

LES VASOPRESSEURS DANS LE CHOC SEPTIQUE

Anatole Harrois, Jacques Duranteau

Département d'Anesthésie Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin bicêtre

INTRODUCTION

L'état de choc septique est un des motifs d'admission les plus fréquents dans les services de réanimation. C'est aussi un de ceux dont le pronostic est le plus sombre. Selon les études épidémiologiques les plus récentes, 35 à 50 % des patients décèdent dans les 30 premiers jours [1]. Le choc septique est associé à une hypovolémie à la fois absolue et relative. L'hypovolémie absolue est liée à une perte de volume sanguin par transfert vers le secteur interstitiel secondaire à l'altération de la perméabilité microvasculaire. L'hypovolémie relative est liée à une diminution du tonus veineux périphérique résultant en une séquestration veineuse principalement splanchnique. La mise en route d'un traitement vasopresseur est une urgence thérapeutique en cas d'hypotension persistante après remplissage vasculaire.

1. PLACE DES AGENTS VASOPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT DE LA DÉFAILLANCE VASCULAIRE INDUITE PAR LE CHOC SEPTIQUE

L'objectif hémodynamique thérapeutique à atteindre dans le traitement de la défaillance cardiovasculaire du choc septique est de restaurer un transport artériel en oxygène aussi bien au niveau de la macrocirculation, qu'au niveau de la microcirculation afin de limiter les risques d'hypoxie tissulaire préjudiciable pour la fonction des organes. La restauration d'un transport artériel en oxygène passe par la restauration du débit cardiaque et de la pression artérielle moyenne (PAM) (pression motrice de perfusion des organes).

La mise en route d'un traitement vasopresseur doit rapidement accompagner le remplissage vasculaire en cas de non-restauration de la pression artérielle après remplissage vasculaire. La conférence de consensus française sur la prise en charge hémodynamique du sepsis grave de 2005 [2] recommande la mise en route d'un agent vasopresseur si le remplissage vasculaire ne permet

pas d'obtenir une PAM > 65 mmHg. L'utilisation précoce de ces agents est recommandée. Ce point est essentiel car une restauration rapide de la pression artérielle est impérative pour assurer une pression tissulaire suffisante et prévenir la dysfonction d'organe. De plus, le risque d'un traitement uniquement basé sur un remplissage vasculaire est une aggravation des œdèmes interstitiels tissulaires (en particulier au niveau pulmonaire) avec un risque de limitation de la diffusion tissulaire de l'oxygène par diminution du réseau capillaire (diminution des lumières capillaires et compression extrinsèque des capillaires par l'œdème interstitiel) et augmentation des distances intercapillaires [3]. Une expansion volémique isolée ne parviendrait à restaurer une pression artérielle chez un patient septique qu'au prix d'une élévation importante du débit cardiaque et on peut s'interroger sur le bien fondé d'une augmentation du travail cardiaque et de la demande métabolique de l'organisme dans ce contexte de choc septique où il existe un risque important d'aggraver une inadéquation entre les apports et la demande en oxygène et donc un risque d'ischémie myocardique.

Il apparaît donc essentiel de corriger précocement la vasoplégie induite par le sepsis par l'administration précoce d'un vasopresseur. Une correction de la vasoplégie par un vasoconstricteur permet d'augmenter le retour veineux et de potentialiser l'efficacité du remplissage vasculaire par la mobilisation du pool veineux capacitif splanchnique.

2. CHOIX DE L'AGENT VASOPRESSEUR POUR LE TRAITEMENT DE LA DÉFAILLANCE VASCULAIRE INDUITE PAR LE CHOC SEPTIQUE

Les différents agents vasopresseurs utilisables sont : la dopamine, la noradrénaline, l'adrénaline et la vasopressine.

La noradrénaline est actuellement proposée comme la catécholamine devant être utilisée en première intention dans le choc septique. Cet agent, alpha-agoniste puissant permet une restauration efficace et rapide de la pression artérielle avec peu d'effets tachycardisants. Classiquement redoutée pour ses effets vasoconstricteurs sur les circulations hépatiques et rénales, elle n'a longtemps été utilisée qu'en seconde intention (souvent après administration de dopamine). Il existe actuellement de nombreux travaux expérimentaux et cliniques qui démontrent l'effet positif de la noradrénaline sur les perfusions tissulaires. Au niveau de la circulation rénale, notre équipe a montré que chez des patients en choc septique une élévation de la pression artérielle par le biais de la noradrénaline pouvait diminuer les indices de résistances (Doppler rénal) au niveau de cette circulation avec une élévation de la diurèse [4]. Récemment, Jhanji et al. ont montré qu'une élévation des posologies de noradrénaline ne s'accompagnait pas d'altération de la microcirculation sublinguale (explorée par polarisation spectrale orthogonale) [5]. Il existe un risque théorique de baisse du débit cardiaque par élévation de la postcharge, mais ce risque est limité car plusieurs études montrent une stabilité voire une élévation de 10 à 20 % du débit cardiaque lors de l'administration de noradrénaline [6-8]. De plus, le but est de restaurer une PAM suffisante pour assurer la perfusion des organes et non de tenter d'atteindre un objectif de pression artérielle au-delà du raisonnable. Cependant, ce risque est à prendre en compte en présence d'une dysfonction cardiaque pré-existante ou associée au sepsis. En conséquence, l'utilisation de noradrénaline dans le choc septique, comme tout vasopresseur, nécessite une

évaluation systématique de la fonction cardiaque qui pourra conduire à ajuster la dose de noradrénaline, voire à adjoindre une catécholamine possédant des effets bêta-agonistes plus marqués (dobutamine, adrénaline).

La dopamine, précurseur naturel de l'adrénaline et de la noradrénaline, est encore recommandée, au même titre que la noradrénaline, comme vasopresseur de première intention dans les dernières recommandations de la « surviving sepsis campaign » [1]. Ses effets pharmacologiques sont dose-dépendants. En dessous de $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, la stimulation de récepteurs dopaminergiques entraîne une vasodilatation rénale, mésentérique et coronaire. Entre 5 et $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, les effets bêta-1 prédominent (augmentation de la contractilité myocardique et de la fréquence cardiaque). Au-delà de $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, l'effet alpha induit une vasoconstriction artérielle. Cependant, contrairement à ce qui est souvent pensé, les études cliniques révèlent que la pression artérielle s'élève sous dopamine davantage par augmentation du débit cardiaque que par élévation des résistances artérielles systémiques [7, 9, 10]. Une élévation moyenne de la PAM de 24 % a été rapportée chez les patients en choc septique [11-14]. La dose moyenne pour obtenir cette élévation de PAM est de $15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. La dopamine augmente le shunt pulmonaire, probablement par élévation du débit cardiaque et augmentation des débits dans des vaisseaux irriguant des zones mal ventilées. Par ailleurs, l'effet de la dopamine sur la circulation splanchnique demeure controversé [15-17] et aucune amélioration de la fonction rénale n'a pu être mise en évidence après utilisation de dopamine [18].

Martin et al. [11, 19] ont montré que la noradrénaline était très nettement supérieure à la dopamine (même à des doses de dopamine supérieures à $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) pour améliorer la pression artérielle moyenne chez des patients en choc septique. Dans cette étude, une restauration de la pression artérielle moyenne était observée chez seulement 31 % des patients sous dopamine, alors que chez les 11 patients réfractaires à la dopamine, 10 ont répondu favorablement à la noradrénaline. Le fait que les effets de la dopamine sur la pression artérielle sont plus le fait d'une augmentation du débit cardiaque que d'un effet vasopresseur explique sans doute pourquoi la dopamine n'est que partiellement efficace pour restaurer la pression artérielle dans ces états vasoplégiques. Récemment De Backer et al. [20] ont évalué l'effet sur la mortalité de l'utilisation première de dopamine versus noradrénaline au cours des états de choc (quelle qu'en soit l'origine) dans un essai multicentrique randomisé. 1679 patients étaient inclus : 858 patients dans le groupe dopamine, 821 dans le groupe noradrénaline. Dans cette étude, l'utilisation première de la dopamine n'entraînait pas plus de décès qu'une utilisation première de noradrénaline. Le même résultat est observé dans le sous groupe de patients septiques qui constitue la majorité des patients de l'étude (1044 patients). Par contre, plus de troubles du rythme ont été observés avec la dopamine (fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire). De plus, chez les patients en choc cardiogénique, la dopamine a induit une augmentation de la mortalité. En conséquence cette étude doit amener à éliminer la dopamine du traitement des chocs cardiogéniques. Même si aucune différence de mortalité n'est observée lors de l'utilisation de la dopamine ou de la noradrénaline, la plus grande fréquence des troubles du rythme et la surmortalité observée chez les patients en choc cardiogénique, incitent à préférer la noradrénaline en première intention dans le choc septique.

L'adrénaline est une catécholamine qui pour de faibles doses ($0,02-0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) a des effets inotropes puissants et des effets vasoconstricteurs limités. A doses plus importantes ($> 0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), les effets vasoconstricteurs deviennent plus importants. L'adrénaline est essentiellement un bêta-agoniste et son effet sur la PAM est lié davantage à l'élévation du débit cardiaque qu'à l'augmentation des résistances artérielles. L'adrénaline possède des effets thermogéniques marqués, avec un accroissement de la demande en O_2 et une augmentation du lactate sanguin [21, 22]. L'adrénaline est donc recommandée comme agent inotrope à introduire chez les patients en choc septique en cas d'échec de restauration d'une hémodynamique satisfaisante après remplissage vasculaire et administration de noradrénaline. Son efficacité sera évaluée par une appréciation échocardiographique de la fonction ventriculaire gauche et par un monitoring direct ou indirect (ScVO_2) du débit cardiaque. Pour comparer les efficacités respectives d'un traitement par noradrénaline-dobutamine et d'un traitement par adrénaline seule, Annane et al. [23] ont évalué ces deux traitements dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, chez des patients en choc septique déjà traités par dopamine, noradrénaline ou adrénaline seules ou en association. Aucune différence de mortalité et de morbidité n'a été mise en évidence entre ces deux stratégies thérapeutiques. En particulier, il n'était pas observé une fréquence accrue de troubles du rythme dans le groupe adrénaline. Il est à noter que le lactate sanguin était plus élevé dans le groupe adrénaline que dans le groupe noradrénaline-dobutamine uniquement à J1 du début de l'étude.

La vasopressine ou arginine vasopressine (AVP) est actuellement mise en avant par de nombreux travaux, tant expérimentaux que cliniques, comme une possible alternative aux catécholamines dans le choc septique. La vasopressine 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^+ ATP dépendants [24]. 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^{-1}) [25], mais ces effets apparaissent importants quand le système sympathique est altéré [26]. Etant 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 al. [27, 28] rapportent que les patients en choc septique ont des concentrations plasmatiques d'AVP significativement inférieures à celles de patients en choc cardiogénique. De faibles doses d'AVP ($0,01$ à $0,05$ unités. min^{-1}) apparaissent efficaces pour restaurer une pression artérielle chez des patients en choc septique réfractaire à de fortes concentrations de noradrénaline [27, 29-31]. Dans ces études, les patients traités par AVP ont pu être rapidement (moins de 24 heures) sevrés de catécholamines.

Dans une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, Russell et al. [32] ont comparés l'administration de vasopressine ($0,03$ U. min^{-1}) à celle de noradrénaline ($15 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) chez des patients en choc septique (VAST study). Ces patients étaient en choc septique et traités par noradrénaline ($> 5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$). Dans l'étude, une perfusion de vasopressine était titrée sur un objectif

de PAM ($0,01-0,03 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) ou le patient était laissé sous noradrénaline seule. La vasopressine n'induisait pas de morbidité supplémentaire, en particulier pas d'ischémie myocardique ou mésentérique, ni de troubles du rythme ou de défaillance cardiaque supplémentaires par rapport au traitement par noradrénaline seule. Aucune différence de mortalité n'a été observée entre les deux groupes. Cette étude permet de conclure que la vasopressine aux doses étudiées est une alternative à la noradrénaline dans les chocs septiques réfractaires.

La conférence de consensus française sur la prise en charge hémodynamique du sepsis grave de 2005 [2] recommande éventuellement l'utilisation de la terlipressine (bolus de 1 à 2 mg) comme alternative à la vasopressine dans les chocs réfractaires. La terlipressine (triglycyl-lysine vasopressine) est un agoniste dont l'effet est prolongé (6 h). Elle est convertie en lysine-vasopressine dans la circulation après un clivage du résidu N-triglycyl par une peptidase endothéliale. Sa demi-vie d'élimination est de 50 min. L'administration de bolus de 1 à 2 mg restaure efficacement la PAM, mais expose au risque d'une vasoconstriction excessive et prolongée. Ainsi, il a été rapporté des risques de diminution du débit cardiaque et du transport artériel en oxygène [33-35], des hypertensions artérielles pulmonaires [36], des ischémies myocardiques [37] et des ischémies intestinales. Ces risques semblent diminuer par l'administration de faibles concentrations de terlipressine soit en bolus, soit en perfusion continue. Chez 45 patients en choc septique réfractaire après expansion volémique, Morelli et al. [38] ont comparé les effets de l'administration de terlipressine en perfusion continue ($1,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), de vasopressine ($0,03 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) et de noradrénaline ($15 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$; $n = 15$ par groupe) (étude TERLIVAP) avec un objectif de PAM compris entre 65 et 75 mmHg. La terlipressine à faibles concentrations en perfusion continue était suffisamment efficace pour restaurer le niveau de pression artériel désiré en réduisant drastiquement les besoins supplémentaires en noradrénaline par rapport aux deux autres groupes sans effets péjoratifs sur le débit cardiaque. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour définir la dose et le mode d'administration optimaux avant d'utiliser la terlipressine dans le choc septique.

CONCLUSION

La prise en charge hémodynamique initiale des états septiques sévères est une urgence. La mise en route d'un traitement vasopresseur doit être menée presque de front avec le remplissage. La noradrénaline est, par ses effets alpha-adrénergiques puissants, la catécholamine de premier choix. Sa concentration sera titrée afin d'obtenir une PAM ≥ 65 mmHg. La fonction ventriculaire gauche doit être au mieux évaluée par échocardiographie et monitoring du débit cardiaque. Trop souvent la dopamine n'est que partiellement efficace pour restaurer la pression artérielle et il faut savoir passer rapidement à une catécholamine aux effets presseurs plus puissants pour éviter de demeurer dans une situation hémodynamique précaire. De plus, la plus grande fréquence d'effets arythmogènes sous dopamine et la surmortalité induite par cette catécholamine dans les chocs cardiogéniques doivent réduire son indication dans le traitement des chocs septiques. En cas de dysfonction cardiaque avérée, il est recommandé d'associer la dobutamine à la noradrénaline ou d'introduire l'adrénaline [2]. Les propriétés vasopressives de la vasopressine en font une alternative aux catécholamines dans le choc septique réfractaire aux catécholamines.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir nos connaissances sur les effets (en particulier sur les circulations régionales) et modalités d'administration de la terlipressine au cours du choc septique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008, 36(1):296-327.
- [2] Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselin J, Gerbeaux P: Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care* 2006, 10(4):311.
- [3] Lam C, Tymi K, Martin C, Sibbald W: Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 1994, 94(5):2077-2083.
- [4] Derudder S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J: Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med* 2007, 33(9):1557-1562.
- [5] Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM: The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2009, 37(6):1961-1966.
- [6] Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, Fischl E, Kolacny M, Wechsler-Fordos A, Sporn P: The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993, 19(3):151-154.
- [7] Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994, 272(17):1354-1357.
- [8] LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000, 28(8):2729-2732.
- [9] Regnier B, Safran D, Carlet J, Teisseire B: Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1979, 5(3):115-120.
- [10] Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld AB, Thijs LG: Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. *Chest* 1989, 95(6):1282-1288.
- [11] Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993, 103(6):1826-1831.
- [12] Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977, 3(2):47-53.
- [13] Jardin F, Gurdjian F, Desfonds P, Margairaz A: Effect of dopamine on intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in severe sepsis with circulatory and respiratory failure. *Crit Care Med* 1979, 7(6):273-277.
- [14] Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle DL: Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995, 23(12):1962-1970.
- [15] Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC: Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995, 108(6):1648-1654.
- [16] Jakob SM, Ruokonen E, Rosenberg PH, Takala J: Effect of dopamine-induced changes in splanchnic blood flow on MEGX production from lidocaine in septic and cardiac surgery patients. *Shock* 2002, 18(1):1-7.
- [17] Jakob SM, Ruokonen E, Takala J: Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients. *Shock* 2002, 18(1):8-13.
- [18] 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(9248):2139-2143.
- [19] Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000, 28(8):2758-2765.

- [20] De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*, 362(9):779-789.
- [21] Day NP, Phu NH, Bethell DP, Mai NT, Chau TT, Hien TT, White NJ: The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996, 348(9022):219-223.
- [22] Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcan A: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997, 23(3):282-287.
- [23] Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troche G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L et al: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007, 370(9588):676-684.
- [24] Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I: Vasopressin modulates K(+) -channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol* 1992, 263(2 Pt 2):H491-496.
- [25] Wagner HB, E.: The pressor effect of the antidiuretic principle of the posterior pituitary in orthostatic hypotension. *J Clin Invest* 1956(35):1412-1418.
- [26] Cowley A, Monos E, Guyton A: Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial pressure in dog. *Circ Res* 1974(34):34:505-514.
- [27] 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(5):1122-1125.
- [28] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA: Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997, 25(8):1279-1282.
- [29] Malay MA, RC. Landry, DW. Townsend, RN.: Low-Dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *The Journal of trauma* 1999(47):699-705.
- [30] Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002, 96(3):576-582.
- [31] Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001, 27(8):1416-1421.
- [32] Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008, 358(9):877-887.
- [33] Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C: Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005, 33(9):1897-1902.
- [34] Morelli A, Rocco M, Conti G, Orecchioni A, De Gaetano A, Cortese G, Coluzzi F, Vernaglione E, Pelaia P, Pietropaoli P: Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 2004, 30(4):597-604.
- [35] Leone M, Albanese J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C: Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* 2004, 22(4):314-319.
- [36] Scharte M, Meyer J, Van Aken H, Bone HG: Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 2001, 29(9):1756-1760.
- [37] Medel J, Boccara G, Van de Steen E, Bertrand M, Godet G, Coriat P: Terlipressin for treating intraoperative hypotension: can it unmask myocardial ischemia? *Anesth Analg* 2001, 93(1):53-55, TOC.
- [38] Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, Bachetoni A, D'Alessandro M, Van Aken H, Pietropaoli P et al: Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009, 13(4):R130.