (77). AKTH-testi kasutamine ei võimaldanud eristada ravist efekti saavaid patsiente. Oluline erinevus Prantsusmaa uuringust oli selles, et uuritavateks olid septilises šokis patsiendid, sõltumata sellest, kas nende vererõhk oli vasopressoritega stabiliseeritav või mitte. Kuigi on andmeid, et glükokortikoidid lühendavad sepsise korral šokiperioodi kestust, ei ole nende mõju suuremusele siiski veel lõplikult selge. Viimaste uuringute valguses on varasemate ravisoovituste taset seetõttu alandatud.

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

*Põhjendus.* Ühes uuringus võimaldas AKTH-test identifitseerida patsiente, kes said enim kasu kortikosteroididest (30–60 min jooksul pärast AKTH manustamist ei tõusnud nende vereseerumi kortisoolipeegel üle 9 µg/dl), samas oli kortikosteroidide positiivne toime nähtav ka uuringu kogupopulatsioonis (74). Viimane mitmekeskuseline uuring aga ei leidnud erisust AKTH stimulatsioonile vastanud ja mittevastanud patsientide vahel (77). Anesteesia induktsioonil kasutatav etomidaat võib ebasoodsa kõrvaltoimena põhjustada neerupealiste koore supressiooni (78). Selle toime kliiniline tähtsus ei ole aga veel selge.

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

*Põhjendus.* Deksametasoon võib põhjustada kiiresti tekkivat ja kauakestvat neerupealiste supressiooni (81).

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

*Põhjendus.* Ühes uuringus kasutati fludrokortisooni lisaks hüdrokortisoonile (74). Et hüdrokortisoonil on ka mineralokortikoidne aktiivsus, on fludrokortisooni lisamine siin vastuoluline.

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

*Põhjendus.* Puuduvad kliinilised uuringud, kus oleks võrreldud erinevaid taktikaid kortikosteroidravi lõpetamisel. Kolmes kliinilises uuringus manustati ravimit fikseeritud aja jooksul (74, 76, 77), kahes uuringus lõpetati ravi pärast šoki taandarenemist (75, 80). Neljas uuringus vähendati ravi päev-päevalt (77–79, 82), kahes uuringus lõpetati ravi ühemomentselt (74, 81). Ühes uuringus on näidatud steroidravi järsu lõpetamise ebasoodsat mõju hemodünaamikale (82).

**5.8.6.** Septilise šoki ravis ei soovitata kasutada kortikosteroidide doose, mis ületavad hüdrokortisooni ekvivalentse doosi 300 mg ööpäevas (**1A**).

*Põhjendus.* Kahes randomiseeritud prospektiivses uuringus ja ühes metaanalüüsis järeldati, et suures doosis kortikosteroidid on septilise šoki ravis kasutud või isegi ohtlikud (83–85). Tuleb pidada silmas, et septilise šoki kõrval võivad esineda teised haigusseisundid, mille puhul võib osutuda vajalikuks kõrges doosis kortikosteroidravi.

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

*Põhjendus.* Puuduvad uuringud, kus käsitletavat küsimust oleks spetsiifiliselt uuritud. Steroidravi jätkamine võib olla näidustatud pikaajase steroidravi või kaasuvate neerupealisehaiguste korral. Hiljutise uuringu esialgsed tulemused kortikosteroidide kasutamisest keskkonnatekkese pneumoonia ravis on paljulubavad, kuid vajavad lisakinnitust edasistes uuringutes.

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

**5.9.1.** Arvatakse, et täiskasvanutele, kellel on tegemist sepsisest tingitud organpuudulikkus(t)ega ja kõrge suremusriskiga (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II skoor  $\geq 25$ ), peaks vastunäidustuste puudumisel manustama rhAPC-d (**2B**, välja arvatud 30 päeva jooksul pärast kirurgilist operatsiooni, mil tõenduspõhisus 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 madal (APACHE II < 20 või ühe organi puudulikkus) (IA).

*Põhjendus.* RhAPC esmane tõendus põhjus pärines kahest suurest uuringust – PROWESS-uuring hõlmas 1690 täiskasvanud patsienti ja peatati enneaegselt ravi efektiivsuse kinnitumise tõttu (86) ning ADDRESS-uuring, mis peatati enneaegselt ravi efektiivsuse puudumise tõttu (87). Lisainformatsioon ravimi ohutuse kohta pärineb hilisemast kirjeldavast uuringust ENHANCE (88). PROWESS-uuringus oli tulemuseks suremuse langus 6,1%, riski suhteline vähenemine 19,4%, 95%line usaldusintervall 6,6–30,5 ja ühe ellujääja lisandumiseks vajalik ravitavate arv 16 (86). Järgnev analüüs patsientide eri alarühmades näitas vastuolulisi tulemusi (89). Ilmnes suurim suremusriski vähenemine patsientidel, kelle APACHE II skoor oli kõrgem ning kellel oli rohkem organpuudulikkusi (90). Euroopas on ravim seetõttu litsentsitud kasutamiseks vaid kõrge riskiga patsientidel (APACHE II  $\geq$  25), kellel on rohkem kui ühe organi puudulikkus.

ADDRESS-uuring hõlmas 2613 patsienti, kelle suremusrisk uuringusse lülitamise ajal hinnati pigem madalaks. 28 päeva üldsuresus oli platseebogrupis 17%, vs APC-grupi 18,5%; suhteline risk 1,08, 95%line usaldusvahemik 0,92–1,28 (87). Järgnev patsientide alarühmade analüüs tõi taas vastuolulisi andmeid: APACHE II skooriga  $\geq$ 25 patsientide suremus oli sama kui platseebogrupis. Nimetatud uuringutes ei erinenud raskete kõrvaltoimete esinemissagedus platseebo- ja ravirühmas (86–88), v.a raske veritsus, mida oli APCga ravitud patsientidel sagedamini: 2% vs 3,5% PROWESS-uuringus,  $p=0,06$ ; 2,2% vs. 3,9% ADDRESS-uuringus,  $p<0,01$ ; 6,5% ENHANCE-uuringus.

Intrakraniaalse hemorraagia esinemissagedus PROWESS-uuringus oli 0,1% platseebogrupis ja 0,2% APC-grupis ( $p=n.s.$ ); ADDRESS-uuringus 0,4% platseebogrupis vs. 0,5% APC-grupis ( $p=n.s.$ ) ja ENHANCE-uuringus 1,5%. Uuringud, mis põhinevad haigusregistritel, on kirjeldanud suuremat verejooksude esinemissagedust, mistõttu igapäevapraktikas võib hemorraagiatega probleem olla tõsisem kui kirjeldatud randomiseeritud uuringutes (91,92).

Kaks kirjeldatud kliinilist uuringut – PROWESS ja ADDRESS – olid metodoloogiliselt korrektsed ja täpsed ning andsid korrektset informatsiooni suremuse kohta. Järelduste tegemine uuringutest on aga keeruline, ennekõike patsientide alarühmade analüüsil saadud vastandlike tulemuste tõttu. Kindlalt saab väita, et alarühmas, kus suremusrisk on madal, ei ole APC efektiivne, ja et APC kasutamine on seotud verejooksude suurenenud riskiga. Hulgiorganpuudulikkusega täiskasvanud patsientidel APACHE II skooriga  $\geq$ 25 on mõningane suremusriski vähenemine ilmselt saavutatav. APC kasutamise üle otsustamisel peaks kaaluma suremusriski vähenemisest saavutatavat tulu suurema verejooksuriski ja ravimi hinna vastu. Lõplike seisukohta selgitamiseks on praegu käimas üleeuroopaline kliiniline uuring, mis võrdleb rhAPC-d platseeboga septilises šokis patsientidel (93).

## 5.10. Verepreparaatide kasutamine

**5.10.1.** Kui kudede hüperfusioon on likvideeritud ja puuduvad aneemia taluvust vähendavad asjaolud, nagu müokardi isheemia, raske hüpokseemia, äge verekaotus, südame paispuudulikkus või laktatsidoos, **soovitatakse** erütrotsüütide ülekannet alustada Hgb väärtuste  $\leq 70$  g/L juures. Transfusioonravi eesmärgiks täiskasvanutel soovitatakse Hgb taset 70–90 g/L (**1B**).

*Põhjendus.* Kuigi puuduvad uuringud septilistele haigetele sobiva optimaalse Hgb taseme kohta, on rakendatavad TRICC- (*Transfusion Requirements in Critical Care*) uuringus saadud tulemused, kus näidati, et täiskasvanutel ei olnud Hgb väärtus 70–90 g/l seotud suurema suremusega kui Hgb 100–120 g/l (94). Erütrotsüütide ülekanne sepsisehaigetele suurendab küll nende süsteemset hapnikutransporti, kuid hapniku tarbimine seejuures üldjuhul ei suurene (95–97). Neil patsientidel, kellel on madal tsentraalvenoosne või segavenoosne saturatsioon, võiks siiski kaaluda Hgb kõrgema väärtuse seadmist transfusioonravi eesmärgiks.

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

*Põhjendus.* Puuduvad spetsiifilised uuringud erütropoetiini toimeefekti kohta sepsisehaigetel. Kriitilises seisundis haigete üldpopulatsioonis tehtud uuringud näitasid vereülekannete vajaduse mõningast vähenemist, kuid ravi lõpptulemustele erütropoetiini mõju ei avaldanud (98, 99). Ei ole põhjust arvata, et sepsise puhul on erütropoetiini mõju soodsam kui teiste kriitiliste seisundite puhul. Raske sepsisega või septilises šokis haigetel võivad esineda kaasuvad haigused, mis eeldavad erütropoetiini kasutamist.

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

*Põhjendus.* Kuigi kliinilised uuringud värskest külmutatud plasma toimest intensiivravihaigete ravitulemustele puuduvad, soovitavad rahvusvahelised erialaorganisatsioonid kasutada värskest külmutatud plasmat ainult dokumenteeritud koagulopaatia (pikenenud protrombiiniaeg, INR või APTT) ning samaaegse veritsuse korral või enne kirurgilisi/invasiivseid protseduure (100–102). Pealegi on näidatud, et patsientidel, kellel ei ole veritsust, kuid protrombiini aktiivsus on mõõdukalt langenud, ei taga värskest külmutatud plasma kasutamine protrombiini kiiret normaliseerumist (103).

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

*Põhjendus.* III faasi kliinilises uuringus ei mõjutanud suures doosis antitrombiin raskes sepsises või septilises šokis haigete 28 päeva suremust. Kõrvaltoimeks oli suurenenud veritsusrisk hepariiniga koosmanustamisel (104). Kuigi *post-hoc*-analüüsis selgus, et kõrge suremusriskiga patsientidel parandas antitrombiini manustamine elulemust, ei saa ravimit soovitada enne, kui on saadud lisainformatsiooni uutest uuringutest (105).

**5.10.5.** Arvatakse, et trombotsüütide ülekannet on raske sepsise ja septilise šoki korral õigustatud neil patsientidel, kellel sõltumata verejooksu olemasolust või puudumisest on trombotsüütide  $\leq 5 \times 10^9/L$ . Trombotsüütide ülekannet võiks kaaluda trombotsüütide väärtuste juures  $5\text{--}30 \times 10^9/L$ , kui on olemas oluline verejooksu risk. Kõrgemad trombotsüütide väärtused ( $\geq 50 \times 10^9/L$ ) on tavaliselt vajalikud kirurgiliste ja invasiivsete protseduuride läbiviimiseks (**2D**).

*Põhjendus.* Trombotsüütide ülekande ravijuhendid pärinevad ekspertide konsensusdokumentidest. Põhjalikult on seda teemat käsitletud ka vastavas Eesti ravijuhendis (106).



## 6. RASKE SEPSISE TOETUSRAVI

### 6.1. Mehaaniline ventilatsioon sepsisest tingitud ägeda kopsukahjustuse (*Acute Lung Injury ALI*) / ägeda respiratoorse distress-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 platoonõhku, eesmärgiks peaks olema platoonõhk  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O sundventilatsioonil. Platoonõhkude hindamisel peab arvestama rindkere seina venitatavust (**1C**).

*Põhjendus.* Viimase 10 aasta jooksul on tehtud palju mitmekeskesuselisi randomiseeritud uuringuid hindamaks inspiiriumi rõhu piiramise ja sellest tingitud väiksema hingamismahu toimeid (107–111). Uuringute tulemused erinevad sõltuvalt hingamisteede rõhkude erinevustest uuringu- ja kontrollgrupis (107, 112). Suurim uuring, mis keskendus limiteeritud rõhu ja mahu toimele, näitas 9%list suremuse langust ALI/ARDSi patsientide grupis, keda ventileeriti hingamismahudega 6 mL/kg eeldatava kehakaalu (PBW) kohta ja võimalusel platoonõhuga  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O, võrreldes patsientidega, keda ventileeriti hingamismahuga 12 ml/kg PBW ja platoonõhuga kuni 50 cm H<sub>2</sub>O (107).

Nn kopsu säästva strateegia kasutamine ALI/ARDSi patsientidel on tõendus-põhine ja laialdaselt aktsepteeritud, kuid patsiendi hingamismahu valik võib sõltuda saavutatud platoonõhust, valitud positiivse lõppekspiratoorse rõhu (PEEP) tasemest, rindkere seina venitatavusest, intraabdominaalsest rõhust ja patsiendi hingamispingutusest. Mõnede autorite arvates võib patsienti ventileerida suuremate hingamismahudega, kui platoonõhk jääb samas  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O (113, 114). Platoonõhu kasutamisel ventilatsioonirežiimi määrajana on oluline patsiendi hingamispingutus. Aktiivselt hingav patsient genereerib sama platoonõhu korral kõrgemaid transalveolaarseid rõhke kui passiivselt ventileeritav haige. Samas võib rigiidse rindkereseinaga patsient vajada hingamismahu saavutamiseks platoonõhkusi  $>30$  cm H<sub>2</sub>O. Üks retrospektiivne uuring näitas, et hingamismahud peavad olema väikesed ka siis, kui platoonõhk ei ületa 30 cm H<sub>2</sub>O (115). Üks kirjeldav uuring näitas, et teadmine platoonõhkudest oli seotud madalamate platoonõhkude kasutamisega, kuid selles uuringus ei leitud seost kasutatud platoonõhkude ja patsientide suremuse vahel (116). Kopsu säästvat taktikat käsitlevas suurimas kliinilises uuringus kasutati madalaid platoonõhke koos väikese hingamismahuga ning näidati suremuse vähenemist (107).

Kokkuvõtteks, ALI/ARDSi korral tuleks vältida kõrgeid platoonõhke koos suurte hingamismahudega. Eesmärgiks tuleks seada hingamismahu vähendamine ühe kuni kahe tunni jooksul algväärtuselt väikese hingamismahuni ( $\approx 6$  ml/

kg PBW) koos platoorõhu vähendamisega 30 cm H<sub>2</sub>O-ni. Kui hingamismahu vähendamisel kuni 6 ml/kg PBW-ni jääb platoorõhk siiski kõrgemaks kui 30 cmH<sub>2</sub>O, peaks hingamismahtu veelgi vähendama kuni 4 ml/kg PBW-ni.

Ühelgi ventilatsiooniviisil (määratud rõhuga, määratud mahuga, kõrgsagedus-ventilatsioon vm) ei ole tõestatud paremust teiste ees, kui kasutatakse kopsu säästvat taktikat.

**6.1.3.** ALI/ARDSi patsientidel **soovitatakse** lubada hüperkapniat (PaCO<sub>2</sub> väärtuste suurenemine, võrreldes haiguseelse tasemega, nn lubatav hüperkapnia), kui see on vajalik madala platoorõhu ja väikese hingamismahu saavutamiseks (**1C**).

*Põhjendus.* Ägedalt tõusnud PaCO<sub>2</sub>-l võivad olla füsioloogilised tagajärjed – vasodilatatsioon, tahhükardia, hüpertensioon ja südame minutimahu suuremine. Mõõduka hüperkapnia lubamine hingamismahu ja minutiventilatsiooni piiramise korral on väikestes mitterandomiseeritud uuringutes olnud ohutu (117, 118). Hingamismahu piiramise suurtes uuringutes ravitud patsientide elulemus on olnud parem, kuid nende uuringute peamiseks uuringuobjektiks ei olnud lubatav hüperkapnia (107). Hüperkapnia kasutamine on piiratud metaboolse atsidoosiga patsientidel ja vastunäidustatud tõusnud intrakraniaalse rõhuga haigetel. Hüperkapnia talumise vajadusel võib kaaluda naatrium-bikarboonaadi või trometamiini infusiooni (119, 120).

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

*Põhjendus.* PEEPi tõstmine ALI/ARDSi korral hoiab kopsualveoolid gaasivahtuses osalemiseks avatuna. Kui PEEP on rakendatud läbi intubatsioonitoru või näomaski, suurendab see üldiselt arteriaalse vere hapniku osarõhku (PaO<sub>2</sub>) (121–123). Ühes suures mitmekeskuselises uuringus ei olnud kõrge PEEP koos väikeste/mõõdukate hingamismahtudega ei parem ega ka halvem, võrreldes madalamate PEEPi väärtustega (124). Selles uuringus ei olnud aga ei uuringu-ega kontrollgrupp ventileeritud ohtlikult kõrgete platoorõhkudega. Hiljutine Hispaanias korraldatud uuring võrdles kõrge PEEPi ja väikese/mõõduka hingamismahuga ventilatsiooni mõju konventsionaalsete hingamismahtude ja minimaalse PEEPi kasutamise mõjuga. ARDSiga patsientide elulemus oli märgatavalt parem esimese taktika kasutamisel (125). PEEPi valimiseks soovitatakse kahte viisi. Üks viis on tiitrida PEEP (ja hingamismaht) vastavalt torakopulmonaalse venitatavuse mõõtmistele, et saavutada parim venitatus, mis peegeldab tasakaalu kopsude avatuse ja ülevenitatuse vahel (126). Teine moodus on tiitrida PEEPi oksügenatsiooni alusel, juhindudes adekvaatse oksügenatsiooni tagamiseks vajalikust FiO<sub>2</sub>-st (107). Ükskõik millist indikaatorit – venitatus või oksügenatsiooni – kasutatakse, on PEEPi valikul soovitatav kasutada kopsude lahtipuhumist. Vererõhu ja oksügenatsiooni monitooring selle ajal on obliga-

toorne ja nende näitajate halvenemisel peab kopsude lahtipuhumise kohe katkestama. Enamasti on kopsude kollapsi vältimiseks vajalik PEEP üle 5 cmH<sub>2</sub>O (127).

**6.1.5. Arvatakse**, et patsiente, kes vajavad potentsiaalselt ohtlikke FiO<sub>2</sub> ja platoonõhkude tasemeid, võiks põetada kõhuli, kui asendi muutmine ei too kaasa ohtlikke kõrvalnähte ja personalil on vastav põetamise kogemus (**2C**).

*Põhjendus.* Mitmed väikesed ja üks suur uuring on näidanud, et ARDSi/ALI haigetel kõhuliasendi rakendamisel oksügenatsioon paraneb (128–131). Üks suur mitmekeskuseline uuring ei näidanud suremuse vähenemist kõhulipõetuse korral (kõhuliasendit rakendati keskmiselt 7 tundi ööpäevas). Siiski viitas *post hoc* analüüs võimalikule paremusele kõige raskematel patsiendigruppidel: madalaima PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> suhtega patsiendid; patsiendid, keda ventileeriti suurte hingamismahtudega; patsiendid, kellel kõhuliasendis paranes CO<sub>2</sub> eliminatsioon (131). Teine suur, mitmekeskuseline uuring, kus uuriti kõhulipõetuse (8 tundi ööpäevas vähemalt 4 päeval) mõju kerge ja keskmise raskusega hingamispuudulikkusega täiskasvanud patsientidel, näitas oksügenatsiooni paranemist, kuid ei tõestanud suremuse vähenemist (132). Samas uuring, mispuhul kõhuliasendit pikendati vähemalt 17 tunnile ööpäevas 10 päeva vältel, andis tulemused, kus randomiseerimine selilipõetuse gruppi oli surma sõltumatu riskifaktor (133). Kõhuliasendiga võivad kaasneda potentsiaalselt eluohtlikud tüsistused, nagu intubatsioonitoru või tsentraalveenikateetrite väljanihkumine, kuid piisava ettevaatuse korral on neid võimalik vältida.

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

**6.1.7. Arvatakse**, et voodi peaalune võiks olla tõstetud 30–45° (**2C**).

*Põhjendus.* On näidatud, et poolistuv asend vähendab ventilatsioonipneumoonia (VAP) sagedust (134). VAPi riski suurendab enteraalne toitmine: 50%l seliliiasendis enteraalselt toidetud patsientidest tekkis VAP (135). Kuid selles uuringus määrati voodi asend vaid üks kord ööpäevas ja patsiendid, kellel peaalune oli tõstetud vähem kui ette nähtud, jäeti analüüsist välja. Hiljutises uuringus ei leitud VAPi sageduse erinevust selili või poolistuvas asendis põetatud patsientidel (136). Selles uuringus ei saanud poolistuvas asendis põetatud patsiendid kätte pealuse ettenähtud pidevat tõusunurka ja selili põetatud patsientide pealuse tõusunurk lähenes poolistuvas asendis põetatute omale 7. ravipäevaks (136). Vajadusel võib voodi pealuse alla lasta protseduurideks, tsentraalse hemodünaamika näitajate mõõtmiseks ning hüpotensiooniepisoodide ajal. Patsiente ei tohi enteraalselt toita ajal, mil voodi peaosa on kehaosaga samal tasandil.

**6.1.8. Arvatakse**, et mitteinvasiivset maskventilatsiooni võiks kaaluda sellel väikesel ARDS/ALI patsientide grupil, kellel on kerge/keskmine 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 kergemini (**2B**).

*Põhjendus.* Trahhea intubatsiooni vältimisel on hulk eeliseid: väiksem infektsioonirisk, väiksem sedatsioonivajadus ja parem kontakt patsiendiga. Kahes randomiseeritud uuringus on näidatud paremat ravi lõpptulemust mitteinvasiivsel meetodil efektiivselt ventileeritud patsientidel (135, 137). Kahjuks on selle meetodiga võimalik ravida vaid väikest osa eluohtliku hüpokseemiaga patsientidest.

**6.1.9.** Soovitatakse kasutada mehaanilisest ventilatsioonist võõrutamise protokolle ja 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 ja e) vajalikku  $\text{FiO}_2$  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  $\text{H}_2\text{O}$  või hapniku lisaga spontaanhingamisel läbi intubatsioonitoru (**1A**).

*Põhjendus.* Uuringud näitavad, et regulaarsed spontaanhingamise proovid õigesti valitud patsientidel vähendavad mehaanilise ventilatsiooni kestust (138–141). Edukas spontaanhingamise proov viib suure tõenäosusega mehaanilise ventilatsiooni edukale lõpetamisele.

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

*Põhjendus.* Kuigi kopsuarteri kateeter võib anda kasulikku informatsiooni patsiendi voluumeni seisundi ja südamefunktsiooni kohta, võivad saadavat kasu vähendada tulemuste interpreteerimise erinevused (142–144), korrelatsiooni puudumine kopsuarteri kiilurõhkude ja patsiendi kliinilise ravivastuse vahel (145) ning tulemuste kasutamise tõenduspõhise strateegia puudumine (146). Kahes mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus, neist ühes uuriti septilises šokis või ALI patsiente (147) ja teises ainult ALI patsiente (148), ei õnnestunud tõestada kasu kopsuarteri kateetri rutiinsest kasutamisest. Ka uuringud teistel intensiivravipatsientide alagrupidel ei ole näidanud kindlat kasu kopsuarteri

kateetri rutiinsest kasutamisest (149–151). Kopsuarteri kateetri paigaldamine tuleb kõne alla valitud patsientidel, kelle raviotsused sõltuvad otseste mõõtmiste tulemustest, mida on võimalik saada ainult kopsuarteri kateetri abil.

**6.1.11.** Et vähendada mehaanilise ventilatsiooni kestust ja intensiivraavis viibitud päevade arvu, soovitatakse rakendada konservatiivset infusioonravi ALI patsientidel, kellel ei ole kudede hüperfusiooni sümptomeid (**IC**).

*Põhjendus.* Kopsuturse tekkimise mehhanismid ALI haigetel on järgmised: kapillaaride suurenenud permeaablus, hüdrostaatilise rõhu tõus ja onkootse rõhu langus (152, 153). Väikesed uuringud kriitilises seisundis ALIga patsientidel on näidanud, et väiksem kehakaalu juurdekasv on seotud parema oksügenatsiooni (154) ja mehaanilise ventilatsiooni päevade väiksema arvuga (155, 156). Konservatiivse infusiooni taktika, mille eesmärgiks on ülekantavate lahuste hulga ja patsiendi kaalu juurdekasvu minimeerimine, lähtudes tsentraalveeni või kopsuarteri kiilurõhkudest ja kliinilistest parameetritest, viib mehaanilise ventilatsiooni päevade ja intensiivravipäevade arvu vähenemisele, mõjutamata neerupuudulikkuse tekkimise sagedust ja patsientide suremust (157). Uuring tehti ALI diagnoosiga patsientidel, kellel võis esineda ka šokk, samas rakendati vedelikravi piiramist vaid šokivabadel perioodidel.

## **6.2. Analgosedatsioon ja neuromuskulaarne blokaad**

**6.2.1.** Kriitilises seisundis, aparaadihingamisel patsientidel soovitatakse kasutada kindla eesmärgiga sedatsiooniprotokolle (**IB**).

*Põhjendus.* Üha rohkem on tõendeid, et sedatsiooniprotokollide kasutamine lühendab nii kunstliku ventilatsiooni, intensiivraviosakonnas kui ka haiglas viibimise päevade arvu (158–160). On kirjeldatud erisuguseid protokolle, kuid selget eelist ühelgi leitud ei ole.

**6.2.2. Soovitatakse** boolussüste või püsiinfusiooni kindla sedatsioonieesmärgiga, st kasutada sedatsiooniskaalat. Kord päevas tuleks püsiinfusioon lõpetada või infusiooni kiirust vähendada patsiendi ärkamiseni ja siis vajadusel uuesti tiitrida soovitud sedatsioonitaseme saavutamiseni (**IB**).

*Põhjendus.* Kuigi ei ole konkreetseid uuringuid raske sepsisega patsientide kohta, on näidatud, et sedatsiooni taseme tiitrimine kindla eesmärgiga (millega kaasneb kord päevas sedatsiooni peatamine või vähendamine) lühendab kopsude mehaanilise ventilatsiooni kestust (158, 161, 162). Lihaselaksantide kasutamisel tuleb ka nende manustamine selleks ajaks katkestada. On uuritud ka pideva vs üksiksüstetena sedatsiooni erinevust ja näidatud, et püsiinfusiooni puhul on olu-

liselt pikem nii kopsude mehaanilise ventilatsiooni kui ka IROs ja haiglas viibimise kestus (163). Iga päev tehtud sedatsioonipaus vähendas mehaanilise ventilatsiooni ja intensiivravi viibimise kestust ka püsiinfusiooni kasutamisel (164). Sedatsiooni katkestamisel ei sagenenud müokardi isheemia teke intensiivravihaigetel (165).

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

*Põhjendus.* Kuigi lihasrelaksante kasutatakse intensiivravis sageli, ei ole mingeid tõendeid neuromuskulaarse blokaadi positiivsete efektide kohta ravi lõpptulemusele. Puuduvad uuringud lihasrelaksantide kasutamise kohta sepsisehaigetel. Kõige sagedasem näidustus on haige adapteerimine hingamisaparaadiga. Õigel kasutamisel võivad lihasrelaksandid parandada rindkere seina venitatavust, ära hoida patsiendi ja hingamisaparaadi asünkroonsust ning vähendada rõhku hingamisteedes (166). Lihasselaksatsioon võib ka vähendada hapniku tarbimist seoses hingamistöö ja hingamislihaste verevarustuse vähenemisega (167). Randomiseeritud uuring raske sepsisega haigetel ei näidanud hapniku tarbimise vähenemist ega mao limaskesta pH paranemist sügava neuromuskulaarse blokaadi korral (168). On oletatud seost lihasrelaksantide ja intensiivravihaigetel tekkiva müo- ning neuropaatia vahel, kuid selgust müo- ning neuropaatiate tekkemehhanismides veel ei ole. Olemasolevate andmete ja kliiniliste tähelepanekute alusel on otstarbekas vältimatu vajaduse puudumisel lihasrelaksante mitte kasutada.

On ainult üks prospektiivne randomiseeritud kliiniline uuring, kus võrreldi TOFi kasutamist ja neuromuskulaarse blokaadi sügavuse kliinilist hindamist. TOFi kasutamise grupis olevad haiged vajasisid vähem lihasrelaksante ning nende neuromuskulaarne funktsioon ja spontaanhingamine taastusid kiiremini kui kontrollgrupis (169).

## **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 protokollid insuliinidooside korrigeerimiseks, võttes eesmärgiks veresuhkru taseme  $<8,3$  mmol/l (**2C**).

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

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

*Põhjendus.* Konsensus veresuhkru kontrollis saavutati esimesel komitee istungil ja kiideti heaks kogu komitee poolt. Ühes suures randomiseeritud ühekeskuselises uuringus saavutati peamiselt kardiokirurgilistel haigetel intensiivse intravenoosse insuliinraviga (Leuveni protokoll), mille eesmärgiks oli hoida veresuhkru väärtused 4,4–6,1 mmol/l, suremuse vähenemine. Intensiivse insuliinravi patsientide grupis tervikuna vähenes suremus relatiivselt 43% ja absoluutselt 3,4%, võrreldes kontrollgrupiga; üle 5 päeva intensiivravil viibinud patsientidel oli vastavalt relatiivne 48% ja absoluutne vähenemine 9,6% (170). Üle viie päeva intensiivravil viibinud patsientidel vähenes organpuudulikkuste teke ja intensiivravi kestus lühenes 15 päevalt (mediaan) 12 päevale. Teine randomiseeritud uuring Leuveni protokolliga hõlmas siseprofiiliga intensiivravihaigeid eeldatava intensiivravil viibimise ajaga üle 3 päeva (171). Suremus ei vähenenud, küll aga lühenes intensiivravil ja haiglas viibimise aeg, mis seostus varasema võõrutamisega mehaanilisest ventilatsioonist ja ägeda neerupuudulikkuse sageduse vähenemisega. Patsientidel, kes viibisid intensiivravil tõesti üle 3 päeva, vähenes suremus intensiivse insuliinravi grupis (43% vs 52,5%;  $p=0,009$ ). Kuid ilmnis, et uurijad ei osanud prognoosida intensiivravil viibimise aega ja 433 patsienti (36%) vajasis intensiivravi alla 3 päeva. Lisaks viis Leuveni protokoll kasutamine siseprofiiliga intensiivraviosakondades peaaegu kolmekordsele hüpoglükeemia sageduse tõusule, võrreldes esimese uuringuga (18% vs 6,2% patsientidest) (170, 171).

Üks suur, vaatluslik enne-ja-pärast-uuring näitas 29%list relatiivset ja 6,1%list absoluutset suremuse vähenemist ning 10,8%list intensiivravil viibimise aja (mediaan) lühenemist intensiivse insuliinravi kasutuselevõtu järel (172). Septilises šokis patsientide alagrupis (53 haiget) vähenes absoluutne suremus 27% ja relatiivne 45% võrra ( $p=0,02$ ). Veel kaks vaatluslikku uuringut teatasid keskmise veresuhkru taseme seosest patsientide suremuse, polüneuropaatia, ägeda neerupuudulikkuse ja nosokomiaalse bakterieemia tekke ning keskmise transfusioonide hulgaga. Pakuti välja, et suremuse vähendamiseks efektiivne veresuhkru tase on vahemikus 8,1–10,0 mmol/l (173, 174). Samas viitasid ühe suure vaatlusuuringu ( $n = 7049$ ) tulemused, et lisaks madalamale veresuhkru väärtusele on oluline ka võimalikult ühtlane, väiksemate kõikumistega veresuhkru tase (175).

Metaanalüüs, mis hõlmas 35 intensiivravihaigete insuliinravi uuringut, sh 12 randomiseeritud uuringut, näitas suuremuse vähenemist intensiivse insuliinravi grupis 15% võrra (relatiivne risk 0,85; 95%line CI 0,75–0,97), kuid analüüsis ei olnud ühtegi uuringut insuliinravi kohta siseprofiiliga intensiivraviosakondades (176).

Järgmises kahes mitmekeskuselises randomiseeritud intensiivse insuliinravi uuringus, üks neist raske sepsisega patsientidel (VISEP) ning teine sise- ja kirurgilise profiiliga intensiivravihaigetel, ei õnnestunud suuremuse vähenemist tõestada (177, 178). Mõlemad uuringud peatati plaanitud varem suure hüpoglükeemia ja kõrvalnähtude sageduse tõttu intensiivse insuliinravi grupis.

Hiljuti avaldatud suures mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus, mis hõlmas 6104 intensiivravihaiget, leiti intensiivse insuliinravi (veresuhkur 4,5–6,0 mmol/l) grupis suurem suremus, võrreldes konventsionaalse ravi grupiga (veresuhkur  $\leq 10$  mmol/l) (šansside suhe 1,14; 95%line CI 1,02–1,28;  $p=0,02$ ). Ka oli raske hüpoglükeemia sagedus (veresuhkur  $\leq 2,2$  mmol/l) intensiivse insuliinravi grupis oluliselt suurem (6,8 vs 0,5%) (179).

Kapillaarverest veresuhkru määramise korrektsust võivad mõjutada mitmed faktorid: kasutatud aparadi tüüp ja mudel, kasutaja kogemused ja patsiendipoolsed faktorid, nagu hematokrit (valetõus aneemia korral) ja  $\text{PaO}_2$ , samuti ravimid (180). Ühes uuringus demonstreeriti kapillaarverest määratud veresuhkru eksitavalt kõrgemaid väärtusi, võrreldes arteriaalsest verest saaduga, mis tingisid protokolliga järgi kõrgemad insuliiniannused. Suurimad erinevused olid madalate veresuhkru väärtuste korral (181). Hiljutine ülevaade 12st avaldatud insuliini infusiooni protokollist intensiivravihaigetel näitas suuri soovitatud insuliinidooside erinevusi (182). Selline konsensuse puudumine optimaalsete insuliini intravenoosete annuste puhul võib viidata patsiendipoolsete faktorite varieeruvusele (haiguse raskus, kirurgilise ja siseprofiili erinevused) või erisugusele kliinilisele praktikale (toitmine, intravenoosne glükoosi infusioon) keskustes, kus need protokollid välja töötati ja testiti. Teisalt võivad mõned protokollid olla efektiivsemad kui teised. Seda järeldust toetab suur hüpoglükeemia sageduse erinevus protokollides (170–172, 177, 178). Niisiis on valideeritud ja ohutu insuliinraviprotokolliga kasutamine tähtis mitte ainult kliinilises praktikas, vaid ka kliiniliste uuringute tegemisel, et vältida hüpoglükeemiat, kõrvalnähte ja uuringute katkestamist enne, kui on kaasatud efektiivsuse üle otsustamiseks vajalik uuritavate arv.

Vähenenud tüsistuste arv ja madalam suremus pikemat intensiivravi vajavatel patsientidel, samuti kogu tegevuse mõõdukas maksumus mõjutasid oluliselt soovitud saavutada veresuhkru kontroll pärast esmast stabiliseerimist hüperglükeemia ja sepsisega patsientidel. Siiski on suuremuse vähenemine ja intensiivse insuliinravi ohutus viimastes uuringutes küsimärgi alla seatud, seetõttu võib, vaatamata kehtivale soovitusel hoida veresuhkru tase vereseerumis  $< 8,3$  mmol/l, pidada korrektseks ka veresuhkru väärtuste hoidmist alla 10,0 mmol/l. Veresuhkru ohutu ja efektiivse kontrolli protokolle septilistel haigetel tuleb edasi arendada ja valideerida.



## 6.4. Neeruasendusravi

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

**6.4.2.** Arvatakse, et hemodünaamiliselt ebastabiilsetel septilistel haigetel võiks eelistada pidevat neeruasendusravi, kuna see võimaldab paremat kontrolli vedelikubilansi üle (**2D**).

*Põhjendus.* Kuigi paljud mitterandomiseeritud uuringud on näidanud statistiliselt ebaolulist elulemuse paranemise tendentsi neeruasendusravi pidevate meetodite kasutamisel (183–190), ei leidnud kaks metaanalüüsi (191, 192) suremuse olulist erinevust pideva ja vahelduva neeruasendusravi kasutamisel. Eelistuse puudumine kahe meetodi võrdluses püsib ka siis, kui analüüsi kaasata ainult randomiseeritud uuringud (192). Avaldatud on 5 prospektiivset randomiseeritud uuringut (193–197), neljas neist ei ilmnenu suremuse olulist erinevust (194–197). Ühes uuringus oli oluliselt suurem suremus pideva neeruasendusravi grupis (193), kuid tasakaalustamata randomiseerimise tõttu olid selles grupis ka raskemad haiged. Kui mitme muutujaga mudel kohandati haiguse raskusele, ei olnud gruppide vahel suremuses erinevust (193). Enamus intensiivravihaigetel neeruasendusravi erisuguseid viise võrdlevatest uuringutest on läbi viidud väikestel haigete gruppidel ja neil on mõned olulised puudused (randomiseerimise ebaõnnestumine, raviprotokolli muutmine uuringu ajal, erisuguste pideva neeruasendusravi meetodite kasutamine, väikese arvu heterogeensete patsiendigruppide kaasamine). Viimane ja suurim randomiseeritud uuring (197) hõlmas 360 patsienti ja selles ei leitud elulemuse erinevust gruppide vahel. Puudub tõendus pideva neeruasendusravi kasutamise kohta sepsisega patsientidel, kellel ei ole neerupuudulikkust. Praegu ei ole tõendeid, et pidevad meetodid oleksid hemodünaamiliselt paremini talutavad. Ainult kaks prospektiivset uuringut (195, 198) on näidanud pidevate meetodite paremat hemodünaamilist talutavust, kuid sellega ei kaasnenud paranenud regionaalset verevoolu (198) ega paremat elulemust (195). Neli ülejäänud prospektiivset uuringut ei leidnud kahe meetodi võrdlemisel olulist erinevust keskmise arteriaalse vererõhu väärtustes ega süstoolse vererõhu languses (194, 196, 197, 199). Vedelikubilansi juhtimise kohta leiti kahes uuringus oluliselt parem tulemus seatud eesmärkide saavutamisel pidevate meetodite abil (193, 195). Kokkuvõtteks, praegusest tõendusmaterjalist ei piisa, et teha kindlaid järeldusi ägeda neerupuudulikkusega sepsisehaigete neeruasendusravi meetodite kohta. Neljas randomiseeritud, kontrollitud uuringus püstitati küsimus, kas neeruasendusravi doos mõjutab ägeda neerupuudulikkusega patsientide ravitulemust (200–203). Kolm demonstreerisid suremuse vähenemist suuremate neeruasendusravi dooside kasutamisel (200, 202, 203), üks uuring sellist tulemust ei näidanud (201). Ükski uuringutest ei olnud läbi viidud ainult sepsisehaigetel.

Hiljuti avaldati USAs tehtud randomiseeritud mitmekeskuselise uuringu tulemused, kuhu kaasatud 1124 patsiendist 63% olid sepsisehaiged. Selles uuringus ei mõjutanud intensiivne neeruasendusravi (filtraadi voolukiirus 35 ml/kg/h vs 20 ml/kg/h) 60 päeva suremust, neerufunktsiooni taastumist ega teiste organpuudulikkuste tekkimist või paranemist (204). Oodata on Austraalias ja Uus-Meremaal korraldatud RENAL-uuringu tulemuste avaldamist, mis ehk võimaldab teha kindlamaid järeldusi. Kuigi praeguse tõendusmaterjali põhjal võib arvata, et suuremas doosis neeruasendusravi on seotud parema ravitulemusega, ei ole need tulemused hästi üldistatavad.

## 6.5. Naatriumbikarbonaadi kasutamine

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

*Põhjendus.* Puudub tõendusmaterjal, mis toetaks naatriumbikarbonaatravi kasutamist hüpoperfusioonist tingitud laktatsidoosiga sepsisehaigetel. Kaks randomiseeritud, ristamisega pimeuuringut, kus võrreldi ekvimolaarset füsioloogilise lahuse ja naatriumbikarbonaadi manustamist laktatsidoosis patsientidele, ei näidanud hemodünaamika näitajate ega vasopressorite vajaduse erinevust (205, 206). Patsiente, kelle pH  $<7,15$ , oli nendes uuringutes vähe. On teada, et naatriumbikarbonaadi manustamine on seotud naatriumi ja vedeliku ülekoormusega, laktaadi ja PaCO<sub>2</sub> tõusu ning seerumi ioniseeritud kaltsiumi taseme vähenemisega, kuid nende muutuste mõju ravitulemusele ei ole teada. Naatriumbikarbonaadi manustamise toime hemodünaamikale ja vasopressorite vajadusele madalate pH väärtuste puhul, samuti ükskõik milliste pH väärtuste mõju ravitulemusele ei ole teada. Ükski uuring ei ole hinnanud bikarbonaadi manustamise mõju ravitulemusele.

## 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 profülaktilises annuses
- tingimusel, et ei ole vastunäidustusi, nagu trombotsütopeeniat, raske koagulopaatia, käigusolev verejooks või hiljutine intratserebraalne hemorraagia (**IA**).

**6.6.2.** Kui haigel on vastunäidustusi hepariini kasutamiseks, soovitatakse süvaveeni tromboosi profülaktikaks mehaanilisi vahendeid (kompressioonsukad või

vahelduvat kompressiooni võimaldavad süsteemid), kui ka nendeks ei ole vastunäidustusi (**IA**).

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

**6.6.4.** Arvatakse, et ülikõrge riskiga haigetel võiks kasutada pigem madalmolekulaarset kui fraktsioneerimata hepariini, sest on näidatud madalmolekulaarse hepariini paremat efekti teistel kõrge riskiga haigete gruppidel (**2C**).

*Põhjendus.* Kõigil intensiivravihaigetel on süvaveeni tromboosi risk (207). Pole mingit põhjust oletada, et raske sepsise või septilise šoki haiged oleksid erandiks.

Üheksa erisugust randomiseeritud kliinilist uuringut on tõestanud SVT profülaktika kasutamise eeliseid ägedas haigusperioodis (208–216). Kõik 9 uuringut näitasid SVT või kopsuarteri trombemboolia juhtude vähenemist profülaktika kasutamisel. 17%l kõigist uuritustest oli infektsioon või sepsis, intensiivravipatsientidest oli aga infektsioon või sepsis 52%l. Seega on süvaveeni tromboosi profülaktika tõendus põhjus arvestades kõrge tasemega (A) ravisoovitus. Potentsiaalset kasu arvestades on risk suhteliselt väike.

Tõendid näitavad, et madalmolekulaarne ja fraktsioneerimata hepariin on samaväärsed. Hiljuti tehtud metaanalüüsis võrreldi fraktsioneerimata hepariini manustamist 2 korda päevas vs 3 korda päevas. Tulemused näitasid, et 3 korda manustamine andis paremaid tulemusi, samas 2 korda päevas manustamine oli seotud väiksema veritsusriskiga. (217). Fraktsioneerimata hepariin on eelistatud neerupuudulikkuse korral.

Mehaanilisi vahendeid soovitatakse kasutada, kui antikoagulandid on vastunäidustatud, samuti väga kõrge riskiga haigetel veel ühe lisavõimalusena (218–220). Väga kõrge riskiga haigetel on eelistatud madalmolekulaarse hepariini kasutamine (221–223). Hepariinravi saavaid haigeid tuleb jälgida võimaliku trombotsütoopenia suhtes.

## **6.7. Stresshaavandi profülaktika**

**6.7.1.** Raske sepsisega patsientidele soovitatakse manustada profülaktiliselt H<sub>2</sub>-blokaatoreid (**IA**) või prootonpumba inhibiitoreid (**IB**), et ennetada seedetrakti ülemise osa verejooksu. Seedetrakti ülaosa verejooksu profülaktikast saadavat potentsiaalset kasu tuleb võrrelda võimaliku ventilatsioonipneumoonia suurema riskiga mao pH tõusu tõttu.

*Põhjendus.* Kuigi ei ole tehtud ühtki uuringut spetsiaalselt raske sepsisega haigetel, koosneb intensiivravihaigetel tehtud seedetrakti ülaosa verejooksu profülaktika suhtes uuritavate populatsioon 20–25% ulatuses sepsisehaigetest (224–227). Niisiis peaksid nimetatud uuringute tulemused olema rakendatavad ka raske sepsisega ja septilises šokis haigetel. Lisaks esinevad raske sepsise ja septilise šoki patsientidel sageli seisundid, mille puhul on näidatud stresshaavandi profülaktikast saadav kasu, näiteks koagulopaatia, hüpotensioon, ja rakendatud mehaanilist ventilatsiooni (228, 229).

Kuigi on üksikuid uuringud, kus ei ole ilmnenud stresshaavandi profülaktikast tõusev kasu, näitavad mitmed uuringud ja üks metaanalüüs seedetrakti ülaosa kliiniliselt olulise verejooksu sageduse vähenemist. Seda peetakse oluliseks, kuigi samas ei ole tõestatud suremuse vähenemist (230–233). Seedetrakti ülaosa verejooksu profülaktikast saadavat potentsiaalset kasu tuleb võrrelda kahjuga ventilatsioonipneumoonia võimalikust suuremast esinemissagedusest mao pH tõusu tõttu (234). Suurimat kasu stresshaavandi profülaktikast saavad tõenäoliselt patsiendid, kellel on suurim seedetrakti ülaosa verejooksu risk. Mao happeproduktiooni allasuruvate ravimite eelised sukralfaadi ees tulenevad Cooki ja kaastöötajate uuringust 1200 patsiendil (235, 236), kus võrreldi H<sub>2</sub>-blokaatoreid sukralfaadiga, ning ühest metaanalüüsist. Kaks uuringut, neist üks raskes seisundis intensiivravihaigetel, näitavad H<sub>2</sub>-blokaatorite ja prootonpumba inhibiitorite võrdset efektiivsust (237, 238). Puuduvad andmed enteralse toitmise kasulikkusest stresshaavandi profülaktikas. Aeg-ajalt peab patsiente stresshaavandi profülaktika jätkuva vajaduse suhtes hindama.

## **6.8. Seedetrakti selektiivne dekontaminatsioon (SDD)**

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

*Põhjendus.* Kirjanduse põhjal võib järeldada, et seedetrakti selektiivne dekontaminatsioon (enteraalsed mitteimenduvad antibiootikumid ja lühiajaline intravenoosne antibiootikumide manustamine) vähendab infektsioonide, eriti pneumoonia sagedust ja patsientide suremust nii intensiivravi kogupopulatsioonis kui ka iseäranis traumahaigetel (239–250), seejuures soodustamata resistentsete gram-negatiivsete bakterite tekkimist. *Post hoc* alagruppide analüüsid (251, 252) kahest prospektiivsest pimeuuringust (253, 254) näitavad, et SDD vähendab hospitaalinfektsioonide teket infektsiooni tõttu hospitaliseeritud haigetel (251) ja võib vähendada suremust (254). Uuringuid pole tehtud spetsiaalselt raske sepsise või septilise šokiga haigetel. SDD kasutamise eesmärgiks raske sepsisega patsientidel peab olema sekundaarse infektsiooni ärahoidmine. Et SDD peamine toime on ventilatsioonipneumoonia sageduse vähendamine, on vaja võrdlevaid uuringuid SDD ja teiste, mitteantibakteriaalsete profülaktikameetodite (õige ventilatsioonirežiimi valik jm) efektiivsuse kohta. Kuigi vankomütsiini enteraalset

manustamist sisaldavad SDD skeemid tunduvad ohutud (255–257), teeb muret resistentsete gram-positiivsete infektsioonide tekke võimalus.

## 6.9. Ravi piiramine

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

*Põhjendus.* Otsus rakendada vähem agressiivset ravi või see lõpetada võib olla patsiendi huvides (258–260). Liiga sageli kaasneb intensiivravis elulõpuotsustega arsti ja perekonna ebaadekvaatne suhtlemine. Elu säilitamiseks vajalik sekumine intensiivravis võib olla vastuolus patsiendi soovidega. Õigeaegsed ja sagedased diskussioonid surmaga silmitsi seisvate patsientide ja nende lähedastega võivad hõlbustada elu säilitavate ravivõtete rakendamist mõistlikul määral või ravi lõpetamise otsuse tegemist. Hiljutine randomiseeritud kontrollitud uuring näitas ärevuse ja depressiooni vähenemist pereliikmetel, kui neile anti patsiendi diagnoosi, prognoosi ja ravi kohta asjakohast informatsiooni; kui nende sugulase elulõpuravi puudutavad kohtumised arstiga olid hoolikalt läbi mõeldud ning ravi maht planeeritud (261).

## 7. RASKE SEPSISE ERIASPEKTID LASTEL

Sepsis on üks peamisi laste surma põhjusi. Sepsisest põhjustatud suremus lastel on oluliselt väiksem kui täiskasvanutel, umbes 10% juhtudest (262). 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 normist:

- kehatüve temperatuur (mõõdetuna rektumist) > 38,5°C või < 36°C
- tahhükardia või bradükardia (vt ealised normid)
- tahhünoe (vt ealised normid)
- leukotsütoos või leukopeenia (vt ealised normid)

**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 (263, 264).

Vanus	Südame löögisagedus (lööki/min)		Hingamissagedus (korda/min)	Leukotsütoos ja leukopeenia (10 <sup>3</sup> /mm)	Süstoolne vererõhk (mmHg)	Perfusioonirõhk MAP – TVR (mmHg)
	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

Raske sepsise diagnoosimiseks peab sepsisega kaasnema kardiovaskulaarne puudulikkus, ARDS või vähemalt kahe muu organi düsfunktsioon (263).

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/h (264).

### 7.1. Antibakteriaalne ravi

**7.1.1.** Antibakteriaalset ravi **soovitatakse** alustada kohe pärast vajalike külvide võtmist, kuid mitte hiljem kui 1 tunni jooksul raske sepsise diagnoosimisest (**ID**).

Varane antibakteriaalne ravi lastel on sama 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 vajadusel ka vasopressoorne/inotroopne ravi, et ära hoida mehaanilise ventilatsiooni alustamise järgset kardiovaskulaarset kollapsit. Intubatsiooniks ei soovitata kasutada etomidaati seoses neerupealiste puudulikkuse tekke/süvenemise ohuga (265). Võib kasutada atropiini, ketamiini ja bensodiasepiine (264).

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**).

Lastel on suur vedelikudefitsiit, mistõttu kristalloidlahuse esialgne vajadus on keskmiselt 40–60 ml/kg/h, kuid võib olla ka oluliselt suurem (kuni 200 ml/kg/h) (266–270). Kui südame täitumisrõhud tõusevad ilma vereringe teiste näitajate paranemiseta, tuleb infusioonravi vähendada. Samuti tuleb infusiooni kiirust langetada, kui tekib hepatomegalia või kopsuturse.

Veenitee rajamine infusioonraviks ja inotroopsete/vasopressoorsete 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 intraossaalset infusiooni (273). Mitmed uuringud on näidanud varase agressiivse infusioonravi olulist mõju septilise šokiga laste elulemuse parandamisele (266–270, 272).

Kolmes randomiseeritud, kontrollitud uuringus võrreldi kristalloid- ja kolloidlahuste kasutamist septilise šoki ravis, kuid patsientide suremuses erinevust ei leitud (269, 270, 272).

Laste arteriaalne vererõhk on madalam kui täiskasvanute oma ja vererõhu langusele eelneb pikem kompensatoorne periood südame löögisageduse tõusu ja vasokonstriktsiooniga. Seega ei ole üksnes vererõhk seisundi raskuse ja/või ravi efektiivsuse hindamiseks hea näitaja. Hüpotensiooni tekkele võib väga kiiresti järgneda kardiovaskulaarne kollaps.

## 7.4. Vasopressorne ja inotroopne ravi

**7.4.1. Arvatakse**, et kui hüpotensioon püsib, vaatamata adekvaatsele infusioonravile, võiks esmavalikuna kasutada dopamiini (2C).

Perfusioonirõhu tagamiseks tuleb vasopressoorset/inotroopset ravi alustada vahel ka paralleelselt vedelikraviga.

Kui lapsel on infusioon- ja dopamiinravile (kuni 10 µg/kg/min) allumatu šokk, võib organi perfusiooni tagamiseks lisada külma šoki korral adrenaliini (0,05–0,3 µg/kg/min) ja sooja šoki puhul noradrenaliini (264).

Sepsise korral võib lastel esineda hemodünaamika erisuguseid variatsioone:

- väike südame väljutusmaht ja kõrge süsteemne vaskulaarne resistentsus (kõige sagedasem);
- suur südame väljutusmaht ja madal süsteemne vaskulaarne resistentsus;
- väike südame väljutusmaht ja madal süsteemne vaskulaarne resistentsus.

Sepsise eri perioodidel võib üks hemodünaamiline staadium muutuda teiseks. Vasopressoorset ja inotroopset ravi tuleb rakendada vastavalt lapse kliinilisele seisundile ja selle muutustele. Et tsentraalveeni kanüülimine lastel võib olla raskendatud, võib inotroopset ravi alustada ka perifeerse veeni kaudu (264).

**7.4.2. Arvatakse**, et südame väikese väljutusmahu ja tõusnud süsteemse vaskulaarse resistentsuse korral (külmad jäsemed, aeglustunud kapillaartäitumus ja oliguuria, samas normaalne arteriaalne vererõhk) tuleks rakendada dobutamiini infusiooni (2C).

Vasoaktiivse ravi valik sõltub patsiendi kliinilisest seisundist. Südame väikese väljutusmahu ja kõrge süsteemse vaskulaarse resistentsuse püsimisel võib vaatamata adekvaatsele infusioon- ja inotroopsele ravile kasutada vasodilateerivat ravi. Kui pediaatrilistel patsientidel püsib vaatamata adrenaliini ja vasodilataatorite kasutamisele normotensiivne, südame madala väljutusmahu ja kõrge vaskulaarse resistentsusega seisund, võiks proovida fosfodiesteraasi inhibiitorite lisamist. Kui vaatamata noradrenaliini manustamisele püsib erakordselt madal süsteemne vaskulaarne resistentsus, on kirjeldatud vasopressiini kasutamist üksikjuhtudel. Kindlaid tõendeid vasopressiini kasutamise kohta pediaatrilise sepsise korral ei ole.

## 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/h ja adekvaatse teadvusseisundi (2C).

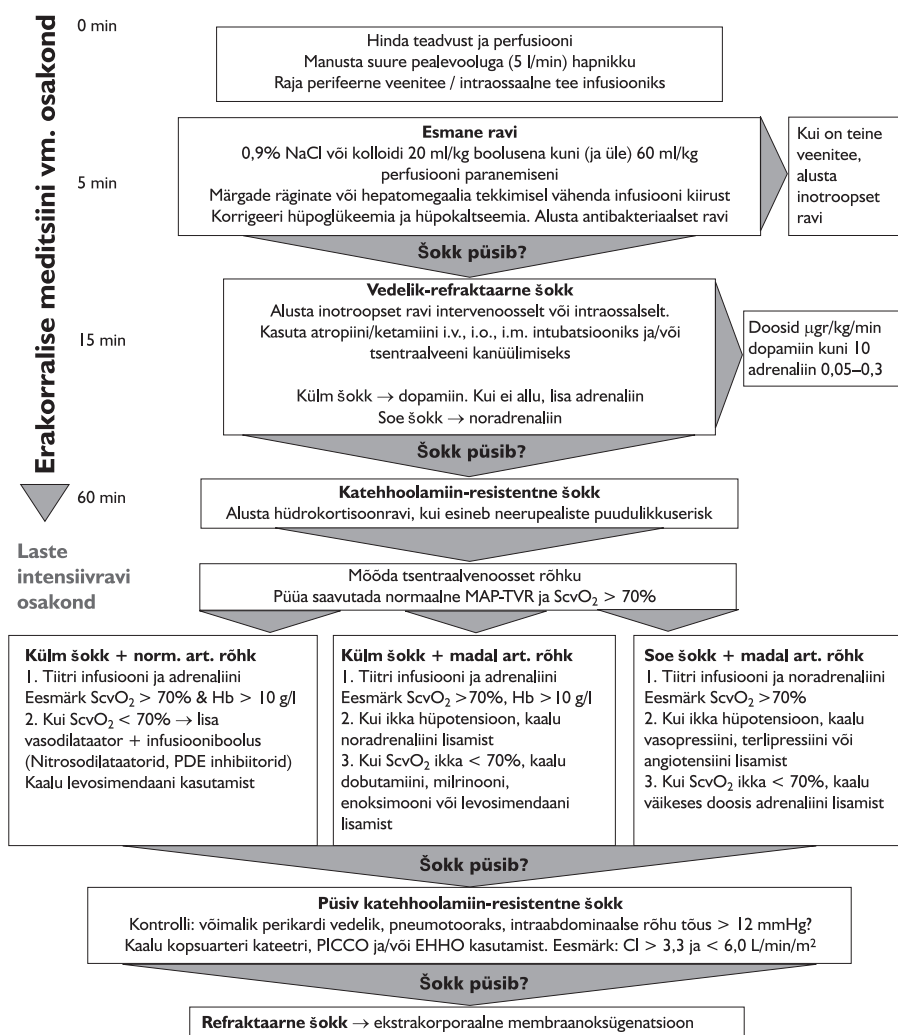


Lisaks võib lastel kasutada samu ravi eesmärgi nagu täiskasvanutel: vereseerumi laktaat,  $ScvO_2 \geq 70\%$  või  $SvO_2 \geq 65\%$ , tsentraalvenoosne rõhk 8–12 mmHg. Nagu juba eespool märgitud, ei saa lastel kasutada arteriaalset vererõhku ravi usaldusväärse lõppeesmärgina.

Hemodünaamika invasiivse monitooringu korral peaks ravi eesmärgiks seadma südameindeksi  $>3,3$  ja  $<6,0$  l/min/m<sup>2</sup> koos normaalse perfusiooni-rõhuga (keskmine arteriaalne rõhk – tsentraalne venoosne rõhk).

## 7.6. Septilise šoki ravi algoritm lastel

Joonisel I on toodud septilise šoki algoritm lastel.



Joonis I. Sepsise ravi algoritm lastel.

## 7.7. Kortikosteroidid

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

Neerupealiste puudulikkuse riskikontingendiks on järgmises seisundis lapsed: septiline šokk ja purpura (meningokoktseemia) (273, 274); pikaajaline glükokortikoidravi krooniliste haiguste tõttu; hüpofüüsi või neerupealiste patoloogia. Absoluutse neerupealiste puudulikkuse diagnoosimise kriteeriumiks peetakse seerumi kortisooli kontsentratsiooni  $< 18 \mu\text{g/dl}$  (496 nmol/l).

Hüdrokortisooni võib manustada üksiksüstete või pideva infusioonina nn stressidoosis 1–2 mg/kg/p, vajadusel tiitrides kuni 50 mg/kg/p (264). Arvestades ebapiisavaid andmeid, ei peaks glükokortikoide kasutama neil lastel, kellel ei ole neerupealiste puudulikkuse minimaalseidki tunnuseid.

## 7.8. Proteiin C ja aktiveeritud proteiin C

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

Proteiin C kontsentratsioon saavutab täiskasvanu omaga sarnased väärtused 3. eluaastaks. Seetõttu võiks eeldada, et lastel on asendusravi eriti oluline, kuid mitmed uuringud ei ole näidanud ravimi efektiivsust, samas on demonstreeritud verejooksuohu suurenemist (275, 276).

## 7.9. Süvaveeni tromboosi profülaktika

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

Enamus süvaveeni tromboose väikelastel on seotud tsentraalveeni kateetritega. Femoraalveeni kateetrid on lastel laialdaselt kasutusel ja 25%l patsientidest võib ilmnedada femoraalveeni kateetriga seotud süvaveeni tromboose. Ei ole kindlaid tõendeid fraktsioneerimata hepariini või madalmolekulaarse hepariini efektiivsusest süvaveeni tromboosi vältimisel pediaatrilises intensiivravivis.

## 7.10. Stresshaavandite profülaktika

Ei ole soovitusi.

Uuringud on näidanud, et oluliste gastrointestinaalsete verejooksude sagedus lastel on võrreldav täiskasvanute omaga (277, 278). Nii nagu täiskasvanutelgi on seedetrakti ülaosa verejooksu peamised riskifaktorid lastel koagulopaatia ja

mehaanilise ventilatsiooni rakendamine. Profülaktikaks kasutatakse sageli H<sub>2</sub>-blokaatoreid, kuid nende efektiivsuse kohta andmed puuduvad.

## 7.11. Neeruasendusravi

Ei ole soovitusi.

Pidev venovenosne hemofiltratsioon võib olla kliiniliselt otstarbekas vedeliku ülekoormusega anuurilistel/oliguurilistel lastel, kuid suuri randomiseeritud uuringuid võrdlemaks CVVH ja vahelduva dialüüsi erinevust ei ole. CVVH või neeruasendusravi teisi meetodeid (peritoneaaldialüüs) tuleks kasutada anuuria/oliguuriaga lastel enne, kui tekib vedeliku ülekoormus.

Mõned uuringud on näidanud, et suure läbilaskvusega (*High flux*) filtri ja suure filtratsioonikiirusega pidev neeruasendusravi ( $\geq 35$  ml/kg/h) võib oluliselt vähendada vasoaktiivse/inotroopse ravi vajadust (279–283).

## 7.12. Veresuhkru taseme kontroll

Ei ole soovitusi.

Imikutel on hüpoglükeemia risk suur, mistõttu nad vajavad 4–6 mg/kg/min glükoosi säilituslahusena. Lastel ei ole tehtud uuringuid, mis näitaksid veresuhkru range kontrolli mõju elulemusele ja ravi pikkusele. Kui täiskasvanutel soovitatakse hoida veresuhkur alla 8,3 mmol/l, siis lastel ei ole optimaalne veresuhkru väärtus teada. Insuliinravi kasutamisel on oluline sage veresuhkru kontroll vältimaks hüpoglükeemia teket.

## 7.13. Sedatsioon ja analgeesia

**7.13.1.** Kriitilises seisundis, mehaanilisel ventilatsioonil olevatel lastel **soovitatakse** kasutada sedatsiooniprotokolle (**ID**).

Pisav sedatsioon ja analgeesia on standardravi kopsude mehaanilisel ventilatsioonil olevatel lastel. Ei ole kindlaid soovitusi, millist ravimit või sedatsiooniprotokollit valida. Ettevaatlik tuleb olla propofooli pikaajalise kasutamisega lastel võimaliku fataalse metaboolse atsidoosi ohu tõttu.

## 7.14. Transfusioonravi

Ei ole soovitusi.

Optimaalne hemoglobiini tase kriitilises seisundis lastel on teadmata. Mitmekeskuseline uuring, kus vereülekande näidustus intensiivravil viibivatel stabiilses

seisundis lastel oli 70 g/l vs 95 g/l (284), ei näidanud erinevust haiguse lõppes. Kas madalam Hgb tase transfusiooni näidustusena on ohutu ja õige ka septilise šoki korral, on teadmata. Neil patsientidel, kellel on madal tsentraalvenoosne või segavenoosne saturatsioon, võiks siiski kaaluda Hgb kõrgema väärtuse (100 g/l) seadmist transfusioonravi eesmärgiks (264).

## **7.15. Intravenoosne immunoglobuliin**

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

On näidatud, et polükloonaalse intravenoosse immunoglobuliini manustamine vastsündinutele sepsise ja septilise šoki ravis vähendab suremust. Hiljutises uuringus täheldati sepsisehaigete laste suremuse, ravi kestuse ja tüsistuste (eriti dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni) vähenemist polükloonaalse immunoglobuliini manustamisel (285).

## **7.16. Kehaväline membraanoksügenatsioon**

**7.16.1. Arvatakse**, et kehavälise membraanoksügenatsiooni võiks kasutada tavapärastele ravimeetoditele allumatu septilise šoki korral (2C).

See ravimeetod ei ole hetkel Eestis kättesaadav.

# **8. RAVIJUHENDI RAKENDUSPLAAN**

Ravijuhend avaldatakse Eesti Arsti või *Lege Artise* lisana, samuti saab elektrooniline versioon kättesaadavaks Haigekassa ning erialaseltside kodulehekülgedel. Olulisemaid seisukohti tutvustatakse Eesti Anestesioloogide Seltsi jt erialaseltside koosolekul. Ravijuhendit tutvustatakse arstide täienduskoolituse kursustel.

# **9. JUHENDI LÜHIKOKKUVÕTE**

Juhendi lühikokkuvõte on toodud Lisas I.

## 10. KIRJANDUS

1. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–873
2. 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: 536–555
3. 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
4. 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; 101:1644–1655
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
6. Vincent JL. EPIC II: Sepsis around the world. *Minerva Anestesiol* 2008;74:293–296
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
8. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. 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; 35:1244–1250
9. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29:S109–116
10. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, Kolho E, Rintala EM. Incidence, treatment and outcome of severe sepsis in ICU treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Int Care Med* 2007; 33:435–443
11. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29:1464–1471
12. GRADE working group: Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490–1498
13. 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; 129:174–181
14. 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; 174:605–614
15. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
16. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352–360
17. Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ. Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:156–171
18. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066–1071
19. Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based “standard operating procedure” and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:943–94
20. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, Watnik M, Moore S, Henry K, Saari M. A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 2005; 127:1729–1743

21. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, Wolfe RE, Weiss JW, Lisbon A. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025–1032
22. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, Murphy T, Prentice D, Ruoff BE, Kollef MH. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707–2713
23. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW, Wittlake WA. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35:1105–1112
24. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, Kollef MH. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007; 35:1257–1262
25. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572–1578
26. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, Zanotti S, Parrillo JE. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006; 129:225–232
27. Magder S. Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 2006; 34:2224–2227
28. Bendjelid K. Right arterial pressure: Determinant or result of change in venous return? *Chest* 2005; 128:3639–3640
29. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333–1337
30. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM, Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49:88–98
31. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent JL. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34:403–408
32. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: Can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28:1208–1217
33. Boldt J. Clinical review; hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002; 6:52–59
34. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005; 9:566–572
35. Weinstein MP, Reller LP, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35–53
36. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416
37. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, Voros D, Mandragos K, Giamarellou H. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19:152–157
38. Tenover FC. Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: infection control and beyond. *Clin Infect Dis* 2007; 44:418–423
39. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596

40. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–3645
41. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161–189
42. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110:92–100
43. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344–355
44. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379–386
45. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–155
46. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:717–725
47. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796–809
48. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-infective Agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000, pp 253–261
49. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcomes. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:143–160
50. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. [www.idsociety.org](http://www.idsociety.org)
51. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S32–37
52. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(8):519–527
53. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Jan 25:CD003344
54. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoreca-Ortega A, Ochoa M, Cayuela A, Rello J. Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 25:1888–1895
55. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27:S49–S62
56. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–1146
57. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L. Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197–200
58. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 2002; 51(RR-10):1–29
59. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA, Healthcare

- Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281–1307
60. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71–75
  61. Evans A, Winslow BH. Oxygen saturation and hemodynamic response in critically ill mechanically ventilated adults during intrahospital transport. *Am J Crit Care* 1995; 4:106–111
  62. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256
  63. Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27:200–210
  64. Cook D, Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation: Evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001; 135:205–208
  65. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: Asystematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316:961–964
  66. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732
  67. Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53
  68. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125
  69. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358(9): 877–887
  70. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139–2143
  71. Kellum J, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–1531
  72. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
  73. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
  74. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troché G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
  75. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732
  76. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650
  77. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358(2):111–124



78. Allolio B, Dorr H, Stuttmann R, Knorr D, Engelhardt D, Winkelmann W. Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormone and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (oxf)* 1985; 22:281–286
79. Reincke M, Allolio B, Würth G, Winkelmann W. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: Response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:151–156
80. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Graf KJ, Boenisch O, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Low dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457–2464
81. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Keleutimur F, Tutuu A. Physiologic-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care* 2002; 6:251–259
82. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, Volk HD, Doecke WD, Falke KJ, Gerlach H. Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512–520
83. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653–658
84. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, Fisher CJ Jr. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23:1430–1439
85. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect on high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659–665
86. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709
87. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, Francois B, Guy JS, Bruckmann M, Rea-Neto A, Rossaint R, Perrotin D, Sablotzki A, Arkins N, Utterback BG, Macias WL, Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332–1341
88. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, Artigas A, Fumagalli R, Macias W, Wright T, Wong K, Sundin DP, Turlo MA, Janes J. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: Further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005; 33:2266–2277
89. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992; 116:78–84
90. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF, Vincent JL, Macias WL, Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:12–19
91. Kanji S, Perreault MM, Chant C, Williamson D, Burry L. Evaluating the use of Drotrecogin alfa activated in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2007; 33:517–523
92. Bertolini G, Rossi C, Anghileri A, Livigni S, Addis A, Poole D. Use of Drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: The results of a nationwide survey. *Intensive Care Med* 2007; 33:426–434
93. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/8509607en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/8509607en.pdf). Accessed October 22, 2007.
94. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417

95. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029
96. Lorente JA, Landín L, dePablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312–1318
97. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5:562–567
98. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, Colton T, Corwin MJ. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350
99. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, Corwin MJ, Colton T, EPO Critical Care Trials Group. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA* 2002; 28:2827–2835
100. College of American Pathologists Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271:777–781
101. Canadian Medical Association Expert Working Group Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156:S1–S24
102. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732–747
103. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46:1279–1285
104. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM. KyberSept Trial Study Group. High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869–1878
105. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM. KyberSept Investigators. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34:285–292
106. Inimverest valmistatud ravimpreparaatide kasutamise Eesti juhend.  
<http://www.haigekassa.ee/raviasutusele/ravijuhendid/andmebaas/tunnustatud/>
107. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
108. Amato MBP, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
109. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831–1838
110. Brower RG, Fessler HE, Shade DM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492–1498
111. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:355–361
112. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510–1514
113. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1360–1361

114. Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250–255
115. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1241–1245
116. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome *Crit Care Med* 2005; 33:21–30
117. Hickling KG, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: A prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22:1568–1578
118. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ, et al. Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 1994; 272:957–962
119. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, et al. The treatment of acidosis in acute lung injury with THAM. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1149–1153
120. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al. Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1361–1365
121. Marini JJ, Ravenscraft SA. Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance – Part I: Physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20:1461–1472
122. Gattinoni L, M.R., Caspani ML, et al. Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:275–279
123. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, et al. Mean airway pressure vs. positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985; 13:34–37
124. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327–336
125. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al, for the ARIES Network: A high PEEP-low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent ARDS: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1311–1318
126. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome: A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1835–1846
127. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775–1786
128. Stocker R, Neff T, Stein S, et al. Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111:1008–1017
129. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:184–193
130. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977–1985
131. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568–573
132. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxic acute respiratory failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2379–2387
133. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233–1239
134. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429–435

135. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851–1858
136. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: A randomized study. *Crit Care Med* 2006; 34:396–402
137. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: A randomized clinical trial *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438–1444
138. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335:1864–1869
139. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:512–518
140. Esteban A, Alia I, Gordo F, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:459–465
141. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:896–903
142. Connors AF Jr, McCaffree DR, Gray BA. Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308:263–267
143. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, et al. A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter: Pulmonary artery catheter study group. *JAMA* 1990; 264:2928–2932
144. Al-Kharrat T, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, et al. Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:415–420
145. Osman D, Ridel C, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35:64–68
146. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients: SvO<sub>2</sub> collaborative group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
147. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2713–2720
148. Wheeler AP, Bernard GR. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213–2224
149. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348:5–14
150. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294:1664–1670
151. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-man): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:472–477
152. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334–1349
153. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, et al. Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients: Intravascular starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1985; 87:585–592
154. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30:2175–2182
155. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, et al. Fluid balance during pulmonary edema: Is fluid again a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100:1068–1075

156. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:990–998
157. Wiedemann HP, Wheeler AP. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564–2575
158. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
159. Marx WH, DeMaintenon NL, Mooney KF, et al. Cost reduction and outcome improvement in the intensive care unit. *J Trauma* 1999; 46:625–629
160. MacLaren R, Plamondon JM, Ramay KB, et al. A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
161. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, et al. Using and understanding sedation scoring systems: A systematic review. *Intensive Care Med* 2000; 20:662–672
162. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al. Motor activity assessment scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1271–1275
163. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548
164. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
165. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary disease. *Crit Care Med* 2007; 35:365–371
166. Murray MJ, Cowen J, Deblock H, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:142–156
167. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, et al. The use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. *JAMA* 1991; 266:2870–2875
168. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, et al. Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Medicine* 1997; 25:72–77
169. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, et al. A prospective randomized controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:575–583
170. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
171. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449–461
172. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:992–1000
173. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290:2041–2047
174. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1471–1478
175. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Variability in blood glucose concentrations and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105:233–234
176. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients. *Arch Int Med* 2004; 164:2005–2011
177. Brunkhorst FM, Kuhn E, Engel C, et al. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia – Results from a randomized multicenter study (VISEP). *Abstr. Infection* 2005; 33:19–20

178. Preiser JC. Intensive glycemic control in med-surg patients (European Glucontrol trial). Program and abstracts of the Society of Critical Care Medicine 36th Critical Care Congress, February 17–21, 2007, Orlando, FL
179. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 Mar 26; 360(13):1283–1297
180. Nichols JH. Bedside testing, glucose monitoring, and diabetes management. In: Principles of Point of Care Testing. Kost GJ (Ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
181. Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33:2778–2785
182. Wilson M, Weinreb J, Soo Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: A review of a dozen protocols. *Diabetes Care* 2007; 30:1005–1011
183. Mauritz W, Sporn P, Schindler I, et al. Acute renal failure in abdominal infection: Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous and continuous hemofiltration. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1986; 21:212–217
184. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al. Continuous arteriovenous hemofiltration: Improved survival in surgical acute renal failure. *Surgery* 1986; 100:400–408
185. Kierdorf H. Continuous versus intermittent treatment: Clinical results in acute renal failure. *Contrib Nephrol* 1991; 93:1–12
186. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, et al. Acute renal failure in critical illness: Conventional dialysis versus continuous hemodiafiltration. *Am Soc Artif Intern Organs J* 1992; 38:M654–M657
187. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, et al. Severe acute renal failure: A comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* 1995; 71:59–64
188. Kruczinski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, et al. A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in intensive care unit. *Am Soc Artif Intern Organs J* 1993; 38:M778–M781
189. Van Bommel EH, Bouvy ND, Sob KL, et al. Acute dialytic support for the critically ill: Intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995; 15:192–200
190. Guerin C, Girard R, Selli JM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: Results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002; 28:1411–1418
191. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
192. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:875–885
193. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154–1163
194. Gasparovic V, Filipovic-Greie I, Merkler M, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) – What is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003; 25:855–862
195. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1000–1007
196. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1630–1637
197. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368:379–385

198. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: A prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:320–327
199. Misset B, Timsit JF, Chevret S, et al. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:742–746
200. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356:26–30
201. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30:2205–2211
202. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346:305–310
203. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70:1312–1317
204. Palevsky PM et al The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury *N Engl J Med* 2008;359:7–20
205. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492–498
206. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352–1356
207. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448–450
208. Halkin H, Goldberg J, Modal M, et al. Reduction in mortality in general medical inpatients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982; 96:561–565
209. Pingleton SK, Bone RC, Pingleton WW, et al. Prevention of pulmonary emboli in a respiratory intensive care unit. *Chest* 1981; 79:647–650
210. Belch JJ, Lowe DO, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115–117
211. Gardlund B. Randomized, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases: The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996; 347:1357–1361
212. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patient. *N Engl J Med* 1999; 341:793–800
213. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16:159–164
214. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274:335–337
215. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD: The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1109–1114
216. Kupfer Y, Anwar J, Seneviratne C, et al. Prophylaxis with subcutaneous heparin significantly reduces the incidence of deep venous thrombophlebitis in the critically ill. *Abstr. Am J Crit Care Med* 1999; 159(Suppl):A519

217. King CS, Holley AB, Jackson JF, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest* 2007; 131:507–516
218. Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64:1050–1058
219. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in potential neuro-surgical patients: A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149:679–681
220. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stocking in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86:992–1004
221. German Hip Arthroplasty Trial Group (GHAT). Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement: A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111:110–120
222. Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight-heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement: A clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:3–14
223. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701–707
224. Basso N, Bagarani M, Materia A, et al. Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. *Am J Surg* 1981; 141:339–342
225. Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, et al. Sucralfate versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83:110–116
226. Poleski MH, Spanier AH. Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:107–111
227. Stothert JC, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al. Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192:169–174
228. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:377–381
229. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 76:623–629
230. Misra UK, Kalita J, Pandey S, et al. A randomized placebo controlled trial of ranitidine versus sucralfate in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage for prevention of gastric hemorrhage. *J Neurol Sci* 2005; 239:5–10
231. Friedman CJ, Oblinger MJ, Suratt PM, et al. Prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1982; 10:316–319
232. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, et al. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: A controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med* 1978; 298:1041–1045
233. Cook DJ, Witt LG, Cook RJ, et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: A meta-analysis. *Am J Med* 1991; 91:519–257
234. Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD. Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: Integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1151–1158
235. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338:791–797
236. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308–314



237. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, et al. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1255–1299
238. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33:760–765
239. Vandenbroucke-Grauls CMJ, Vandenbroucke JP. Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet* 1991; 338:859–862
240. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group: Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *BMJ* 1993; 307:525–532
241. Kollef M. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections: A meta-analysis. *Chest* 1994; 105:1101–1108
242. Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Selective decontamination of the digestive tract: An overview. *Chest* 1994; 105:1221–1229
243. Hurley JC. Prophylaxis with enteral antibiotics in ventilated patients: Selective decontamination or selective cross-infection? *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:941–947
244. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 316:1275–1285
245. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: A systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999; 134:170–176
246. Redman R, Ludington E, Crocker M, et al. Analysis of respiratory and non-respiratory infections in published trials of selective digestive decontamination. *Abstr. Intensive Care Med* 2001; 27(Suppl 1):S128
247. Safdar N, Said A, Lucey MR. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2004; 10:817–827
248. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library. Issue 1*. Chichester, UK: Wiley, 2004
249. Silvestri L, van Saene HKF, Milanese M, et al. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: Systematic review of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2005; 31:898–910
250. Silvestri L, Milanese M, Duri D, et al. Impact of SDD on bloodstream infections: A systematic review of randomized trials. *Abstr. Intensive Care Med* 2005; 31(Suppl 1):S87
251. Hammond JM, Potgieter PD. Is there a role for selective decontamination of the digestive tract in primarily infected patients in the ICU? *Anaesth Intensive Care* 1995; 23:168–174
252. De Jonge E, Schultz M, Spanjaard L, et al. Selective decontamination of digestive tract in intensive care. *Lancet* 2003; 362:2119–2120
253. De Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of the digestive tract on mortality and acquisition of resistance bacteria on intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1011–1016
254. Hammond JM, Potgieter PD, Saunders GL, et al. Double blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet* 1992; 340:5–9
255. de la Cal MA, Cerda E, van Saene HKF, et al. Effectiveness and safety of enteral vancomycin to control endemicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical/surgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004; 56:175–183
256. Silvestri L, van Saene HKF, Milanese M, et al. Prevention of MRSA pneumonia by oral vancomycin decontamination: A randomised trial. *Eur Respir J* 2004; 23:921–926
257. Cerda E, Abella A, de la Cal MA, et al. Enteral vancomycin controls methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endemicity in an intensive care burn unit: A 9-year prospective study. *Ann Surg* 2007; 245:397–407

258. Curtis JR. Interventions to improve care during withdrawal of life-sustaining treatments. *J Palliat Med* 2005; 8(Suppl 1):S116–S131
259. Thompson BT, Cox PN, Antonelli M, et al. Challenges in end-of-life care in the ICU: Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003: Executive summary. *Crit Care Med* 2004; 32:1781–1784
260. Heyland DK, Tranmer J, O'Callaghan CJ, et al. The seriously ill patient: Preferred role in end of life decision making. *J Crit Care* 2003; 18:3–10
261. Curtis JR, Engelberg RA, Wenrich MD, et al. Missed opportunities during family conferences about end-of-life care in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:844–849
262. 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
263. 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
264. 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; 37:666–683
265. den Brinker M, Joosten KFM, Lime O, et al. Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: Bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5110–5117
266. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242–1245
267. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112:793–799
268. Ranjit S, Kissoon N, Jayakumar I. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: A suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:412–419
269. Willis BA, Dung NM, Loan HT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877–889
270. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29:787–794
271. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al. Pediatric emergency intravenous access: Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132–134
272. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204–213
273. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:855–859
274. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, et al. Admission cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27: 2257–2261
275. de Kleijn ED, de Groot R, Hack CE, et al. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* 2003; 31:1839–1847
276. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 836–843
277. Chaïbou M, Tucci M, Dugas MA, et al. Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics* 1998; 102:933–938
278. Gauvin F, Dugas M, Chaïbou M, et al. The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294–298

279. Fortenberry JD, Paden ML. Extracorporeal therapies in the treatment of sepsis: Experience and promise. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17:72–79
280. Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high volume hemofiltration in critically ill patients: A new approach for patients with septic shock. *Semin Dial* 2006; 19:69–74
281. Piccini P, Dan M, Barbacini S, et al. Early isovolemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32:80–86
282. Bock KR. Renal replacement therapy in pediatric critical care medicine. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:368–371
283. Maheshwari P, Chhabra R, Clement M, et al. Hemodynamic changes during hemofiltration in meningococcal septicaemia. *Europediatrics* 2006; 61
284. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 256:1609–1619
285. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, et al. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2005; 51:271–278

## Lisa I. Raske sepsise ja septilise šoki ravijuhendi lühikokkuvõte.

### RASKE SEPSIS JA SEPTILINE ŠOKK. DEFINITSIOONID<sup>1</sup>

**SEPSIS on süsteemne põletikureaktsioon vastusena infektsioonile, mis väljendub vähemalt kahe järgneva sümptomi esinemisel:**

- Palavik või hüpotermia ( $T > 38.3^{\circ}\text{C}$  või  $< 36^{\circ}\text{C}$ )
- Tahhükardia ( $>90$  löögi minutis)
- Tahhüpnöe ( $>20$  korra minutis või  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg)
- Leukotsütoos, leukopeenia ( $\text{WBC} > 12 \times 10^9/\text{L}$  või  $< 4 \times 10^9/\text{L}$ ) või üle 10 % noori vorme

**Sepsisele võivad viidata järgmised sümptomid:**

- Ebaselge tahhükardia
- Ebaselge tahhüpnöe
- Perifeerne vasodilatatsioon
- Ebaselge põhjusega teadvusehäire
- Olulised tursed või positiivne vedelikubilanss ( $>20$  mL/kg/24 t)
- Hüperglükeemia diabeeti mittepõdeval inimesel ( $\text{S-Glu} > 6.6$  mmol/L)
- Tõusnud plasma C-reaktiivne valk
- Tõusnud plasma prokaltsitoniini tase

**Sepsise diagnoosimine ei eelda bakteremia olemasolu tõestamist!**

**RASKE SEPSIS on sepsis, millega kaasneb vähemalt ühe organsüsteemi puudulikkus.**

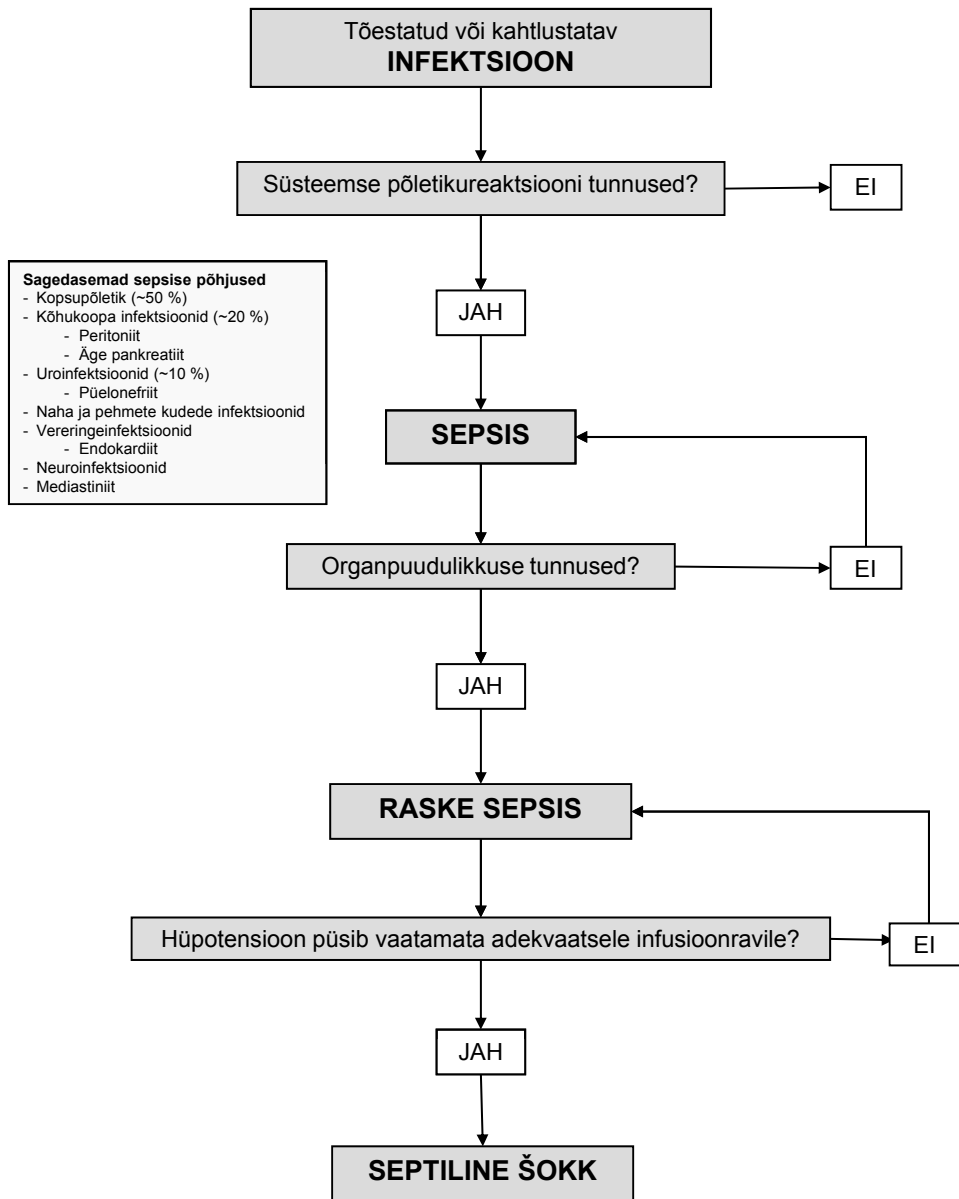
**Organpuudulikkuste sümptomid:**

- Arteriaalne hüpkseemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
- Äge oliguuria (uriinihulk  $< 0.5$  mL/kg/h)
- Kreatiniin  $> 180$   $\mu\text{mol/L}$
- Hüübimishäired ( $\text{INR} > 1.5$  või  $\text{aPTT} > 60$  sek)
- Trombotsütopeenia ( $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$ )
- Hüperbilirubineemia  $> 35$  mmol/L
- Muu teadaoleva põhjusega arteriaalne hüpotensioon
- Laktaat  $> 2$  mmol/L

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

Definitsioon eeldab häire püsivat iseloomu ja ravivõtete rakendamist.

<sup>1</sup> Matot I, Sprung CL. Intensive Care Med (2001) 27: S3-S9



## RASKE SEPSIS JA SEPTILINE ŠOKK. DIAGNOSTIKA JA RAVI<sup>2</sup>

**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 organpuudlikkuste sümptomid
- **Analüüsid**
  - **Veregaasid ja laktaat** arteriaalsest verest
  - **Verekülvid:** vähemalt kahe veresoone punktsioonil (**NB!** Ilma ajaintervallideta, enne antibakteriaalse ravi alustamist); ka oletatavale 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** „pealaest jalatallani“. **NB!** Sündroomi raskus ei sõltu kolde suurusest ega lokalisatsioonist, väga väike kolle võib olla raske sepsise või septilise šoki põhjuseks.
  - **Röntgenülesvõtte rindkerest**
  - **Kõhu ultraheli**
  - **Ebaselge algkolde puhul** kogu keha **kompuutertomograafia**. Teha siis, kui seisund on stabiliseeritud ja antibakteriaalne ravi alustatud.
  - **Ehhokardiograafia** septilise endokardiidi kinnitamiseks/väljalülitamiseks (kindlasti teha oletatava Gram-positiivse infektsiooniga patsientidel, langenud immuunsusega patsientidel)
  - **Kirurgiliselt likvideeritava infektsioonikolde puhul on näidustatud viivitamatu operatsioon!**

### Ravi

#### Alustada samaaegselt diagnoosimisega!

- **Hapnikravi** O<sub>2</sub> maskiga 6-10 L/min, vajadusel trahhea intubatsioon ja kopsude kunstlik ventilatsioon
- **EKG, vererõhu ja SpO<sub>2</sub> monitooring.** Kui vererõhk ei ole mõõdetav, palpeerida pulssi radiaalarteril ja reie- või unearteril. **Kui perifeersed pulsid ei ole palpeeritavad, on süstoolne vererõhk tõenäoliselt <70mmHg ja patsient vajab kiiret ravi!**
- **Infusioon** täiskasvanul 500-1000 ml kristalloid- või 300-500 ml kolloidlahust 30 min. jooksul; korrata koheselt, kui patsiendi hemodünaamika ei reageeri esmasele veremahu asendamisele
- Kui ei reageeri infusioonile (ei saavutata MAP > 65 mmHg) → **vasopressoorne ravi** (dopamiin 10mg/mL perfuusoriga 1-4 mL/tunnis või noradrenaliin)
- **Laia toimespektriga antibakteriaalne ravi:** alustada tuleb EMO-s või IROs 1 tunni jooksul sepsise diagnoosi püstitamisest. **NB!** Enne antibakteriaalse ravi alustamist võtta verekülvid, vajadusel ka teised külvid (uriini, liikvori vm.)
- **Püsiva hüpotensiooni ja/või laktaadi > 4 mmol/L korral** jätkata ravi **intensiivravi osakonnas:**
  - Rakendada hemodünaamika invasiivne monitooring
  - Saavutada tsentraalvenoosne rõhk ≥ 8 mmHg ja tsentraalvenoosse vere saturatsioon (ScvO<sub>2</sub>) > 70%
  - Veresuhkru säilitamine normi piires või kuni 8.3 mmol/L
  - Süvaveeni tromboosi profülaktika madalmolekulaarse hepariiniiga (LMWH)
  - Stresshaavandite profülaktika
  - Vasopressoorsele ravile halvasti alluva hüpotensiooni korral i/v hüdrokortisoon ≤ 300 mg ööpäevas. Esimesel võimalusel kortikoidravi järk-järgult lõpetada.