




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Vasopressine et choc septique

Vasopressin in septic shock

C. Adrie^{a,*}, M. Monchi^c

^a Service de physiologie et d'explorations fonctionnelles, hôpital Cochin, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, université Paris-Descartes, 27, rue du Faubourg—Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

^b Service de réanimation, hôpital De Lafontaine, 2, rue du Dr-Lamaze, 93205 Saint-Denis, France

^c Service de réanimation, centre hospitalier Marc-Jacquet, Melun, France

Disponible sur Internet le 15 avril 2009

MOTS CLÉS

Vasopressine ;
 Choc septique ;
 Vasopresseurs ;
 Morbidité ;
 Mortalité ;
 Hormone

Résumé Le choc septique est une situation habituellement associée à un déficit en arginine vasopressine, une hormone de stress produite au niveau de l'hypothalamus et relarguée dans la circulation systémique au niveau de la post-hypophyse. Ce neuropeptide possède des effets vasopresseurs et diurétiques qui ont conduit de nombreux investigateurs à l'évaluer dans cette situation clinique en association avec d'autres vasopresseurs. Cependant, des effets délétères potentiels de son administration peuvent en limiter son utilisation par une diminution de débit cardiaque, le risque d'ischémie mésentérique et de lésions cutanées. Une large étude randomisée en double insu VASST a récemment évalué l'association de la vasopressine avec la norépinephrine. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les deux groupes à j28 (35,4 et 39,3 %, $p=0,27$, respectivement) et j90 (43,9 et 49,6 %, $p=0,10$, respectivement). En analyse de sous-groupes d'une stratification définie a priori à la randomisation entre les patients les plus sévères (norépinephrine > 15 $\mu\text{g}/\text{min}$) et un groupe moins sévère (norépinephrine : 5–14 $\mu\text{g}/\text{min}$), l'association de vasopressine pourrait avoir des effets bénéfiques dans le groupe de patients les moins sévères avec une augmentation de la survie à j28 et j90. En revanche, aucune différence n'était observée dans le groupe de patients les plus sévères. L'administration d'une prodrogue, la terlipressine, métabolisée par des endopeptidases en métabolite actif, la lysine vasopressine, peut être utilisée par intermittence en bolus toutes les quatre heures en raison d'une longue demi-vie (50 minutes). Néanmoins, des études cliniques manquent pour ce composé et la demi-vie plus courte de la vasopressine (10–35 minutes) permet une souplesse d'utilisation plus grande en cas de complications. En conclusion, malgré l'étude VASST incluant un grand nombre de patients, la place de l'arginine-vasopressine dans le traitement du choc septique demande à être déterminée avant de pouvoir proposer son utilisation en routine.

© 2009 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.adrie@cch-aphp.fr (C. Adrie).

KEYWORDS

Vasopressin;
Septic shock;
Vasopressors;
Outcome;
Hormone

Summary Septic shock is a usual clinical situation associated with a deficit in arginine-vasopressin which is an endogenously stress hormone produced in the hypothalamus and then released in the systemic circulation via the posterior pituitary. This peptide is known to induce vasoconstriction and to increase diuresis which prompted many investigators to evaluate its use in this particular clinical setting in association with other vasopressors. However, potential deleterious effects related to its use may be expected such as a decrease in cardiac output, and mesenteric ischemia, and skin lesions. A recent large randomized double blinded study "VASST" evaluated the combination of vasopressin and norepinephrine. There was no survival difference between the two groups (main end point) at day 28 (35.4 and 39.3%, $p=0.27$, respectively) and day 90 (43.9 and 49.6%, $p=0.10$, respectively). In a subgroup analysis, after a prospectively defined stratum of less severe septic shock (norepinephrine $> 5-14 \mu\text{g}/\text{min}$), the mortality rate was lower in the vasopressin group at day 28 and day 90, while there was no difference in the stratum of more severe septic shock (norepinephrine $> 15 \mu\text{g}/\text{min}$). The use of a prodrug, the terlipressin, which is metabolized by endopeptidases in the active metabolite, the lysine-vasopressin, can be used intermittently as a bolus because of its long half-life (50 minutes). However, clinical studies are lacking for this compound and the shorter half life of the arginine-vasopressin (10–35 minutes) may make its use easier if a complication occurs. In conclusion, despite the large study VASST, the place of the arginine-vasopressin in the septic shock remained to be determined before proposing its clinical use.

© 2009 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société de réanimation de langue française.

L'axe hypothalamo-hypophysaire

La vasopressine (ou arginine vasopressine) est un peptide de neuf acides aminés synthétisé sous forme d'une large prohormone dans les neurones magnocellulaires situés dans les noyaux paraventriculaires et supra-optiques de l'hypothalamus, sous l'influence de récepteurs sensibles à l'osmolarité et au volume plasmatique. La vasopressine de la majorité des mammifères est également appelée arginine-vasopressine, du fait de la présence de l'arginine en deuxième position du côté N-terminal, la lysine-vasopressine (lysine à la place de l'arginine) caractérise une minorité d'espèces comme le porc. La vasopressine synthétisée migre vers les axones terminaux des neurones magnocellulaires, localisés dans la *pars nervosa* de l'hypophyse postérieure, où la vasopressine est alors stockée dans des granules. Ce processus de synthèse, transport et stockage prend une à deux heures au total [1]. Seulement 10 à 20% de la quantité totale d'hormone située dans la partie postérieure de l'hypophyse peut être libérée immédiatement. Cela explique la réponse biphasique dans des états de stress prolongés comme le choc septique où l'on observe d'abord une augmentation précoce des taux, puis dans un second temps des concentrations beaucoup plus faibles. Il s'agit d'une hormone puissante possédant des propriétés vasoconstrictrices. La vasopressine induit de multiples effets via plusieurs types de récepteurs avec des effets très différents selon sa concentration plasmatique, le type de récepteurs et l'organe cible [2,3]. Dans les conditions physiologiques de base, elle a peu d'influence sur la pression artérielle, son rôle prépondérant se situant au niveau du rein par son effet antidiurétique (la vasopressine est également appelée hormone antidiurétique ou ADH). Ainsi, un déficit vrai de la synthèse de vasopressine s'accompagne d'un diabète insipide (polyurie-polydipsie) avec une diurèse hypotonique importante, connue de longue date [4].

Cependant, dans les situations de stress avec chute de la pression artérielle, des quantités beaucoup plus importantes de vasopressine peuvent être libérées jouant dès lors un rôle

important dans la régulation de la pression artérielle par une vasoconstriction intense induite grâce à des récepteurs vasculaires spécifiques. Ainsi, l'hypotension représente un inducteur puissant et rapide de la sécrétion et libération de la vasopressine [5]. Les effets sur la diurèse deviennent dès lors marginaux. On distingue trois types de récepteurs de vasopressine : V1R (également appelé V1aR, vasculaire), V2R (rénal), V3R (également connu sous le terme de V1bR) [3,6]. La libération de grande quantité de vasopressine active les récepteurs V1a des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, induisant une vasoconstriction. Les récepteurs V2 des tubules rénaux augmentent la réabsorption d'eau, les récepteurs pituitaires V1b (V3) stimulant l'axe corticotrope avec une augmentation de la cortisolémie. La vasopressine se fixe également sur les récepteurs à l'ocytocine (OTR) que l'on retrouve dans l'utérus, les glandes mammaires mais également au niveau de l'endothélium où elle stimule la synthèse du NO des cellules endothéliales, induisant par cette voie une vasodilatation des artères pulmonaires, coronaires et cérébrales [2,3,5].

Physiopathologie de la vasopressine dans le choc septique

Le choc septique, induit par une infection grave, reste associé à une mortalité importante, parfois supérieure à 50% [7]. Par définition, le choc septique s'associe à une dysfonction cardiovasculaire nécessitant l'administration de catécholamines et/ou vasopresseurs pour maintenir une pression de perfusion adéquate selon les critères classiques de la conférence de consensus de l'ACCP/SCCM [8]. La vasodilatation observée dans le choc septique est liée à une activation inappropriée des mécanismes vasodilatateurs et une défaillance des mécanismes vasoconstricteurs des cellules musculaires lisses vasculaires malgré des niveaux de catécholamines endogènes élevés et l'activation du système rénine angiotensine. Trois mécanismes ont été principalement mis en cause : l'activation des canaux

potassiques ATP et Ca^{2+} dépendants des membranes des cellules musculaires lisses vasculaires, l'activation de la forme inductible de la NO synthétase et la déplétion des stocks pituitaires de vasopressine [9]. Il existe donc une base rationnelle à utiliser la vasopressine dans le choc septique : d'une part, un déficit plasmatique de ce peptide dans cette situation d'autant plus important que le choc est prononcé [10–14] et d'autre part, l'administration exogène de vasopressine permet de restaurer une pression artérielle stable dans les situations d'hypotension artérielle [3,10–12]. Néanmoins, si de faibles doses de vasopressine peuvent améliorer la fonction de certains organes dans le choc septique (en particulier le rein), des effets secondaires potentiels comme des troubles du rythme mais également une aggravation de l'ischémie digestive, cutanée et cardiaque peuvent être observés [15]. La vasopressine exerce également des interactions complexes avec le monoxyde d'azote [16], la prolactine [17] et la coagulation [18], pouvant jouer un rôle parfois bénéfique, parfois délétère.

Les études cliniques de la vasopressine

De nombreuses études cliniques ont documenté le rôle de la vasopressine dans divers types de chocs : septiques, cardiogéniques, postopératoires (après chirurgie cardiaque) et d'autres circonstances. La plupart des études descriptives ont étudié les concentrations plasmatiques de vasopressine dans les états de choc septique à un stade tardif. En réalité, Lin et al. [19] après avoir mesuré les concentrations en vasopressine et noradrénaline endogène chez 182 patients admis aux urgences présentant un état infectieux (sepsis), une infection sévère (sepsis sévère), ou un choc septique ont clairement montré que les concentrations de vasopressine étaient plus élevées dans le sepsis sévère et plus basses chez les patients présentant un choc septique, suggérant une augmentation adaptée dans le sepsis sévère mais un épuisement des stocks dans les états de chocs confirmés. Les taux de noradrénaline étaient, en revanche, beaucoup plus élevés dans les états de choc septiques. Le rapport vasopressine/noradrénaline était similaire entre les patients présentant un sepsis et un sepsis sévère (1/165), mais ce rapport était beaucoup plus bas chez les patients présentant une défaillance cardiovasculaire traduisant un déficit en vasopressine [20].

Les essais cliniques sur l'utilisation de la vasopressine dans le choc septique

De nombreuses études (cohortes, cas-témoins, rétrospectives) ont été réalisées dans différents états de chocs, montrant une diminution des besoins en catécholamines chez les patients traités par vasopressine exogène [3]. Landry et al. [21] ont montré que de très faibles doses de vasopressine (0,01 à 0,05 U/min) étaient capables de restaurer un tonus vasculaire et de diminuer les besoins en catécholamines chez les patients présentant un choc septique. Patel et al. [12] ont étudié l'administration de vasopressine (0,01 à 0,08 U/min) versus de la noradrénaline (de 2 à 16 $\mu\text{g}/\text{min}$) dans une étude randomisée, en insu pendant quatre heures, la vitesse d'administration augmentant

de façon à maintenir une pression artérielle stable déterminée par le médecin en charge du patient (variable d'un médecin à un autre). Chacun des deux groupes pouvait également recevoir parallèlement des catécholamines (selon le choix des prescripteurs) pour le maintien de la pression artérielle. Les patients recevant la vasopressine avaient une diminution significative de 80 % des besoins en noradrénaline par rapport aux patients randomisés dans le groupe témoin. De plus, la diurèse était deux fois plus importante et la clairance de la créatinine était 75 % plus élevée dans le groupe traité par vasopressine.

L'étude VASST [22] représente la seule large étude contrôlée, randomisée évaluant les effets de la vasopressine versus l'administration de noradrénaline dans le choc septique. Dans cette étude, les patients ($n=779$) en état de choc septique, défini par l'administration de plus de 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ de noradrénaline malgré un « remplissage adéquat », étaient randomisés pour recevoir soit de faibles doses de vasopressine (30 UI dilués dans 250 ml de G5 %) ou de la noradrénaline (15 mg dilués dans 250 ml de G5 %). Le débit d'administration débutait à 5 ml/h, puis augmentait de 2,5 ml/h toutes les dix minutes pendant la première heure pour atteindre 15 ml/h, permettant une administration de faibles doses de vasopressine (0,01–0,03 U/min) ou de noradrénaline (5 à 15 $\mu\text{g}/\text{min}$). De façon concomitante, les patients recevaient un traitement vasopresseur prescrit selon les choix des cliniciens de façon à permettre le maintien d'une pression artérielle moyenne entre 65 et 75 mmHg. Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée sur le critère de jugement principal, c'est-à-dire la mortalité à j28 (35,4 % vs 39,3 %, $p=0,26$) et à j90 (43,9 % vs 39,3 %, $p=0,11$). La sévérité des défaillances d'organe étaient également similaire dans les deux groupes. Le taux de complications étaient comparables dans les deux groupes avec néanmoins une tendance à un plus grand nombre d'ischémie digitale dans le groupe vasopressine et une fréquence cardiaque plus élevée dans le groupe norépinephrine. Après stratification en deux groupes (Fig. 1), définis a priori avant le début de l'étude selon la sévérité du choc septique, une différence significative de mortalité a été observée dans le groupe le moins sévère (besoins initiaux de noradrénaline $\leq 14 \mu\text{g}/\text{min}$ avant randomisation) : 26,5 % dans le groupe traité par vasopressine versus 35,7 %. Paradoxalement, il n'y avait aucun effet favorable sur la mortalité chez les patients présentant un choc septique plus sévère (noradrénaline $> 15 \mu\text{g}/\text{min}$ lors de la randomisation) : 44 % dans le groupe traité par vasopressine versus 42,5 %. Par ailleurs, dans une analyse définie a posteriori, la vasopressine pourrait avoir un effet bénéfique sur la mortalité des patients ayant une faible lactacidémie ($< 1,4 \text{ mmol}/\text{l}$). Une des réserves importantes pouvant limiter l'interprétation de cette étude pourrait être liée aux hypothèses de départ relatif au calcul du nombre de patients nécessaires pour documenter les bénéfices éventuels de la vasopressine. En effet, la mortalité prévue par les auteurs était de 60 % et s'est avérée beaucoup plus basse dans les deux groupes (35,4 % pour ce groupe vasopressine, 39,3 % pour le groupe norépinephrine). L'amélioration de la prise en charge de ces malades a été évoquée par les auteurs pour expliquer cette faible mortalité, mais une sélection de patients à moindre risque, fréquente dans ce type d'étude, pourrait également être évoquée. Il s'agit d'une analyse

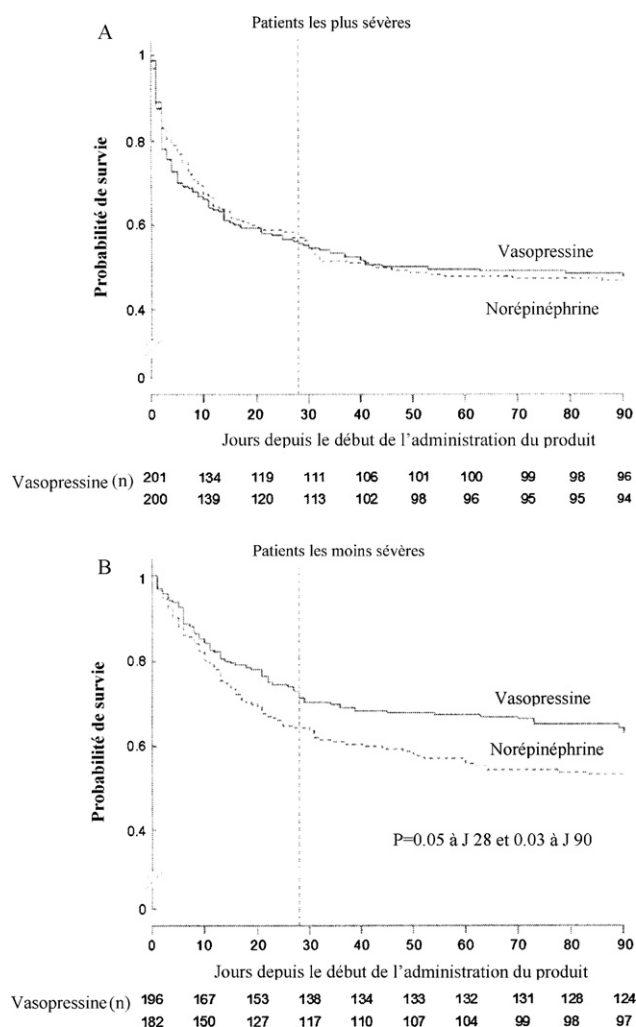


Figure 1 Courbes de survie. A. Des patients les plus sévères (noradrénaline à la randomisation $> 15 \mu/\text{min}$, $p=0,77$ à j28 et $p=0,92$ à j90). B. Des patients moins sévères (noradrénaline à randomisation comprise entre 5 et $14 \mu/\text{min}$). Les lignes pleines représentent le groupe traité par vasopressine, ceux en pointillé le groupe traité par noradrénaline et la ligne verticale représente j28. n = nombre de patients vivants au temps indiqué. Les valeurs p ont été calculées par test *log rank* (d'après [22] avec permission).

de sous groupes dont l'interprétation reste hasardeuse ; d'autres études sont clairement nécessaires pour déterminer le bénéfice potentiel de l'utilisation de la vasopressine dans les états de chocs septiques traités par des doses intermédiaires de noradrénaline (5 à $14 \mu\text{g}/\text{min}$).

Terlipressine versus vasopressine

La terlipressine est un peptide apparenté à la vasopressine avec une plus grande activité sur les récepteurs V1 que sur les récepteurs V2 ($2,2/1$ vs $1/1$ pour l'arginine-vasopressine). La terlipressine possède également une plus longue durée d'action. En effet, la vasopressine a une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ six minutes en raison de la présence de vasopressinases plasmatiques responsables de sa dégradation. À l'opposé, la terlipressine

(triglycyl-lysine-vasopressine) est un précurseur (prodrogue) qui doit être d'abord métabolisé par des endopeptidases pour libérer le métabolite actif, la lysine-vasopressine. Après un bolus de terlipressine, les demi-vies de distribution et d'élimination sont de 8 et 50 minutes, respectivement, permettant une administration discontinuée toutes les quatre heures tout en maintenant une efficacité thérapeutique [23]. La première description sur un modèle de mouton endotoxinémique a mis en évidence une baisse du débit cardiaque et une augmentation importante des résistances systémiques et pulmonaires [24]. Les premières études descriptives humaines (huit patients) [25] ont été menées chez des patients présentant un choc septique réfractaire à de très fortes doses de catécholamines, de corticoïdes et de bleu de méthylène. Un bolus de terlipressine a permis chez ces patients d'augmenter les pressions artérielles moyennes sur une période de 30 minutes, effet persistant jusqu'à cinq heures après l'administration. La diminution du débit cardiaque était concomitante à l'augmentation de la pression artérielle. Quatre des huit patients survécurent. Il faut noter qu'il n'y a pas eu d'effet rebond comme cela l'a été décrit après l'arrêt de l'arginine-vasopressine. Néanmoins, certaines études chez des enfants et adolescents ont montré des complications à type de nécrose des extrémités, dues à une vasoconstriction trop intense, pouvant mener à des amputations [26–31].

L'administration continue de terlipressine a été proposée par certains pour en limiter les effets secondaires parfois graves. Une étude clinique (TESST-1) a été récemment débütée pour évaluer l'administration continue de faibles doses de cette molécule dans l'état de choc septique [32]. Il paraît dès lors plus logique d'utiliser l'arginine-vasopressine dont la demi-vie plus courte (10 – 35 minutes) permet une réversibilité plus rapide en cas de complication.

Conclusion

Si de nombreuses études expérimentales et humaines de taille limitée ont suggéré un intérêt potentiel pour la vasopressine, l'étude VASST est la seule étude disponible ayant inclus un large nombre de patients ayant un choc septique. Cette étude n'a pas observé de différence de mortalité, mais de manière inattendue, l'utilisation de vasopressine semblait en effet plus efficace dans les formes les moins sévères de choc septique en analyse de sous-groupes. Néanmoins, cette hypothèse doit être confirmée par une étude spécifique et le monitoring du dosage de la vasopressine plasmatique pourrait aider à trouver la dose optimale à administrer à chaque patient. Il semble encore prématuré de préconiser l'utilisation de ce peptide dans le choc septique au vu des données actuelles de la littérature.

Références

- [1] Sklar AH, Schrier RW. Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 1983;63:1243–80.
- [2] Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989–1002.
- [3] Russell JA. Vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2007;35: S609–15.

- [4] Lindholm J. Diabetes insipidus: historical aspects. *Pituitary* 2004;7:33–8.
- [5] Cowley Jr AW, Monos E, Guyton AC. Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res* 1974;34:505–14.
- [6] Robert J, Auzan C, Ventura MA, Clauser E. Mechanisms of cell-surface rerouting of an endoplasmic reticulum-retained mutant of the vasopressin V1b/V3 receptor by a pharmacological chaperone. *J Biol Chem* 2005;280:42198–206.
- [7] Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 2005;20:46–58.
- [8] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644–55.
- [9] Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588–95.
- [10] 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;27:1416–21.
- [11] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton Jr RC, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122–5.
- [12] Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576–82.
- [13] Landry DW, Oliver JA. Insights into shock. *Sci Am* 2004;290:36–41.
- [14] Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:1752–8.
- [15] Iijima T, Oguchi T, Kashimoto S. Does vasopressin infusion improve the outcome of severe septic-shock without any adverse effects? *Anesthesiology* 2003;98:793 [author reply 793].
- [16] Dunser MW, Werner ER, Wenzel V, Ulmer H, Friesenecker BE, Hasibeder WR, et al. Arginine vasopressin and serum nitrite/nitrate concentrations in advanced vasodilatory shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:814–9.
- [17] Dunser MW, Hasibeder WR, Wenzel V, Schwarz S, Ulmer H, Knotzer H, et al. Endocrinologic response to vasopressin infusion in advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 2004;32:1266–71.
- [18] Dunser MW, Fries DR, Schobersberger W, Ulmer H, Wenzel V, Friesenecker B, et al. Does arginine vasopressin influence the coagulation system in advanced vasodilatory shock with severe multiorgan dysfunction syndrome? *Anesth Analg* 2004;99:201–6.
- [19] Lin IY, Ma HP, Lin AC, Chong CF, Lin CM, Wang TL. Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock. *Am J Emerg Med* 2005;23:718–24.
- [20] Russell JA. Vasopressin in vasodilatory and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:383–91.
- [21] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1279–82.
- [22] Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877–87.
- [23] Nilsson G, Lindblom P, Ohlin M, Berling R, Vernersson E. Pharmacokinetics of terlipressin after single i.v. doses to healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 1990;16:307–14.
- [24] 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;29:1756–60.
- [25] O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002;359:1209–10.
- [26] Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, Sertdemir Y, Alhan E. Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2008;34:511–7.
- [27] Jolley DH, De Keulenaer BL, Potter A, Stephens DP. Terlipressin infusion in catecholamine-resistant shock. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:560–4.
- [28] Rodriguez-Nunez A, Fernandez-Sanmartin M, Martinon-Torres F, Gonzalez-Alonso N, Martinon-Sanchez JM. Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2004;30:477–80.
- [29] Peters MJ, Booth RA, Petros AJ. Terlipressin bolus induces systemic vasoconstriction in septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:112–5.
- [30] Matok I, Leibovitch L, Vardi A, Adam M, Rubinshtein M, Barzilay Z, et al. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension during neonatal septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:116–8.
- [31] Matok I, Vard A, Efrati O, Rubinshtein M, Vishne T, Leibovitch L, et al. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock* 2005;23:305–10.
- [32] Morelli A, Ertmer C, Westphal M. Terlipressin in the treatment of septic shock: the earlier the better? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22:317–21.