

# VASOPRESSINE DANS LES ÉTATS DE CHOC

G. Cheisson, J. Duranteau

Département d'Anesthésie-réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre.

## INTRODUCTION

Les propriétés vasopressives de la vasopressine ou arginine vasopressine (AVP) sont actuellement mises en avant par de nombreux travaux, tant expérimentaux que cliniques, comme une possible alternative aux catécholamines dans les états de choc, en particulier septique et hémorragique.

En effet, la stratégie thérapeutique de ces deux types de choc associe de plus en plus précocement un remplissage vasculaire et le recours à des vasopresseurs. Actuellement les catécholamines sont les vasopresseurs de première intention dans ces indications mais la vasopressine apparaît être un vasopresseur intéressant du fait de son efficacité lors de chocs réfractaires aux catécholamines et de son effet bénéfique sur la fonction rénale.

## 1. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

La vasopressine est l'hormone qui contrôle l'excrétion hydrique rénale et assure le maintien de l'osmolalité plasmatique. La vasopressine est un polypeptide comprenant 9 acides aminés, dont six constituent un cycle grâce à un pont disulfure en 1-6 et trois constituent une chaîne latérale. Les principales hormones naturelles rencontrées chez les vertébrés possèdent différents acides aminés en position 3 et 8. Chez les mammifères, il s'agit de la 8-Arginine-vasopressine ou AVP. Elle est synthétisée par des neurones hypothalamiques situés dans les noyaux supra-optique et paraventriculaire. Les axones de ces neurones se terminent au niveau de la post-hypophyse. Ainsi, une fois synthétisée, la vasopressine est transportée le long des axones vers la post-hypophyse où elle est libérée dans la circulation systémique grâce à un phénomène d'exocytose.

La sécrétion de l'AVP est contrôlée par deux facteurs principaux : l'osmolalité et le volume plasmatiques.

### 1.1. STIMULUS OSMOTIQUE

Toute augmentation de l'osmolalité plasmatique induit, par le biais d'osmorécepteurs intracérébraux, une augmentation de la concentration plasmatique d'AVP et une diminution de la diurèse. Les osmorécepteurs sont localisés au niveau de l'hypothalamus antérieur

à proximité des noyaux supra-optique et paraventriculaire dans une région dépourvue de barrière hémoméningée. Il existe également des osmorécepteurs périphériques au niveau de la veine porte. Ces osmorécepteurs sont d'une grande sensibilité puisqu'ils répondent à des variations de l'osmolalité de 1 à 2 %. Au-dessus d'un seuil osmotique en moyenne égal à une osmolalité extracellulaire de 280 mOsmol/kg d'H<sub>2</sub>O la sécrétion d'AVP augmente linéairement.

## 1.2. STIMULUS VOLÉMIQUE

Une diminution du volume sanguin et/ou une variation de la pression artérielle provoque une élévation de l'AVP respectivement par le biais des baroréflexes cardio-pulmonaires (systèmes dit à basse pression), situés dans les cavités cardiaques, et par le biais des baroréflexes sinocarotidiens et aortiques (systèmes dit à haute pression), situés au niveau de la crosse aortique et du sinus carotidien. Les afférences, que ce soient celles des barorécepteurs à haute ou à basse pression, qui empruntent respectivement le trajet du vague et du glossopharyngien, font relais au niveau du noyau du tractus solitaire (NTS), situé dans le bulbe. Ces deux systèmes baroréflexes exercent en permanence un tonus inhibiteur sur les efférences sympathiques par l'intermédiaire des centres régulateurs de la pression artérielle. En permanence le NTS est stimulé par un tonus nerveux en provenance des afférences baroréflexes. Cette stimulation du NTS active les neurones parasympathiques et inhibe les neurones sympathiques. Ainsi, en permanence le NTS, stimulé par les afférences baroréflexes, exerce une action frénatrice sur les noyaux sympathiques. Lors d'une baisse de la volémie et/ou de la pression artérielle, la désactivation des baroréflexes conduit à une diminution du trafic nerveux afférent et à une moindre stimulation du NTS. Il se produit alors une diminution de l'inhibition exercée par le NTS sur les efférences sympathiques conduisant à une augmentation de l'activité sympathique (augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, vasoconstriction artérielle et veineuse et stimulation du système rénine-angiotensine), à une libération de vasopressine et à une baisse du tonus parasympathique (tachycardie). Ainsi, la réponse physiologique à une hypovolémie fait intervenir le système sympathique, le système rénine-angiotensine et l'AVP. La déficience de l'un de ces trois systèmes vasopresseurs pourra être compensée par une augmentation de l'activité des deux autres. Par exemple, une dénervation baroréflexe provoque une augmentation de la réponse pressive à l'AVP [1]. Cette augmentation de la réponse pressive à l'AVP a été confirmée chez les patients dont le système nerveux autonome dysfonctionne tel le diabétique [2] ou le patient en choc septique [3]. La sécrétion d'AVP peut être directement activée au cours de l'hypovolémie par une élévation locale intracérébrale de rénine et d'angiotensine II. Il existe une interdépendance entre les systèmes baroréflexes et les osmorécepteurs [4, 5]. Par exemple, plus une hypovolémie devient importante et plus la réponse à une variation donnée d'osmolalité plasmatique provoque une libération importante d'AVP. Ainsi, l'hypovolémie sensibilise la sécrétion de l'AVP à l'hyperosmolalité.

## 1.3. AUTRES STIMULI

La sécrétion d'AVP est également influencée par de nombreux autres stimuli, comme l'hypoxie, la douleur, le stress, les nausées et les vomissements. Les cytokines apparaissent également susceptibles de modifier la sécrétion d'AVP, comme la stimulation de la sécrétion d'AVP par l'interleukine-6.

## 1.4. ACTION DE LA VASOPRESSINE

L'action de la vasopressine est médiée par trois types de récepteurs : les récepteurs V2-rénal, V1-vasculaire et V3-hypophysaire.

Au niveau du rein, l'action prépondérante de l'AVP est d'augmenter la perméabilité à l'eau du canal collecteur, ce qui favorise la réabsorption de l'eau et la concentration des urines. Cette action est sous la dépendance des récepteurs V2 situés au niveau du pôle basal (du côté du capillaire) de la cellule tubulaire. Le messenger intracellulaire de la stimulation des récepteurs V2 est l'AMP cyclique par l'intermédiaire d'une protéine G et de l'adénylyl-cyclase. L'AVP agit également au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé en augmentant la réabsorption du sodium vers l'interstitium médullaire avec pour conséquence une élévation de l'osmolalité de l'interstitium qui participe à la création du gradient osmotique cortico-médullaire.

A côté de ces actions rénales, la vasopressine présente des actions extra-rénales. Au niveau du système nerveux central, l'AVP, par le biais des récepteurs V3-hypophysaires stimule la libération d'ACTH par l'anté-hypophyse.

Elle possède des propriétés vasoconstrictrices directes par le biais des récepteurs V1 situés au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires et vasoconstrictrices indirectes par le biais du système nerveux central. L'activation des récepteurs V1 provoque l'hydrolyse des phosphoinositides par le biais d'une action sur la phospholipase C. L'effet vasopresseur de la vasopressine semble lié à un effet d'inhibition des canaux K<sup>+</sup>-ATP dépendants [6]. La vasoconstriction induite par l'AVP intéresse de nombreux lits vasculaires, en particulier les territoires vasculaires rénaux, musculo-cutanés et splanchniques. L'AVP a des effets vasopresseurs modestes chez les sujets normaux ( $\leq 0,26$  unités/min) [7], mais ces effets apparaissent importants quand le système sympathique est altéré [8]. Indirectement, le fait que l'AVP stimule la libération d'ACTH favorise l'effet vasopresseur de l'AVP. Il apparaît exister également des effets vasodilatateurs. L'AVP est susceptible de provoquer une vasodilatation de l'artère pulmonaire dans des conditions physiologiques comme en situation hypoxique [9, 10]. Les récepteurs V1 seraient responsables de cet effet par le biais d'une libération endothéliale de NO [11, 12].

La répercussion des effets vasopresseurs de l'AVP sur la fonction cardiaque est peu documentée. Théoriquement, l'AVP peut induire des effets délétères sur la fonction cardiaque. En effet, l'AVP peut augmenter la postcharge cardiaque par élévation des résistances périphériques, augmenter le travail cardiaque et la demande en oxygène. Cependant, lors de l'administration d'AVP pour une hypotension réfractaire, il est concevable que l'élévation obtenue de pression artérielle, associée à la diminution de la fréquence cardiaque dans une circulation coronarienne fortement autorégulée, permette une élévation de la perfusion coronarienne suffisante pour satisfaire une augmentation du travail cardiaque.

## 2. PLACE DE LA VASOPRESSINE DANS LE CHOC SEPTIQUE

Étant donné les propriétés vasopressives de l'AVP, cette hormone apparaît comme une alternative intéressante aux catécholamines dans la stratégie thérapeutique du choc septique, d'autant plus que Landry et coll. [4, 13] rapportent que les patients en choc septique ont des concentrations plasmatiques d'AVP significativement inférieures à celles de patients en choc cardiogénique. Ces concentrations, paradoxalement faibles en AVP, pourraient être la conséquence d'une altération des systèmes baroréflexes et du système sympathique ou d'une déplétion des réserves d'AVP secondaire à une sécrétion massive de vasopressine à la phase initiale du choc septique.

De faibles doses d'AVP (0,01 à 0,05 unités/min) apparaissent efficaces pour restaurer une pression artérielle chez des patients en choc septique réfractaire à de fortes concen-

trations de noradrénaline [4, 14, 15, 16]. Dans ces études, les patients traités par AVP ont pu être rapidement (moins de 24 heures) sevrés de catécholamines. A titre d'exemple, Holmes et coll. [16] ont analysé les données de 50 patients en choc septique sévère ayant reçu une perfusion continue de vasopressine pendant 48 h. Une élévation de la PAM de 18 % a été observée dans les 4 h suivant le début de la perfusion. Le débit cardiaque a diminué de 11 % en 4 h. Une augmentation de 79 % de la diurèse a été constatée. La prescription de vasopressine a permis de diminuer de 33 % les posologies de catécholamines à la 4<sup>ème</sup>h. Il est à noter que la mortalité des patients étudiés était extrêmement élevée (85 %). Six patients sont décédés d'arrêt cardiaque dont cinq avaient des posologies d'AVP > 0,04 UI/min. La conclusion des auteurs était que des posologies > 0,04 UI/min de vasopressine ne leur semblaient pas apporter de bénéfice clinique et pouvaient être associées à des effets délétères. Ainsi, de faibles doses d'AVP pourraient avoir un effet bénéfique sur les dysfonctions d'organes, voire sur la mortalité du choc septique.

L'hypersensibilité à l'AVP contraste avec l'altération de la réponse pressive à la noradrénaline au cours du choc septique [4]. Cette hypersensibilité à l'AVP a été confirmée dans des modèles expérimentaux : alors que l'effet vasoconstricteur de la noradrénaline au niveau d'artérioles du muscle crémaster est diminué par 100 fois dans le choc endotoxémique, l'effet vasoconstricteur de la vasopressine est augmenté de 100 000 dans le même modèle expérimental [17]. Le mécanisme de cette hypersensibilité à l'AVP dans le choc septique est actuellement inconnu [4]. Le fait que l'AVP soit capable de potentialiser les effets vasoconstricteurs de la noradrénaline pourrait expliquer en partie l'hypersensibilité à l'AVP. L'altération du système sympathique dans le choc septique serait une autre explication pour cette hypersensibilité à l'AVP. Enfin, une carence en AVP dans le choc septique constitue une dernière explication.

Actuellement, il existe encore peu de publications sur les effets de l'AVP sur les circulations régionales dans le choc septique, telle la circulation rénale, splanchnique et coronarienne. Au niveau de la circulation splanchnique, les études animales et humaines demeurent partagées. Il est connu que des doses élevées de vasopressine entraînent une ischémie digestive, mais il ne semble pas qu'il y ait de diminution du débit sanguin mésentérique pour des doses inférieures à 0,12 UI/min. Dans les cas cliniques rapportés d'utilisation de la vasopressine dans le choc septique, aucune ischémie myocardique ou mésentérique n'a été rapportée. Cependant, deux études récentes [18, 19] observent une élévation du gradient de CO<sub>2</sub> gastrique laissant supposer une hypoperfusion de la muqueuse gastrique. Les débits rénaux apparaissent mieux conservés lors de l'administration de vasopressine [20]. Contrairement aux catécholamines qui induisent une vasoconstriction de l'artériole afférente, la vasopressine semble n'agir que sur l'artériole efférente [8, 21]. Il en résulte un maintien de la pression glomérulaire et de la filtration glomérulaire en dépit d'une hypoperfusion rénale. Cette notion a été récemment confirmée par Levy et coll. [22] dans un modèle de choc endotoxémique où les auteurs constataient une évolution de la fonction rénale plus favorable lors de l'administration de vasopressine que lors de l'administration de noradrénaline.

Deux études examinent les effets comparés de la noradrénaline et de la vasopressine. Patel et coll. [15], pour maintenir la PAM dans des chocs septiques nécessitant un support vasopresseur important, ont administré pendant une période de 4 h soit de la noradrénaline (n = 11), soit de la vasopressine (n = 13). Les auteurs ont utilisé des posologies de vasopressine comprise entre 0,01 à 0,08 UI/min. Contrairement au groupe noradrénaline, dans le groupe traité par de la vasopressine, les doses de noradrénaline ont pu être significativement diminuées à la 4<sup>ème</sup> h (de 25 à 5 µg/min). La PAM et l'index cardiaque ont été maintenus de façon comparable dans les deux groupes. La vasopressine a significativement amélioré la diurèse (32,5 à 65 mL/h) et la clairance de la créatinine (augmentation

de 75 %). Le gradient de CO<sub>2</sub> gastrique et le segment ST n'ont pas été modifiés dans les deux groupes. Les auteurs ont conclu que l'administration de vasopressine avait permis l'épargne des autres agents vasopresseurs et avait amélioré significativement la fonction rénale chez ces patients en choc septique. Dans une seconde étude, Klinzing et coll. [18] ont examiné les effets de l'AVP lorsque celle-ci était substituée à la noradrénaline avec comme objectif de maintenir la PAM constante. Vingt patients en choc septique ont été étudiés. Le remplacement de la noradrénaline (0,56 µg/kg/min, 0,18 à 1,1 µg/kg/min) par l'AVP a nécessité des doses de 0,47 IU/min en moyenne (de 0,06 à 1,8 IU/min). L'AVP a significativement diminué la fréquence cardiaque (de 96 ± 14 à 80 ± 16 Bpm, l'index cardiaque (de 3,8 ± 1,3 L/min/m<sup>2</sup> à 3,0 ± 1,1 L/min/m<sup>2</sup>) et le transport artériel en oxygène (de 891 ± 349 mL/min à 643 ± 272 mL/min). Cependant, le débit hépatosplénique n'a pas varié (0,8 ± 0,5 L/min vs 1,2 ± 1,1 L/min (non significatif), mais, le gradient de CO<sub>2</sub> gastrique a augmenté significativement de 17,5 ± 26,6 à 36,5 ± 26,6 mmHg. Aucune variation de la diurèse n'a été observée. Les auteurs concluent que le bénéfice de remplacer la noradrénaline directement par la vasopressine ne pouvait être clairement démontré dans les patients étudiés dans leur étude.

Il faut, malgré les effets bénéfiques associés à l'utilisation de la vasopressine, garder un regard critique par rapport à ce nouvel outil thérapeutique. En effet, on manque encore actuellement d'études sur les circulations régionales. La généralisation de son utilisation passe par une étude randomisée de taille suffisante démontrant une équivalence ou une supériorité des effets de la vasopressine par rapport aux catécholamines sur la survie du patient en choc septique.

### 3. PLACE DE LA VASOPRESSINE DANS LE CHOC HÉMORRAGIQUE

De plus en plus, il est recommandé d'associer de façon précoce un vasopresseur au remplissage vasculaire dans la stratégie thérapeutique du choc hémorragique. En effet, dans le but de maintenir une PAM, un remplissage vasculaire isolé peut, si l'hémostase n'est pas réalisée dans les plus brefs délais, être abondant et conduire à une dilution des facteurs de la coagulation préjudiciable à la coagulation. L'AVP peut avoir une place dans cette stratégie.

Avant tout, dans un modèle de choc hémorragique réfractaire aux catécholamines, Morales et coll. [23] ont montré que la vasopressine était supérieure à l'adrénaline dans la réanimation d'un arrêt cardiaque survenant dans les suites de ce choc hémorragique. Les auteurs ont constaté par ailleurs une chute des taux plasmatiques de vasopressine lors de la phase réfractaire du choc hémorragique. Dans un modèle de choc hémorragique sévère non contrôlé (fracture du foie, PAM < 20 mmHg et diminution de 30 % de la fréquence cardiaque) Stadlbauer et coll. [24] montrent que la vasopressine (0,4 UI/kg puis 0,08 UI/kg/min) est efficace pour restaurer une PAM (72 ± 26 mmHg puis ~ 40 mmHg) sans accroître le saignement et en améliorant la survie par rapport à un groupe d'animaux uniquement réanimés avec un remplissage vasculaire. Il est à noter que dans ce modèle, le remplissage vasculaire (25 ml/kg de Ringer Lactate et 25 ml/kg de gélatine) était incapable de restaurer une pression artérielle et était associé à une augmentation des pertes sanguines. Avec le même modèle de choc hémorragique, Voelckel et coll. [25] ont comparé les effets de la vasopressine (0,4 UI/kg puis 0,04 UI/kg/min) à l'adrénaline (45 µg/kg puis 5 µg/kg/min). Les auteurs ont constaté une meilleure restauration de la PAM après administration de vasopressine avec des débits sanguins hépatiques et rénaux mieux restaurés. Seule une altération transitoire du débit portal était rapportée après vasopressine. La survie à court terme était supérieure après vasopressine (100 % de survie dans le groupe vasopressine vs 100 % de décès dans le groupe adrénaline).

Ainsi, la vasopressine se positionne comme une alternative intéressante aux catécholamines dans le traitement du choc hémorragique. Ces premiers travaux expérimentaux doivent être confirmés tant dans d'autres modèles de choc hémorragique non contrôlés que chez l'homme.

## CONCLUSION

La vasopressine est une hormone naturelle qui contrôle l'excrétion hydrique rénale et assure le maintien de l'osmolalité plasmatique. Ses propriétés vasopressives en font une alternative aux catécholamines dans le choc septique et le choc hémorragique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir nos connaissances sur les effets de l'AVP, en particulier sur les effets sur les circulations régionales, et pour justifier de la supériorité de cette hormone sur les amines pressives.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Montani, J., J. Liard, J. Schoun, and J. Mohring. 1980. Haemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentrations in conscious dogs. *Circ Res.*(47):346-355.
- [2] Saad, C., A. Ribeiro, M. Zanella, R. Mulinari, I. Gravas, and H. Gravas. 1988. The role of vasopressin in blood pressure maintenance in diabetic orthostatic hypotension. *Hypertension.*(11):1217-1221.
- [3] Landry, D. W., H. R. Levin, E. M. Gallant, S. Seo, D. D'Alessandro, M. C. Oz, and J. A. Oliver. 1997. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 25(8):1279-82.
- [4] Robertson, G., and S. Athar. 1976. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab*(42):613-620.
- [5] Goldsmith, S. D., D. Cowley, AW. 1987. Nonosmotic influences on osmotic stimulation of vasopressin. *Am J Physiol*(252):H85-H88.
- [6] Wakatsuki, T., Y. Nakaya, and I. Inoue. 1992. Vasopressin modulates K(+)-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol* 263(2 Pt 2):H491-6.
- [7] Wagner, H. B., E. 1956. The pressor effect of the antidiuretic principle of the posterior pituitary in orthostatic hypotension. *J Clin Invest.*(35):1412-1418.
- [8] Cowley, A., E. Monos, and A. Guyton. 1974. Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial pressure in dog. *Circ Res.*(34):34:505-514.
- [9] Walker, B. H., Jr J. Wang, HL. Voelkel, NF. 1989. Vasopressin-induced pulmonary vasodilation in rats. *Am J Physiol*(257):H415-H422.
- [10] Eichinger, M. W., BR. 1994. Enhanced pulmonary arterial dilation to arginine vasopressin in chronically hypoxic rats. *Am J Physiol*(267):H2413-9.
- [11] Evora, P. P., PJ. Schaff, HV. 1993. Arginine vasopressin induces endothelium dependant vasodilatation of the pulmonary artery: V1-receptor-mediated production of nitric oxide. (103):1241-5.
- [12] Russ, R. W., BR. 1992. Role of nitric oxide in vasopressinergic pulmonary vasodilatation. *Am J Physiol*(262):H743-7.
- [13] Landry, D. W., H. R. Levin, E. M. Gallant, R. C. Ashton, Jr., S. Seo, D. D'Alessandro, M. C. Oz, and J. A. Oliver. 1997. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95(5):1122-5.
- [14] Malay, M. A., RC. Landry, DW. Townsend, RN. 1999. Low-Dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *The Journal of trauma*(47):699-705.
- [15] Patel, B. M., D. R. Chittock, J. A. Russell, and K. R. Walley. 2002. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96(3):576-82.
- [16] Holmes, C. L., K. R. Walley, D. R. Chittock, T. Lehman, and J. A. Russell. 2001. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 27(8):1416-21.
- [17] Baker, C. S., ET. Zhou, Z. Dietz, JR. 1990. Microvascular vasopressin effects during endotoxin shock in the rat. *Circ Shock*(30):81-95.
- [18] Klinzing, S., M. Simon, K. Reinhart, D. L. Bredle, and A. Meier-Hellmann. 2003. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 31(11):2646-50.

- [19] van Haren, F. M., F. W. Rozendaal, and J. G. van der Hoeven. 2003. The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest* 124(6):2256-60.
- [20] Wolfgang, G. L., K.G. Linder, K.H. Zielinski, T. McKnite, S. Krismer, A. Wenzel, V. 2000. Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock. *Anesth Analg*(91):627-634.
- [21] Edwards, R. R., W. Kinter, LB. 1989. Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonist. *Am J Physiol*(256):F274-F278.
- [22] Levy, B., C. Vallee, F. Lauzier, G. Plante, A. Mansard, J. P. Mallie, and O. Lesur. 2004. Comparative effects of vasopressin, norepinephrine and L-Canavanine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase in endotoxic shock. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.
- [23] Morales, D., J. Madigan, S. Cullinane, J. Chen, M. Heath, M. Oz, J. A. Oliver, and D. W. Landry. 1999. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation* 100(3):226-9.
- [24] Stadlbauer, K. H., H. G. Wagner-Berger, C. Raedler, W. G. Voelckel, V. Wenzel, A. C. Krismer, G. Klima, K. Rheinberger, W. Nussbaumer, D. Pressmar, K. H. Lindner, and A. Konigsrainer. 2003. Vasopressin, but not fluid resuscitation, enhances survival in a liver trauma model with uncontrolled and otherwise lethal hemorrhagic shock in pigs. *Anesthesiology* 98(3):699-704.
- [25] Voelckel, W. G., C. Raedler, V. Wenzel, K. H. Lindner, A. C. Krismer, C. A. Schmittinger, H. Herff, K. Rheinberger, and A. Konigsrainer. 2003. Arginine vasopressin, but not epinephrine, improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs. *Crit Care Med* 31(4):1160-5.