

Interactions macro- et microcirculatoires dans le choc

Interactions between macrocirculation and microcirculation in shock

D. de Backer

Reçu le 13 janvier 2013 ; accepté le 23 janvier 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Ces dernières années, diverses études ont rapporté la survenue d'altérations de la microcirculation dans les états de choc. La survenue d'altérations microcirculatoires est associée au développement de dysfonctions d'organes et à un mauvais pronostic. Ces altérations microcirculatoires peuvent survenir même lorsque les variables hémodynamiques systémiques sont dans les cibles thérapeutiques. Dans cette revue, nous discutons le lien entre hémodynamique systémique et microcirculation. Plusieurs études semblent suggérer qu'il existe un seuil de pression artérielle, voire de débit cardiaque en dessous duquel la microcirculation devient dépendante de la macrocirculation. Celui-ci est assez mal déterminé, et il est difficile de définir quel niveau de pression artérielle moyenne doit être atteint. Cependant, la microcirculation est indépendante de la macrocirculation dans les limites habituellement rencontrées après réanimation hémodynamique basée sur les variables systémiques. La plupart des interventions thérapeutiques qui affectent la microcirculation le font indépendamment de leurs effets systémiques.

Mots clés Pression artérielle · Débit cardiaque · Perfusion tissulaire · Microcirculation

Abstract Microcirculatory alterations, frequently observed in shock states, are associated with the development of multiple organ failure and death. These microcirculatory alterations occur even when systemic hemodynamic variables are within resuscitation goals. In this review, we discuss the link between the microcirculation and systemic hemodynamics. Several studies suggested that microvascular perfusion may be dependent from systemic hemodynamics in severely hypotensive patients. However, the threshold of blood pressure at which this occurs is not well defined and it is difficult to define which mean arterial pressure target should be reac-

hed. The microcirculation is usually independent of systemic hemodynamics in the usual range of systemic hemodynamic values encountered when resuscitation targets are met. Fluids and vasoactive agents affect the microcirculation independently of their systemic effects.

Keywords Arterial pressure · Cardiac output · Tissue perfusion · Microcirculation

Introduction

Le support hémodynamique du patient en insuffisance circulatoire se base principalement sur des mesures systémiques. Ces dernières évaluent la macrocirculation, c'est-à-dire la pression artérielle, le débit cardiaque et ses principaux déterminants. Si ces facteurs ne doivent pas être négligés, il est intéressant de constater que la plupart des manœuvres de support hémodynamique visent à améliorer la perfusion et l'oxygénation tissulaire. Celles-ci dépendent non seulement de la quantité de sang oxygéné éjecté du cœur (la macrocirculation) mais également, voire principalement, de la distribution du flux sanguin entre les différents organes (perfusions régionales) et de la distribution du sang au sein même des tissus (la microcirculation). Même si l'intérêt de la microcirculation est connu au laboratoire depuis plus d'un demi-siècle, il a fallu attendre jusqu'à il y a une quinzaine d'années le développement de nouvelles techniques, principalement vidéomicroscopiques [1], pour diagnostiquer au lit du malade critique des altérations microcirculatoires survenant même lorsque les buts de réanimation macrocirculatoires étaient atteints [2]. Dans ce chapitre, nous allons discuter les liens entre macrocirculation et microcirculation dans l'état de choc.

Microcirculation : définition et spécificités

La microcirculation définit l'ensemble des vaisseaux d'un diamètre de moins de 100 μm , regroupant artérioles,

D. de Backer (✉)
Service des soins intensifs, hôpital universitaire Érasme,
université libre de Bruxelles, route de Lennik 808,
B-1070 Bruxelles, Belgique
e-mail : ddebacke@ulb.ac.be

veinules et capillaires. Les artérioles servent principalement à la distribution du flux sanguin au sein de l'organe et au maintien de la pression artérielle, cette dernière étant nécessaire à la distribution du débit sanguin entre les divers organes. Ce sont principalement les capillaires qui participent aux échanges gazeux.

Bien que la macrocirculation, les circulations régionales et la microcirculation fonctionnent en série, diverses spécificités importantes caractérisent la microcirculation et font de celle-ci une circulation relativement indépendante des autres circulations. Le contrôle de la perfusion microcirculatoire est principalement influencé par des facteurs locaux alors que le débit cardiaque et les circulations régionales sont principalement contrôlés par le tonus para- et orthosympathique et des facteurs humoraux (principalement les catécholamines circulantes mais également une multitude d'autres facteurs dont la vasopressine, l'endothéline ou le facteur vasoactif intestinal). Ces signaux humoraux sont sécrétés en périphérie et atteignent la circulation centrale via le retour veineux ; ils ne permettent pas d'obtenir une augmentation de perfusion sélective dans les zones les moins perfusées. Des modifications de tonus vasculaire dans les circulations régionales, principalement sous l'influence de contrôle sympathique, mais également liées à une différence de contenu endothélial en récepteurs des divers facteurs humoraux permettent de moduler les apports aux divers organes.

Au niveau microcirculatoire, la perfusion est relativement indépendante du débit cardiaque et de la pression artérielle (pour autant bien évidemment que l'organe soit perfusé). La perfusion microcirculatoire est en partie affectée par les facteurs humoraux circulants (vasoconstriction ou vasodilatation globale), mais la répartition fine de la perfusion microcirculatoire est soumise à la modulation sélective du tonus vasculaire artériolaire sous l'influence de signaux transmis par des lacis nerveux périvasculaires [3] et les cellules endothéliales elles-mêmes [4], conduisant l'information a retro et permettant une vasodilatation des vaisseaux nourriciers de zones nécessitant plus de flux et une vasoconstriction éventuelle des autres vaisseaux (Fig. 1). De plus, les globules rouges relâchent du monoxyde d'azote (NO) et de l'adénosine triphosphate (ATP) lorsque la PO_2 ou le pH diminuent [5], ce qui permet de dilater sélectivement les vaisseaux nutritifs de zones peu perfusées entourées d'un tissu métaboliquement actif et avide d'oxygène (les zones peu perfusées et entourées de tissus peu actifs ne subissent pas de baisse importante de la saturation en oxygène de l'hémoglobine, car peu d'oxygène est consommé). Ces mécanismes permettent une adaptation fine de la perfusion aux besoins métaboliques locaux et sont relativement indépendants de la perfusion systémique ou régionale.

Par ailleurs, l'hématocrite microvasculaire est plus bas que l'hématocrite systémique, dépendant de la taille du

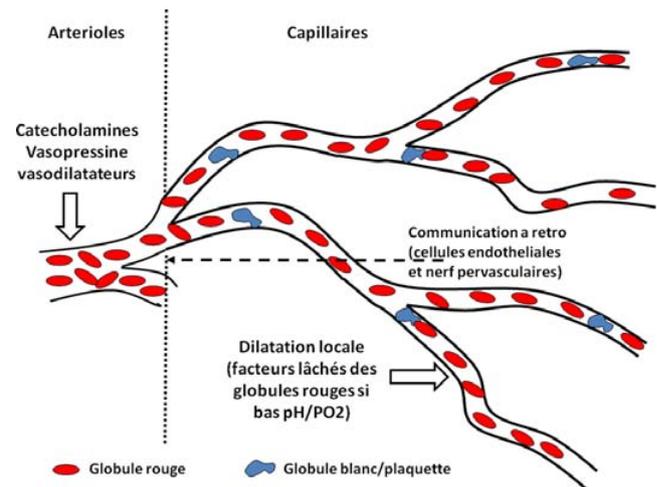


Fig. 1 Contrôle de la perfusion microcirculatoire. Ce diagramme illustre de manière synthétique les divers facteurs régulant la perfusion microcirculatoire dans les conditions physiologiques. La perfusion est déterminée, d'une part, par le tonus vasculaire artériolaire qui aide à la distribution de la perfusion entre les diverses unités microcirculatoires et maintient un gradient moteur de pression et, d'autre part, par une vasodilatation locale sous l'influence de facteurs locaux tels que la PO_2 ou le pH intravasculaires. Enfin, notons que les tissus communiquent avec l'artériole nutritive par transmission de signal via les cellules endothéliales et des nerfs périvasculaires

vaisseau (une fine couche de plasma d'une épaisseur de quelques micromètres recouvre l'endothélium de tous les vaisseaux, représentant une proportion plus grande du volume sanguin dans les petits que dans les grands vaisseaux [6]). De plus, les globules rouges ayant une inertie mécanique importante suite à leur taille, il existe une hétérogénéité d'hématocrite aux branchements, l'hématocrite étant plus élevé dans un capillaire en prolongation directe de l'artériole terminale que dans un capillaire présentant une angulation avec celle-ci. Il est donc difficile de prédire le transport en oxygène aux tissus à partir des mesures systémiques.

Enfin, il est important de réaliser que le transport en oxygène au niveau tissulaire se fait principalement selon le principe de diffusion, avec comme facteur crucial la distance de diffusion entre la cellule et son capillaire nutritif, tandis que le transport en oxygène systémique et régional se fait sur le mode convectif, avec comme principaux déterminants le débit cardiaque et le contenu artériel en oxygène. Dès lors, la densité des capillaires perfusés est un déterminant plus important de l'oxygénation tissulaire que la vitesse à laquelle le sang circule dans ces capillaires. Des études expérimentales ont élégamment montré que la densité capillaire augmente en adaptation à l'hypoxie chronique [7] ou en réponse à l'entraînement musculaire.

Altérations microcirculatoires

Grâce à l'introduction en clinique de techniques vidéomicroscopiques miniaturisées, il a été possible de démontrer la survenue d'altérations microcirculatoires chez les malades présentant un sepsis sévère ou en grande insuffisance cardiaque [2,8]. Depuis ces observations initiales, plus de 30 études ont confirmé ces observations. Ces altérations sont caractérisées par une diminution de la densité de capillaires perfusés et par une hétérogénéité importante de la perfusion, avec des zones bien perfusées au voisinage proche de zones peu ou non perfusées. L'hétérogénéité de perfusion mène à une altération de l'extraction en oxygène et au développement de zones hypoxiques même lorsque la perfusion globale à l'organe est préservée [9]. Ces altérations jouent un rôle important dans le développement de la dysfonction d'organes et ne sont pas un simple reflet de la sévérité de la maladie. Les altérations microcirculatoires engendrent des lésions tissulaires [10], et leur réversibilité est associée à une diminution des taux de lactate [11] et de nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) [12], suggérant que ces altérations microcirculatoires altèrent directement l'oxygénation tissulaire. De très nombreuses études ont montré un lien entre la sévérité de l'atteinte microcirculatoire et la survenue d'une dysfonction d'organes [13–15] ou du décès du patient [2,8,9,14,16–19].

Liens entre altérations microcirculatoires et altérations systémiques

Le lien entre la microcirculation et la macrocirculation est relativement lâche. Bien entendu, au cours de l'arrêt cardiaque non réanimé, la perfusion microcirculatoire est nulle. Cependant, dans les gammes de pression artérielle ou de débit cardiaque habituellement observées chez nos malades, la perfusion microcirculatoire est relativement indépendante des variables macrocirculatoires. Chez 252 malades en sepsis sévère, nous n'avons pas observé de corrélation entre les altérations microcirculatoires et le débit cardiaque, la pression artérielle, la pression veineuse centrale ou la pression motrice (pression artérielle moins pression veineuse centrale) [20]. Il y avait cependant une corrélation faible entre la (les) proportion(s) de vaisseaux perfusés et le transport en oxygène et le pH et une corrélation inverse avec les doses d'agents vasopresseurs. Ces corrélations reflétaient probablement une sévérité plus grande plutôt qu'un lien causal, car elles étaient perdues en analyse multivariée. Lorsqu'on manipule la microcirculation avec une intervention thérapeutique, l'importance des modifications microcirculatoires est le plus souvent non corrélée aux modifications de débit cardiaque ou de pression artérielle [11,21–24]

On peut cependant s'attendre à ce qu'il existe un niveau critique de pression artérielle ou de débit cardiaque en dessous duquel la perfusion microcirculatoire devient dépendante de la perfusion systémique. Il est probable que la pression artérielle plus que le débit cardiaque influence la perfusion régionale et par là la perfusion microcirculatoire. Au cours de la chirurgie cardiaque, Elbers et al. [25] ont observé que lorsque l'on interrompait la circulation lors du clampage aortique, la perfusion microcirculatoire sublinguale diminuait progressivement alors que le débit était brutalement interrompu. Ces modifications microcirculatoires évoluaient probablement en parallèle avec les modifications de pression artérielle. Notons cependant que la perfusion microcirculatoire s'arrêtait après 45 secondes (intervalle : 34–57) alors que la pression artérielle n'avait pas encore atteint le niveau de la pression moyenne systémique au moment de la reprise du flux par mise en route de la perfusion cérébrale sélective antégrade. Il est donc probable qu'il existe non seulement une pression artérielle en dessous de laquelle la perfusion microcirculatoire devient dépendante de la pression artérielle mais également un niveau de pression artérielle en dessous duquel toute perfusion microcirculatoire s'arrête.

Chez le malade critique, il est difficile de définir à quel niveau de pression artérielle se situe ce seuil. L'analyse de larges cohortes de patients n'a pas permis d'identifier de niveau de pression associé à une altération plus sévère de la microcirculation [20]. Cependant, ces données sont limitées par le peu de patients sévèrement hypotendus et influencées par la sévérité de la maladie. Des études interventionnelles pourraient donc mieux préciser ce seuil. La correction d'une hypotension sévère chez 28 patients en choc septique s'accompagnait d'une amélioration de la perfusion microcirculatoire [26]. Cependant, l'augmentation de pression artérielle moyenne était importante (de 54 ± 8 à 77 ± 9 mmHg), et cette étude ne permet pas de situer précisément le seuil de pression artérielle associé à une perfusion microcirculatoire optimale. L'augmentation de la pression artérielle de patients en choc septique à des niveaux supérieurs à 60–65 mmHg a eu des résultats très variables [27–29]. Une analyse des données individuelles a permis de montrer que l'augmentation de pression artérielle était associée à une amélioration de la microcirculation chez les patients qui présentaient des altérations importantes de la microcirculation au temps de base et une détérioration de la microcirculation lorsqu'elle était presque normale initialement [28]. Il n'est donc pas impossible que ces résultats représentent une combinaison d'un effet bénéfique de l'augmentation de pression artérielle et d'un effet délétère des agents vasopresseurs. Quoi qu'il en soit, les implications de ces diverses études [26–29] sont qu'il est important de maintenir une pression artérielle minimale, malheureusement mal définie et aux alentours de 65 mmHg. L'application indiscriminée de seuils de pression

artérielle plus élevés n'est pas justifiée, car elle peut bénéficier à certains patients mais nuire à d'autres. Seule la mesure directe des effets permet d'identifier les patients bénéficiant de seuils de pression artérielle plus élevée.

Est-ce que les interventions à visée systémique peuvent affecter la microcirculation ?

Même si nous avons vu que la microcirculation est relativement indépendante de la macrocirculation lorsque celle-ci atteint les objectifs habituels de réanimation hémodynamique, cela n'exclut pas que des interventions à visée hémodynamique systémique ne puissent avoir un impact sur la microcirculation.

L'administration de liquides est un des traitements de base de la réanimation. Deux études ont clairement démontré que l'administration de liquides peut améliorer la microcirculation de patients septiques [22,30]. Dans ces deux études, les effets microcirculatoires étaient relativement indépendants des effets systémiques. Ces études apportent deux informations importantes. D'une part, les effets bénéfiques des liquides sur la microcirculation ne semblent être observés que dans la phase précoce du sepsis (endéans les 24 heures du diagnostic) et une administration plus tardive (après 48 heures) n'était pas associée à une amélioration de la microcirculation, même si le débit cardiaque augmentait encore à ce stade [22]. D'autre part, l'effet des liquides sur la microcirculation pourrait être rapidement « saturé ». Si le premier bolus de liquides était associé à une augmentation conjointe du débit cardiaque et de la microcirculation, le second bolus n'entraînait pas de modification de perfusion microcirculatoire alors que le débit cardiaque augmentait encore [30]. Les mécanismes d'action des liquides sur la microcirculation restent encore mal définis et incluent une modification de viscosité, une diminution de l'adhésion des cellules circulantes à l'endothélium, voire une diminution de substances endogènes vasoconstrictrices.

Les effets des transfusions sanguines chez des patients en choc sont également fort variables et semblent dépendre de la sévérité de l'atteinte microcirculatoire [31]. Si pour l'ensemble de la cohorte il n'y avait pas d'effets significatifs, les transfusions amélioreraient la perfusion microcirculatoire chez les patients présentant des altérations marquées de la microcirculation et altéreraient la microcirculation de patients présentant une microcirculation plus proche de la normale [31].

Les agents bêta-adrénergiques peuvent également améliorer la perfusion microcirculatoire, améliorant ainsi non seulement l'aspect convectif mais également diffusif du transport en oxygène [11,32]. Ces effets sont malheureusement assez variables et dissociés des effets sur la pression artérielle et le débit cardiaque [11]. Il est intéressant de constater que la diminution des taux de lactate était proportionnelle à

l'amélioration de la microcirculation et non à l'augmentation du débit cardiaque [11]. Comme les capillaires n'ont pas de récepteurs bêta, le mode d'action de ces agents se fait soit via la modulation du tonus artériolaire, soit grâce à une amélioration de la rhéologie des globules blancs et plaquettes qui possèdent des récepteurs adrénérgiques et qui pourraient améliorer leur déformabilité en réponse à la stimulation des récepteurs bêta-adrénérgiques [33].

Les agents vasopresseurs ont des effets variables qui ont été décrits ci-dessus. Il semble que le choix de l'agent vasopresseur ait moins d'importance, la noradrénaline et la vasopressine étant associées à des niveaux similaires de perfusion microcirculatoire [34,35].

Enfin, des agents vasodilatateurs ont également été proposés. Leur impact sur la microcirculation semble assez variable mais clairement indépendant des effets systémiques [21,23,36]. La place de ces agents dans le choc reste à déterminer.

Conclusion

Le lien entre macrocirculation et microcirculation est assez lâche ; il existe cependant un seuil de pression artérielle et de débit cardiaque en dessous duquel la microcirculation devient dépendante de la macrocirculation mais celui-ci est assez mal déterminé. Dans les limites habituellement rencontrées après réanimation hémodynamique basée sur les variables systémiques, la microcirculation est indépendante de la macrocirculation. Des altérations microcirculatoires peuvent survenir même si les variables hémodynamiques systémiques sont dans les cibles thérapeutiques. La plupart des interventions thérapeutiques qui affectent la microcirculation le font indépendamment de leurs effets systémiques.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, et al (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 5:1209-12
2. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98-104
3. Hungerford JE, Sessa WC, Segal SS (2000) Vasomotor control in arterioles of the mouse cremaster muscle. *FASEB J* 14:197-207
4. Beach JM, McGahren ED, Duling BR (1998) Capillaries and arterioles are electrically coupled in hamster cheek pouch. *Am J Physiol* 275:H1489-H96
5. Collins DM, McCullough WT, Ellsworth ML (1998) Conducted vascular responses: communication across the capillary bed. *Microvasc Res* 56:43-53

6. Desjardins C, Duling BR (1990) Heparinase treatment suggests a role for the endothelial cell glycocalyx in regulation of capillary hematocrit. *Am J Physiol* 258:H647–H54
7. Saldívar E, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M (2003) Microcirculatory changes during chronic adaptation to hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2064–H71
8. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al (2004) Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 147:91–9
9. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, et al (2012) Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med* 40:1443–8
10. Eipel C, Bordel R, Nickels RM, et al (2004) Impact of leukocytes and platelets in mediating hepatocyte apoptosis in a rat model of systemic endotoxemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286:G769–G76
11. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al (2006) The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 34:403–8
12. Kao R, Xenocostas A, Rui T, et al (2007) Erythropoietin improves skeletal muscle microcirculation and tissue bioenergetics in a mouse sepsis model. *Crit Care* 11:R58
13. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG (2007) Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H1065–H71
14. Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, et al (2011) The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care* 15:R223
15. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip DR, et al (2008) Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 hours in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 34:2210–7
16. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al (2004) Persistent microvascular alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:1825–31
17. den Uil CA, Lagrand WK, Van der EM, et al (2010) Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 31:3032–9
18. Creteur J, Carollo T, Soldati G, et al (2007) The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 33:1549–56
19. Top AP, Ince C, de Meij N, et al (2011) Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. *Crit Care Med* 39:8–13
20. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al (2013) Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* (In press)
21. den Uil CA, Caliskan K, Lagrand WK, et al (2009) Dose-dependent benefit of nitroglycerin on microcirculation of patients with severe heart failure. *Intensive Care Med* 35:1893–9
22. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:949–55
23. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, et al (2010) Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 38:93–100
24. Elbers PW, Ozdemir A, Van Iterson M, et al (2009) Microcirculatory imaging in cardiac anesthesia: ketanserin reduces blood pressure but not perfused capillary density. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 23:95–101
25. Elbers PW, Ozdemir A, Heijmen RH, et al (2010) Microvascular hemodynamics in human hypothermic circulatory arrest and selective antegrade cerebral perfusion. *Crit Care Med* 38:1548–53
26. Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, et al (2010) Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med* 36:1882–9
27. 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
28. 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
29. Thooft A, Favory R, Salgado DR, et al (2011) Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 15:R222
30. Pottecher J, Derudder S, Teboul JL, et al (2010) Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med* 36:1867–74
31. Sakr Y, Chierigo M, Piagnerelli M, et al (2007) Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 35:1639–44
32. Secchi A, Wellmann R, Martin E, Schmidt H (1997) Dobutamine maintains intestinal villus blood flow during normotensive endotoxemia: an intravital microscopic study in the rat. *J Crit Care* 12:137–41
33. Birnbaum J, Klotz E, Spies CD, et al (2006) Effects of dopexamine on the intestinal microvascular blood flow and leukocyte activation in a sepsis model in rats. *Crit Care* 10:R117
34. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E (2006) Effects of vasopressin, norepinephrine and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia. *Crit Care Med* 34:1752–7
35. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al (2011) Effects of vasopressinergic receptor agonists on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent septic shock. *Crit Care* 15:R217
36. Salgado DR, Favory R, Rocco JR, et al (2012) Microcirculatory effects of angiotensin II inhibitors in patients with severe heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc* (on line)