

SEPSISPAM : évaluation de l'effet de deux niveaux de pression artérielle sur la survie des patients en choc septique

SEPSISPAM: effects of two levels of blood pressure on survival in patients with septic shock

A. Duveau · J.-F. Augusto · C. Gilet · P. Asfar

Reçu le 7 décembre 2010 ; accepté le 5 janvier 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Le traitement de la défaillance hémodynamique au cours du choc septique repose sur le remplissage vasculaire et l'administration de vasoconstricteurs tels que la noradrénaline. Son objectif est de maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) suffisante afin de maintenir une pression de perfusion tissulaire adéquate et garantir ainsi l'oxygénation des tissus. Les recommandations actuelles proposent de porter la PAM à un chiffre supérieur ou égal à 65 mmHg, mais faute de données disponibles, elles ne définissent pas le niveau auquel la PAM doit être portée, notamment en fonction des caractéristiques du patient (âge, pathologies cardiovasculaires). Seulement cinq études prospectives ont comparé l'effet de la majoration de la PAM par titration de noradrénaline, sans montrer de bénéfices, probablement en raison d'effectifs trop faibles. Dans les études rétrospectives, la mortalité ne semble pas corrélée au niveau de PAM, sauf pour les valeurs les plus basses. Par ailleurs, dans les grands essais visant à comparer différents traitements vasopresseurs, des chiffres de PAM moyens de l'ordre de 75 à 90 mmHg sont rapportés, sans qu'il soit mentionné d'effets néfastes notables. Enfin, les effets de l'incrémentation des posologies de noradrénaline n'ont jamais été évalués dès la phase précoce du choc septique. Ces observations suggèrent que l'administration précoce de noradrénaline pour atteindre un niveau de PAM entre 80 et 85 mmHg pourrait réduire la mortalité. Cette hypothèse doit maintenant être vérifiée dans un essai multicentrique, randomisé, dont le critère de jugement principal sera la mortalité à j28. Deux stratégies précoces de réanimation fondées sur deux objectifs de PAM

différents seront comparées : un bras témoin PAM standard avec un objectif de PAM entre 65 et 70 mmHg, conforme aux recommandations actuelles, et un bras interventionnel PAM élevée avec un objectif de PAM entre 80 et 85 mmHg qui sera atteint par une optimisation du remplissage et une titration des doses de noradrénaline avant la sixième heure après le diagnostic du choc septique. Cet essai a débuté en mars 2010 dans 29 centres français, elle inclura 800 patients, et a pour acronyme SEPSISPAM.
Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).

Mots clés Choc septique · Pression artérielle moyenne · Adulte · Hémodynamique · Catécholamine · Mortalité · Essai contrôlé

Abstract The treatment of hemodynamic failure in patients with septic shock is based on fluid resuscitation and vasoconstrictors like norepinephrine. Its objective is to achieve a sufficient mean arterial pressure (MAP) to maintain adequate tissue perfusion pressure and thus ensure tissue oxygenation. Current recommendations suggest maintaining MAP \geq 65 mmHg, but as available data are sparse, the optimal MAP level to achieve is not defined in these recommendations, particularly in relation to patient characteristics (i.e. age, cardiovascular diseases). Only five prospective studies have compared the effect of increasing MAP using norepinephrine titration. The benefit of this strategy was not demonstrated, probably because these studies have included a small number of patients. However, in retrospective studies, mortality does not seem to be correlated with the level of MAP, except for the lowest values. Moreover, in large clinical trials assessing different vasopressor treatments, MAP levels of 75 to 90 mmHg are often achieved, without significant adverse effects. Finally, the effect of incremental infusion of norepinephrine has never been evaluated during the early phase of septic shock. Altogether, these data suggest that early administration of norepinephrine to achieve a MAP level between 80 and 85 mmHg may reduce mortality. This hypothesis has never been

A. Duveau · J.-F. Augusto · C. Gilet · P. Asfar (✉)
Laboratoire HIFIH, PRES UNAM,
université d'Angers, rue Haute-de-Reculée,
F-49035 Angers, France
e-mail : PiAsfar@chu-angers.fr

Service de réanimation médicale et médecine hyperbare,
CHU d'Angers, 4, rue Larrey,
F-49933 Angers cedex 09, France

evaluated to date, and this is the objective of the SEPSIS-PAM multicenter and randomized French study. The primary endpoint will be the mortality rate at day 28. Two early resuscitation strategies based on two different MAP levels will be compared: a control group with a MAP level objective of 65 to 70 mmHg, in accordance with current recommendations, and an interventional group with a MAP target of 80 to 85 mmHg achieved with the optimization of vascular challenge and norepinephrine titration before the first six hours following the diagnosis of septic shock. This trial began in March 2010 in 29 French ICU centers and will include 800 patients. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords Septic shock · Mean arterial pressure · Adult · Hemodynamic · Catecholamine · Mortality · Controlled trial

Introduction

Le choc septique représente la première cause de mortalité en réanimation depuis plus de dix ans [1]. La mortalité de cette pathologie reste élevée autour de 40 à 60 % selon les études et les groupes de patients étudiés, et reste hélas stable. La sévérité de cette pathologie dont les mécanismes sont particulièrement complexes a justifié de très nombreuses études. Un des points physiopathologiques remarquable est la vasodilatation induite en réponse à l'agression bactérienne. Dans les conditions physiologiques et afin de maintenir une pression de perfusion adéquate au niveau des organes, la pression artérielle moyenne (PAM) est finement régulée et permet de garantir ainsi un apport d'oxygène aux cellules. Chez le sujet sain, la perfusion des organes est maintenue constante par un mécanisme d'autorégulation pour des fourchettes de PAM allant de 60 et 100 mmHg (Fig. 1). Lorsque la PAM diminue en dessous de 60–65 mmHg, la perfusion devient alors dépendante du niveau de PAM (« PAM critique ») et diminue de façon linéaire avec la baisse de la PAM [2]. Cela explique pourquoi l'un des principaux objectifs de la réanimation au cours de l'état de choc est le rétablissement précoce d'une perfusion tissulaire adéquate (Fig. 1). Le traitement de la défaillance hémodynamique repose sur le remplissage vasculaire et l'administration de vasoconstricteurs tels que la noradrénaline. Le rationnel de l'utilisation de ce traitement vasoactif repose sur des arguments expérimentaux et cliniques solides. Cependant, la posologie optimale et les objectifs de ce traitement en termes de niveau de pression à atteindre sont mal définis, faute de données disponibles fiables. Les recommandations actuelles concernant la prise en charge des patients en état de choc septique proposent de porter la PAM à un chiffre supérieur ou égal à 65 mmHg afin d'éviter l'hypoperfusion des organes [3]. Ces recommandations ne

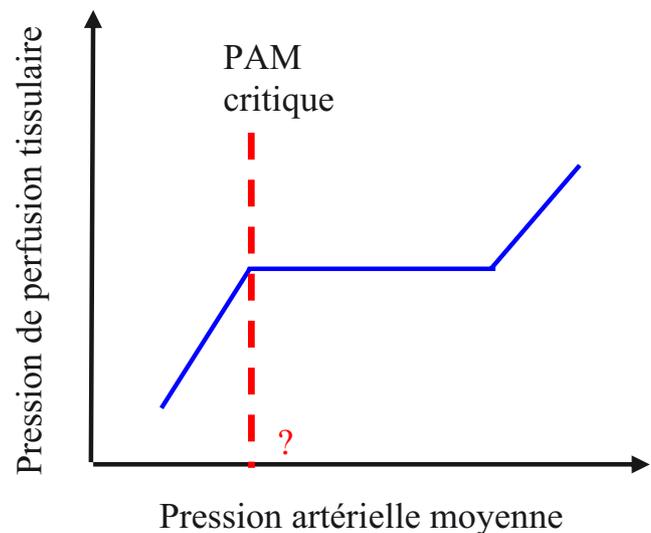


Fig. 1 Pression de perfusion tissulaire et pression artérielle moyenne

définissent pas le niveau auquel la PAM doit être portée et ne proposent notamment pas d'objectif précis en fonction des caractéristiques du patient (âge, pathologies cardiovasculaires). Au cours de l'état de choc septique, les troubles de la vasomotricité et de la microcirculation pourraient être responsables d'une modification du seuil d'autorégulation vers des valeurs plus élevées de PAM, et justifier un niveau de PAM supérieur à 65 mmHg afin d'assurer une perfusion tissulaire suffisante [4]. La littérature permettant d'analyser l'effet dose des amines et le niveau optimal de PAM est pauvre et parfois contradictoire. Elle repose sur des modèles expérimentaux d'incrémentations des doses de noradrénaline, et quelques études cliniques qui seront détaillées ici (Tableaux 1 et 2).

Données expérimentales

La noradrénaline provoque une vasoconstriction via les récepteurs alpha susceptibles d'induire une diminution du débit sanguin dans les organes. Dans cette situation, les résistances vasculaires au sein de l'organe considéré pourraient augmenter plus que la pression de perfusion et conduire ainsi à une diminution du débit sanguin au sein de l'organe. Ainsi, les perfusions de noradrénaline ont entraîné une diminution du débit sanguin splanchnique et rénal dans les conditions hémodynamiques suivantes : normales, hypertension et hypovolémie [5–9]. D'autres études ont rapporté les effets délétères d'une vasoconstriction excessive induite par des perfusions de noradrénaline dans l'artère rénale. Ces modèles ont entraîné une insuffisance rénale ischémique [10,11]. Enfin, certaines études aboutissent à des conclusions opposées. Anderson et al. ont évalué des posologies utilisées en

| Étude | Nombre de patients | Titration PAM (mmHg) | Mesures | Résultats |
|----------------------|--------------------|----------------------|--|---|
| LeDoux et al. [16] | 10 | 65, 75, 85 | Hémodynamique, tonométrie, laser-doppler | ↑ IC, RVS, DO ₂ , ≈ lactates, ScvO ₂ , diurèse, flux intracapillaire cutané |
| Bourgoin et al. [15] | 28 | 65, 85 | Hémodynamique, fonction rénale | ↑ IC, ≈ lactates, fonction rénale |
| Deruddre et al. [19] | 11 | 65, 75, 85 | Hémodynamique, fonction rénale, doppler rénal | ↑ IC, diurèse, ↓ IRR (65 versus 75 mmHg) |
| Dubin et al. [17] | 20 | 65, 75, 85 | Hémodynamique, tonométrie, microvidéoscopie | ↑ IC, RVS, ≈ DO ₂ , lactates, ScVO ₂ , ↓ densité des capillaires sublinguaux perfusés |
| Jhanji et al. [18] | 16 | 60, 70, 80, 90 | Hémodynamique, laser-doppler, microvidéoscopie | ↑ IC, ScVO ₂ , PtO ₂ cutanée, microvascularisation cutanée, ≈ lactates, diurèse, densité des capillaires sublinguaux perfusés |

IC : index cardiaque ; ScvO₂ : saturation en O₂ du sang veineux mêlé ; DO₂ : transport en O₂ ; RVS : résistances vasculaires systémiques ; IRR : index de résistance rénal ; PtO₂ : pression transcutanée en O₂.

| Études | Intervention | Nombre de patients | Niveau PAM (mmHg) | Commentaires |
|-----------------------|---|--------------------|--|---|
| Rivers et al. [24] | <i>Early goal-directed therapy</i> versus traitement standard | 263 | 95 versus 81 à h6 | Mortalité : réduite dans le groupe interventionnel |
| Lopez et al. [29] | Inhibiteur de la NO synthase versus placebo | 797 | 80 versus 73 à h1 | Défaillance cardiocirculatoire : 81 versus 75 %, mortalité : 27 versus 16 % |
| Annane et al. [27] | Épinéphrine seule versus épinéphrine + dobutamine | 330 | 70 versus 68 à h0, 80 versus 79 à h24 | Pas de différence de mortalité |
| Russell et al. [26] | Vasopressine versus norépinéphrine | 778 | 80 à j5 | Pas de différence de mortalité |
| Gattinoni et al.[28] | IC ≥ 4,5 l/min/m ² versus SvO ₂ ≥ 70 % versus groupe témoin | 762 | 91 versus 89 versus 89 (moyenne sur les cinq premiers jours) | Pas de différence de mortalité |
| De Backer et al. [25] | Dopamine versus norépinéphrine | 1 679 | 58 à h0, 80 à h36 | Mortalité : NS, arythmies : 24 versus 12 % en défaveur de la dopamine |

IC : index cardiaque ; NS : non significatif.
Les valeurs présentées dans ce tableau sont issues de l'extraction des courbes dans les publications mentionnées.

pratique clinique sur l'hémodynamique rénale dans une étude expérimentale chez le chien. L'utilisation de posologies croissantes de noradrénaline (0,1 à 0,4 µg/kg par minute) a entraîné une augmentation de la PAM, du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire, alors que les résistances vasculaires rénales ont diminué [12]. L'inhibition sympathique par du pentolinium avant la perfusion de noradrénaline abolissait complètement la vasodilatation rénale induite par la noradrénaline, ce qui permettait aux auteurs

de conclure que les effets vasodilatateurs de la noradrénaline peuvent être attribués à l'augmentation de la pression artérielle systémique qui entraîne une diminution du tonus sympathique rénal via un baroréflexe responsable d'une vasodilatation chez l'animal sain [13]. De plus, chez le chien traité par endotoxine, Zhang et al. ont montré que la perfusion de noradrénaline n'entraînait pas de diminution du débit sanguin hépatique et rénal [14]. Ces résultats expérimentaux contradictoires ont, par le passé, limité l'utilisation

en clinique de la noradrénaline. Néanmoins, les études expérimentales ne reflètent pas les conditions hémodynamiques rencontrées au cours du choc septique qui est caractérisé par un état hyperdynamique associant un débit cardiaque élevé et des résistances vasculaires périphériques basses.

Données cliniques

Quelques études cliniques se sont intéressées aux effets dose-réponse des amines vasopressives chez des patients en état de choc septique. Quatre études prospectives comparant l'effet d'une titration de noradrénaline pour majorer la PAM de 65 jusqu'à 90 mmHg n'ont pas montré d'amélioration des paramètres métaboliques et des perfusions régionales aux niveaux élevés de PAM [15–18]. Dans une approche physiologique, Derudder et al. ont évalué les effets de l'augmentation des doses de noradrénaline sur l'index de résistance artériel rénal évalué par doppler [19]. Les auteurs ont noté une augmentation de l'index cardiaque, de la diurèse, une stabilité des lactates plasmatiques et une diminution de l'index de résistance artériel rénal lorsque la PAM augmentait de 65 à 75 mmHg. Cependant, la majoration de posologie de noradrénaline pour élever la PAM de 75 à 85 mmHg n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire. Avec une approche différente, Varpula et al. ont évalué de façon rétrospective les valeurs hémodynamiques susceptibles d'être associées à une surmortalité des patients [20]. Dans leur cohorte de 111 patients, seules les valeurs de PAM et de saturation en oxygène du sang veineux mêlé étaient indépendamment associées à la mortalité. Le meilleur critère prédictif de mortalité était le temps passé au-dessous du seuil de 65 mmHg de PAM. Ce seuil doit être interprété comme une valeur minimale de PAM à atteindre, mais ne constitue en aucun cas un objectif fixe et définitif de réanimation. Enfin, dans une étude rétrospective incluant 290 patients, bien que la dose de noradrénaline administrée soit corrélée à une mortalité plus élevée à j28 et des effets indésirables plus fréquents, Dünser et al. n'ont pas démontré de surmortalité associée à une majoration de la PAM à 70 mmHg [21]. La nécessité de recourir à des doses plus élevées d'amines chez certains patients pourrait témoigner d'un état clinique plus sévère [22]. À l'inverse, l'analyse rétrospective des données de 274 patients en choc septique rapporte un niveau de PAM plus élevé à la 24^e heure (73 versus 66 mmHg) chez les survivants à j28 [23]. La fonction rénale semble également mieux préservée lorsque la PAM est maintenue au-dessus de 75 mmHg. Ces études comportent plusieurs limites. D'abord, les effectifs de patients des études prospectives sont faibles. Ensuite, l'augmentation des doses de noradrénaline a été testée à distance du début du choc septique, alors que les études cliniques qui ont montré le bénéfice d'une stratégie de réanimation hémodynamique agressive ont inclus les patients dès le diagnostic

de choc septique [24]. Dans leur étude comparant une stratégie standard versus une *early goal guided therapy* guidée par des objectifs hémodynamiques précis (pression veineuse centrale > 8 mmHg, PAM > 65 mmHg, diurèse > 0,5 ml/kg par heure et saturation en O₂ du sang veineux mêlé, SvcO₂ > 70 %), Rivers et al. montrent un bénéfice significatif en termes de mortalité et de morbidité au profit du bras stratégie agressive. Il est intéressant de noter que, dans cette étude, la PAM des patients du bras stratégie agressive était, dès la sixième heure de réanimation, significativement plus élevée que celle du bras stratégie standard (95 ± 19 versus 81 ± 18 mmHg), bien au-delà des objectifs fixés par le protocole et les recommandations actuelles. D'autres études prospectives, dont l'objectif n'était pas d'évaluer l'effet de différents niveaux de PAM, rapportent des chiffres de PAM moyens atteints de l'ordre de 75 à 90 mmHg, sans toutefois rapporter d'effets néfastes notables [25–28]. Seule une étude évaluant un inhibiteur non spécifique de la NO synthase a montré une surmortalité dans le bras de patients recevant ce traitement [29]. Cette surmortalité était attribuée à des défaillances cardiovasculaires et à une vasoconstriction excessive, puisque 25 % des patients recevant l'inhibiteur de la NO synthase avaient une PAM supérieure à 95 mmHg.

SEPSISPAM

L'analyse des données disponibles dans la littérature suggère que l'administration précoce de noradrénaline pour atteindre un niveau de PAM entre 80 et 85 mmHg pourrait réduire la mortalité. Cette hypothèse sera vérifiée par l'étude SEPSISPAM.

Objectif

Cette étude a comme objectif de comparer deux stratégies précoces de réanimation fondées sur deux objectifs de PAM différents.

Hypothèse principale

L'hypothèse principale de cette étude est de démontrer qu'une réanimation hémodynamique précoce visant à atteindre un niveau de PAM entre 80 et 85 mmHg chez des patients en choc septique réduit la mortalité.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal sera donc la mortalité à j28, toutes causes confondues. Les critères de jugement secondaires évalueront les effets de l'augmentation de la PAM sur plusieurs paramètres d'évolution clinique pendant le séjour en réanimation :

- score de défaillance viscérale : SOFA ;
- fonction rénale jugée par la nécessité d'épuration extrarénale, quantification de la diurèse des 24 heures et de la clairance de la créatinine ;
- nombre de journées sans administration de catécholamines ;
- quantification du remplissage vasculaire ;
- nombre de journées sans ventilation mécanique ;
- mortalité au 90^e jour ;
- évaluation de la tolérance cardiaque, digestive, à la recherche de signes d'ischémie digestive, et cutanée ;
- sur des critères à implication économique : durée de séjour en réanimation et durée de séjour à l'hôpital.

Intervention

La réanimation sera conduite selon les recommandations de la Société de réanimation de langue française et la Société française d'anesthésie et de réanimation de 2005, avec en première intention un traitement vasoactif par noradrénaline. Les patients seront inclus dans les six heures suivant le début de l'administration des catécholamines. Après vérification des critères d'inclusion et randomisation, les patients seront répartis dans deux groupes. Dans le groupe « PAM standard » : la PAM sera laissée au niveau qui correspond à l'attitude thérapeutique habituelle ; la PAM se situera alors entre 65 et 70 mmHg. Dans le groupe « PAM élevée » : la PAM sera maintenue entre 80 et 85 mmHg par la perfusion de noradrénaline à un débit adapté à l'obtention de l'objectif de pression artérielle. Une analyse en sous-groupe sera réalisée chez les patients hypertendus et chez les patients normotendus, et une éventuelle interaction entre la présence d'une hypertension et l'effet de la stratégie sera recherchée. Les médicaments utilisés pour la sédation et la curarisation seront laissés au libre choix du clinicien.

Lieu de l'étude

L'étude sera réalisée avec la participation de 29 centres français, traitant habituellement les patients en état de choc septique.

Plan expérimental

Il s'agira d'un essai multicentrique, comparatif, prospectif, randomisé, ouvert, visant à comparer deux stratégies précoces de réanimation fondées sur deux objectifs de PAM différents : un bras témoin « PAM standard » avec un objectif de PAM entre 65 et 70 mmHg conforme aux recommandations actuelles, et un bras interventionnel « PAM élevée » avec un objectif de PAM entre 80 et 85 mmHg qui sera atteint par titration des doses de noradrénaline.

Critères de sélection

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- La présence d'un choc septique depuis moins de six heures (début défini par l'heure d'introduction des catécholamines) :
 - pour le syndrome inflammatoire systémique, au moins deux signes parmi les suivants :
 - fièvre (température $> 38^{\circ}\text{C}$) ou hypothermie ($< 36^{\circ}\text{C}$) ;
 - tachypnée ;
 - fréquence cardiaque supérieure à 90 battements/minute ;
 - leucocytose ($> 12\,000/\text{mm}^3$) ou leucopénie ($< 4\,000/\text{mm}^3$) ;
 - pour le sepsis : patients présentant un syndrome inflammatoire systémique avec une infection bactérienne suspectée ou confirmée ;
 - les patients présentant un choc septique seront définis comme ceux ayant un sepsis associé à une hypotension artérielle réfractaire au remplissage vasculaire et requérant des amines vasoactives ;
- consentement du patient ou de son représentant légal s'il est présent.

Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont :

- patient majeur protégé au sens de la loi ;
- non-obtention du consentement ;
- personne non affiliée ou non bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ;
- les mineurs et femmes enceintes ;
- patient se trouvant en période d'exclusion suite à la participation à une autre étude biomédicale ;
- décision de limitation des soins.

Mode de recrutement

Les sujets présentant un choc septique selon les critères mentionnés ci-dessus seront sélectionnés par les médecins réanimateurs des services participants.

Efficacité

L'efficacité de l'intervention sur la PAM sera étudiée pendant le séjour en réanimation sur plusieurs critères

d'évolutions cliniques : le critère d'évaluation majeur est la réduction de mortalité en réanimation et à distance. Les autres critères secondaires sont l'amélioration des défaillances d'organes et les critères de tolérance, ils sont superposables aux critères de jugement principal et secondaires détaillés ci-dessus. Le recueil des critères cliniques sera quotidien et se fera en fin de séjour en ce qui concerne les critères médicoéconomiques.

Critères d'évaluation de la sécurité

L'utilisation de fortes posologies de noradrénaline pourrait favoriser la survenue de complications notamment ischémiques (myocardiques, digestives, cutanées...), ainsi qu'une hyperexcitabilité myocardique. Un recueil quotidien de ces données sera réalisé. La survenue de ces effets indésirables fera l'objet d'une déclaration. Enfin, le décès sera considéré comme un effet indésirable grave.

Calendrier

La durée prévue de l'étude est de trois ans et trois mois, comprenant une période d'inclusion de trois ans. Les inclusions ont débuté depuis mars 2010, et 345 patients ont déjà été inclus au 15 novembre 2010 sur les 800 patients prévus. Une analyse intermédiaire sera réalisée à 200, 400 et 600 patients.

Conclusion

Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de savoir si l'augmentation de l'objectif de PAM au-delà de 65 mmHg permet d'améliorer la survie des patients. L'étude SEPSISPAM apportera des éléments de réponse sur les objectifs de PAM dès le diagnostic de choc septique et permettra probablement d'identifier des sous-groupes de patients pour lesquels ces objectifs pourraient être différents en fonction de leurs pathologies préexistantes : hypertension artérielle, pathologies cardiovasculaires.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, et al (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med* 168:165–72
2. Johnson PC (1986) Autoregulation of blood flow. *Circ Res* 59:483–95
3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al (2008) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 34:17–60
4. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, et al (2001) Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 27:1231–4
5. Shepherd AP, Pawlik W, Mailman D, et al (1976) Effects of vasoconstrictors on intestinal vascular resistance and oxygen extraction. *Am J Physiol* 230:298–305
6. Pawlik W, Shepherd AP, Jacobson ED (1975) Effect of vasoactive agents on intestinal oxygen consumption and blood flow in dogs. *J Clin Invest* 56:484–90
7. Gombos EA, Hulet WH, Bopp P, et al (1962) Reactivity of renal and systemic circulations to vasoconstrictor agents in normotensive and hypertensive subjects. *J Clin Invest* 41:203–17
8. Mills LC, Moyer JH, Handley CA (1960) Effects of various sympathomimetic drugs on renal hemodynamics in normotensive and hypotensive dogs. *Am J Physiol* 198: 1279–83
9. Richer M, Robert S, Lebel M (1996) Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med* 24:1150–6
10. Cronin RE, de Torrente A, Miller PD, et al (1978) Pathogenic mechanisms in early norepinephrine-induced acute renal failure: functional and histological correlates of protection. *Kidney Int* 14:115–25
11. Cronin RE, Erickson AM, de Torrente A, et al (1978) Norepinephrine-induced acute renal failure: a reversible ischemic model of acute renal failure. *Kidney Int* 14:187–90
12. Anderson WP, Komer PI, Selig SE (1981) Mechanisms involved in the renal responses to intravenous and renal artery infusions of noradrenaline in conscious dogs. *J Physiol* 321: 21–30
13. Komer PI, Stokes GS, White SW, Chalmers JP (1967) Role of the autonomic nervous system in the renal vasoconstriction response to hemorrhage in the rabbit. *Circ Res* 20(6):676–85
14. Zhang H, Smail N, Cabral A, et al (1997) Effects of norepinephrine on regional blood flow and oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1965–71
15. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780–6
16. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28:2729–32
17. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al (2009) Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 13:R92
18. Jhanji S, Stirling S, Patel N, et al (2009) The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med* 37:1961–6
19. Derudder S, Cheisson G, Mazoit JX, et al (2007) 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* 33:1557–62
20. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al (2005) Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 31:1066–71
21. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, et al (2009) Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 13:R181
22. Jones AE, Trzeciak S, Dellinger RP (2010) Arterial pressure optimization in the treatment of septic shock: a complex puzzle. *Crit Care* 14:102

23. Dünser MW, Takala J, Ulmer H (2009) Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 35:1225–33
24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
25. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362:779–89
26. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877–87
27. Annane D, Vignon P, Renault A, et al (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370:676–84
28. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 333:1025–32
29. López A, Lorente JA, Steingrub J, et al (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21–30