

STROKOVNO SREČANJE OB SVETOVNEM DNEVU SEPSE
11. september 2025
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Hemodinamika in sepsa

izr. prof. dr. Primož Gradišek, dr. med.

Dragoslav Leković, dr. med.

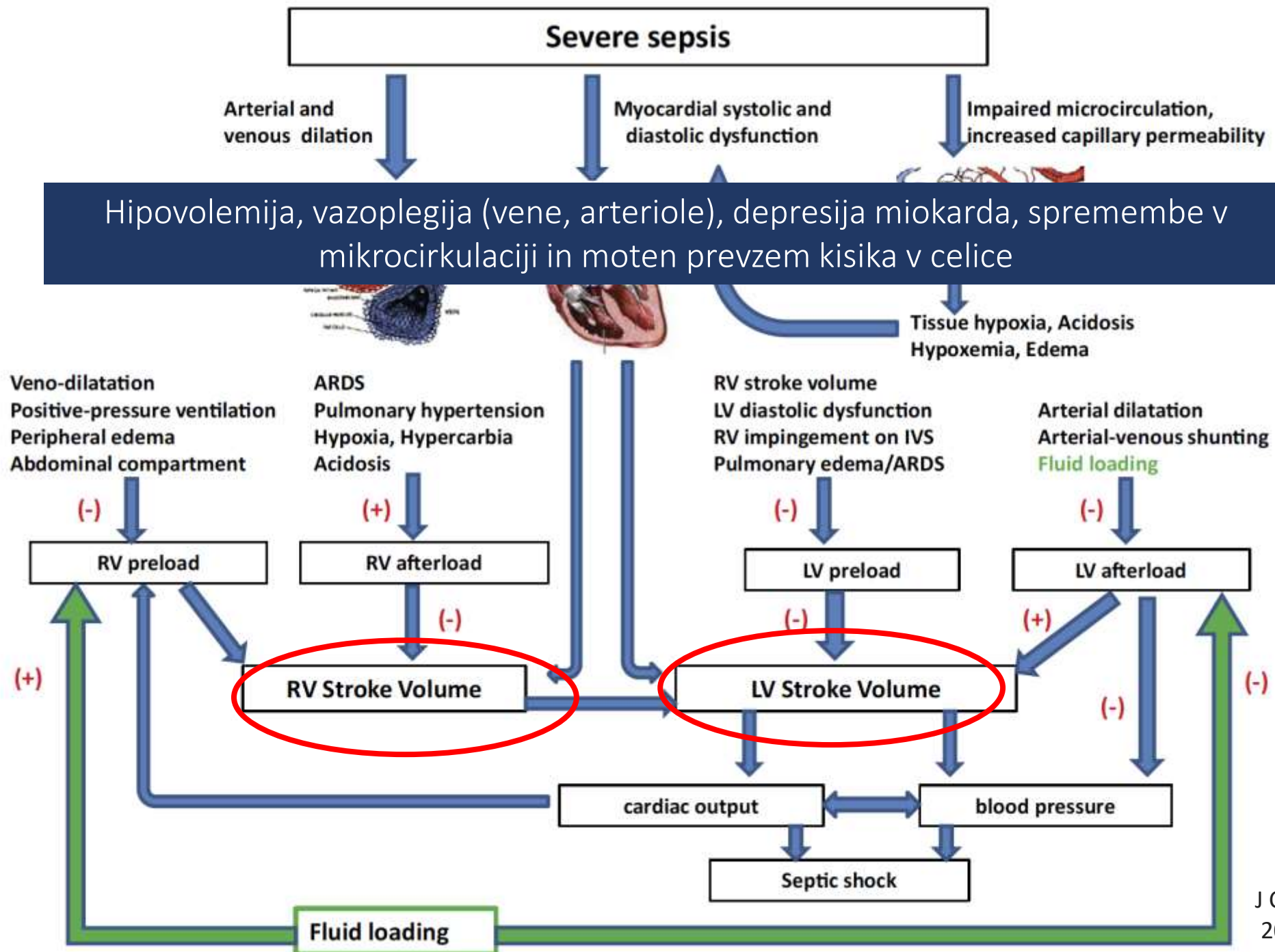
Oddelek za intenzivno terapijo (CIT)

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo op. strok
UKC Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo MF UL

Vsebina

- Faze poteka septičnega šoka
 - Reševanje, optimizacija, stabilizacija, de-eskalacija
- Hemodinamska ocena
- Personalizirano obravnavo
 - Nadzor hemodinamike
 - Tekočine
 - Vazopresorji
 - Inotropi



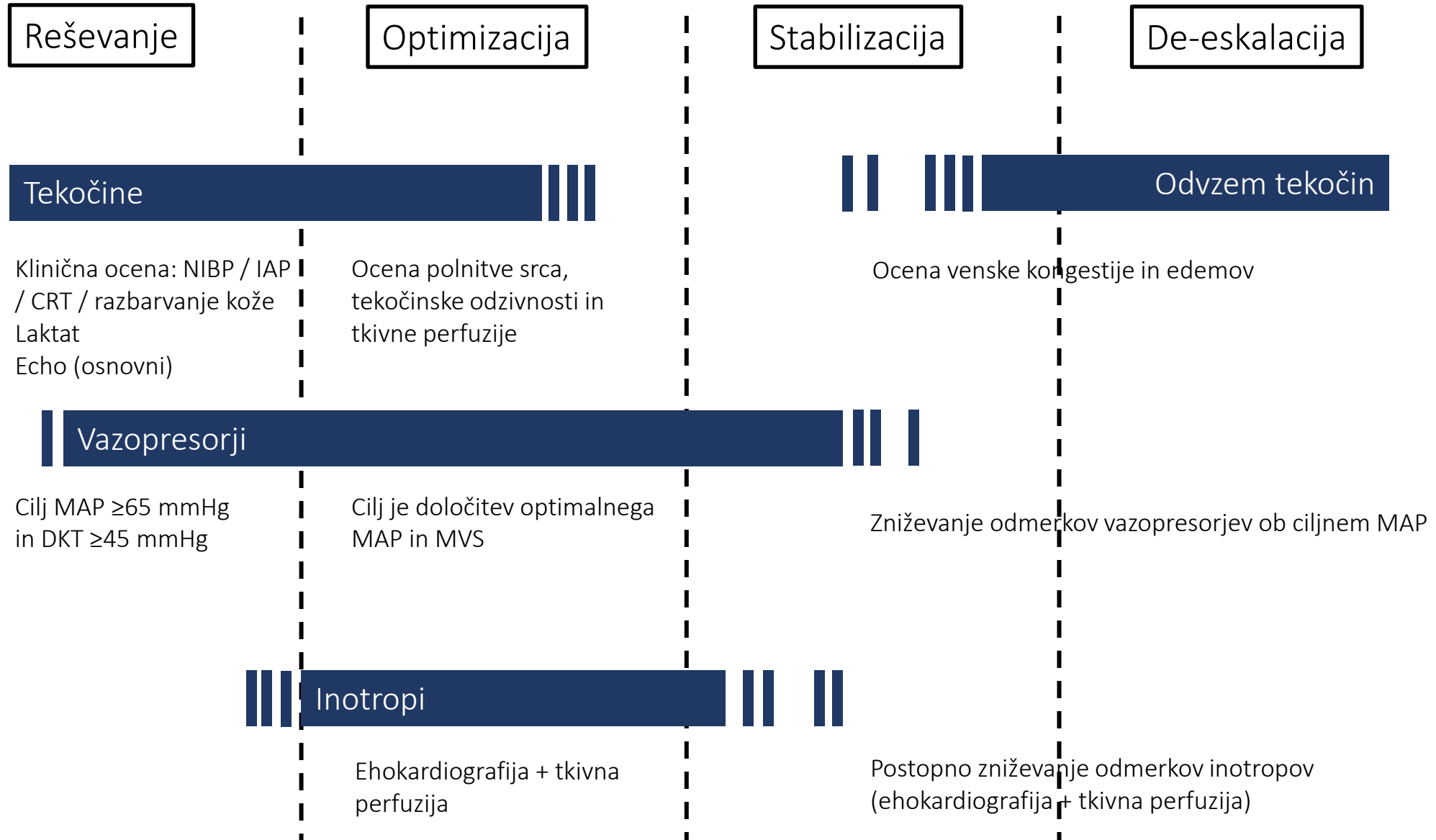
Faze septičnega šoka

	Reševanje	Optimizacija	Stabilizacija	De-eskalacija
Čas	Min-ure	Ure-dnevi	Dnevi	Dnevi-tedni
Princip	Reanimacija	Reševanje organov	Podpora organom	Okrevanje organov
Cilj	Vzpostava makro-hemodinamike	Optimizacija tkivne perfuzije	Ohranjanje tkivne perfuzije, ↓ tekočin (neg. TB), vazopresorjev in inotropov	Neg. TB
Fenotip	Hud šok	Nestabilen	Stabilen	Okreva
Tekočine	Bolusi	Titracija	Vzdrževalne tekočine	Per os

Glede na fazo septičnega šoka lahko individualno prilagajamo:

- Način hemodinamskega nadzora
- Ciljne vrednosti HD parametrov
- Vrsto in odmerke tekočin, vazopresorjev in inotropov

Personaliziran pristop



1. FAZA: REŠEVANJE - REANIMACIJA

HD ocena in nadzor

NIBP / IAP / CRT / razbarvanje kože

Očistek laktata: cilj je ↓ za 20% na vsaki 2h v prvih 8 urah

Če je vstavljen CVK: ScvO₂ in PcvCO₂ – PaCO₂

Zdravljenje

Tekočine

Vazopresorji

Predhodne bolezni srca ?
Ni odziva na začetno terapijo?

UZ srca

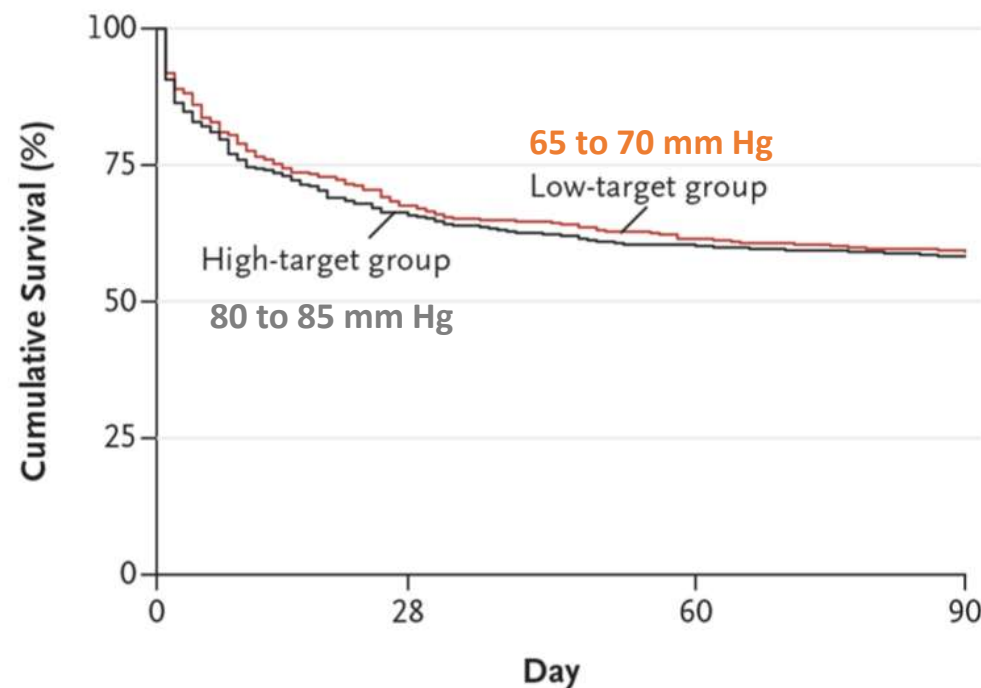
Kardiogena komponenta šoka
(septična KMP ali predhodno okrnjena Fx srca) ?

→ Inotropi ?

→ Ocena tekočinske odzivnosti ?

Izbira ciljnega MAP

65-70 vs. 80-85 mmHg ?



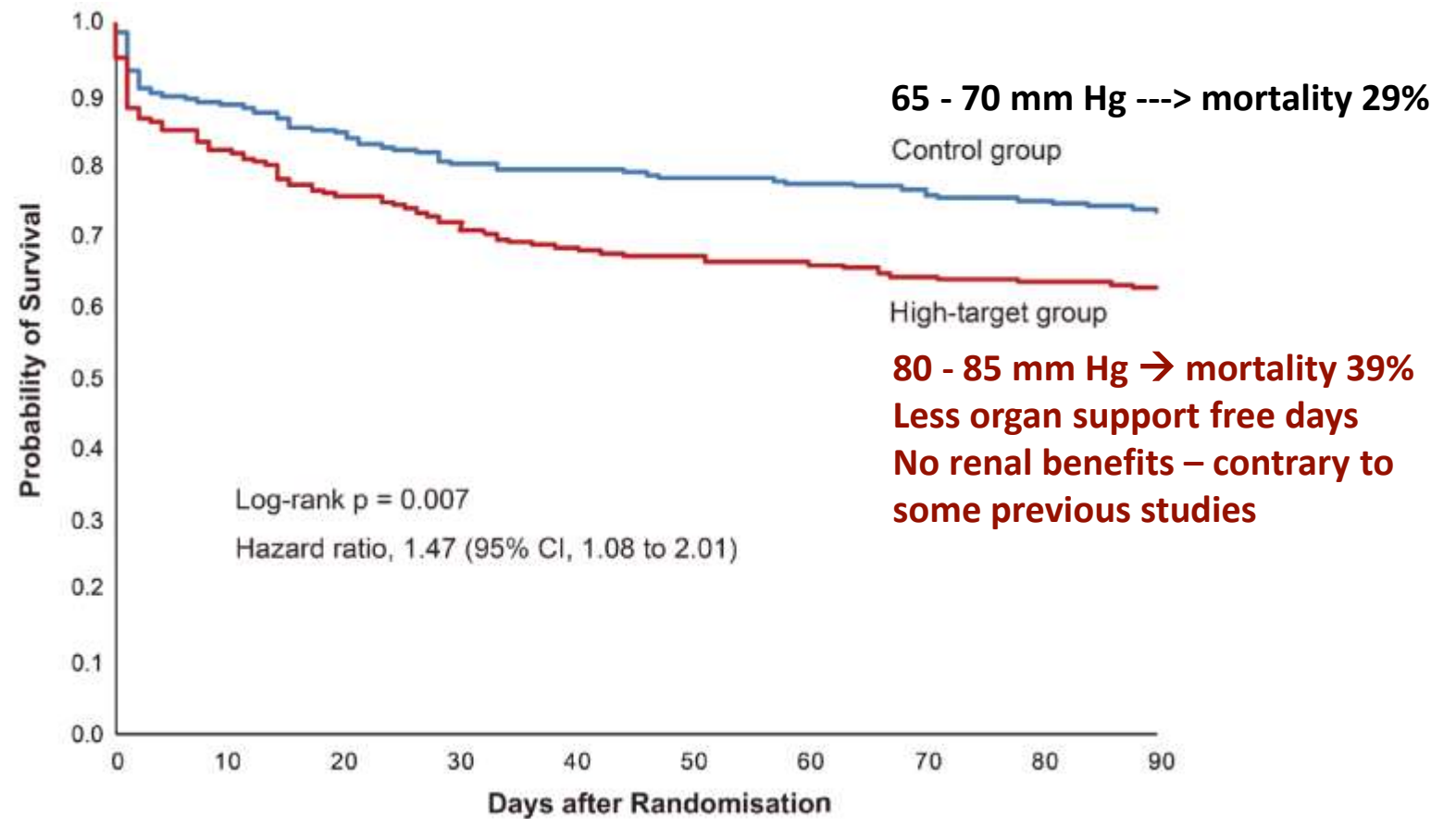
p = 0,57 - 28. dan

P = 0,74 - 90. dan

- Višji MAP pri septičnih bolnikih z kronično AH je povezan z **manjšo** pojavnostjo ALO in **manjšo** potrebo po nadomestnem led. zdravljenju
- Bolniki z konstitucijsko nižjim krvnim tlakom (SKT <100 mmHg) imajo zaradi ↑odmerkov vazopresorjev **daljši čas hospitalizacije in večjo smrtnost**
- Višji MAP so povezani z večjo **pojavnostjo AF**

OUTPRESS RCT, Japonska, 2025

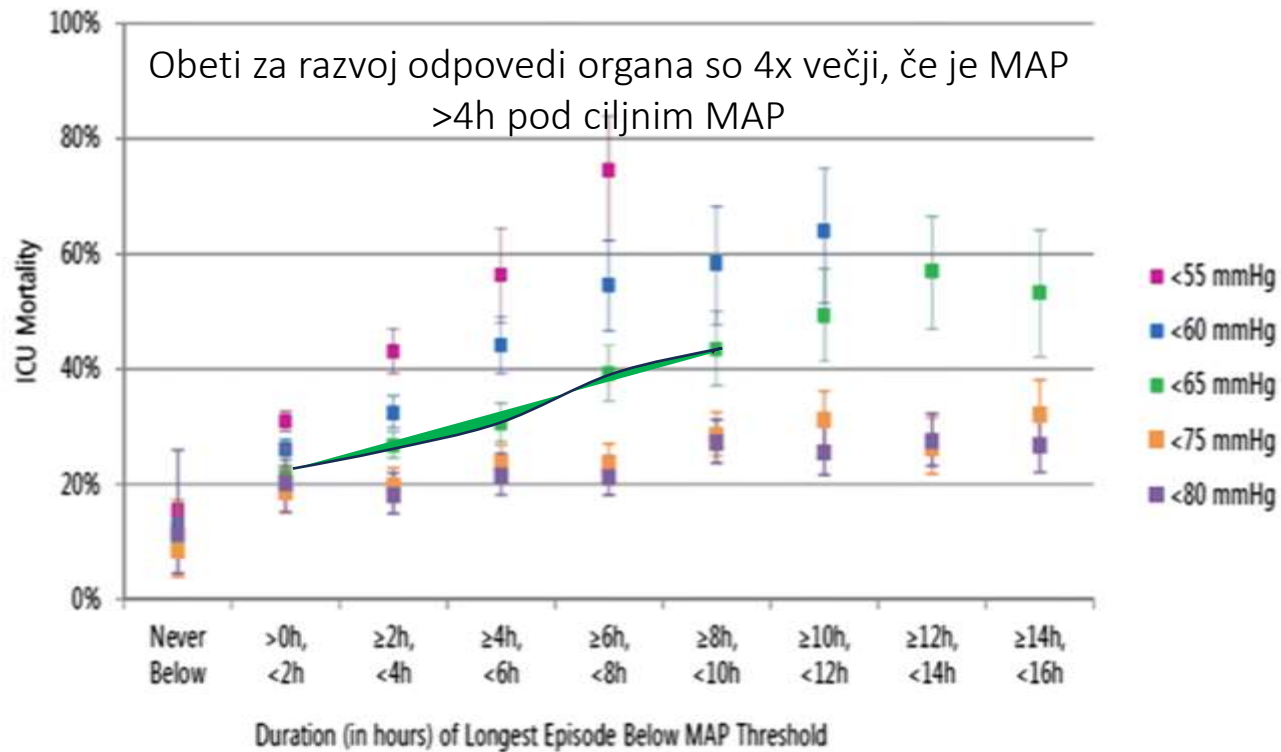
- N = 518 pacientov > 65 let
- Kronična art. hipertenzija (67%)
- Primarni izid: 90-dnevna umrljivost
- Sek. izid: št. dni brez podpore organov



Čas do ciljnega MAP

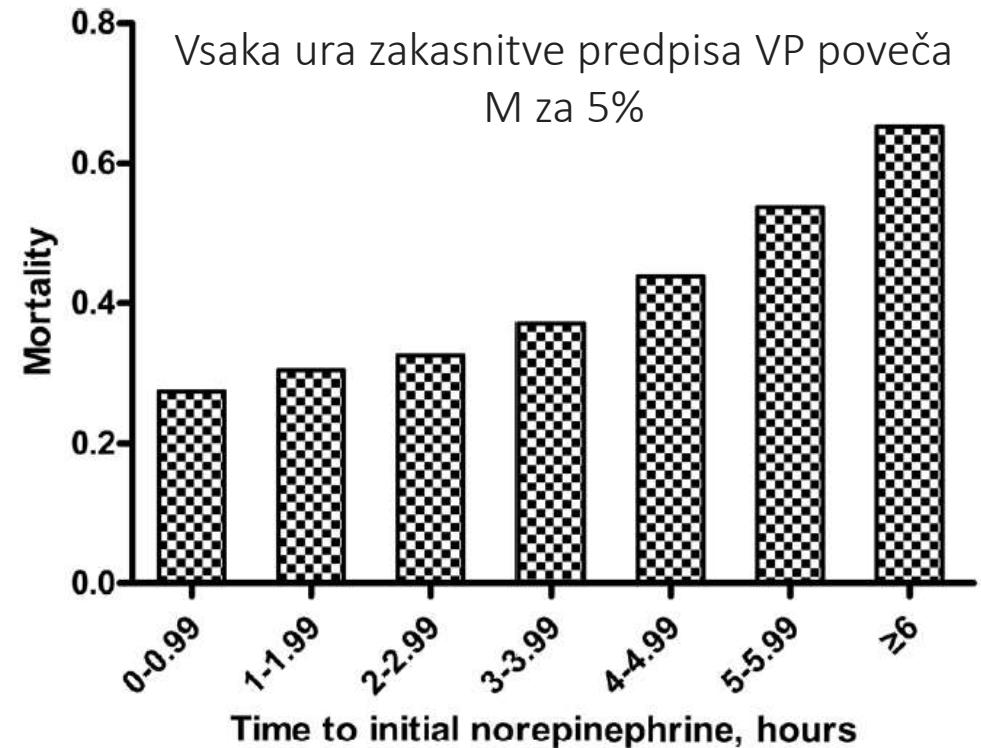
SSC: MAP ≥ 65 mmHg in DKT ≥ 45 mmHg v
1 – 3 urah po prepoznavi šoka

2018



Ann Intensive Care. 2018;8(1):107.

2014



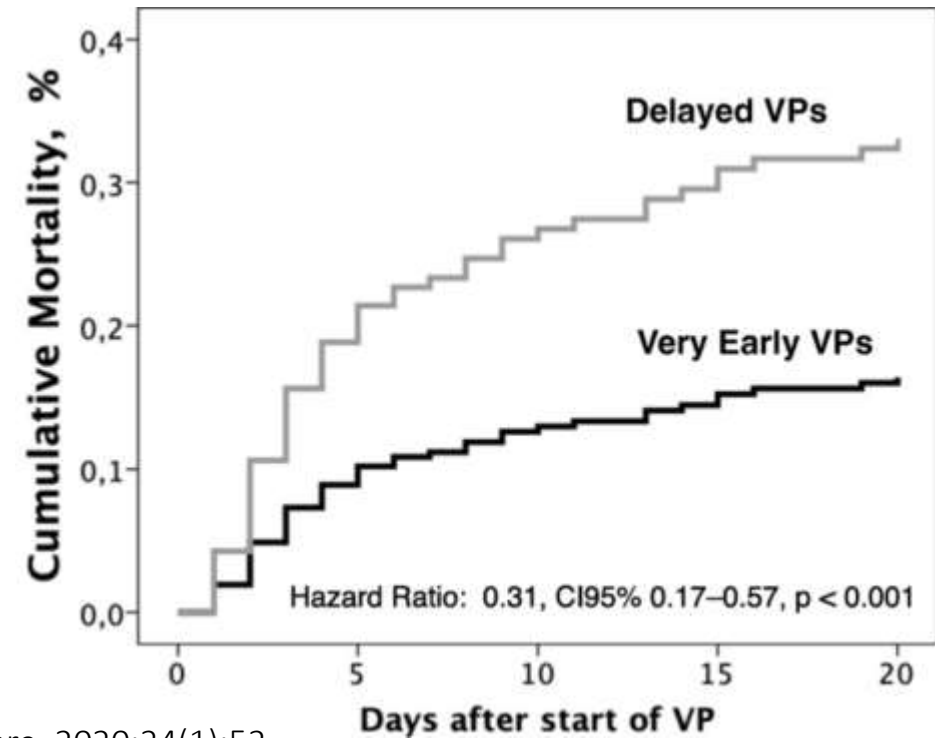
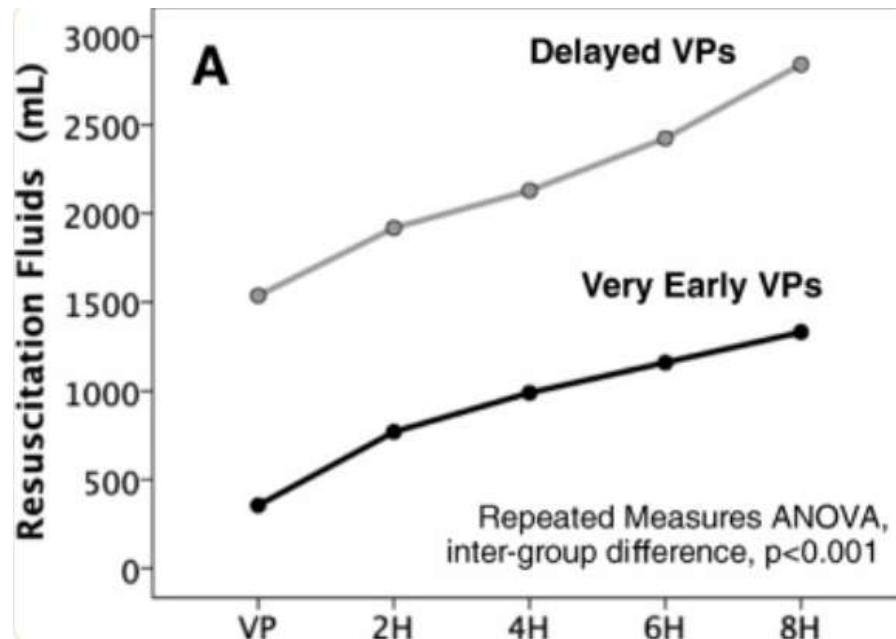
Bai X. Crit Care. 2014;18(5):532.

Čas do uvedbe vazopresorja

Ali zelo zgodnje dajanje NA vpliva na izid?

Zgodnja uvedba NA (pred tekočinskim bolusom ali med tekočinskim bolusom) je povezana z manjšo količino danih tekočin in 28-dnevno umrljivostjo ter ne poveča ALO /RRT

Coxov model tveganja za smrt do 28 dni, prilagojen na SOFA, laktat, čas do antibiotika



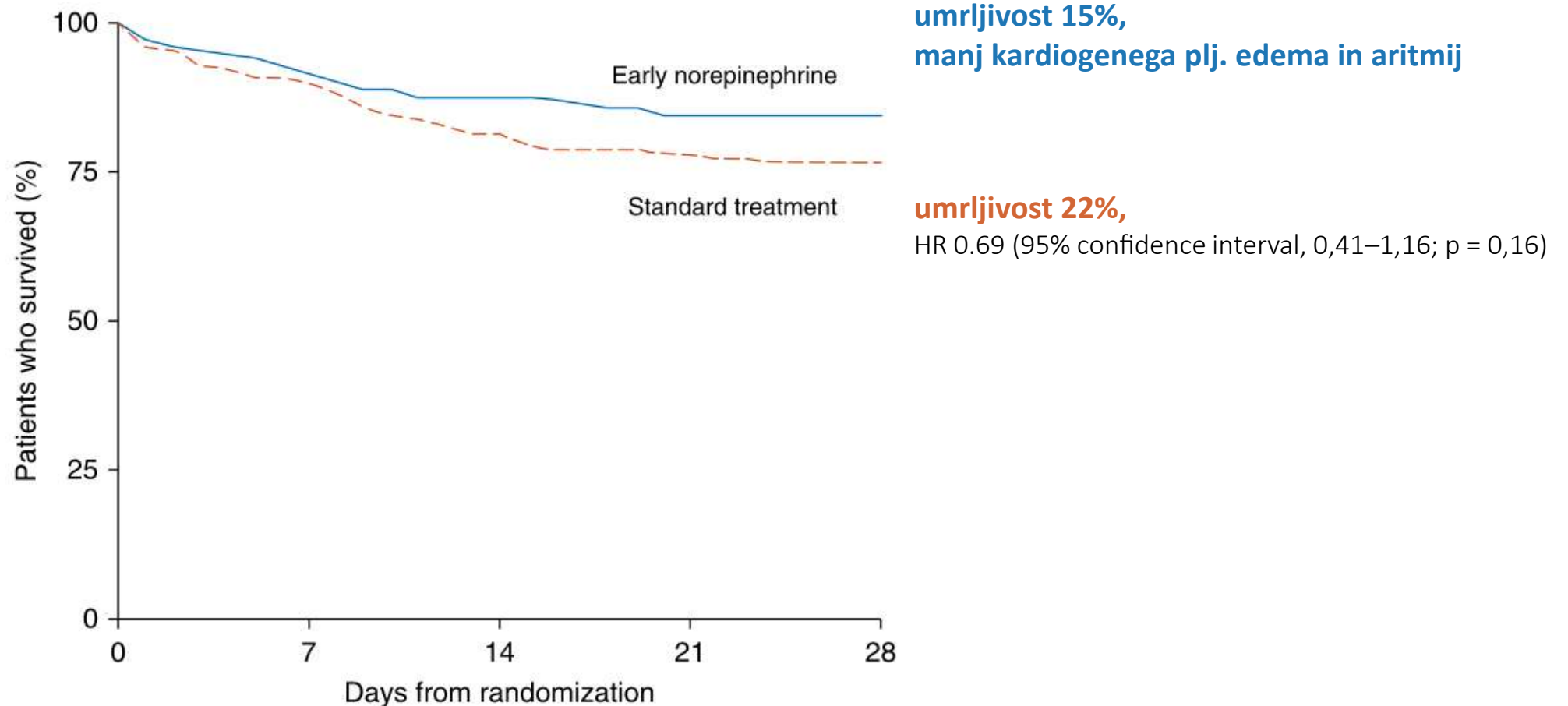
Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER)

RCT

Chairat Permpikul¹, Surat Tongyoo¹, Tanuwong Viarasilpa¹, Thavinee Trainarongsakul¹, Tipa Chakorn², and Suthipol Udompanturak³

¹Department of Medicine, ²Department of Emergency Medicine, and ³Office of Research and Development, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(9):1097-1105.



Kdaj začeti z VP?

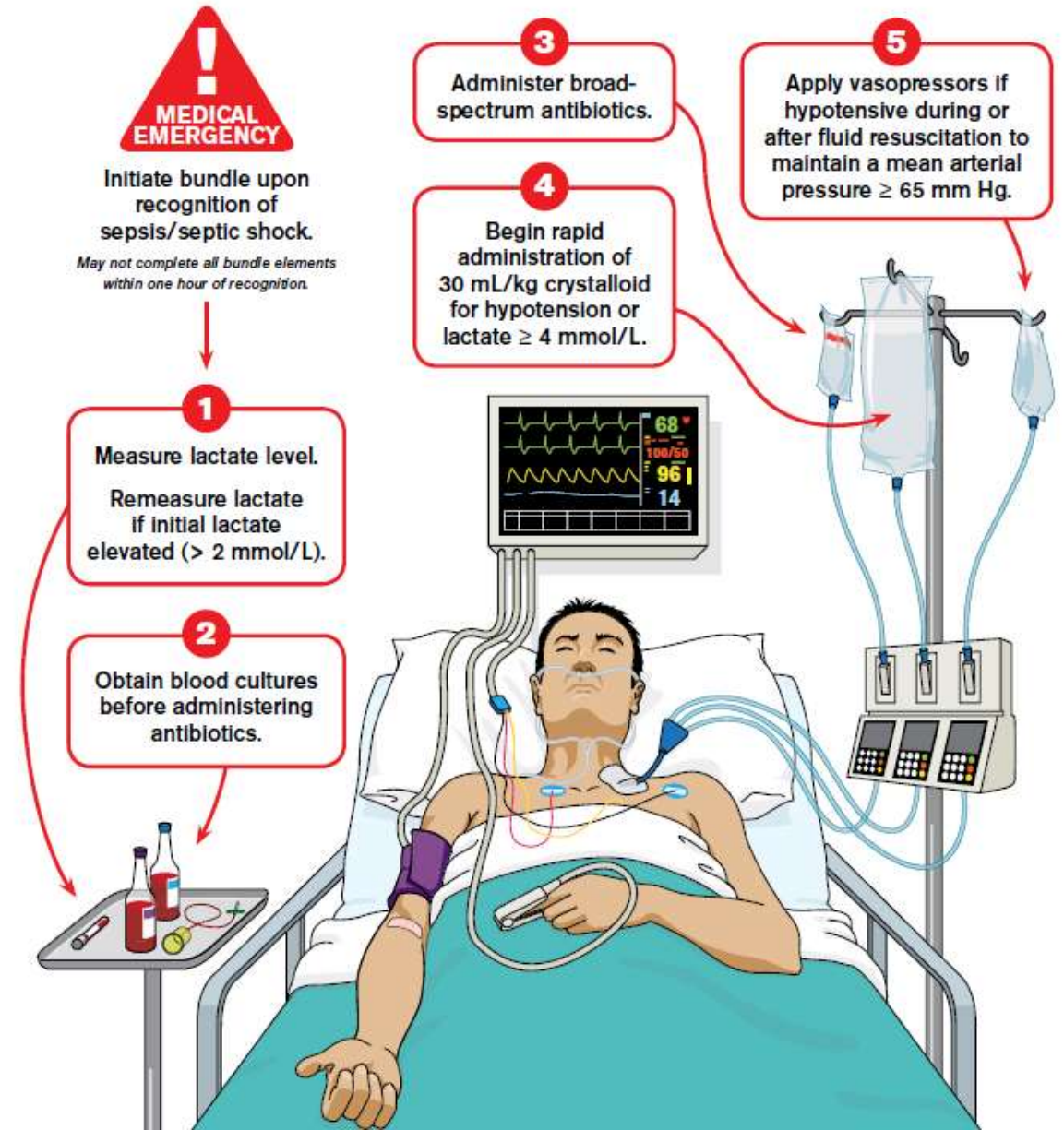
V prvi uri?

- Začnemo z volumsko resuscitacijo preden uvedemo vazoaktivno zdravljenje, saj je septični šok vsaj delno hipovolemično stanje
- Pacienti so znotrajšilno „prazni“
- Periferna vazokonstrikcija (povzročena z vazopresorji) bo povzročila hipoperfuzijo (low flow stanje)
- „Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP ≥ 65 mmHg“
- Če DKT <40 mmHg pričnemo takoj z VP

Hour-1 Bundle

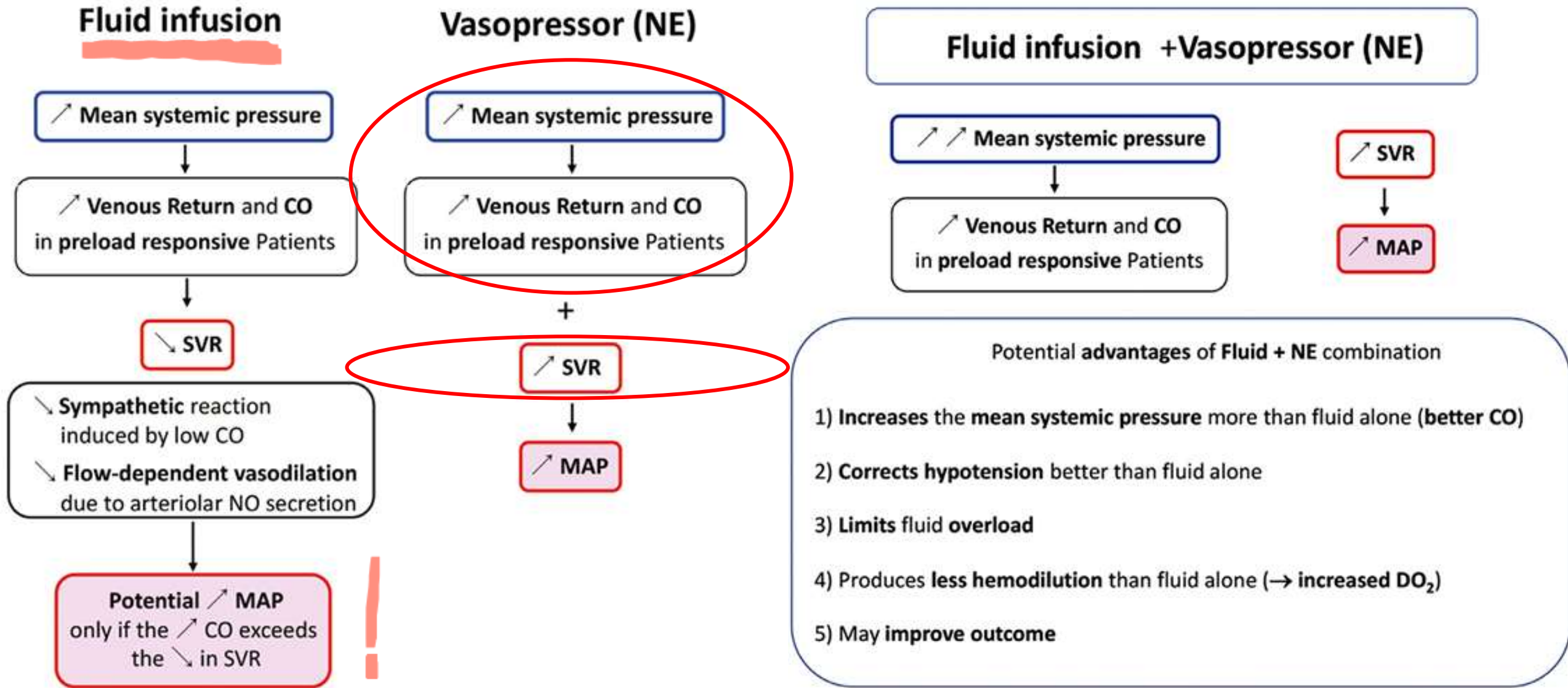
Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock

Surviving Sepsis Campaign



Combination of Fluids and Vasopressors Corrects Hypotension Better Than Fluid Alone

Hamzaoui O. J Intensive Med. 2021;2(1):3-7.



Argumenti ZA zgodnjo uvedbo NA „Squeeze the tank“

Doktrina zgodnje uvedbe vazopresorja

Razlogi:

1. Prolongirana hipotenzija vodi v „špiralo smrti“ – refraktarni/ireverzibilni šok in MOF
2. Niso vsi bolniki tekočinsko odzivni (50:50)
3. Septični šok ni posledica samo hipovolemije (vazoplegija in septična kardiomiopatija)
4. Poveča MVS ($\uparrow$ preload zaradi $\uparrow$ MSFP in venokonstrikcije, deluje + inotropno)
5. Rekrutira kapilare in popravi mikrocirkulacijo

Način aplikacije



- Dajanje vazopresorjev za krajši čas (< 6 ur) preko perifernega katetra, ki je nameščen proksimalno od kubitalne jame je varno

- Ekstravazacija pri 3,4 % bolnikov, ni bilo zabeleženih primerov nekroze tkiva ali ishemije uda
- 85 % prijavljenih primerov ekstravazacije se je zgodilo pri aplikaciji distalno of kubitalne jame
- Ni potrebe po aktivnem zdravljenju ekstravazacije, večina bolnikov, pri katerih pride do ekstravazacije, nima dolgoročnih posledic



- Čas do začetka dajanja vazopresorjev

- Zamuda pri predpisu vazopresorjev in doseganju MAP >65 mmHg je povezana s povečano smrtnostjo
- Pri 42 % bolnikov je dajanje vazopresorjev začeto preko perifernega katetra omogočilo krajši čas do začetka zdravljenja (2,4 h proti 4,9 h; $p < 0,001$)
- Večina bolnikov, pri katerih so bili vazopresorji začeti periferno, doseže MAP >65 mmHg v eni uri



Laktat vs. CRT (<3s)

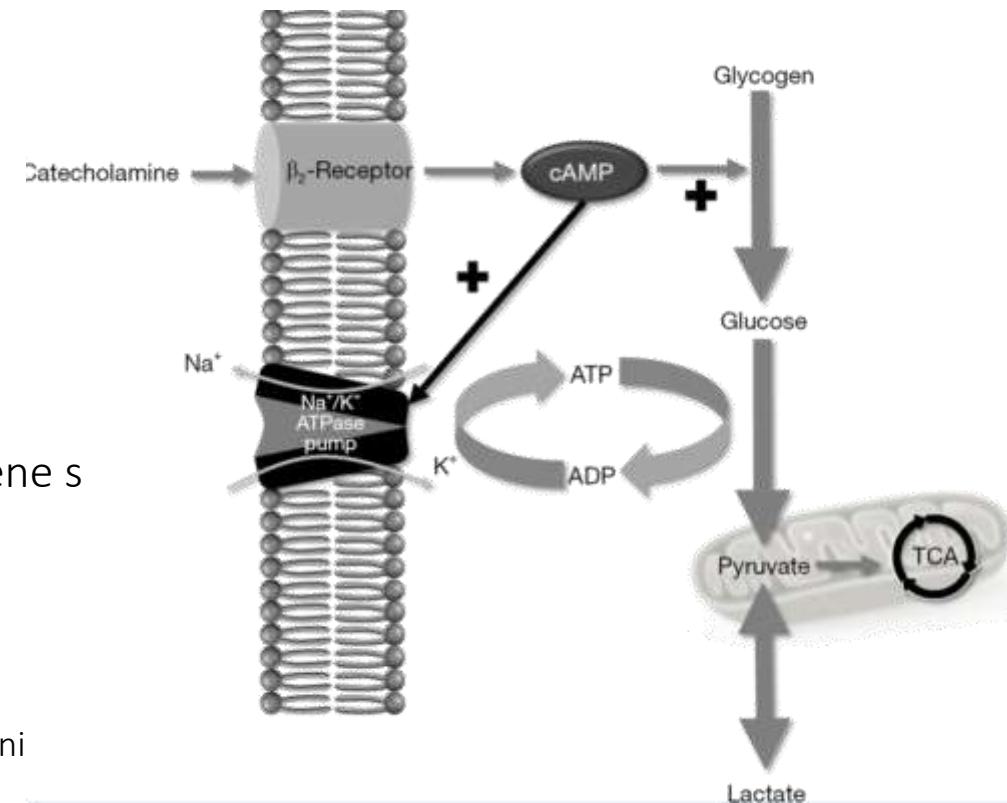
ANDROMEDA-SHOCK RCT



- V prvih nekaj urah je laktat povečan zaradi anaerobne glikolize povzročene s hipoksijo
 - manjši DO_2 (mikrocirkulacijska disfunkcija, mitohondrijska disfunkcija)
- Kasneje → ne-hipoksični vzroki povečanega laktata pri sepsi:
 - Motnja metabolizma in izločanja laktata (disfunkcija jeter in ledvic), vnetje
 - β_2 -adrenergična stimulacija Na^+/K^+ -ATP črpalk z endogenimi/eksogenimi kateholamini (aerobna glikoliza): → povečana poraba ATP

Nadaljevanje resuscitacije z namenom normalizacije laktata je pri pacientih, ki imajo že normalen CRT škodljivo: ↑ intervencij, ↑ disfunkcija organov in ↑ 28-dnevna umrljivost

Ann Intensive Care. 2020;10(1):114.



JAMA. 2019;321(7):654-664.

Faze septičnega šoka



	Reševanje	Optimizacija	Stabilizacija	De-eskalacija
Čas	Min-ure	Ure-dnevi	Dnevi	Dnevi-tedni
Princip	Reanimacija	Reševanje organov	Podpora organom	Okrevanje organov
Cilj	Vzpostavitev makro-hemodinamike	Optimizacija tkivne perfuzije	Ohranjanje tkivne perfuzije, ↓ tekočin (neg. TB), vazopresorjev in inotropov	Neg. TB
Fenotip	Hud šok	Nestabilen	Stabilen	Okreva
Tekočine	Bolusi	Titracija	Vzdrževalne tekočine	Per os

PREHOD 1. FAZE → 2. FAZO: REANIMACIJA → OPTIMIZACIJA

CILJI

Optimizacija tkivne perfuzije in mikrocirkulacije z optimizacijo MVS in perfuzijskih tlakov organov

Osnovna HD ocena in nadzor

Klinika	CRT / MAP / urna diureza
Laboratorij	laktat, ScvO ₂ , PcvCO ₂ – PaCO ₂
UZ srca	
Ocena tekočinske odzivnosti	

ScvO₂

po 6-8 h CRT in PcvCO₂-PaCO₂

po 24 h laktat in kazalci s.l. mikrocirkulacije

Ko dosežemo normalizacijo večine kazalcev upočasnimo/prenehamo z reanimacijskimi ukrepi, kajti normalizacija laktata ponavadi zaostaja

2. FAZA: OPTIMIZACIJA

- ✓ MVS
- ✓ Regionalne perfuzije in mikrocirkulacije

MVS

- **Ciljna vrednost:** vrednost, pri kateri so kazalci tkivne perfuzije in delovanja organov normalni
- Kljub normalizaciji MVS sta pri hiperkinetičnem šoku regionalna perfuzija in mikrocirkulacija moteni

ScvO₂ in SvO₂:

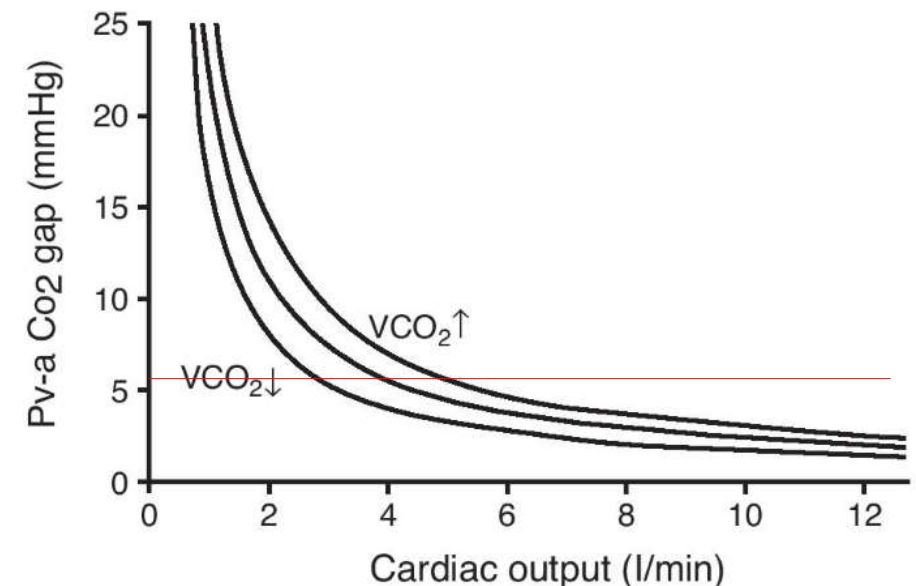
- **Nizke vrednosti:** poskus optimizacije z dvigom MVS (tekočine, inotropi ali transfuzija)
- Vrednosti so lahko normalne ali celo ↑ kljub nezadostni perfuziji

CVP

- **Ciljna vrednost** je najnižja vrednost, ki je še povezana s HD stabilnostjo
- CVP >12 mmHg povezan z okvaro ledvic in GIT, kazalec odpovedovanja DV

CO₂ vrzel

- Obratno sorazmerna z MVS
- **Ciljna vrednost:** od 2-6 mmHg
- Odkrije bolnike, ki še niso zadosti HD optimizirani, kljub normalnim vrednostim laktata in ScvO₂
- Absolutne vrednosti in normalizacija vrzeli so povezani z izidom zdravljenja
- CAVE! povečana ob akutni hiperoksiji in hipokapniji



Optimizacija perfuzije organov in tkiv

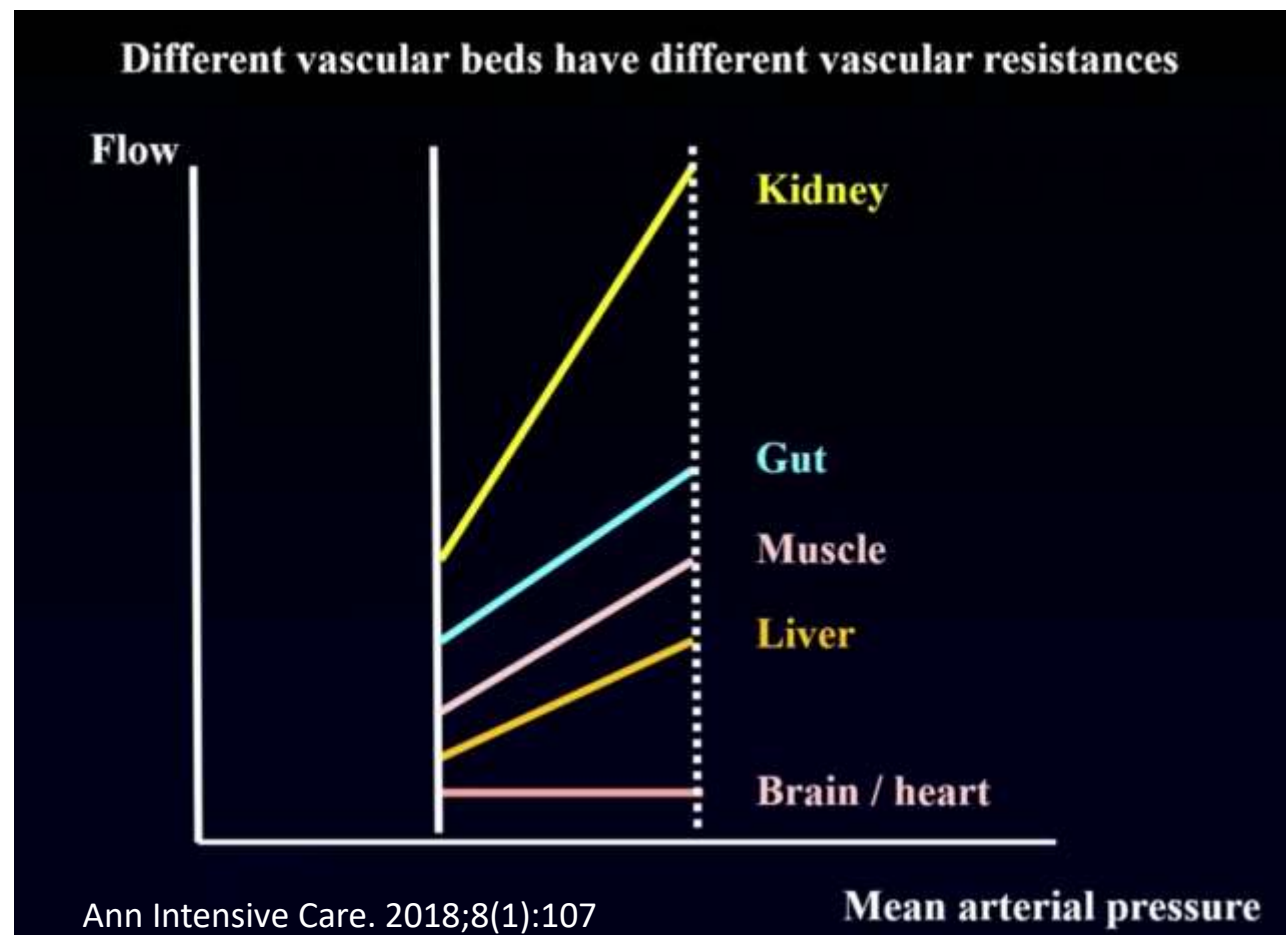
- Perfuzija organa je premosorazmerna perf. tlaku (vhodni – izhodni tlak) in obratnosorazmerna z upornostjo žilja (gostota receptorjev in vazopresorji)
- Perfuzijski tlaki se med različnimi organi razlikujejo, pod območjem avtoregulacije postane pretok krvi linearno odvisen od perfuzijskega tlaka

Organ	Perfuzijski tlak
Možgani	MAP – (CVP ali ICP)*
Srce	DKT – (CVP ali intratorakalni tlak)*
Ledvica	MAP – (CVP ali IAP ali IRP)
GIT	MAP – (CVP ali IAP)*
Jetra	a. hepatika: MAP – (CVP ali IAP)* v. porte: Tlak v v. porte – (CVP ali IAP)*

Individualni ciljni MAP

“MAP challenge”

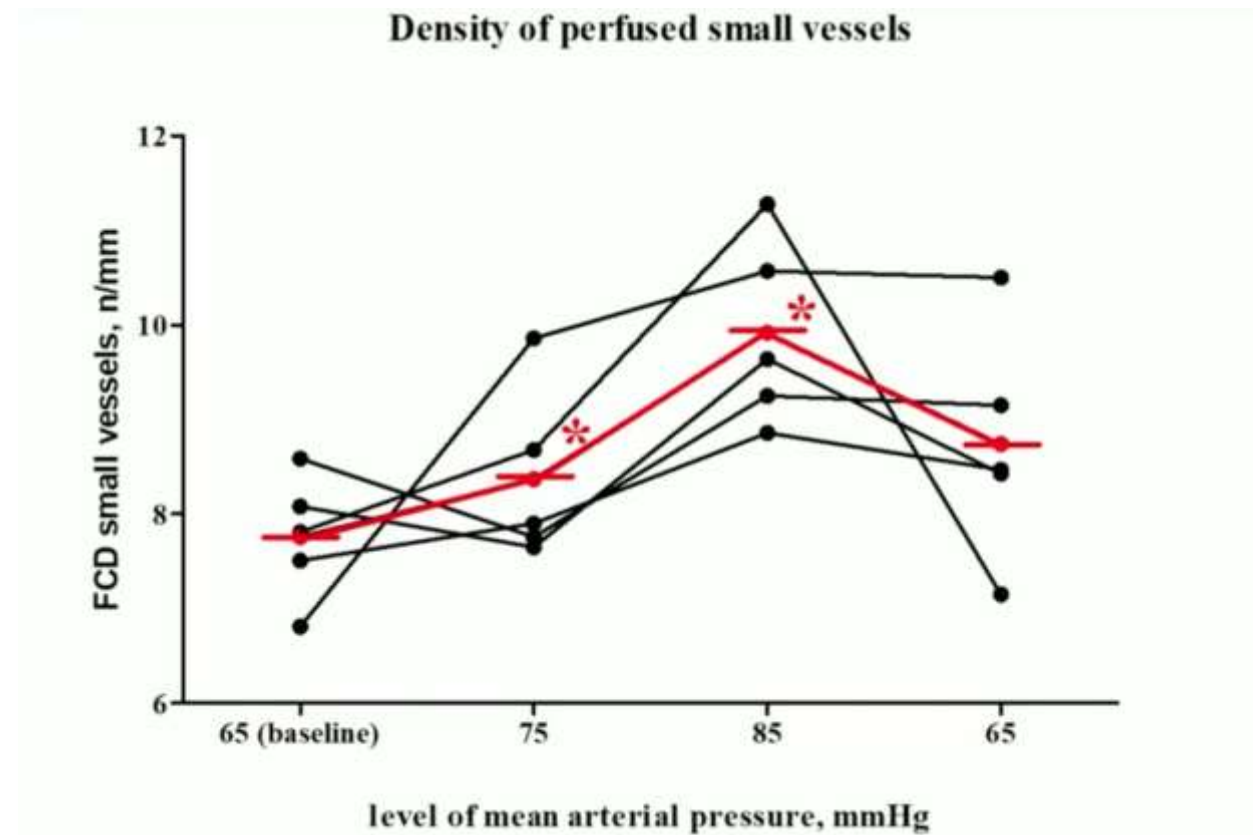
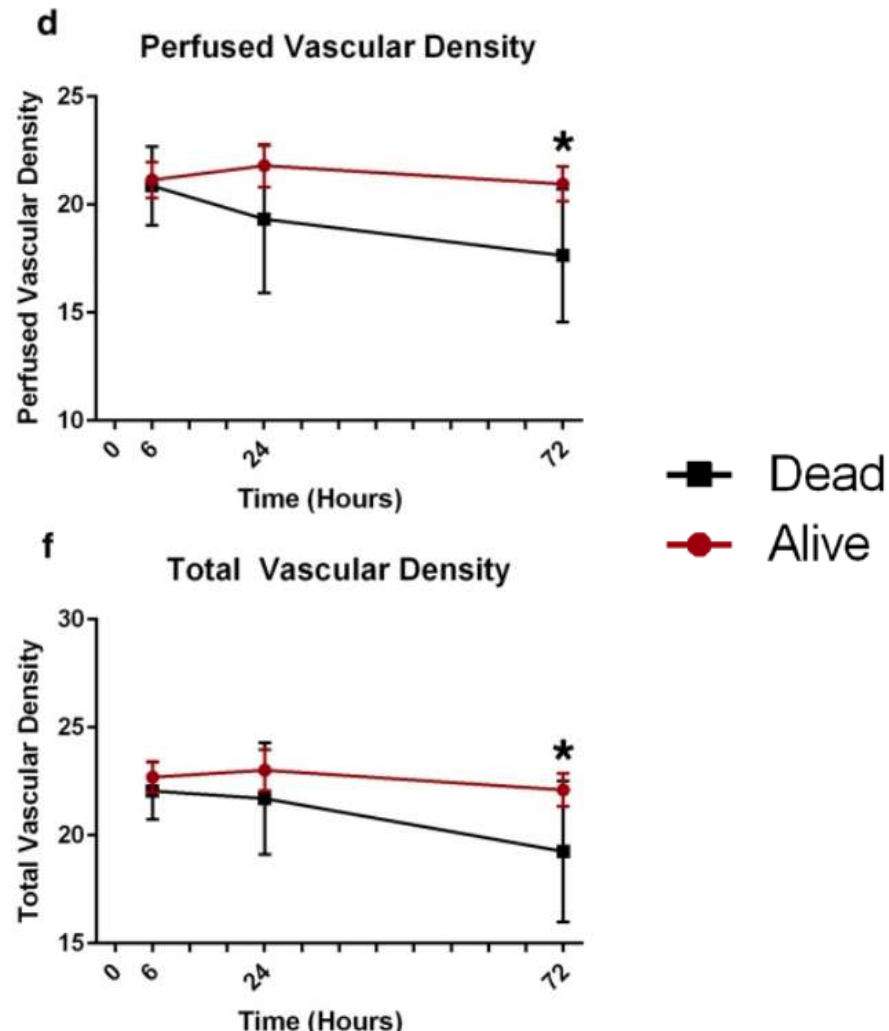
- Prehodno povečanje MAP z NA
- Opazovanje odziva (zavest, koža, delovanje ledvic, znižanje laktata)



2. FAZA: OPTIMIZACIJA

✓ Mikrocirkulacija

Delež perfundiranih kapilar in vpliv MAP/NA



Monitoring mikrocirkulacije (CRT, motling, PPV, perf. indeks, StO2)



URL: <https://www.microvisionmedical.com>

Most relevant parameters

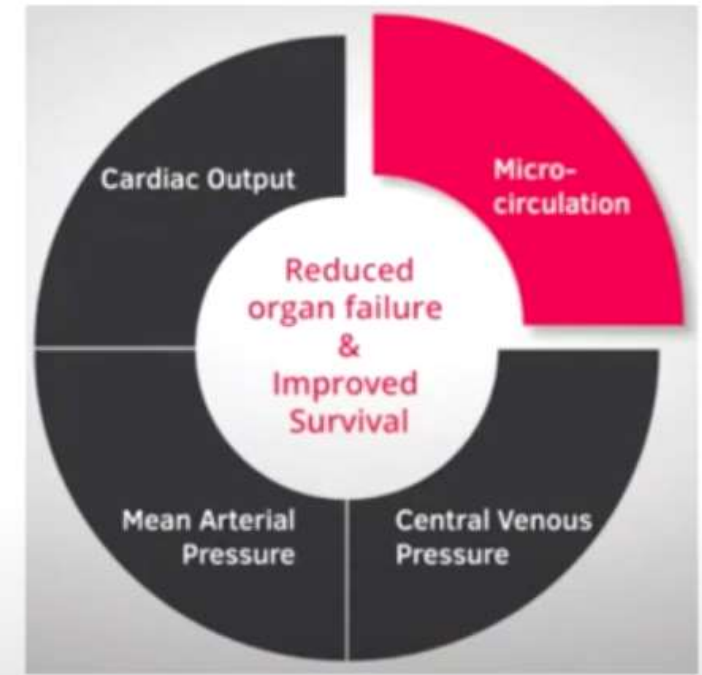
- **Proportion of perfused small vessels**
 - Healthy: > 95%
 - Unhealthy: 81% - 94%
 - Dangerous: < 80%
 - The lower the value, less vessels have functional blood flow.

$$PPV = \frac{\text{Perfused Small Vessel Density}}{\text{Small Vessel Density}}$$



Guidelines from literature

1. Start fluid resuscitation early.
2. Resuscitate till PPVsmall is > 80%.
3. Lower CVP < 12 mmHg.
 - If CVP is low, but PPVsmall is > 80%, be careful with increasing it to 12mmHg or higher.
4. Check response of PPVsmall to MAP increase.
 - Increase MAP only if baseline PPVsmall < 80%.
 - If baseline PPVsmall is > 80% be careful with increasing MAP > 65 mmHg.
5. Increase cardiac output only if PPVsmall at baseline is < 80%.

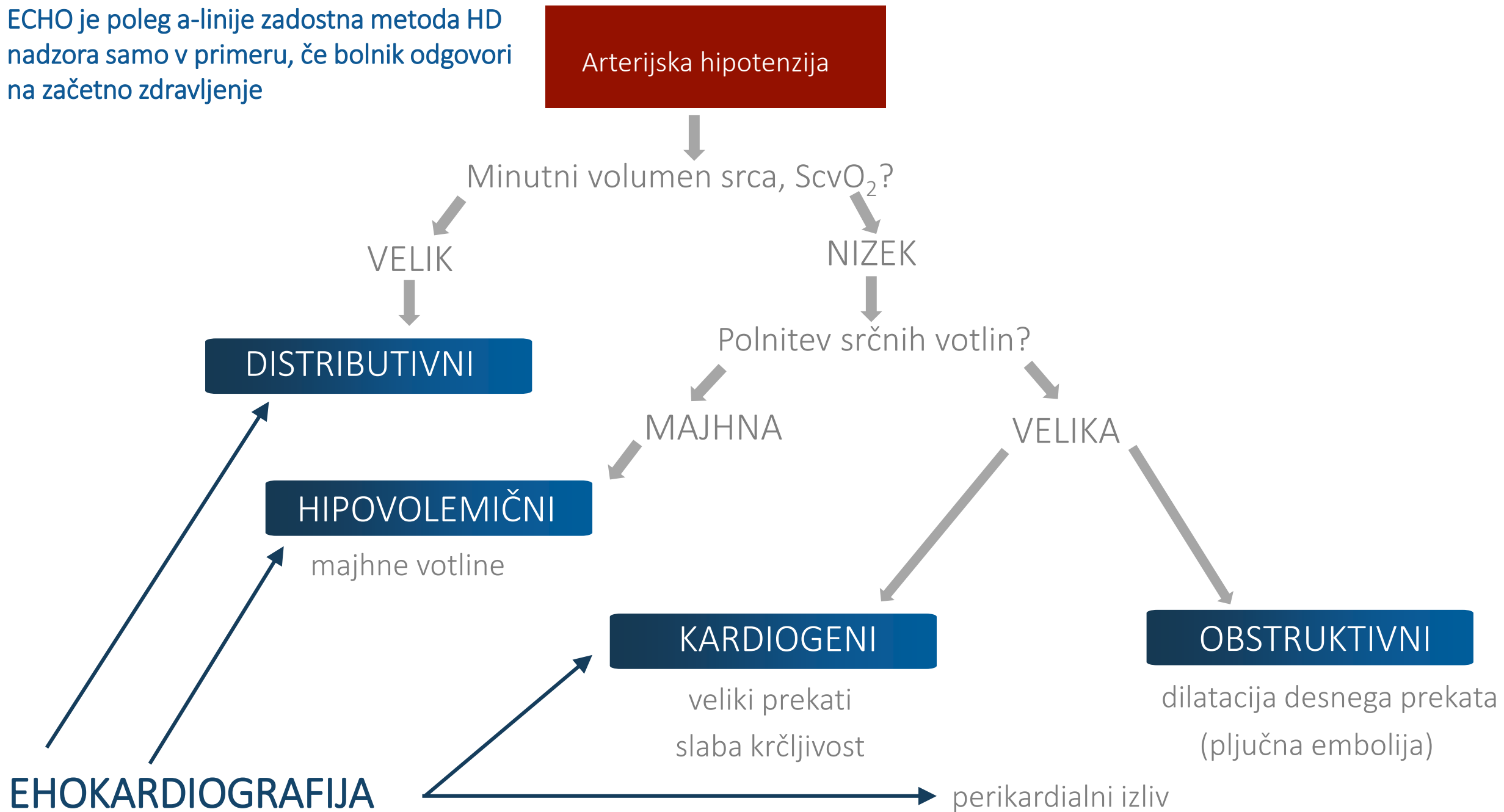


HD intervencije

- Tekočine (efektivni cirkulirajoči volumen)
- Vazopresorji (MAP)
- Inotropi (MVS)
- Vazodilatatorji rekrutirajo mikrocirkulacijo in zmanjšajo CVP, kar razbremeni mikrocirkulacijo → pozor! – le če nadziramo mikrocirkulacijo

Indeks/Monitor	Metodologija	Prednosti	Omejitve/tveganja	Klinična uporabnost / status v smernicah
Kapilarni povratek (CRT)	Čas, ki je potreben, da se barva kože po pritisku povrne (prst, koleno).	Enostavno, hitro, neinvazivno, brez stroškov	<u>Subjektivno</u> , vpliv okolja, pigmentacija, <u>variabilnost</u> med opazovalci	Priporoča Infectious Diseases Society of America in Society of Critical Care Medicine kot validiran cilj resuscitacije pri septičnem šoku [1-5]
Razbarvanost kože	Lisasta sprememba barve kože, običajno okoli kolen, ocena 0–5.	Vizualno, hitro, povezan z izidom	<u>Subjektivno</u> , manj zanesljivo pri temni koži	Uporabno za prognozo in bedside oceno; ni primarni cilj v smernicah [3, 6]
Laktat	Serumska koncentracija laktata, odraža anaerobni metabolizem.	Široko dostopno, objektivno, prognostično	<u>Nespecifično</u> , <u>počasna kinetika</u>	Priporoča Infectious Diseases Society of America in Society of Critical Care Medicine kot dopolnilo pri resuscitaciji [1, 4, 7-9]
Perfuzijski indeks (PI)	Razmerje med pulzatilnim in ne-pulzatilnim pretokom krvi preko pulznega oksimetra.	Neinvazivno, kontinuirano, povezan z izidom	Odkvisno od naprave, <u>vpliv vazopresorjev</u> , artefakti gibanja	Prognostična vrednost pri septičnem šoku; ni smernično potrjen kot cilj resuscitacije [
Centralna venska saturacija O2 (ScvO2)	Meritev iz centralnega venskega katetra; odraža globalno dostavo/uporabo O2.	Objektivno, globalna perfuzija	Invazivno, ne odraža regionalne perfuzije	Dopolnilo pri šoku; ni primarni cilj v trenutnih smernicah [9-11]
Delež perfundiranih žil (PPV, Microscan)	Neposredna vizualizacija sublingvalne mikrocirkulacije z videomikroskopijo (SDF/OPS).	Neposredno, realnočasovno	Tehnično <u>zahtevno</u> , odkvisno od izvajalca, <u>drago</u> , <u>ni standardizirano</u>	Ni priporočeno za rutinsko klinično uporabo; predvsem raziskovalno orodje [1-2, 4, 11-12]
Near-infrared spektroskopija (NIRS)	Meri saturacijo tkiv s kisikom z bližnjo infrardečo svetlobo.	Neinvazivno, kontinuirano, regionalno	Odkvisno od naprave, vpliv edema, debelina kože	Uporaba v <u>raziskavah in izbranih kliničnih primerih</u> ; ni smernično potrjena za resuscitacijo [6, 11]
Temperaturni gradient kože	Razlika med centralno in periferno temperaturo kože.	Enostavno, neinvazivno	<u>Vpliv okolja</u> , <u>vazopresorji</u>	Dopolnilo za bedside oceno; ni primarni cilj [1, 6, 12]

ECHO je poleg a-linije zadostna metoda HD nadzora samo v primeru, če bolnik odgovori na začetno zdravljenje



Ehokardiografija pri cirkulacijskem šoku

Diagnosticira vzrok šoka

Usmerja vrsto začetne terapije

Odloči o najprimernejši obliki kontinuiranega nadzora

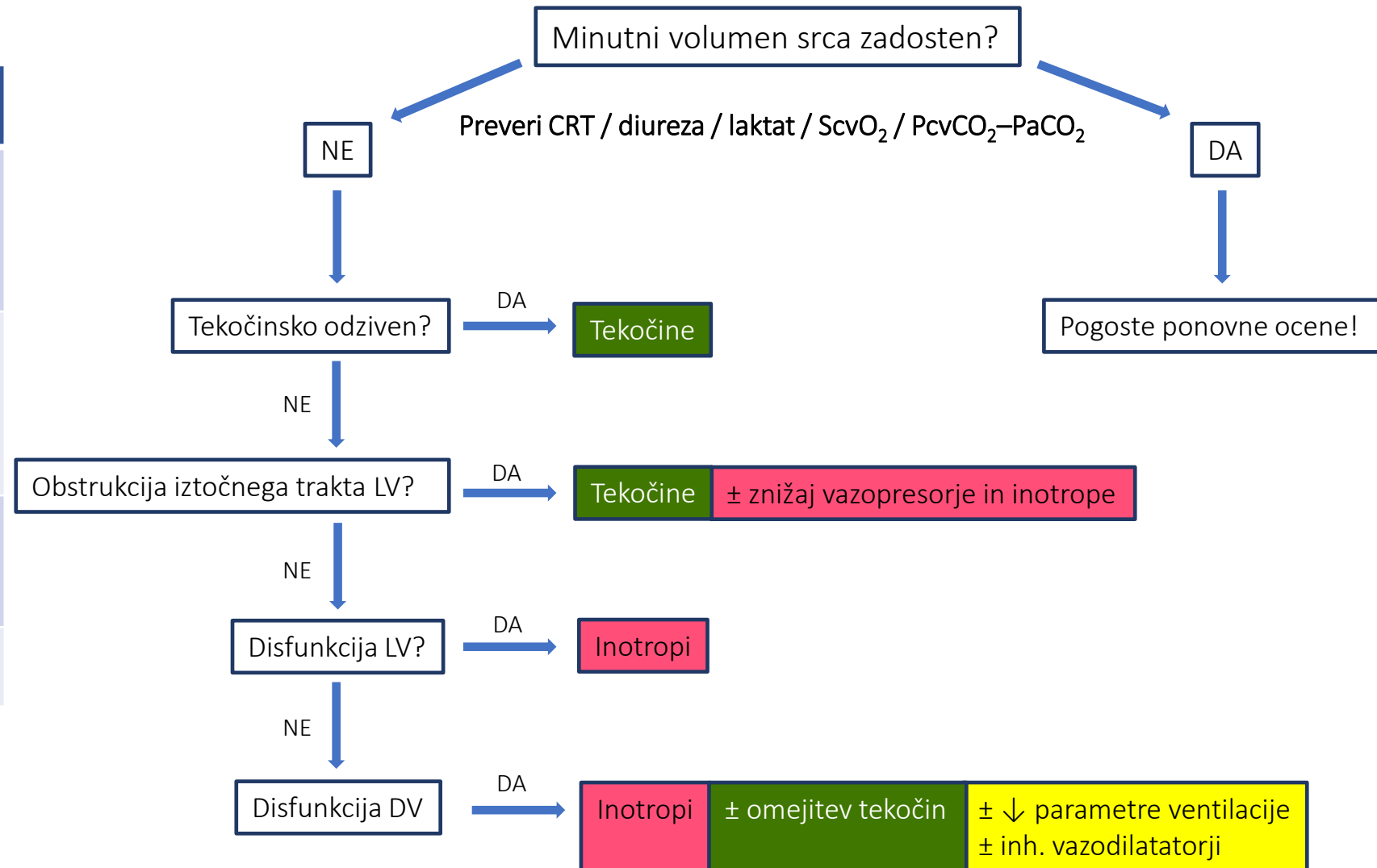
Oceni pacientov odgovor na terapijo

Ni vedno izvedljiva !

2. FAZA: OPTIMIZACIJA

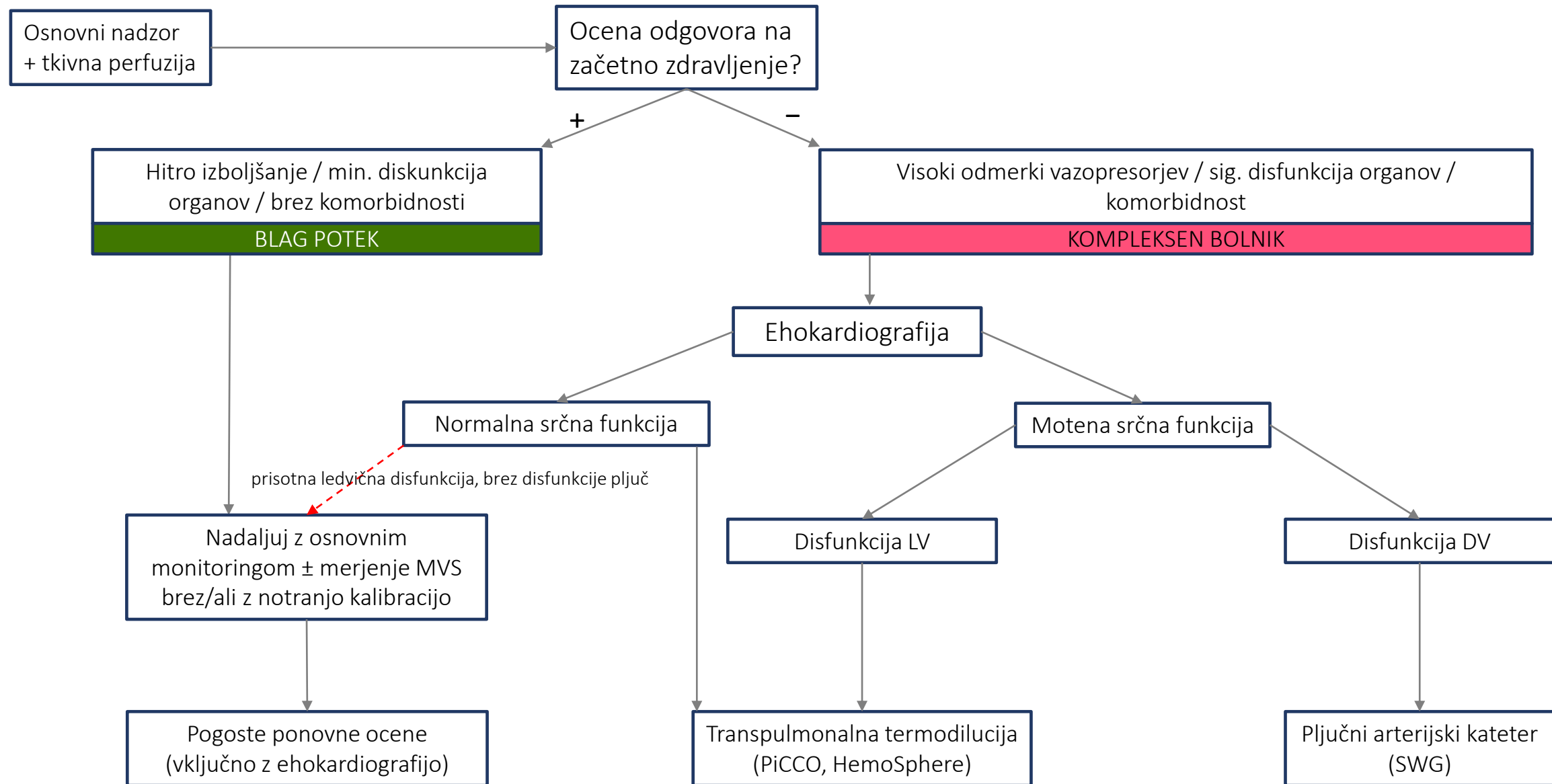
Personalizirano zdravljenje na osnovi ultrazvočne preiskave srca

Fenotipi	Vzrok
Motena krčljivost LV/DV	Septična kardiomiopatija
Disfunkcija LV (zmanjšan EF%)	↑ poobremenitev po agresivni korekciji vazoplegije z NA in normalizaciji MAP
Dinamična obstrukcija LVOT	Zaradi inotropov in vazopresorjev
Disfunkcija DV	Mehanska ventilacija



2. FAZA: OPTIMIZACIJA

Personaliziran stopenjski pristop pri izbiri vrste HD nadzora



2. FAZA: OPTIMIZACIJA

✓ Ocena tekočinske odzivnosti

Je pacient tekočinsko
odziven?

Dinamični
kazalci

Funkcijski
testi



Vena cava distensibility



Mini-fluid challenge



Tidal volume challenge



Passive leg raising test



End-exp. occlusion test



PEEP test

Assessed through
changes in CO

Or...

Changes in
plethysmography PI

Assessed through
changes in EtCO₂

Assessed through
changes in PPV

Faze septičnega šoka



	Reševanje	Optimizacija	Stabilizacija	De-eskalacija
Čas	Min-ure	Ure-dnevi	Dnevi	Dnevi-tedni
Princip	Reanimacija	Reševanje organov	Podpora organom	Okrevanje organov
Cilj	Vzpostavitev makro-hemodinamike	Optimizacija tkivne perfuzije	Ohranjanje tkivne perfuzije, ↓ tekočin (neg. TB), vazopresorjev in inotropov	Neg. TB
Fenotip	Hud šok	Nestabilen	Stabilen	Okreva
Tekočine	Bolusi	Titracija	Vzdrževalne tekočine	Per os

3. in 4. FAZA: STABILIZACIJA in DE-ESKALACIJA

✓ Podpora in okrevanje organov

- Vzdrževanje normalne homeostaze organov
- Preprečevanje in zdravljenje komplikacij predhodnega zdravljenja

STABILIZACIJA

Značilnosti: disfunkcija DV/LV + posledice tekočinske preobremenitve

Klinični pregled (edemi) + UZ prsnega koša
+ UZ znaki venske staze (ocena venskega pretoka v jetrih in ledvicah)
+ Ehokardiografija

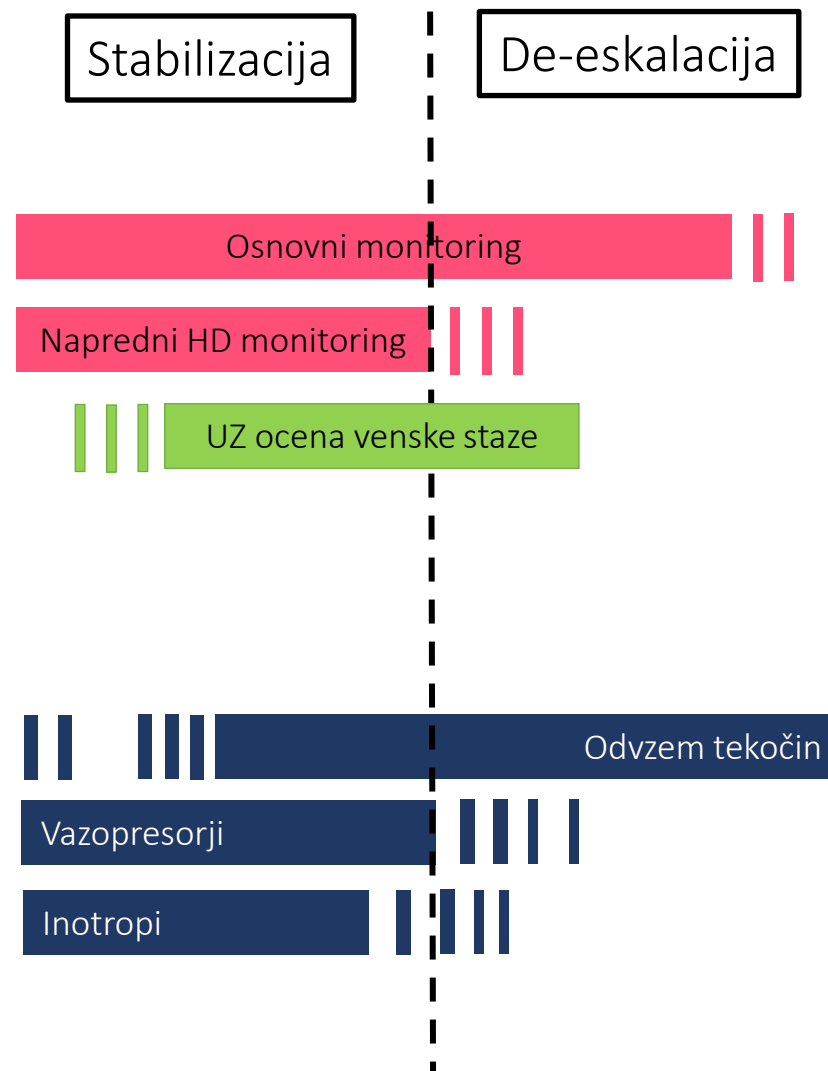
Tekočinska preobremenitev

Disfunkcija miokarda (DV pri ARDS)

DE-ESKALACIJA

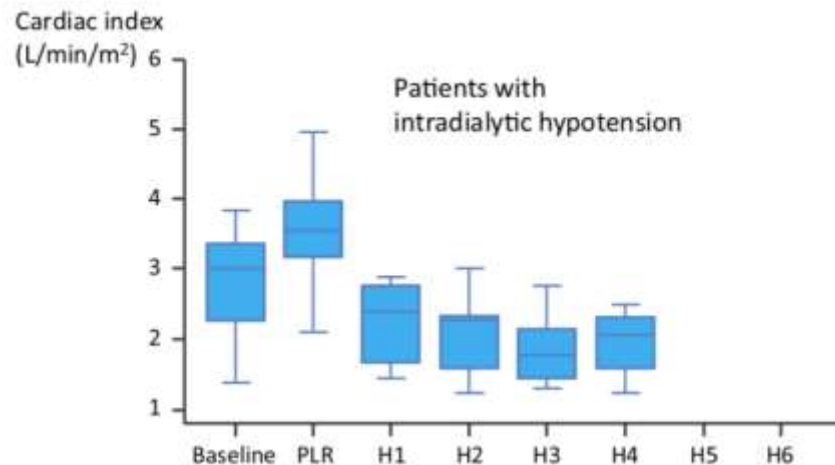
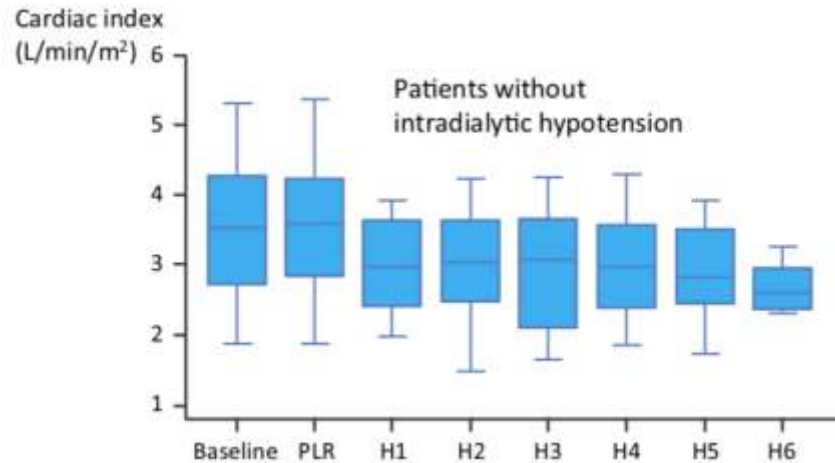
Nadaljevanje predhodnih ukrepov; nižji ciljni MAP, samo če so kazalci perfuzije tkiv normalni

Testiranje tekočinske odzivnosti pred odvzemom tekočin (test EEO, PLR)
Znaki pljučne ali sistemske venske staze, EVLW

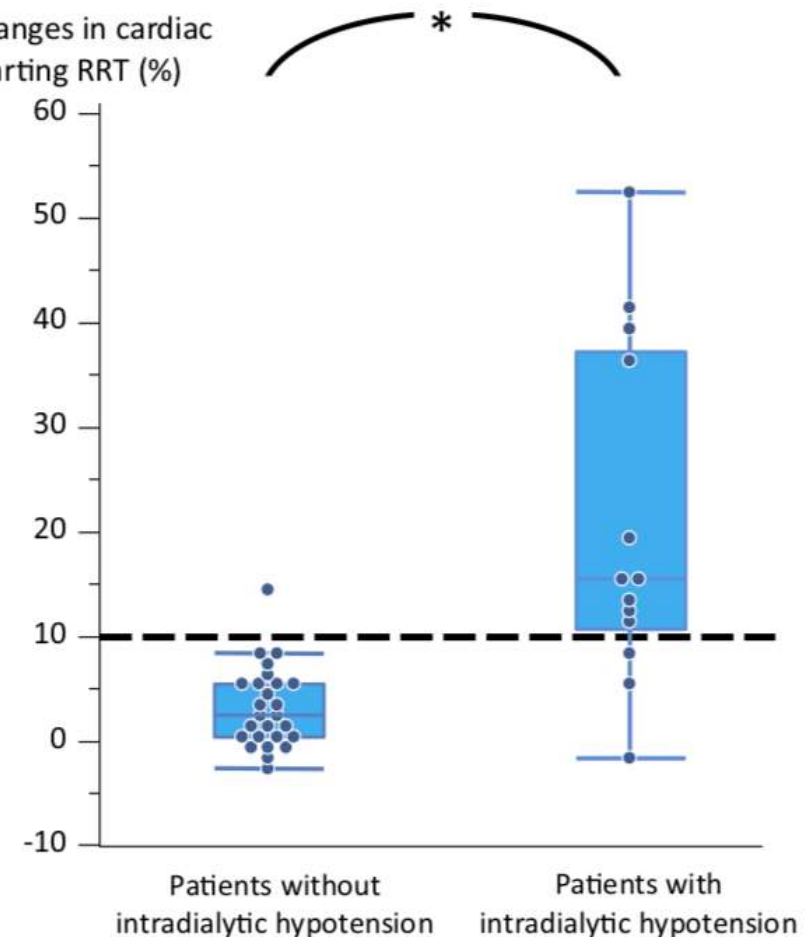


The passive leg raising test to guide fluid removal in critically ill patients

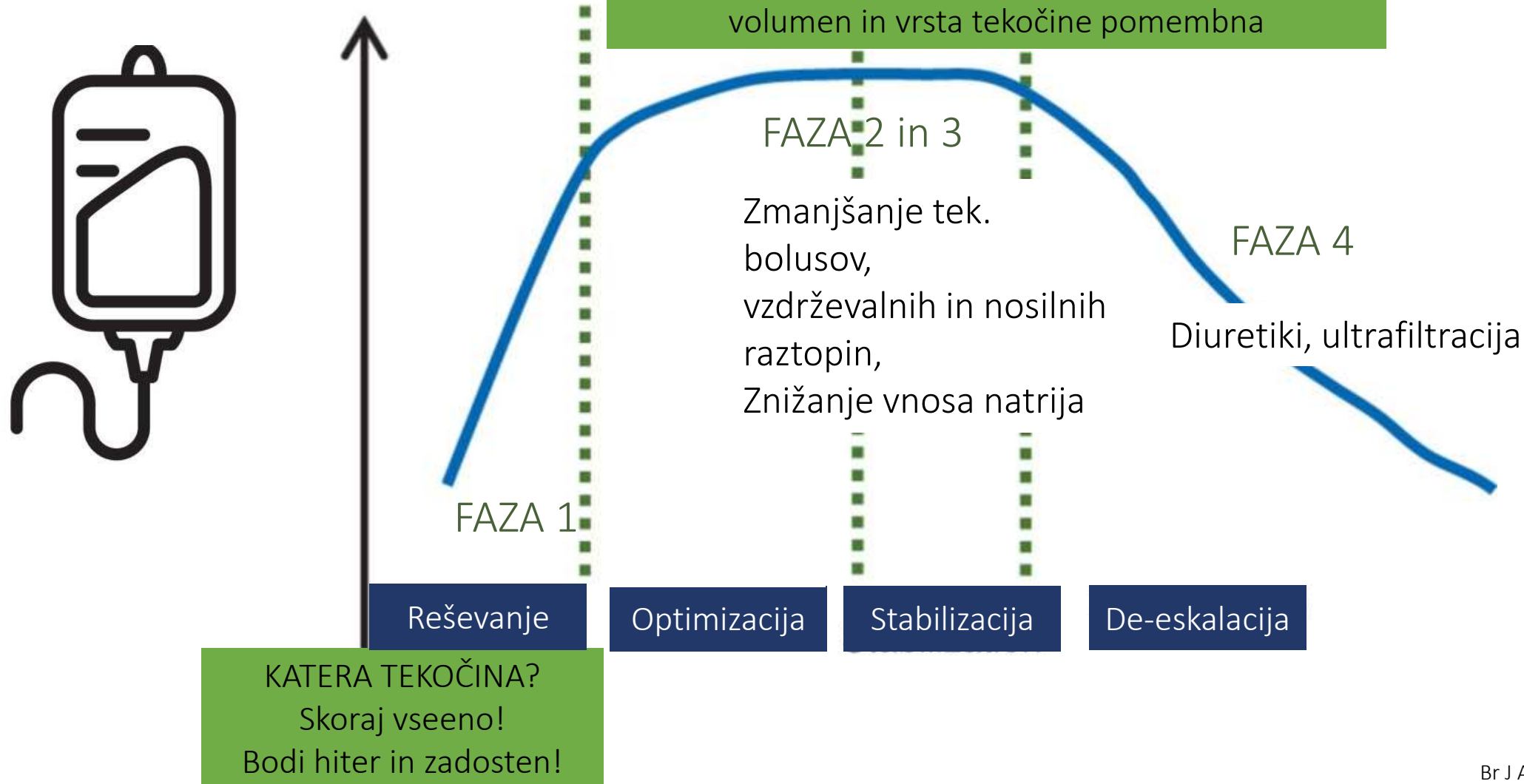
Ann Intensive Care. 2016 Dec;6(1):46.



PLR-induced changes in cardiac index before starting RRT (%)

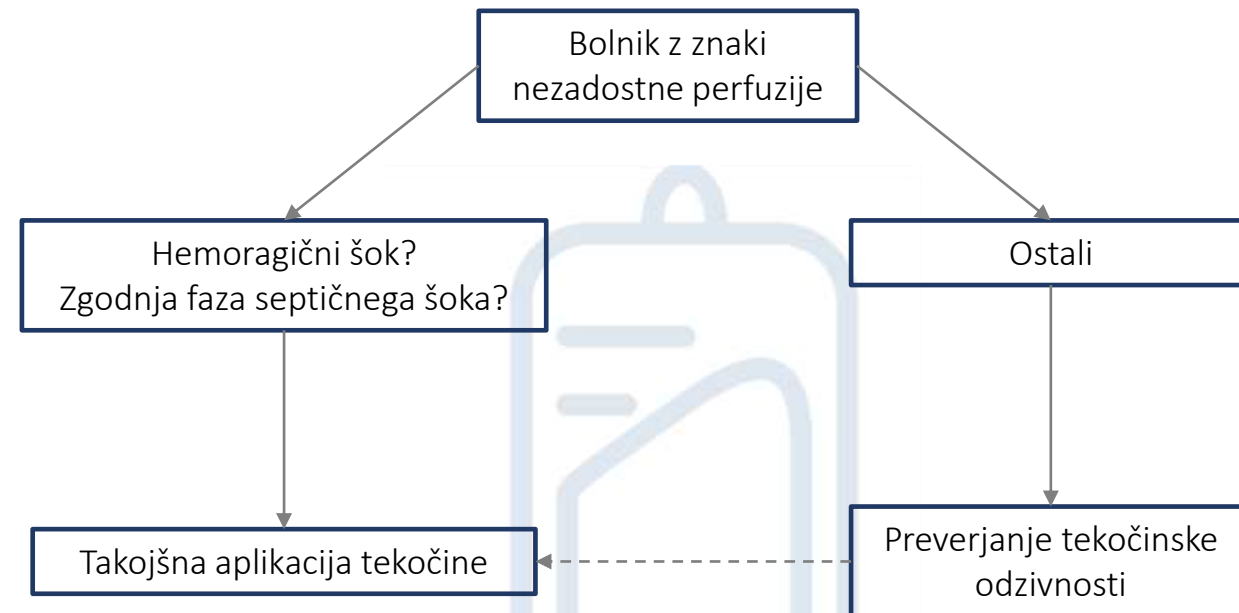


Principi zdravljenja s tekočinami

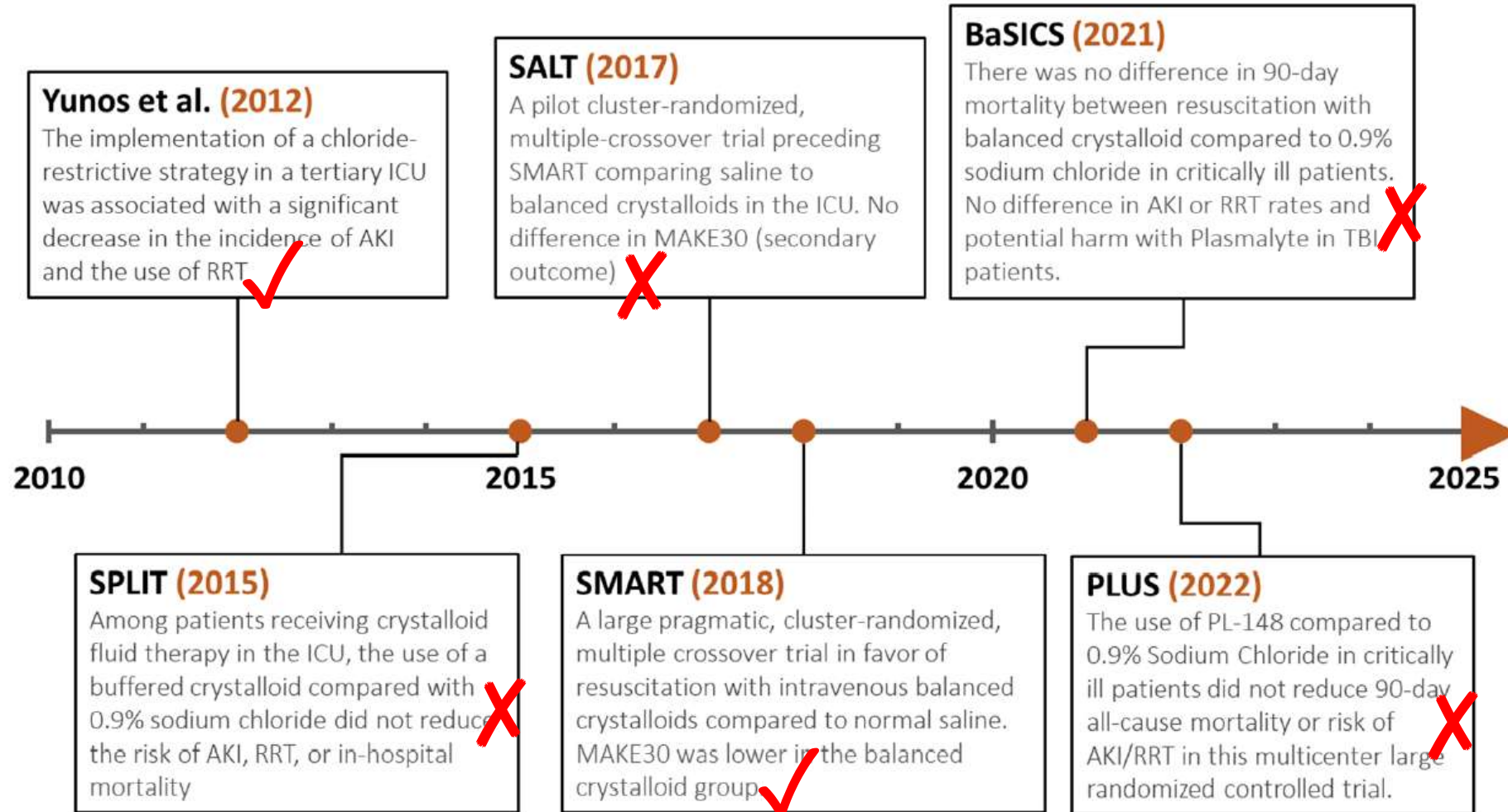


Principi zdravljenja s tekočinami

- **FAZA REŠEVANJA** (znotraj 3 ure, ko ni na voljo HD nadzor)
 - ≥ 30 ml/kg t.t. kristaloidov s pogostimi ocenami in prilagoditvami glede na klinični kontekst
 - Izvor sepse (pljuča vs. abdomen)
 - Pridružene srčno-žilne bolezni
 - Izgube tekočin
 - Ko je doseženi volume tekočin >30 ml/kg je potrebno oceniti tekočinsko odzivnost
- **FAZA OPTIMIZACIJE**
 - **Delež tekočinsko odzivnih bolnikov** se ob prehodu v to fazo progresivno zmanjša, verjetnost za razvoj stranskih učinkov tekočin pa naraste
 - Tekočinska odzivnost ne pomeni, da bolnik tekočino tudi potrebuje (v primeru odsotnosti kliničnih znakov hipoperfuzije)
 - V fazi optimizacije se svetuje **individualiziran pristop**
 - **Restriktivna vs. liberalna strategija** nadomeščanja tekočin v fazi optimizacije (raziskavi CLASSIC in CLOVERS): zmerna stopnja gotovosti, da ni učinka



Uравnoteženi kristaloidi vs. NaCl 0.9%



SCC 2021: Balanced crystalloids are preferred over normal saline for both initial resuscitation and ongoing fluid management, based on the **potential for improved outcomes and reduced risk of hyperchloremic metabolic acidosis and acute kidney injury**

Tekočine

kristaloidi vs. umetni koloidi

uravnoteženi vs.
ne-uravnoteženi kristaloidi

konzervativna vs. liberalna
strategija ?

	Osmolarnost osmolalnost	Na	K	Ca	Cl ⁻	Pufer
Plazma	285–295*	136–145	4,2	2,2	103	HCO ₃ ⁻ 24

Kristaloidi

0.9% NaCl	308	154	–	–	154	–
Ringerjeva raztopina	309	147	4	4	156	–
Ringerjev laktat (RL)	273	130	4	3	109	laktat ⁻ 28
Hartmanova raztopina	279	131	5	2	111	laktat ⁻ 28
5% glukoza	252	–	–	–	–	–

Plazmi prilagojeni kristaloidi

PlasLyte®	294	140	5	–	98	acetat ⁻ 27 glukonat ⁻ 23
Sterofundin®	309	145	4	2,5	127	acetat ⁻ 24 malat ⁻ 5
Ionolyte®	286,5	137	4	–	110	acetat ⁻ 34

Koncentracija natrija, klora, albuminov,
acidoza/alkaloza?
edemi?

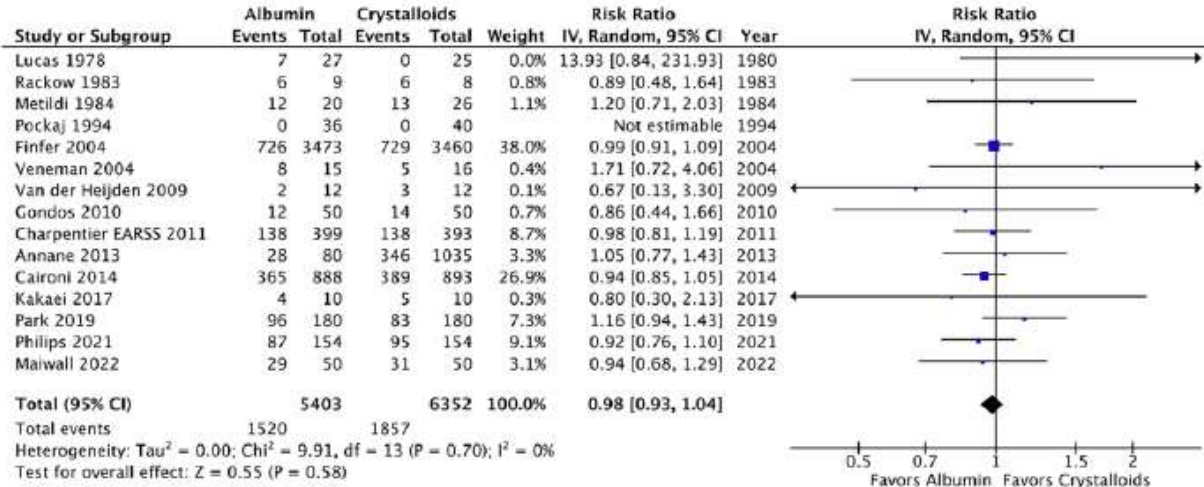
albumini ↔ kristaloidi

0,9% NaCl ↔ uravnoteženi
kristaloidi

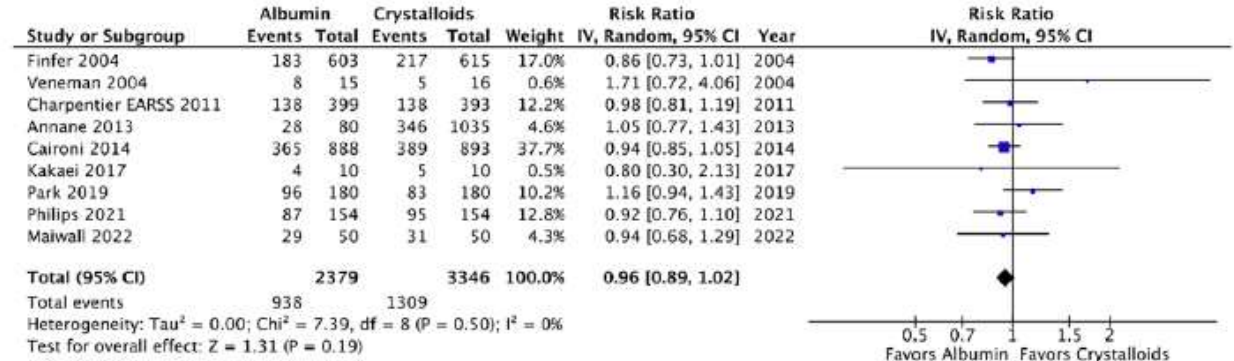
V fazi stabilizacije in de-eskalacije je
potrebno zmanjšati vnos natrija.

KRISTALOIDI VS. ALBUMININ

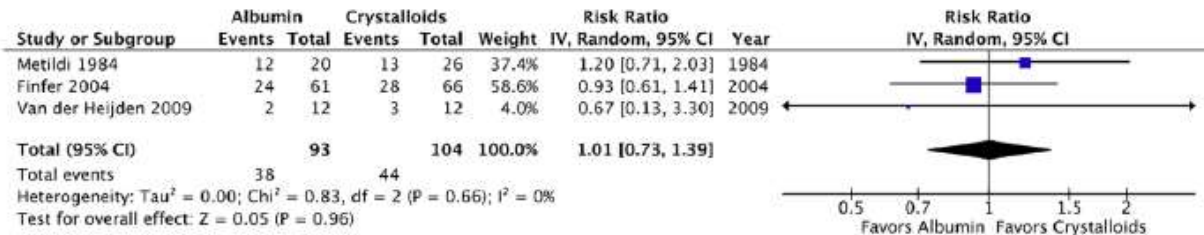
KRITIČNO BOLNI



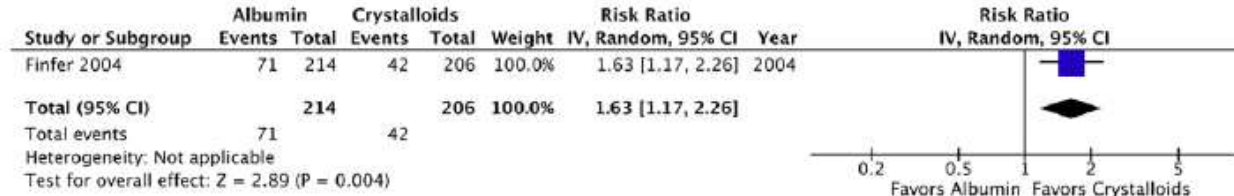
SEPSA



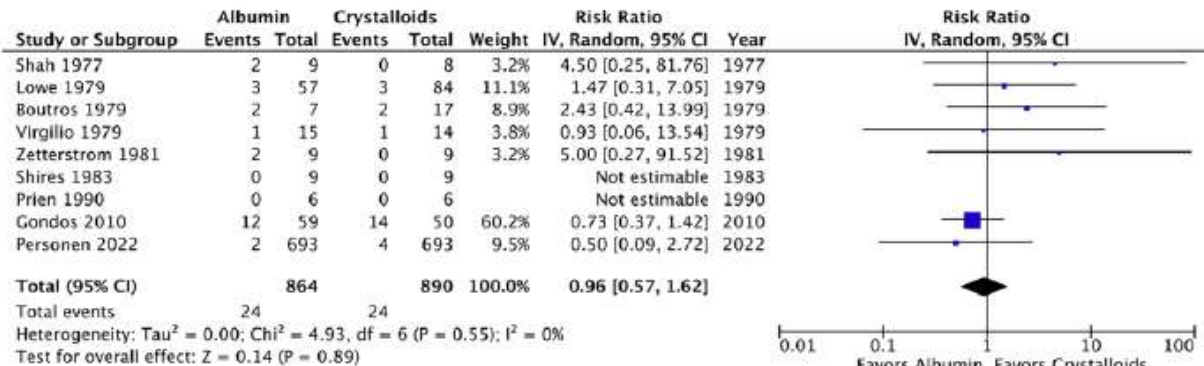
AKUTNA DIHALNA ODPOVED



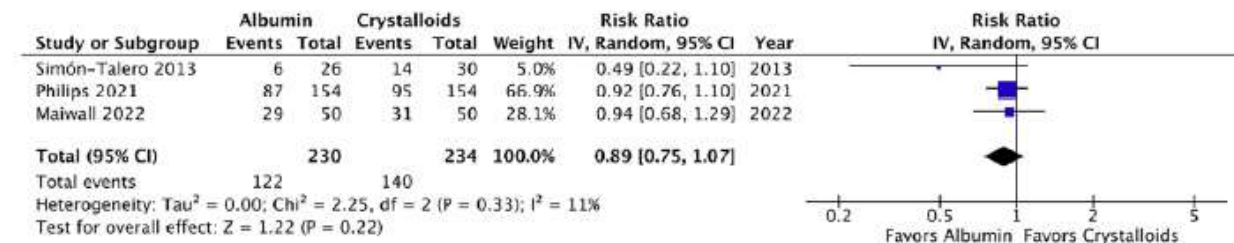
POŠKODBA MOŽGANOV



PERIOPERATIVNO OBDOBJE, KRVAVITEV



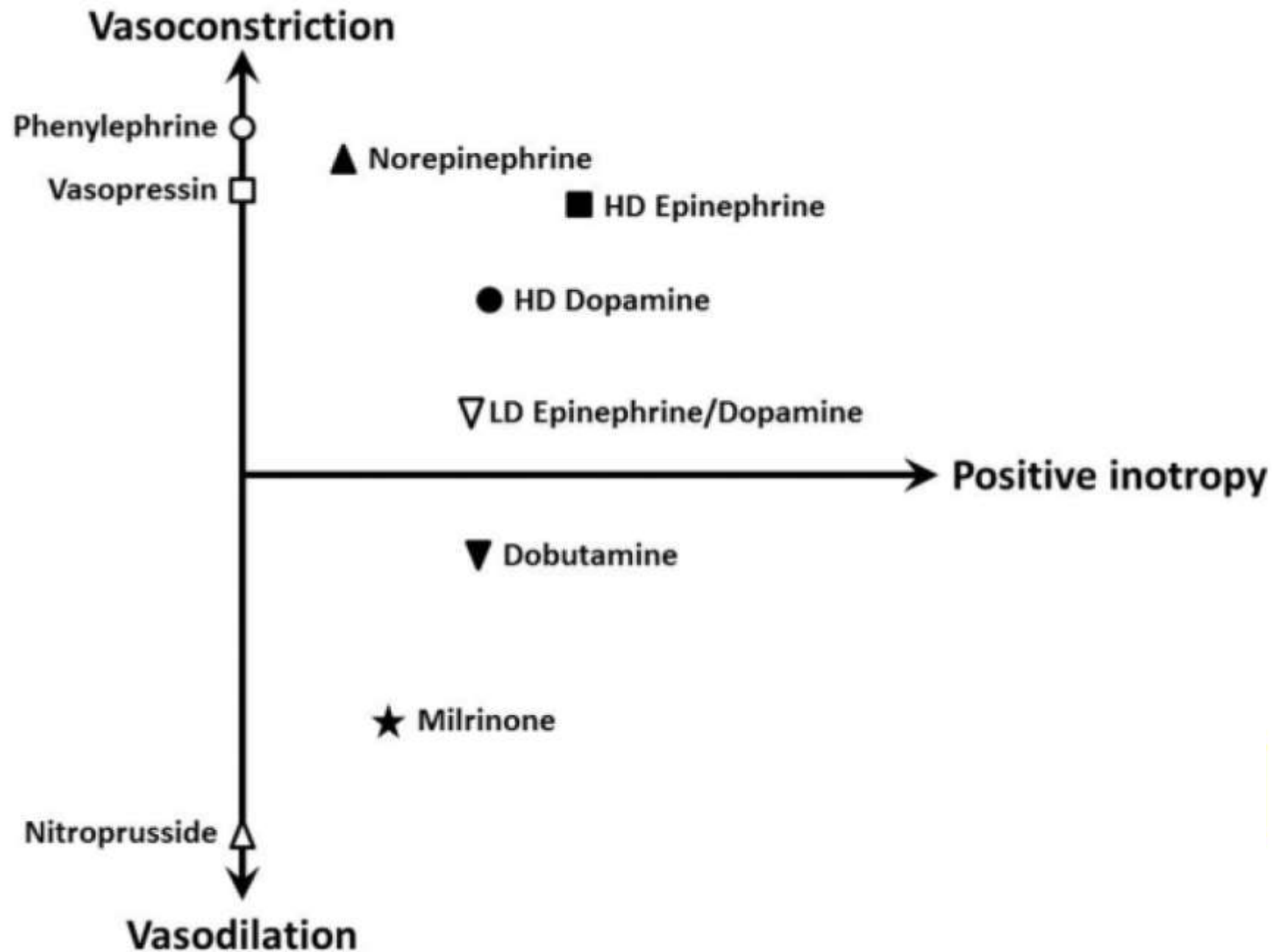
CIROZA



Klasifikacija vazoaktivnih zdravil

Skupina	Zdravilo	Mehanizem delovanja	Odmerjanje (IV)	Klinični učinek (SVR/BP/CO/HR)	Str. učinki
Vazopresorji	Noradrenalin	$\alpha 1$ (+++), $\beta 1$ (++), $\beta 2$ (+)	0,05–1 $\mu\text{g/kg/min}$	$\uparrow\uparrow$ SVR, $\uparrow\uparrow$ BP, $\uparrow$ CO, $\uparrow$ HR	Tahiaritmije, $\uparrow$ PVR, ish. prstov&splanhnija
	Adrenalin	$\beta 1$ (+++), $\alpha 1$ (++), $\beta 2$ (++)	0,01–0,5 $\mu\text{g/kg/min}$	$\uparrow\uparrow$ SVR, $\uparrow\uparrow$ BP, $\uparrow\uparrow$ CO, $\uparrow\uparrow$ HR	Tahiaritmije, ishemija srčne mišice, splanh. vazokonstrikcija, $\uparrow$ laktat, $\uparrow$ glukoza
	Dopamin	D1 (+++), $\beta 1$ (++), $\alpha 1$ (+)	2–20 $\mu\text{g/kg/min}$	$\uparrow\uparrow$ SVR, $\uparrow\uparrow$ BP, $\uparrow$ CO, $\uparrow\uparrow$ HR	Tahiaritmije, ishemija srčne mišice
	Fenilefrin	$\alpha 1$ (+++)	0,1–0,3 $\mu\text{g/kg/min}$	$\uparrow$ SVR, $\uparrow\uparrow$ BP, $\leftrightarrow/\downarrow$ CO, $\leftrightarrow/\downarrow$ HR	Refleksna bradikardija, perif. ishemija
	Vazopresin	V1a, V1b, V2	0,01–0,04 U/min	$\uparrow\uparrow$ SVR, $\uparrow\uparrow$ BP, $\leftrightarrow/\downarrow$ CO, $\leftrightarrow/\downarrow$ HR	Ishemija prstov, prokoagulantno delovanje
	Angiotenzin II	AT1, AT2	20–80 ng/kg/min	$\uparrow\uparrow$ SVR, $\uparrow\uparrow$ BP, $\leftrightarrow$ CO, $\leftrightarrow$ HR	Proinflamatorno in protrombogeno delovanje, AF, VT, peri. ishemija
Inotropi	Dobutamin	$\beta 1$ (+++), $\beta 2$ (++)	2–10 $\mu\text{g/kg/min}$	$\downarrow/\leftrightarrow$ SVR, $\downarrow/\leftrightarrow$ BP, $\uparrow\uparrow$ CO, $\uparrow$ HR	
	Milrinon	PDE-3 inhibitor	0,12–0,75 $\mu\text{g/kg/min}$	$\downarrow\downarrow$ SVR, $\downarrow\downarrow$ BP, $\uparrow\uparrow$ CO, $\leftrightarrow/\uparrow$ HR	
	Levosimendan	Kalcijev senzibilizator, K-ATP kanali	0,05–0,2 $\mu\text{g/kg/min}$	$\downarrow$ SVR, $\uparrow$ CO, $\leftrightarrow/\uparrow$ HR	
Kronotropi	Izoproterenol	$\beta 1$ (+++), $\beta 2$ (+++)	2–20 $\mu\text{g/min}$	$\downarrow$ SVR, $\leftrightarrow$ BP, $\uparrow$ CO, $\uparrow\uparrow$ HR	

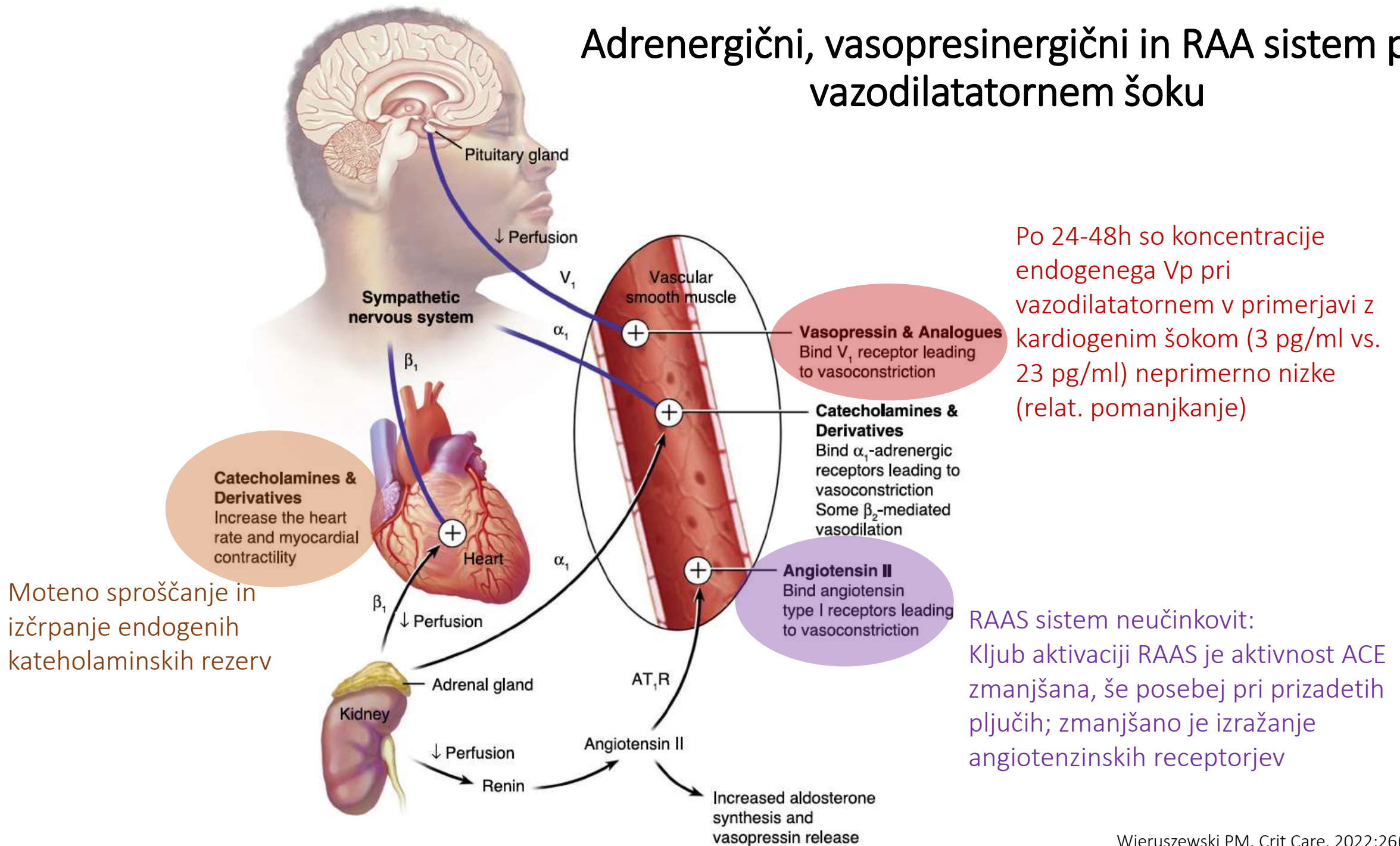
Vazoaktivna zdravila



Vazopresorji - principi

- Čas do predpisa prvega vazopresoja (NA)
- Uvedba dodatnega VP (vazopresin) <3 ure po NA je povezana z zmanjšano umrljivostjo. Odločitev za uvedbo dodatnega VP temelji na odmerkih NA (0,2 mcg/kg/min?) in konc. laktata
- Multimodalna strategija kot alternativa klasičnemu stopenjskemu pristopu
 - Uporaba nizkih odmerkov vazopresorjev iz različnih farmakoloških skupin
 - Koncept t.i. dekateholaminizacije zmanjšuje endogeno in eksogeno adrenergično stimulacijo
- Odgovor na VP je deloma genetsko pogojen → biomarkerji

Adrenergični, vasopresinergični in RAA sistem pri vazodilatatornem šoku



Po 24-48h so koncentracije endogenega Vp pri vazodilatatornem v primerjavi z kardiogenim šokom (3 pg/ml vs. 23 pg/ml) neprimerno nizke (relat. pomanjkanje)

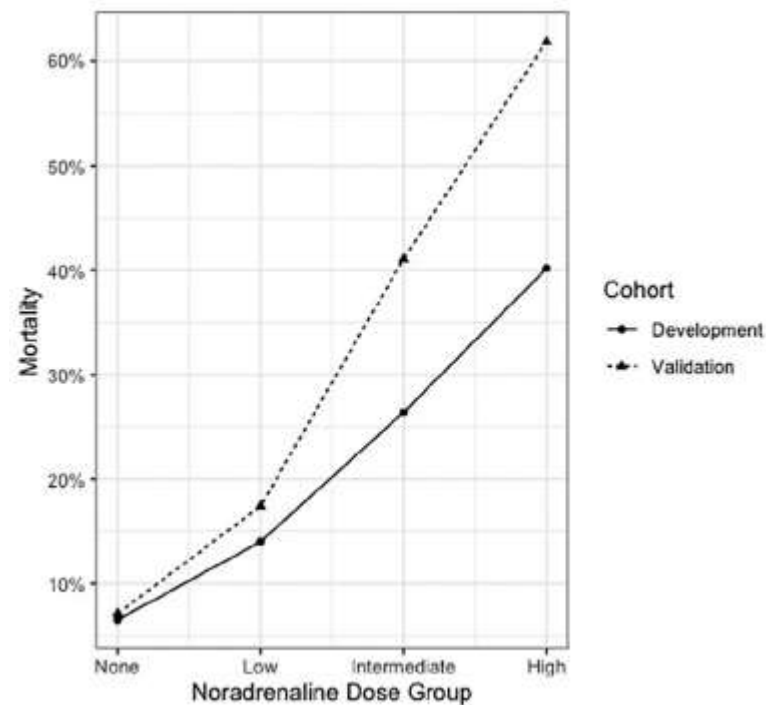
RAAS sistem neučinkovit: Kljub aktivaciji RAAS je aktivnost ACE zmanjšana, še posebej pri prizadetih pljučih; zmanjšano je izražanje angiotenzinskih receptorjev

Noradrenalin

Table 1 Norepinephrine dose and mortality

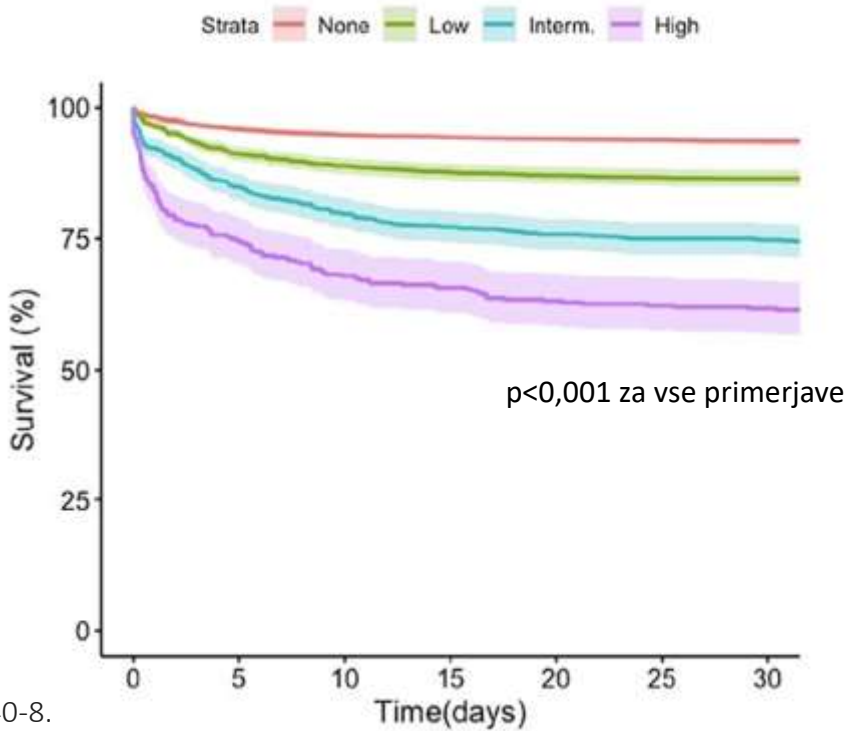
Study	Norepinephrine dose	Death type	Death rate (%)
Jenkins et al. 2009 [35]	> 100 µg/min	ICU	94
Brown et al. 2013 [32]	≥ 1 µg/kg/min	90-days	83
Dopp-Zemel et al. 2013 [34]	≥ 0.9 µg/kg/min	28-days	65
Martin et al. 2015 [29]	> 1 µg/kg/min	90-days	90
Auchet et al. 2017 [33]	> 1 µg/kg/min	28-days	60
		90-days	66
Brand et al. 2017 [36]	≥ 90 µg/min	Hospital	90

Wieruszewski PM. Crit Care. 2022;26(1):76.



Nizek	?
Srednji	?
Visok	?

Nizek	<0,2 mcg/kg/min
Srednji	0,2-0,4 mcg/kg/min
Visok	>0,4 mcg/kg/min



Adrenalin – 3. linija

- Receptorji: β_1 , β_2 , α_1 (v nižjih odmerkih $\beta_1 > \alpha_1$)
- Odzivnost α_1 Rc na VP je pri vazodilatatornem šoku veliko slabša kot pri kardiogenem šoku
- Indikacije:
 - refraktarni septični šok z **disfunkcijo miokarda**
 - septični šok z **bradikardijo** ali v primeru pridružene **anafilaktične** komponente
- Stranski učinki adrenalina:
 - zmanjšanje pretoka krvi skozi splanhnično regijo
 - aritmogenost
 - hipokaliemija
 - povečano nastajanje laktata v aerobnih pogojih zaradi stimulacije beta2 receptorjev na skletnih mišičnih vlaknih (težje intepretacija laktata med reanimacijo!).
- Dajanje noradrenalina v visokih odmerkih povzroči zasičenost in zmanjšanje števila alfa1 receptorjev, kar zmanjša učinkovitost adrenalina kot vazopresorja tretje linije

Alternativa adrenergičnim vazopresorjem

VAZOPRESIN

- Agonist V1a, V1b in V2 receptorjev

SELEPRESIN

- Super selektiven agonist V1 receptorjev na gladkomišičnih vlaknih. Učinkovitost je enaka noradrenalinu. Molekule še ni na tržišču.

TERLIPRESIN

- Agonist V1 receptorjev z dolгим razpolovnim časom (6h). Ker terlipresin poveča verjetnostjo za nastanek ishemije prstov in mezenterija, SSC odsvetuje njegovo uporabo.

ANGIOTENZIN II

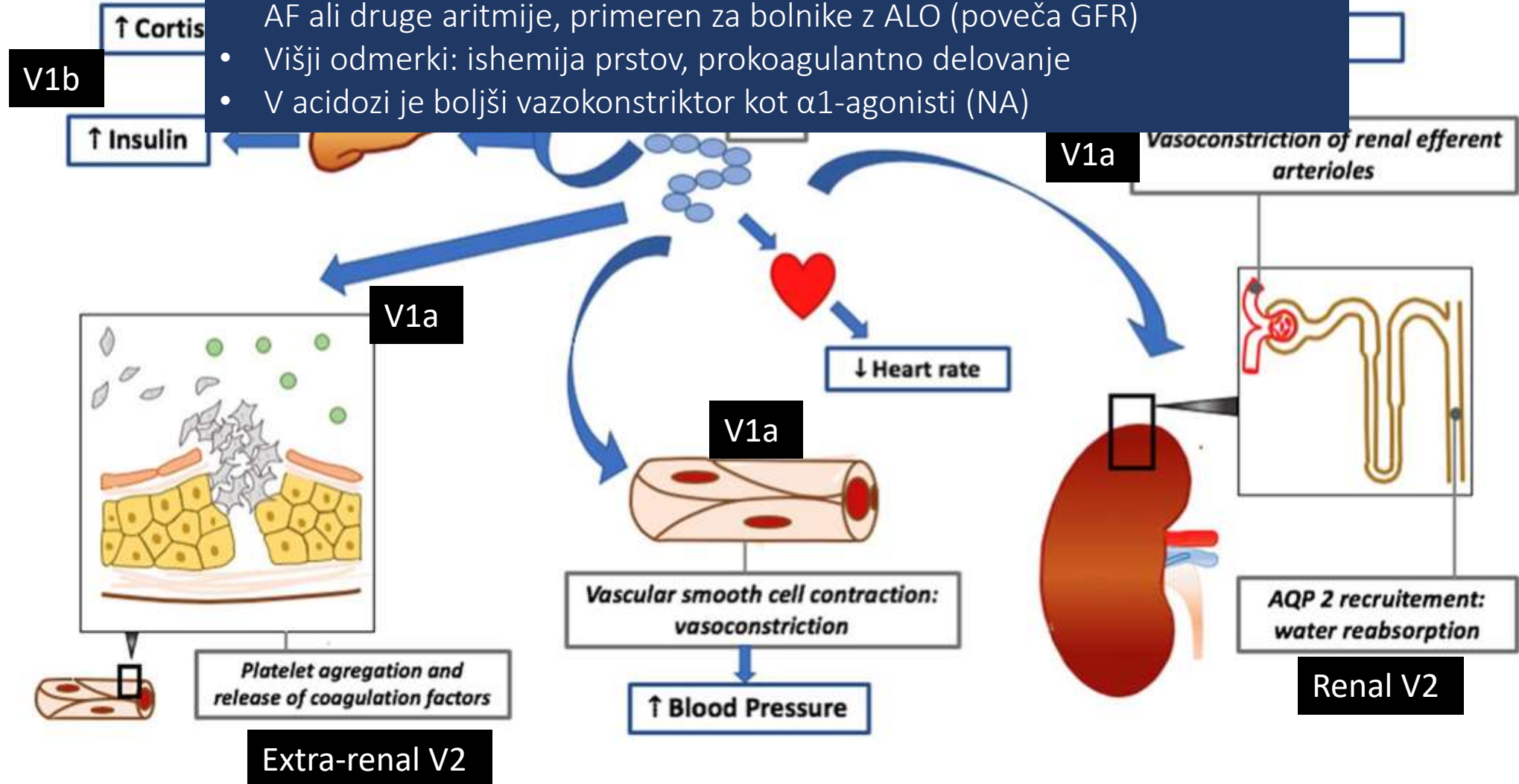
- Adjuvantno zdravilo pri vseh vzrokih vazodilatatornih šokov

METILENSKO MODRILO

VITAMIN B12

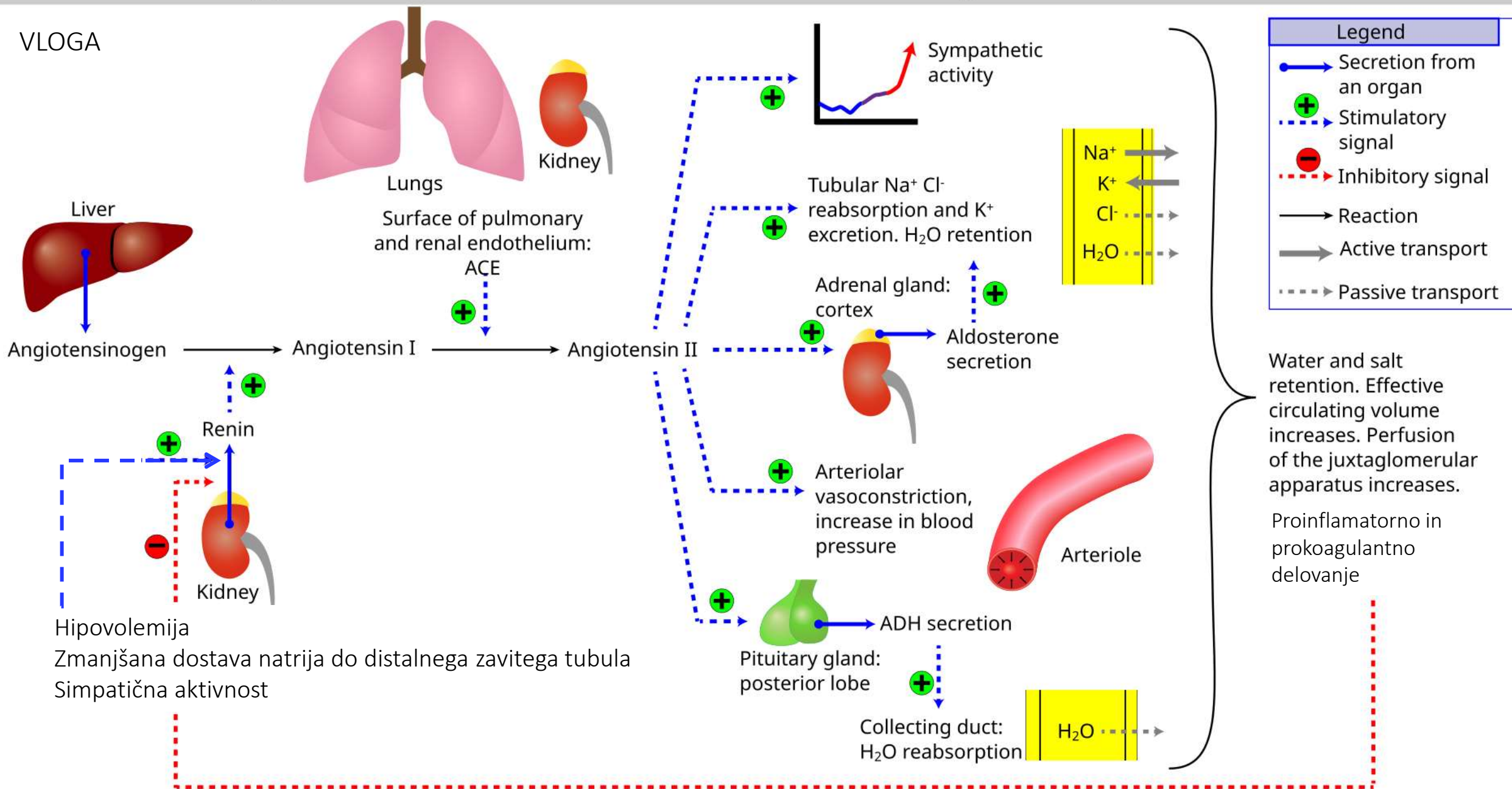
Vazopresin

- Odmerek je 0,03 IE/min
- Predpišemo od 3-7 ur po uvedbi NA oz. ko je NA >0,2 mcg/kg/min
- Ne poveča srč. frekvenca ali porabe O₂ v miokardu, zmanjša tveganje za AF ali druge aritmije, primeren za bolnike z ALO (poveča GFR)
- Višji odmerki: ishemija prstov, prokoagulantno delovanje
- V acidozi je boljši vazokonstriktor kot α 1-agonisti (NA)



Renin-angiotensin-aldosterone system

VLOGA

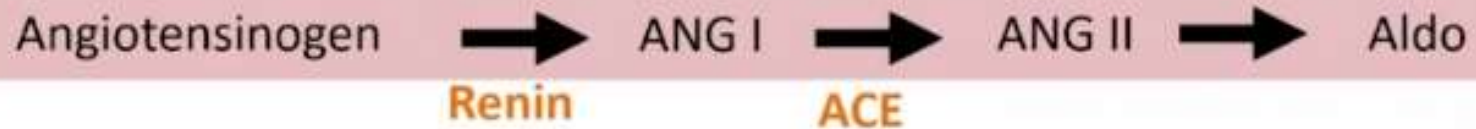


Zakaj je uporaba AT II pri septičnem šoku smiselna?

- Sepsa → deficit AT II in ACE
- Način delovanja neodvisen od adrenergičnega sistema
- Ni tahifilaksije
- Povečuje sproščanje endogenega vazopresina

RAAS pri šoku

Normal

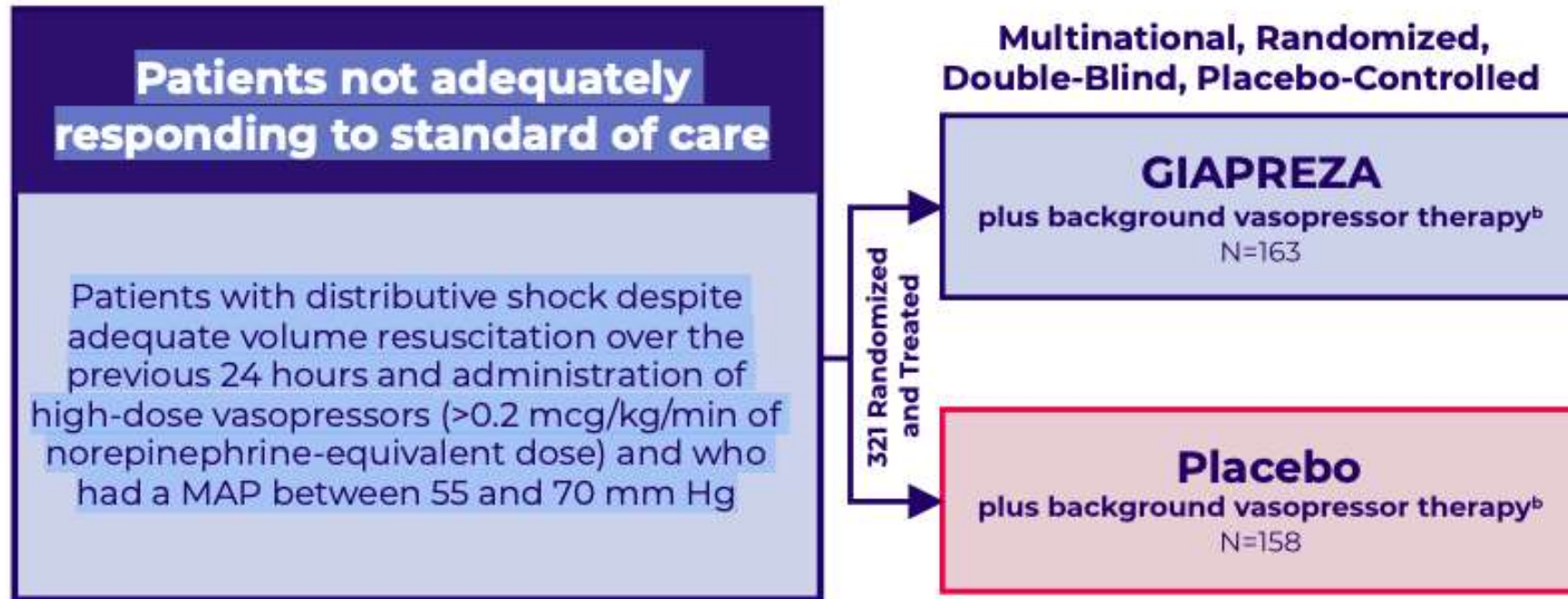


Severe Shock and Endothelial Injury



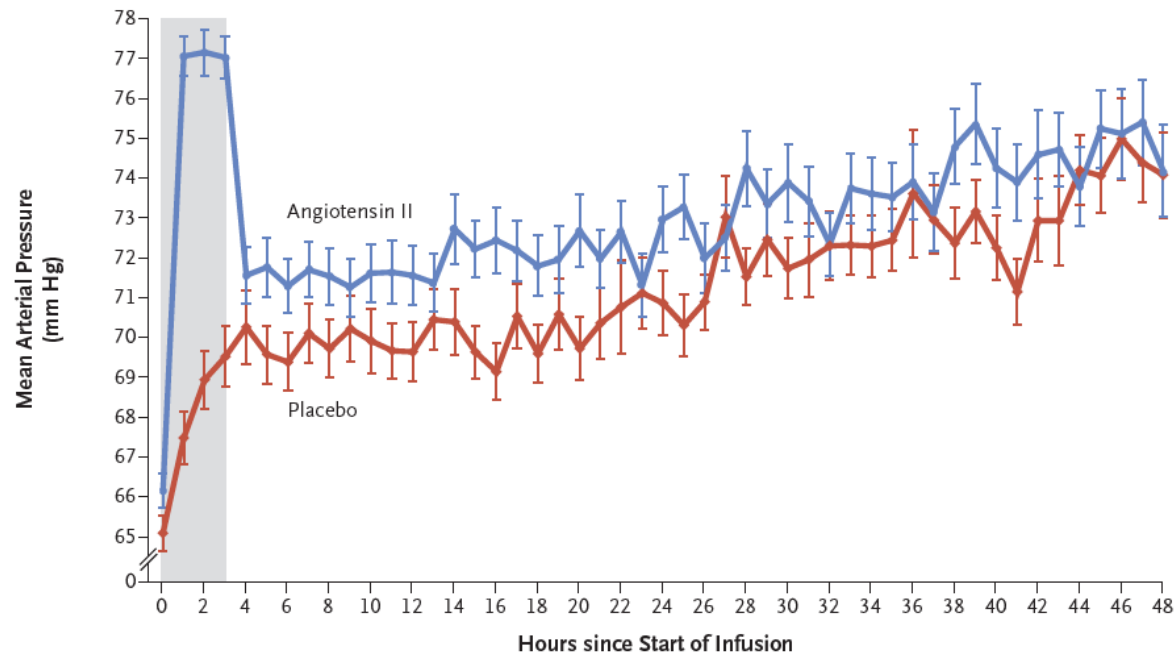
Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (ATHOS-3)

Khanna A. N Engl J Med. 2017 ;377(5):419-430.



Primary Endpoint : MAP response of ≥ 75 mm Hg or an increase from baseline of ≥ 10 mm Hg at Hour 3, without an increase in the dose of background vasopressors

A Mean Arterial Pressure over Time



Positive Survival Trend Observed (N=321)^{a,b}

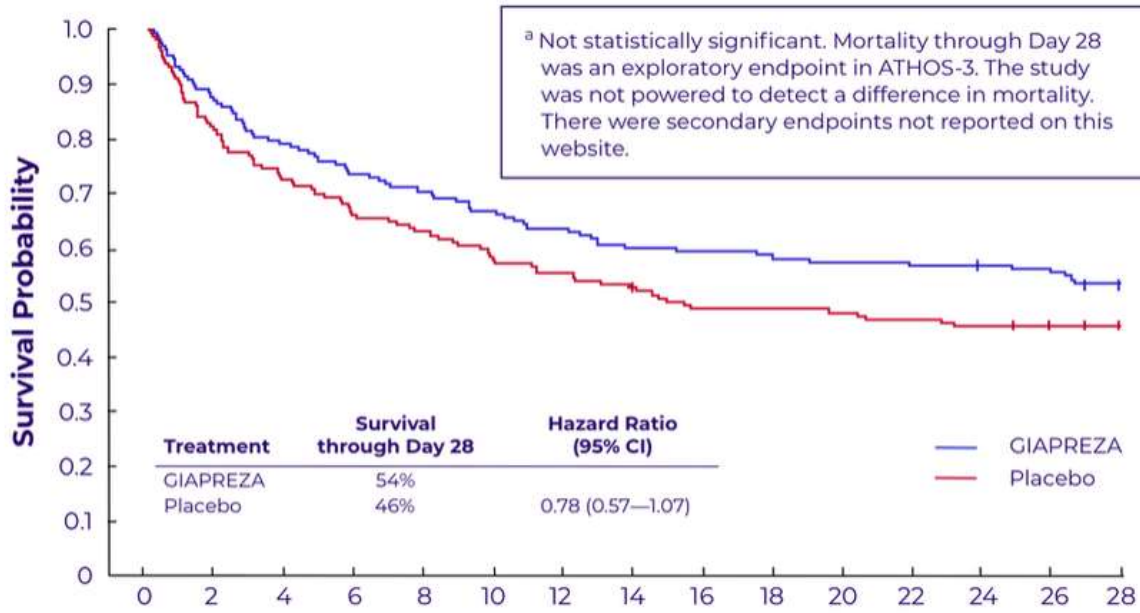
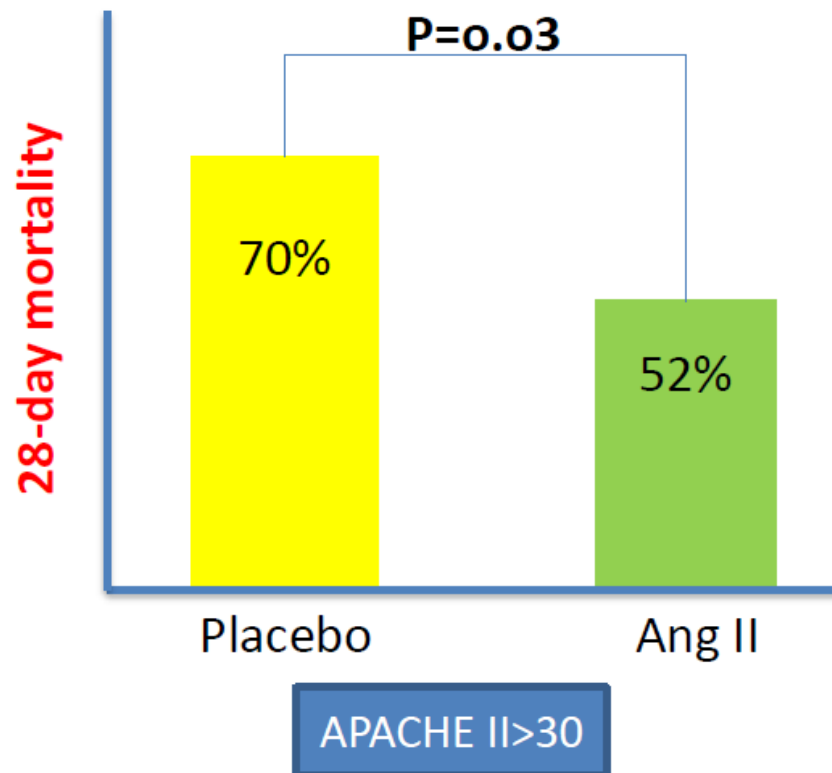


Table 2. Primary and Secondary End Points.*

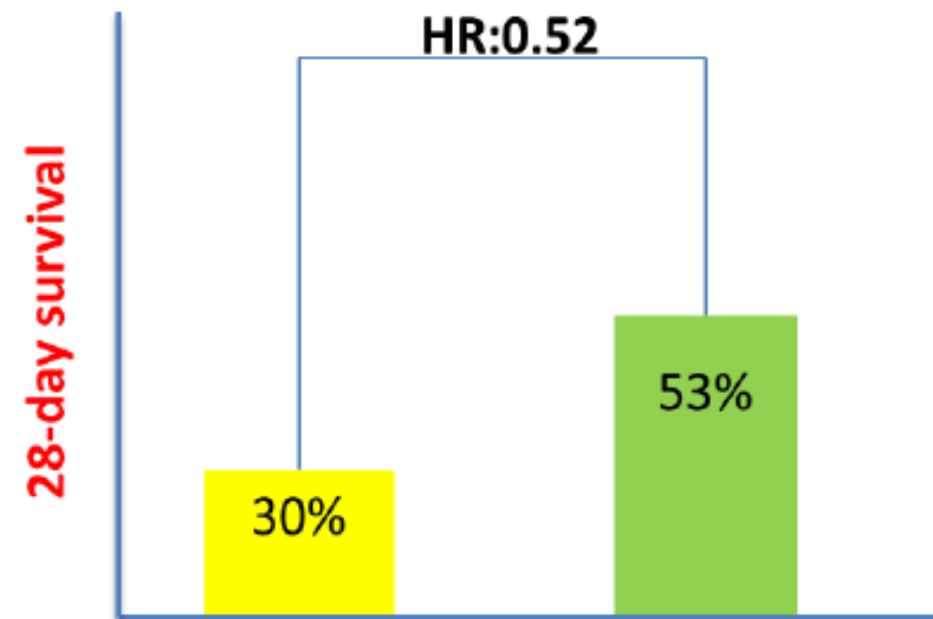
End Point	Angiotensin II (N=163)	Placebo (N=158)	Odds or Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Mean change in norepinephrine-equivalent dose from baseline to hour 3¶	-0.03±0.10	0.03±0.23		<0.001

Analiza podskupin raziskave ATHOS-3

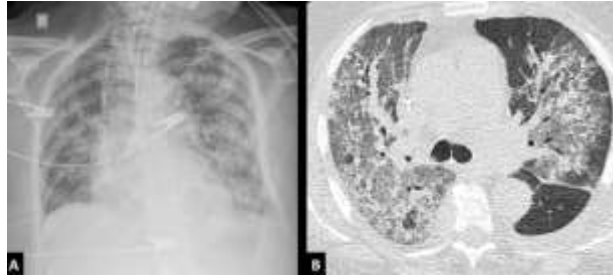
Manjša 28-dnevna umrljivost
bolnikov z **APACHE II**>30



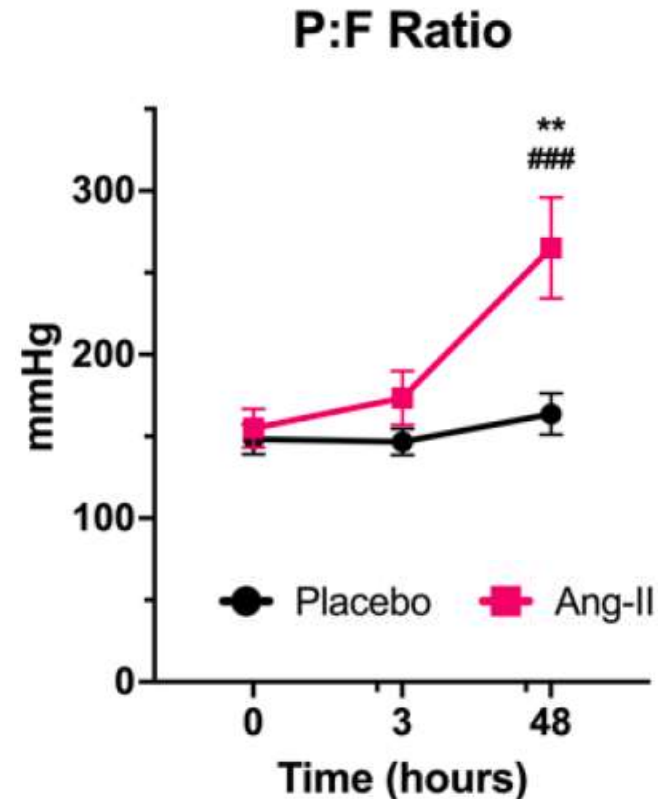
Zmanjšana umrljivost bolnikov z
ALO na RRT



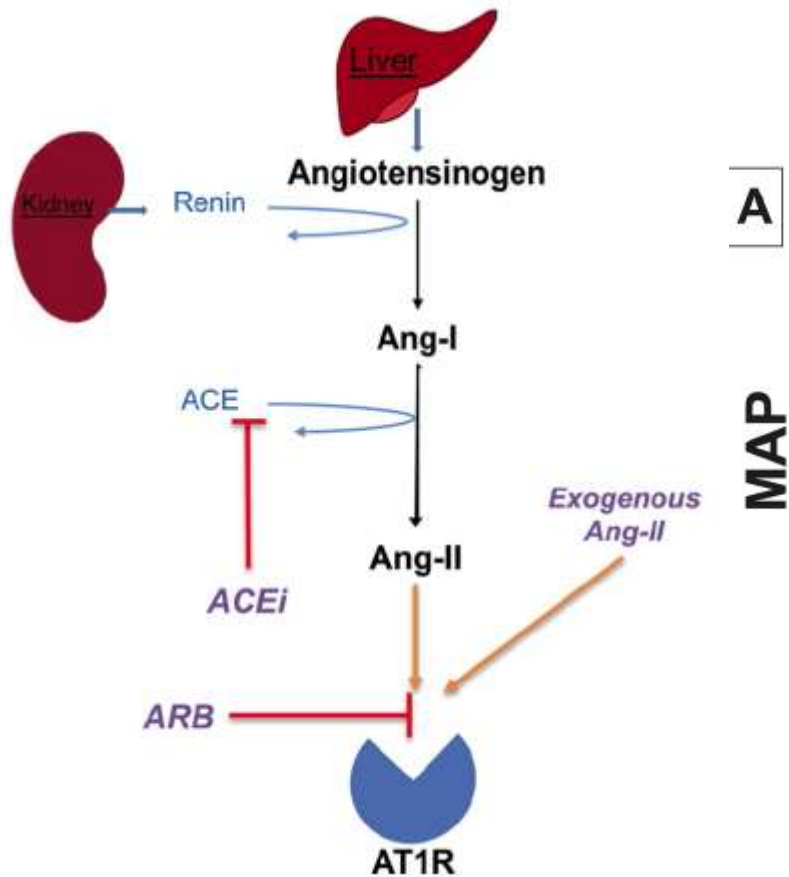
Podskupina z ARDS (ATHOS-3)



- Dajanje ATII je povezano z
 - Hitrejšim doseganjem MAP > 75 mmHg v primerjavi s kontrolno skupino (OR 2,03; p=0,03)
 - Izboljšano oksigenacijo ($\uparrow$ PaO₂/FiO₂ za 98 mmHg v 48h)
 - Neznačilno nižjo 28-dnevna umrljivost
- Poškodba pljuč $\downarrow$ endogeno produkcijo ATII, kar poveča učinkovitost eksogenega ATII

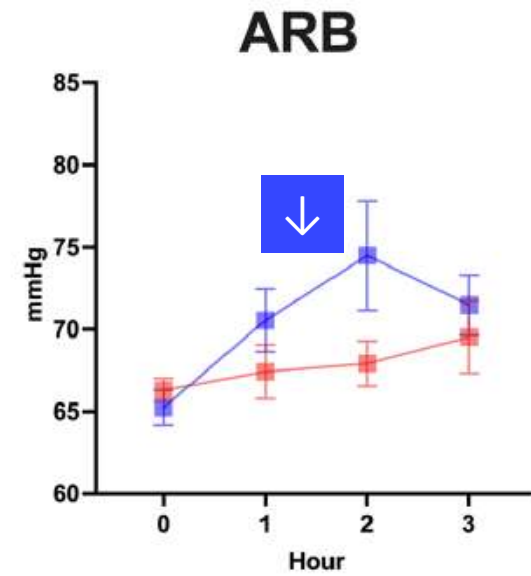
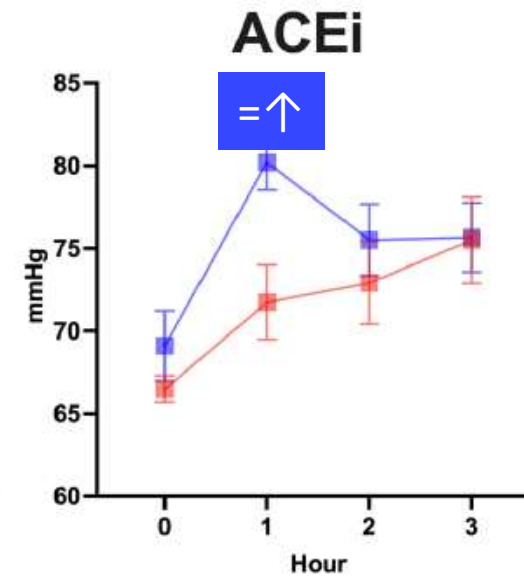
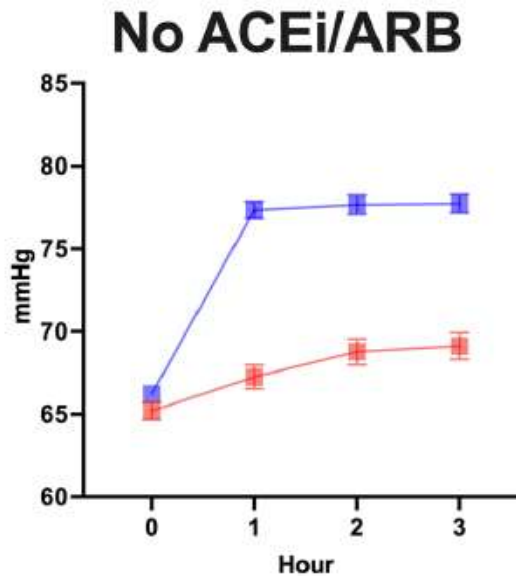


Vpliv zaviralcev ACE in zaviralcev Rc za ATII na HD odgovor na eksogeni ATII



A

MAP

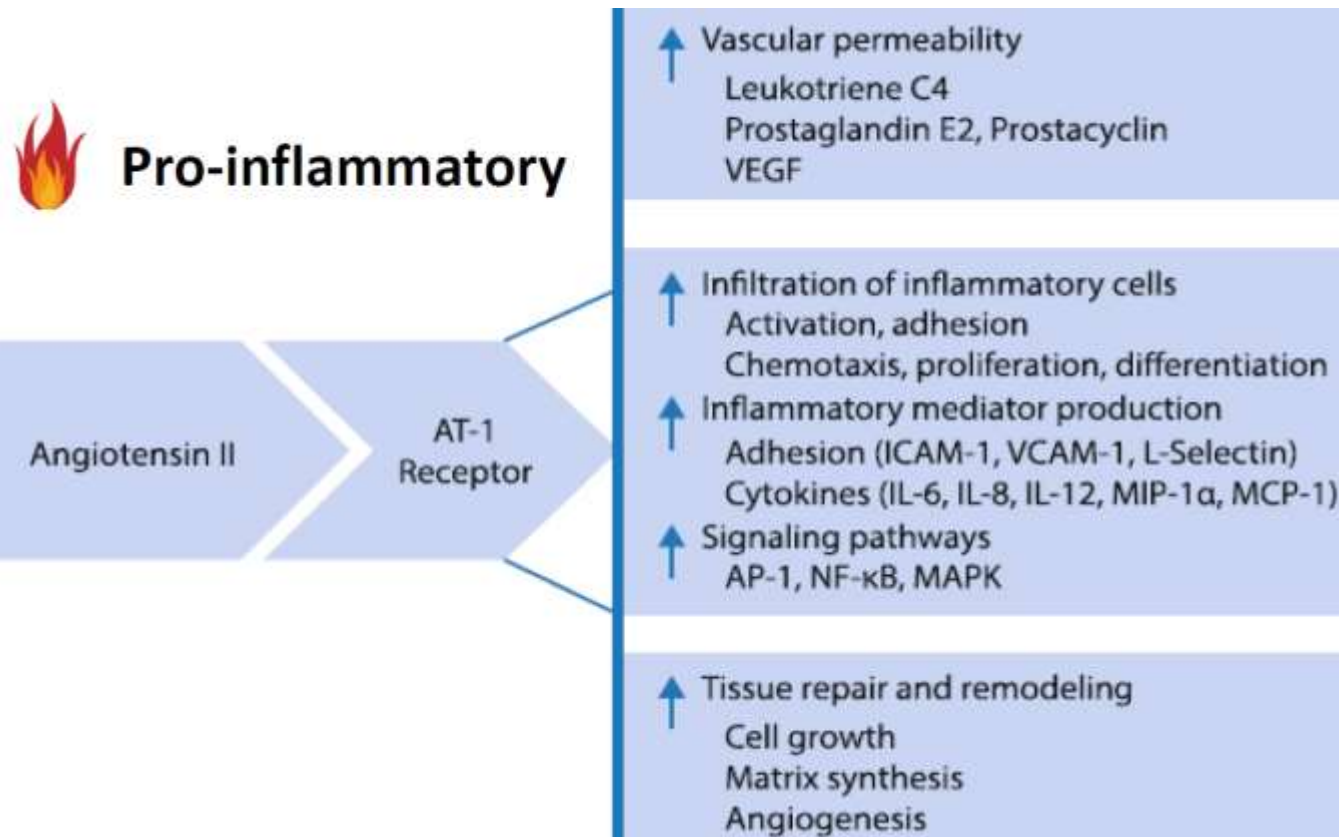


● Placebo ● Ang-II

Neželeni učinki AT II

Proinflammatorno delovanje

- Preko aktivacije AT 1 receptorjev



Protrombogeno delovanje

- AT II → ↑nastajanje trombina in moti trombolizo

FDA label for GIAPREZA (angiotensin II):

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- There is a potential for venous and arterial thrombotic and thromboembolic events in patients who receive GIAPREZA. Use concurrent venous thromboembolism (VTE) prophylaxis. (5.1, 6.1)

ADVERSE REACTIONS

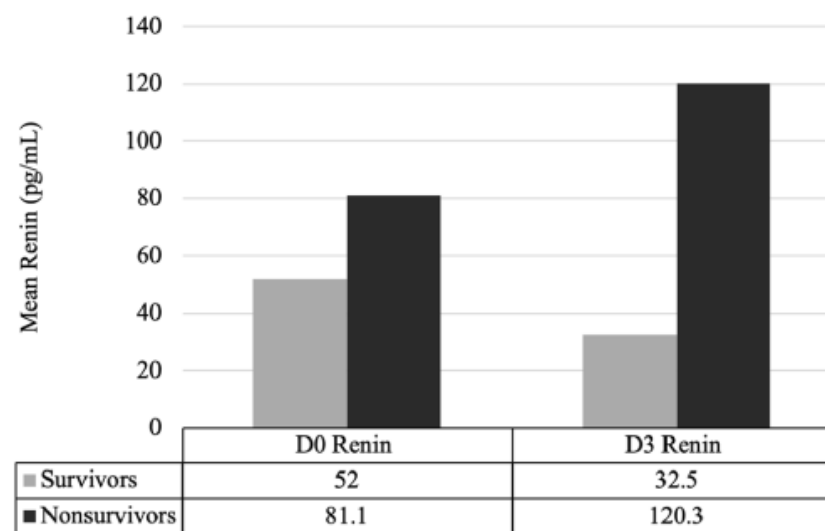
The most common adverse reactions reported in greater than 10% in GIAPREZA treated patients were thromboembolic events. (6.1)

source: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209360s000lbl.pdf

VTE: 12% (Giapreza) vs. 5% (placebo)

Angiotenzin II – izkušnje

- Če se z uvedbo odlaša (NA >1 mcg/kg/min) so vsi izidi smrtni.
- Največ korist imajo vazoplegični bolniki po ZTO. Učinek se pokaže takoj, če je.
- Infuzija angiotenzina II bolnikom z ARDS in refraktarnim šokom ter vrednostjo renina >173 pg/mL je povezana z izrazitim zmanjšanjem umrljivosti v primerjavi s placebom.
- **Znižanje renina** po uvedbi angiotenzina II je povezano z večjim preživetjem, medtem ko vztrajajoča hiperreninemija napoveduje slabši izid.
- **Naraščajoče vrednosti renina** so močnejše povezane z preživetjem kot pa naraščajoče konc. laktata.



AT II

■ ZA:

1. ACE inhibitorji
2. Visok PRA (renin)
3. ARDS
4. ALO 3-RRT
5. Porast MAP

■ PROTI:

1. Anatgonisti AT1Rc
2. Nizek PRA (renin)
3. Brez porasta MAP

2. Odgovorite na naslednja vprašanja:

+	Ali bolnik ima srčni indeks (CI) < 2,3 L/min/m ² oz. v primeru, če CI ni izmerjen ali ima S _{cv} O ₂ < 70% in CVP < 8 mmHg?	DA	NE
	Ali bolnik ima opekline > 20% TBSA?	DA	NE
	Ali bolnik ima akutni koronarni sindrom?	DA	NE
	Ali bolnik ima bronhospazem?	DA	NE
	Ali bolnik ima jetrno odpoved (MELD ≥ 30)?	DA	NE
	Ali bolnik ima mezenterialno ishemijo?	DA	NE
	Ali bolnik ima nevtropenijo < 1000 nevtrofilcev/μL?	DA	NE
	Ali je bolnik na zdravljenju z V-A ECMO?	DA	NE
	Ali bolnik prejema visoke odmerke glukokortikosteroidov (500 mg ali več hidrokortizonskega ekvivalenta)?	DA	NE
	Ali bolnik ima sum na trombozo/embolijo ali potrjeno trombozo/embolijo?	DA	NE

Odmerjanje AT II

- Kontinuirana iv infuzija
- Začetni odmerek: 10-20 ng/kg/min
- Titracija možna vsakih 5 min
- Maksimalni začetni odmerek: 80 ng/kg/min (max prve 3 ure zdravljenja)



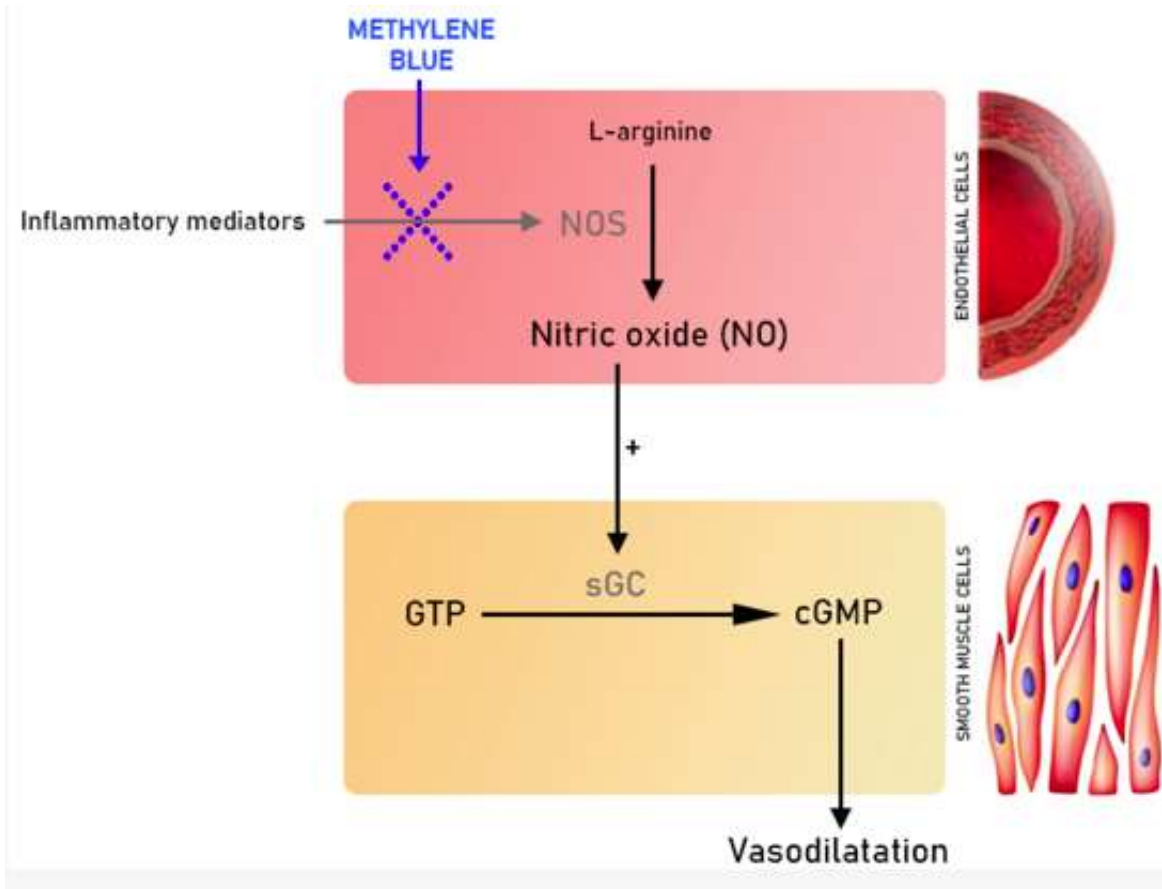
SZIM

Slovensko združenje za intenzivno medicino



Metilensko modrilo

Blokira iNOS in gvanilat-ciklazo $\Rightarrow \downarrow [cGMP] \Rightarrow \downarrow$ učinek NO $\Rightarrow$ vazokonstrikcija



Metilensko modrilo

- Odmerjanje: 2–3 mg/kg iv, nato 0,25–0,5 mg/kg/h do 48 ur
- Učinkovit le v zgodnji fazi septičnega šoka
- Začetek delovanja (i.v.): 30-60 min
- Razpolovna doba: 5-6h
- Stranski učinki: methemoglobinemija, mezent. vazokonstrikcija, PAH, inhibicija MAO (serotoninski sy), ishemija miokarda
- Kl: nosečnost, pomanjkanje G-6-PD

Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial

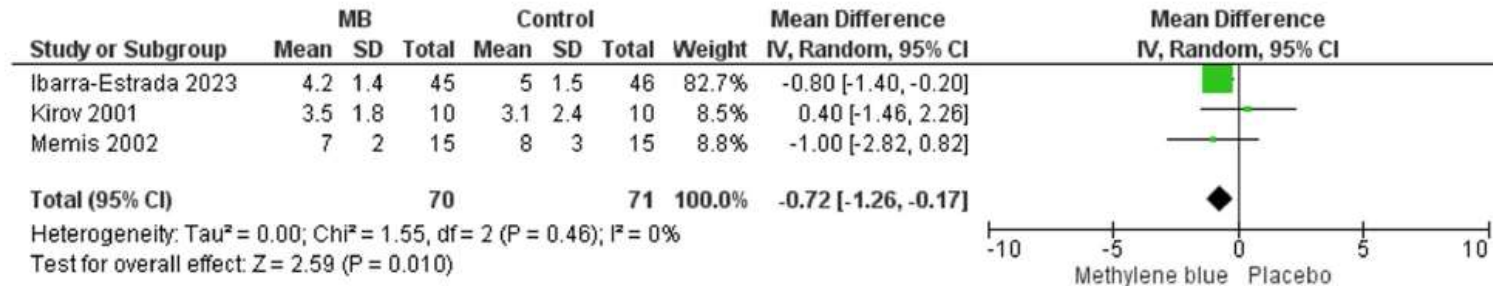
Patients assigned to MB group received an iv infusion of 100 mg of MB in 500 ml of 0.9% NaCl solution over 6 h once daily for a total of 3 doses

Outcomes	MB (n = 45)	Control (n = 46)	Median difference (CI ₉₅)	p
Time to vasopressor discontinuation—hours, median (IQR)	69 (59–83)	94 (74–141)	29.4 (15.4–50.7)	<0.001
Vasopressor-free days at 28 days, median (IQR)	23.9 (0.0–24.8)	19.5 (0.0–23.7)	1.0 (0–4.1)	0.008
Cumulative fluid balance at 4 days, mean (SD)	834 ± 1106	1575 ± 1040	741 (293–1188)	0.001
Days on mechanical ventilation, median (IQR)	4.2 (3.3–5.1)	5.1 (3.9–5.9)	0.6 (– 0.06–1.2)	0.075
Serum lactate—mmol/L, median (IQR)				
24 h	2.9 (2.2–3.7)	3.1 (2.6–6.0)	0.5 (0.0–1.4)	0.054
48 h	1.7 (1.4–3.4)	2.5 (1.1–3.3)	0.3 (– 0.5–0.9)	0.36
72 h	1.4 (1.0–2.1)	1.7 (0.5–3.1)	0.0 (– 0.06–0.7)	0.98
ICU length of stay—days, median (IQR)	6.6 (4.8–7.6)	7.9 (5.0–10.0)	1.5 (0.08–2.5)	0.039
Hospital length of stay—days, median (IQR)	9.0 (6.3–9.3)	10.5 (6.1–14.0)	2.7 (0.3–4.6)	0.027
Relative Risk (CI₉₅)				
Mortality at 28 days—no. (%)	15/45 (33)	21/46 (46)	0.76 (0.55–1.05)	0.23

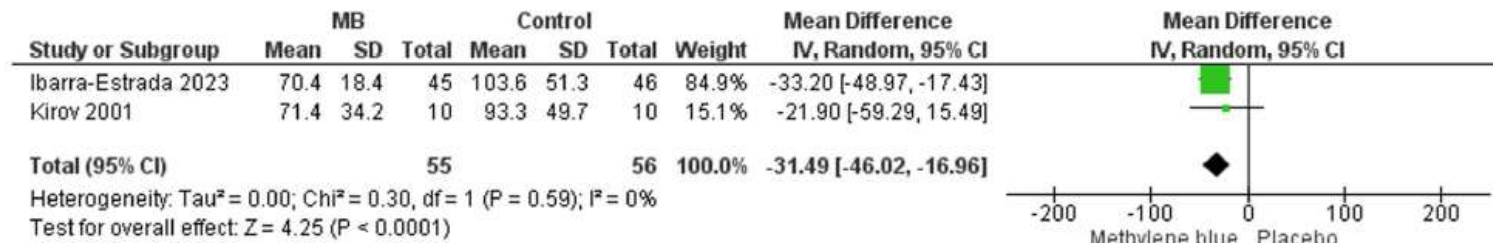
Methylene blue in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis

Ballarin RS et al. Front Med (Lausanne) 2024;11:1366062.

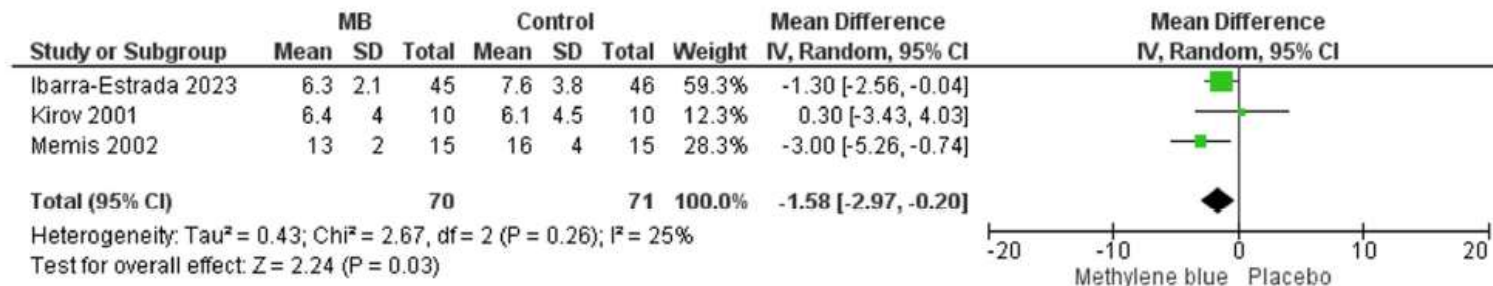
Mechanical ventilation



Time to vasopressor discontinuation



Length of intensive care unit stay



High-Dose IV Hydroxocobalamin (Vitamin B12) in Septic Shock



A Double-Blind, Allocation-Concealed, Placebo-Controlled Single-Center Pilot Randomized Controlled Trial (The Intravenous Hydroxocobalamin in Septic Shock Trial) Patel JJ et al. Chest. 2023;163(2):303-312.

- Mehanizem delovanja: lovilec NO/H₂S (B12 zmanjša vazodilatacijo in kapilarno puščanje)
- Odmerjanje: 5 g (200 mL) IV infuzija v 15 min

TABLE 2] Summary of Vasopressor Dose and Change in Dose at T0, T1, T2, and T3

Characteristic	Hydroxocobalamin (n = 10)	Placebo (n = 10)	P Value
Total norepinephrine dose, µg/kg/min			
T0 ^a T0 = at randomization	0.29 (0.20-0.36)	0.34 (0.24-0.51)	.4
T1	0.25 (0.20-0.38)	0.31 (0.20-0.54)	.7
T2 T2 = 30 min after infusion	0.14 (0.10-0.21)	0.30 (0.20-0.72)	.01
T3 T3 = 3 h after infusion	0.13 (0.10-0.21)	0.26 (0.17-0.90)	.06
% Change			
T1 to T2	-36 (-48 to -31)	4 (-5 to 13)	< .001
T1 to T3	-28 (-67 to -12)	10 (-14 to 49)	.01

Venokonstriktorji

Venokonstriktorji ↓ kapacitivnost in volumen venskega korita

Neselektivni (predvsem VK na arterijski strani):

- NA
- Vazopresin
- AT II

Selektivni:

☐ Centhaquine

Centhaquine (Lyfaquin®)

➤ Selektivni agonist α_2B Rc

- Venokonstrikcija
- $\uparrow$ preload
- $\uparrow$ MVS brez povečanja srčne frekvence

➤ Agonist centralnih α_2A Rc

- $\downarrow$ simpatična aktivnost
- Vazodilatacija & $\downarrow$ SVR
- $\uparrow$ MVS

- Odmerek: 0,01 mg/kg v 100 ml NaCl v 1 uri
- V ZDA: faza III kliničnega preizkušanja
- Indija: odobren za zdravljenje hipovolemičnega šoka



Personalizacija vazopresorne terapije

Kako bomo napovedali odgovor na VP?

Biomarker	Pathologic variant/ threshold of harm	Vasopressor	Clinical association
Genetic polymorphisms			
ADRB2	SNP rs1042717	Norepinephrine, epinephrine	↑organ dysfunction, ↑norepinephrine requirement, ↑septic shock mortality [38]
AGTRAP	SNP rs11121816	Angiotensin II	↓vascular tone, ↑septic shock ↑ortality [39]
VASOPRESSINASE	SNP rs4869317	Vasopressin and analogues	↑vasopressin clearance, ↑septic shock mortality [40]
Circulating peptides			
Angiopoeitin-2	> 5807 pg/ml	Vasopressin and analogues	↑organ failure, ↑septic shock mortality [41]
Renin	> 40 pg/ml	Angiotensin II	↓hemodynamic response, ↑shock mortality [42, 43]
Vasopressin	Variable	Vasopressin	Mixed outcomes, variable hemodynamic response [44, 45]
ADRB2 beta2-adrenergic receptor gene, AGTRAP angiotensin II receptor type 1 associated protein gene, LNPEP leucyl/cystinyl aminopeptidase gene			

Personalizirana uporaba inotropov in inodilatatorjev

- Pojavost in fenotipi septične KMP heterogeni
 - Visok MVS ali dinamična obstrukcija LV kljub znatno okrnjeni krčljivosti in visokim biomarkerjem → inotropi NE
 - Nizek MVS in potrjena disfunkcija LV/DV → inotropi DA
- Stopenjski pristop
 - 1. korak: dobutaminski test (2,5 – 5 mcg/kg/min), nato eskalacija DB do 10-20 mcg/kg/min
 - 2. korak: zamenjava za ali dodatek milnirona (inodilatator)
 - 3. korak: v primeru izrazite disfunkcije miokarda zamenjava za ali dodatek levosimendana (0,05-0,2 µg/kg/min)
- Nadzor učinka:
 - ECHO + neprekinjeno merjenje MVS + pogosto spremljanje kazalcev zadostnosti MVS za presnovne potrebe tkiv
- Ocena tolerance
 - Stranski učinki (tahikardija, aritmije, hipotenzija); specifični dejavniki tveganja za zaplete pri bolnikih z hipertrofično KMP in ishemijo miokarda

Landiolol

- Ultrakratkodelujoči superselektivni β_1 zaviralec ($\downarrow$ HR, hkrati šibak negat. inotrop $\Rightarrow$ ohranja RR in kontraktilnost)
- $T_{1/2} = 3-4$ min
- Indikacije: (P)SVT, rate control pri AF/AU (pri sepsi?)
- Odmerjanje: 1-10-40-(80) mcg/kg/min IV infuzija (+/- 100 mcg/kg/min – 1 min loading)
- KI: huda bradi, SSS, AV blok 2./3. st., huda hipotenzija/kardiogeni šok (?)

Landiolol and Organ Failure in Patients With Septic Shock

The STRESS-L Randomized Clinical

Ciljni HR<95/min??



POPULATION



74 Men 52 Women

Adults ≥ 18 years in intensive care unit (ICU) with septic shock receiving ≥ 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ norepinephrine and heart rate $\geq 95/\text{min}$

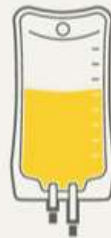
Mean age: 55.6 years

LOCATION



40
National Health
Service ICUs in the UK

INTERVENTION



126 Patients randomized

63

Landiolol infusion

Continuous infusion during ICU stay of landiolol starting at 1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ and titrated to reach target heart rate

63

Standard care

Did not receive landiolol during stay in the ICU

PRIMARY OUTCOME

Mean SOFA score over the first 14 days after trial entry while in the ICU (SOFA score range, 0-20; higher score, worse organ dysfunction)

FINDINGS

Mean (SD) SOFA score

Landiolol
infusion

8.8 (3.9)

Standard
care

8.1 (3.2)

These results do not support the use of landiolol for managing patients with tachycardia and established septic shock:

Mean difference, 0.75
(95% CI, -0.49 to 2.0)

© AMA



Landiolol for heart rate control in patients with septic shock and persistent tachycardia. A multicenter randomized clinical trial (Landi-SEP)

Intensive Care Med (2024) 50:1622–1634

LANDI-SEP demonstrated that **landiolol was effective in achieving and maintaining target HR without increasing vasopressor requirements**; however, there was no significant difference in 28-day mortality or adverse events compared to standard care.

Both studies, **STRESS-L** and **LANDI-SEP** confirm that landiolol is safe for heart rate control in this population, but do not support its use for improving major clinical outcomes in unselected patients



NAPREDNA HEMODINAMIKA

v PERIOPERATIVNI
IN INTENZIVNI MEDICINI

6.11.2025

UKC LJUBLJANA

KOAIT & Simulacijski
center



Invazivni monitoring

Meritve minutnega volumna srca, uporaba pljučnega arterijskega katetra, napredne meritve s pomočjo transpulmonalne termodilucije



Ocena tekočinske odzivnosti

Ocena polnitve, tekočinska odzivnost, dinamični parametri, individualizacija izbora najboljše metode, izbor tekočin



Vazoaktivna zdravila

Uvedba vazopresorjev, vključno z angiotenzin II agonistom, vloga landiolola, metilensko modrilo, eksperimentalni venopresorji



Deeskalacijska faza

Najnovejše metode za oceno tekočinske preobremenitve, vse o UZ pljuč in hitri tečaj VExUS-a!

Interaktivne "hands-on" delavnice na bolnikih in visokotehnoloških lutkah ter dostop do simulacijskih programov.

DELAVNICE:

Klinični scenarij
na lutki

UZ srca pri šoku

Swan-Ganz
kateter

Transpulmonalna
hemodilucija

UZ pljuč & VExUS

PROGRAM

I. TEORETIČNI DEL

- 08:00-08:20 Registracija
- 08:20-08:30 **Uvodni nagovor** / Gradišek P.
- 08:30-09:15 **Ali ocenjujemo prave stvari?** / Godec S.
- 09:15-10:00 **Zdravila pred tekočino?** / Leković D.
- 10:00-10:45 **Tekočinsko oživljanje** / Kramarič-L A.
- 10:45-11:10 Odmor
- 11:10-11:55 **UZ diagnostika cirkulatornega šoka** / Dolenc S.
- 11:55-12:40 **Invazivna ocena hemodinamike** / Fileković-R S.
- 12:40-13:25 **Tekočine ja, utopitev ne** / Grynyuk A., Pavlovec F.
- 13:30-14:30 Kosilo

II. PRAKTIČNI DEL

14:30-19:30

- sklop A: **ULTRAZVOK**
 - UZ srca
 - UZ pljuč
 - VExUS
- sklop B: **HEMODINAMSKE MERITVE**
 - pljučni arterijski kateter
 - transpulmonalna dilucija
 - PLR, EEO test
- sklop C: **KLINIČNI SIMULACIJSKI SCENARIJ**
 - simulacija na napredni lutki

VABLJENI!

(število mest je omejeno)



Zaključki

- Zgodnja prepoznavna s sepso povzročene hipoperfuzije tkiv je nujna za pravočasno in ustrezno podporno zdravljenje
- Vrsta in intenzivnost zdravljenja temelji na klinični sliki, UZ preiskavi srca in spremenljivkah invazivnega HD nadzora
- Priporočila ne izključujejo bolj personalizirane obravnave. Poznavanje 4 faz poteka septičnega šoka omogoča:
 - Izbiro optimalnega HD nadzora
 - Individualizacijo ciljnih vrednosti HD kazalcev
 - Pravo izbiro vrste in odmerkov tekočinami, vazopresorjev in inotropov
- Odgovor in toleranca na terapevtske ukrepe sta individualno pogojeni. Veliko si ometamo od terapije vodene na podlagi:
 - Biomarkerjev
 - Fenotipizacije šokovnih stanj