

Effets des vasoconstricteurs sur la microcirculation

Effects of Vasoconstrictors on Microcirculation

A. El Kalioubie · P. Overtchouk · G. Ledoux · R. Lawson · R. Favory

Reçu le 5 janvier 2015 ; accepté le 17 février 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Les théories physiologiques et les modèles animaux nous prédisent souvent un effet néfaste de l'obtention d'une vasoconstriction importante sur la microcirculation. La diminution de la pression capillaire (avec au maximum une fermeture des capillaires en cas de pression extramurale trop forte), de l'hématocrite microcirculatoire, possiblement du débit, et de la densité capillaire possible en sont autant de raisons. En fait, les effets des vasoconstricteurs à disposition sont impossibles à prévoir : la noradrénaline par exemple provoque un effet alphapositif entraînant une augmentation des résistances artériolaires, mais aussi veineuses, avec un effet possible d'augmentation du débit cardiaque par effet précharge et/ou par bêta-stimulation. Les effets sur la perfusion intestinale, rénale et microcirculatoire (le plus souvent sublinguale) sont souvent neutres, voire positifs pour la noradrénaline et la terlipressine au décours du choc septique, pour peu qu'une hypovolémie importante ait été traitée auparavant et que les objectifs de pression artérielle moyenne ne dépassent pas 75 mmHg. La phényléphrine semble être difficile d'utilisation et dangereuse pour la microcirculation. La vasopressine requiert probablement des études complémentaires concernant la microcirculation. Enfin, la titration et la décrémentation en cas de signe de dysoxie tissulaire (marbrures cutanées, augmentation du lactate) semblent être de bon sens.

Mots clés Microcirculation · Vasoconstricteurs · Sepsis · Noradrénaline · Terlipressine · Adrénaline · Vasopressine · Phényléphrine

Abstract Physiology and animal models often predict microvascular negative effects of excessive vasoconstriction. The following are among them: a drop in capillary pressure (even closure of capillaries), a drop in microvascular

haematocrit, a possible drop in flow, a possible decrease in capillary density. In fact, the impact of usual vasoconstrictors is difficult to predict, e.g. norepinephrine is an alpha agonist, which simultaneously increases arteriolar but also venular resistances together with a possible increase in cardiac output by beta stimulation or thanks to preload effect. Concerning norepinephrine and probably terlipressin, the effects on splanchnic, renal and most often sublingual microcirculation are globally either positive or neutral if a deep hypovolemia is treated before perfusion of the drug and if mean arterial pressure goal is below 75 mmHg. Phenylephrine seems deleterious and difficult to use. Vasopressin requires more studies concerning microcirculation. Careful titration and even decrementation of the drugs in case of tissue dysoxia (mottling of the skin, the increase of lactate levels) seems to be common sense.

Keywords Microcirculation · Vasoconstrictors · Sepsis · Norepinephrine · Terlipressin · Adrenalin · Vasopressin · Phenylephrine

Abréviations

PAM : pression artérielle moyenne
MFI : indice de flux microcirculatoire
StO₂ : saturation tissulaire en oxygène
NIRS : spectroscopie de proche infrarouge (*near infrared spectroscopy*)
CLP : ponction ligature cœcale
PCO_{2gap} : différence artériogastrique du CO₂

Introduction

L'utilisation de vasoconstricteurs est quotidienne dans les services de soins intensifs et de réanimation. Comme la plupart des médicaments efficaces, il existe pour les vasoconstricteurs une balance bénéfice/risque qui doit guider leur

A. El Kalioubie · P. Overtchouk · G. Ledoux · R. Lawson · R. Favory (✉)
Centre de réanimation, hôpital Roger-Salengro,
CHRU de Lille, France
e-mail : raphael.favory@chru-lille.fr

prescription. Parmi les risques encourus, il y a la vasoconstriction excessive, parfois évidente sous la forme de marbrures cutanées. Mais, malheureusement, la microcirculation n'est parfois pas si facile à appréhender, et la détection d'anomalies microcirculatoires au lit du patient reste compliquée. En fait, il n'existe pas non plus de corrélation directe entre les paramètres hémodynamiques, macrocirculatoires et microcirculatoires [1] (pour autant bien entendu que la macrocirculation ne soit pas extrêmement mauvaise [2]).

Il est évident qu'entraîner une altération microcirculatoire peut être délétère pour les cellules de l'organisme, puisque c'est le capillaire in fine qui va apporter les nutriments et l'oxygène nécessaires au fonctionnement ou du moins à la survie des tissus. Il existe des anomalies microcirculatoires dans de nombreuses pathologies vasculaires macrocirculatoires, comme par exemple le diabète ou l'hypertension artérielle. Elles existent également dans les états pathologiques sévères aigus. Le sepsis sévère a été le premier champ d'investigation clinique [3,4] et a de ce fait été étudié de façon plus exhaustive. Il existe des anomalies retrouvées dans le choc hémorragique [5], lors de l'insuffisance cardiaque aiguë [6]. Dans l'étude de prévalence chez des patients de réanimation « tout-venant » d'anomalies microcirculatoires (étude multicentrique) — microSOAP [7] —, on retrouve 17 % d'anomalies microcirculatoires sublinguales (le site le plus étudié). De façon non surprenante, les anomalies microcirculatoires sont associées au pronostic des patients [8]. Néanmoins, à ce jour, les études randomisées concernant la manipulation de la microcirculation — des vasodilatateurs — dans le sepsis sont négatives [9,10].

Nous allons voir quelles sont les données de la littérature qui nous permettent d'appréhender les effets potentiels des vasoconstricteurs sur la microcirculation en séparant les catécholamines (agonistes alphapositifs) et les dérivés de la vasopressine.

Effets théoriques des vasoconstricteurs sur la microcirculation

L'adaptation de la régulation du tonus vasculaire dans la microcirculation dépend en temps normal d'une régulation fine remontant de l'aval vers l'amont [11]. Elle est nécessaire au maintien d'une bonne oxygénation tissulaire.

L'oxygénation tissulaire dépend de plusieurs facteurs : la convection, qui détermine le flux des globules rouges dans la microcirculation, la quantité (hématocrite) et la qualité des globules rouges (notamment leurs capacités à se déformer pour passer dans les capillaires et à délivrer l'O₂), ainsi que la diffusion, qui détermine la capacité du réseau microvasculaire à oxygéner les cellules d'un tissu considéré.

Concernant la modification de pression entraînée par les vasoconstricteurs, le débit artériolaire étant égal au débit veineux, il est calculé selon la loi de Poiseuille.

$$\text{Débit} = (P_a - P_c)/R_a = (P_c - P_v)/R_v$$

D'où, en faisant grâce de toutes les étapes intermédiaires :

$$P_c = \frac{(P_a - P_v)}{1 + R_a/R_v} + P_v$$

Ainsi, la pression capillaire va diminuer si on augmente la résistance artériolaire [12]. La Figure 1 montre l'effet sur la pression capillaire et le gradient de pression d'une vasoconstriction maximale. Cela entraîne d'après la loi de Starling un flux sortant liquidien plus bas [13]. Les dérivés de la vasopressine vont avoir essentiellement un effet de vasoconstriction artériolaire, alors que les agonistes alphapositifs vont avoir un effet mixte artériolaire et veineux, rendant moins évident le résultat de l'équation (R_v augmentant aussi).

La convection va dépendre de la pression transmurale. Si la pression à l'extérieur du réseau des artéoles et capillaires est trop forte, les vaisseaux sont écrasés. Ainsi, un œdème tissulaire peut diminuer la densité capillaire en écrasant les vaisseaux d'une part et en augmentant également la distance intercapillaire, en éloignant à cause de l'eau présente les cellules les unes des autres, d'autre part. Les vasoconstricteurs, qui diminuent la pression capillaire, peuvent aggraver ce phénomène si la pression extraluminale est trop importante.

Concernant le débit, la loi de Poiseuille nous donne la valeur du débit selon :

$$\text{Débit microcirculatoire} = \frac{(P_{\text{entrée}} - P_{\text{sortie}}) \times (\pi r^4)}{8\eta L}$$

Où η est la viscosité du liquide.

Théoriquement, un vasoconstricteur va augmenter la pression d'entrée et, selon la localisation considérée, le rayon va par contre diminuer, et ce à la puissance 4. La stimulation alpha-1+ va en outre augmenter la pression

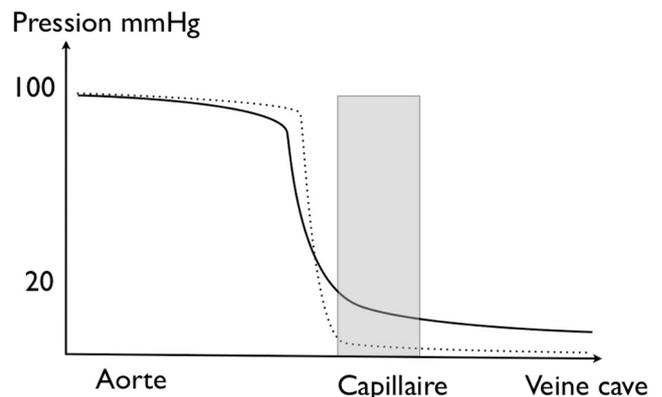


Fig. 1 Modifications des pressions en cas de vasoconstriction maximale

veineuse. Ainsi, le débit peut augmenter (si le delta de pression est plus important que le r^4) ou diminuer dans le cas inverse, selon le « prix à payer » de diminution de rayon pour un effet donné sur la pression. Ainsi, le débit peut donc théoriquement varier dans les deux sens. Il faut rajouter à cette complexité que la noradrénaline (ou l'adrénaline) a des effets d'augmentation du débit cardiaque, donc éventuellement du débit d'entrée dans la microcirculation, soit par un effet bêta-1 inotrope positif, soit grâce à l'augmentation du retour veineux liée à la veinoconstriction.

Concernant l'hématocrite, la vasoconstriction diminue anatomiquement la place des globules rouges, entraînant une diminution de l'hématocrite capillaire [12]. Cet effet de diminution de l'hématocrite capillaire, qui peut diminuer la délivrance locale en O_2 , ne sera pas appréhendé directement dans la plupart des études chez l'homme. Lors du sepsis, le glycocalyx — manteau endothélial glycopeptidique responsable entre autres de la perméabilité capillaire — est dégradé. Cela fait peu de doute chez l'animal [14], et de même probablement chez l'homme [15]. Si le glycocalyx est dégradé, il laisse plus de place aux globules rouges et peut donc faire varier cette donnée de façon évidemment non prévisible, et sur ce point précis, « aider » les vasoconstricteurs à être potentiellement moins néfastes (Fig. 1).

Concernant la diffusion, la densité capillaire joue un rôle majeur, puisque plus les cellules sont éloignées du capillaire, moins elles recevront d'oxygène. Selon le tissu considéré, la densité capillaire est — au moins en conditions physiologiques — déjà maximale. C'est le cas des muscles squelettique et cardiaque [16,17]. Ainsi, pour ce type de tissus, la seule marge de manœuvre va être l'augmentation du débit ou de l'hématocrite. L'accessibilité du muscle cardiaque n'est pas simple en pratique clinique. Par contre, la langue, qui a été explorée abondamment, présente des anomalies de densité capillaire en pathologie. Krogh, il y a presque un siècle, décrivait qu'on pouvait avoir après perfusion d'adrénaline un arrêt microcirculatoire complet du simple fait du dépôt de quelques gouttes d'adrénaline sur la microcirculation cutanée de la grenouille [18]. Bien sûr, si la vasoconstriction est intense, le vaisseau peut au pire se fermer et la densité capillaire chuter de façon parallèle. Ainsi, les vasoconstricteurs peuvent théoriquement dérecruter les capillaires et donc diminuer la densité capillaire. Il faut nuancer cette affirmation par le fait que la concentration artériolaire en O_2 diminue de plus des deux tiers avant d'arriver au capillaire, avec certes une consommation par les cellules de la paroi vasculaire, mais aussi probablement un début de diffusion de l'oxygène vers les cellules du tissu considéré, qui pourrait rendre la diminution de la densité capillaire relative suivant les circonstances. La Figure 2 résume les effets théoriques attendus d'une vasoconstriction.

En théorie donc, la vasoconstriction peut être délétère pour les différents déterminants de la microcirculation. Il

faut nuancer l'effet théorique d'une unité microcirculatoire par rapport à un ensemble plus global d'artérols d'ordre (calibre) différent d'une part, et d'autre part vérifier les effets dans les situations pathologiques, puisque ce sont ces situations qui vont entraîner la prescription de vasoconstricteurs (Fig. 2).

Effets des différents vasoconstricteurs sur la microcirculation

Il faudra remarquer que mis à part les marqueurs de type élévation de lactate, la plupart des études chez l'homme s'intéressent au flux des globules rouges, qui n'est pas synonyme automatiquement de bonne oxygénation. La majorité des études cliniques rapportant les effets des vasoconstricteurs sur la microcirculation concernent des patients septiques. L'état de sepsis sévère et le choc septique altèrent la microcirculation. Parmi les mécanismes proposés, il existe une dysfonction endothéliale, l'altération de la communication intercellulaire, associée à une diminution de la sensibilité aux agents vasoconstricteurs et vasodilatateurs qui seraient à l'origine de la dysoxie tissulaire, et ce de manière très hétérogène, avec des zones devenant non perfusées et des zones au contraire normalement perfusées [19], expliquant notamment une $Sv(c)O_2$ normale, malgré une atteinte microcirculatoire. La régulation de la microcirculation est un phénomène dynamique évolutif en permanence. Cela est à prendre en compte dans l'interprétation des résultats des études évaluant l'effet des thérapeutiques testées en fonction du moment du recueil des données par rapport au début du

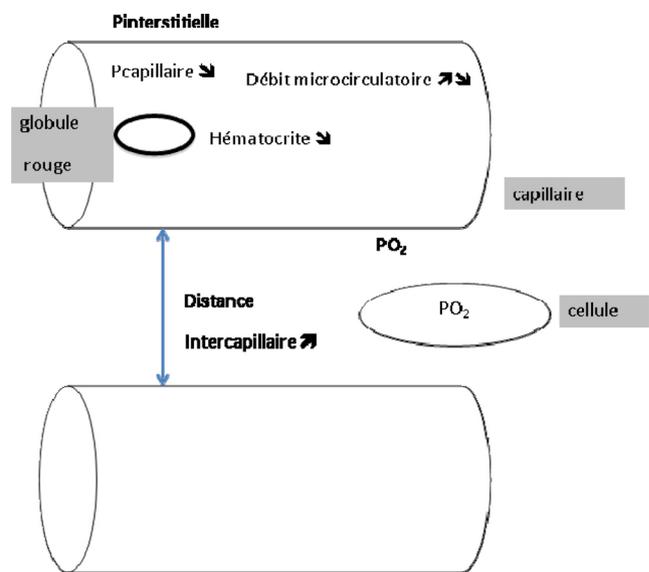


Fig. 2 Schématisation des paramètres assurant une bonne oxygénation tissulaire et de leur variation théorique en cas de vasoconstriction

choc septique, la microcirculation semblant être plus sévèrement atteinte à la phase précoce qu'à la phase tardive (> 48 heures), ainsi qu'en fonction du début de l'administration de l'agent testé. Ces études cliniques sont pour certaines seulement observationnelles, incluant un nombre restreint de patients. Très peu sont randomisées, et en général le temps d'observation des patients n'est pas très long.

Agonistes alpha+

Effets chez l'animal

De façon physiologique, la noradrénaline diminue la réactivité du tonus vasculaire à l'O₂ au niveau du muscle crémaster du rat [20]. Chez le cochon, ni la phényléphrine, ni la noradrénaline n'entraînent d'hypoxie de la muqueuse jéjunale [21]. Dans les modèles endotoxiques — les plus étudiés —, il n'y a globalement pas d'impact négatif de la perfusion de catécholamines. Chez le mouton, dans un modèle de choc endotoxique hyperdynamique à h24 dans lequel il y a un débit régional augmenté mais avec des anomalies microcirculatoires (laser doppler et vidéomicroscopie) et mitochondriales, la perfusion de noradrénaline n'a pas d'impact [22]. Chez la souris, la perfusion du précurseur du monoxyde d'azote (NO), la L-arginine, avec des vasopresseurs, vasopressine ou noradrénaline, améliore la perfusion intestinale [23]. La perfusion de la muqueuse des villosités intestinales n'est pas dégradée par la perfusion d'adrénaline ou de noradrénaline [24]. Chez des lapins endotoxiques, la noradrénaline améliore même la perfusion médullaire rénale (contrairement à la vasopressine, qui l'aggrave dans ce modèle) [25]. Dans les modèles plus proches du sepsis, les résultats sont plus mitigés. Dans un modèle de perfusion continue de pyocyanique chez le cochon, la noradrénaline a des effets neutres sur la microcirculation intestinale [26]. Dans une étude de ponction ligature chez le rat, la noradrénaline n'altère pas davantage la microcirculation (vidéomicroscopie et microPO₂) [27]. Mais dans un modèle de péritonite fécale chez le porc, la phényléphrine augmente la pression artérielle, mais pas le débit, alors que la noradrénaline et l'adrénaline augmentent la pression artérielle et le débit cardiaque, mais diminuent la perfusion muqueuse et pancréatique [28].

Dans le trauma crânien chez le rat, il y a une amélioration dose-dépendante de la perfusion et de l'oxygénation cérébrale [29]. Dans un modèle de choc hémorragique, la réponse vasoconstrictrice du muscle crémaster chez le rat [30] à la noradrénaline nous rapporte des résultats très intéressants : la sensibilité des artéioles larges (150 µ environ) est diminuée par rapport à celle des artéioles plus petites (10 à 20 µ), alors que les veinules restent pareillement sensibles à la noradrénaline. Cela implique que dans des situations similaires il faudra augmenter les doses de noradrénaline pour obtenir une pression suffisante en amont, mais avec éventuellement une augmen-

tation de la constriction distale, puisque restant sensible de façon identique à la stimulation alphapositive.

Effets chez l'homme

Dans une étude reprenant les données de 122 patients, on observe que l'hyperlactatémie supérieure à 4 mmol/l et de fortes doses de noradrénaline (> 0,2 µg/kg par minute) sont deux facteurs prédictifs de trouver une densité capillaire très faible (< 9,4 n/mm) [31]. Néanmoins, il est difficile de dire si la diminution de la densité capillaire est le reflet d'une gravité plus importante des patients, expliquant en parallèle, et peut-être sans lien de cause à effet, les doses plus importantes de noradrénaline nécessaires. Il faut donc plutôt regarder les études prospectives contrôlées. Dans l'une de ces études, lors du choc septique, en moyenne 24 heures après l'entrée en soins intensifs, une augmentation titrée de noradrénaline de 65 à 75, puis à 85 mmHg entraîne une amélioration microcirculatoire. Celle-ci est concordante, que ce soit en termes de réactivité microcirculatoire (test d'occlusion spectroscopie de proche infrarouge [NIRS]) ou en termes d'indice de flux microcirculatoire (MFI) visualisé en vidéomicroscopie sublinguale [32]. De manière similaire [33], une amélioration significative de la réactivité microcirculatoire (test d'occlusion NIRS) est observée lorsque la pression artérielle moyenne (PAM) est augmentée de 55 à 75 mmHg chez des patients en état de choc septique sévère nécessitant des doses importantes de noradrénaline (jusqu'à 0,71 ± 0,48 µg/kg par minute). Ces travaux encourageants sont à mettre en balance avec l'étude de Dubin et al., qui trouvaient que l'augmentation de la PAM via l'augmentation de la noradrénaline ne s'accompagnait pas d'une amélioration de MFI, de la proportion de capillaires perfusés entre 65 et 75 mmHg, avec même une tendance à la diminution de la densité des capillaires perfusés entre 75 et 85 mmHg [34]. Mais il n'est pas exclu que certains patients de cette étude présentant une densité de capillaires perfusés basse au départ aient bénéficié d'un objectif de PAM supérieur à 65 mmHg, car il existait une grande variabilité interindividuelle pour ce paramètre. Dans l'étude menée en périopératoire, l'augmentation de la PAM de 60 à 70 puis 80 mmHg grâce à des doses croissantes de noradrénaline s'est accompagnée d'une amélioration non significative de la proportion de capillaires perfusés, ainsi que de la diurèse, avant de se dégrader entre 80 et 90 mmHg. Il existait en revanche une augmentation significative de la délivrance globale d'oxygène et de la pression tissulaire en oxygène mesurée au niveau du deltoïde, entre 60 et 90 mmHg de PAM [35], paramètres moins robustes testant la microcirculation.

La perfusion rénale chez les patients en choc septique a été étudiée par Derudder et al., qui ont observé chez 11 patients en choc septique compliqué d'insuffisance rénale que l'augmentation de la PAM de 65 à 75 mmHg entraînait une diminution significative de l'indice de résistivité rénale mesuré par

écho-doppler sur les artères interlobaires, associée à une augmentation de la diurèse, mais sans diminution de la créatinine, ni amélioration de la clairance de celle-ci (sachant que les mesures ont été prises deux heures après avoir atteint le palier). Il n'existait pas de bénéfice à augmenter la PAM de 75 à 85 mmHg [36]. De manière similaire, l'absence d'amélioration de la fonction rénale, c'est-à-dire de la créatinine, de sa clairance, mais aussi de la diurèse, pour une PAM à 85 vs 65 mmHg a également été retrouvée par Bourgoin et al. dans une étude randomisée, contrôlée [37].

En dehors du choc septique, les études sur les effets de la noradrénaline sur la microcirculation manquent. Une première étude chez des patients en choc hémorragique traumatique est réalisée en comparaison à des contrôles sains. Même lorsque la microcirculation évaluée par vidéomicroscopie sublinguale est bien altérée lors du choc hémorragique, les auteurs ne retrouvent pas de corrélation entre les taux de noradrénaline et les altérations microcirculatoires [5].

Ainsi, il semble qu'une optimisation de la PAM par l'augmentation de la noradrénaline ait globalement un effet positif sur la microcirculation chez les patients en état de choc septique jusqu'à 75–80 mmHg, avec une aggravation possible au-delà. Il existe probablement une variabilité interindividuelle du bénéfice de cet effet. Une évaluation de la microcirculation à l'état de base et son monitoring pourraient aider à sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une optimisation de la PAM.

Phényléphrine

Trois études cliniques se sont intéressées aux effets de la phényléphrine sur la microcirculation. Il s'agit d'un agoniste

alpha-1-adrénergique pur qui entraîne une vasoconstriction artérielle et veineuse et n'a pas d'effet bêta-1. Chez 15 patients en choc septique, la phényléphrine est comparée à la noradrénaline dans une étude contrôlée, en crossing-over, avec un objectif de PAM entre 65 et 75 mmHg. La phényléphrine aggrave la perfusion splanchnique (clairance de vert d'indocyanine), la clairance de la créatinine et l'hyperlactacidémie de façon significative par rapport à la noradrénaline [38]. Cela dit, la même équipe, en randomisant les patients à recevoir initialement soit de la phényléphrine, soit de la noradrénaline, ne retrouve pas de différence entre les deux groupes concernant les mêmes paramètres [39]. Chez des patients hémodynamiquement stables après pontage aortocoronaire, le MFI capillaire sublingual est abaissé après traitement par phényléphrine, malgré une augmentation de la saturation tissulaire en oxygène (StO₂) [NIRS], et une accélération du débit sanguin microcirculatoire est mesurée en laser échographie-doppler évoquant l'aggravation d'un shunt microcirculatoire [40].

Si on résume les effets des catécholamines, la noradrénaline peut avoir jusqu'à 75–80 mmHg des effets bénéfiques pour la microcirculation, même la détériorant probablement après au moins dans le cadre du sepsis. Par contre, l'utilisation de la phényléphrine semble comporter des risques pour la microcirculation. Le Tableau 1 rapporte les différentes études cliniques concernant l'effet des catécholamines sur la microcirculation.

Agonistes des récepteurs à la vasopressine

Les effets des dérivés de la vasopressine sur la microcirculation ont été étudiés dans différents contextes chez l'animal.

Tableau 1 Effets des catécholamines sur la microcirculation (études cliniques)

	Sepsis	Périopératoire
Phényléphrine	<ul style="list-style-type: none"> – Aggravation clairance ICG, clairance créatinine, lactate, dans une étude en crossing-over avec la noradrénaline [38] – Pas de modification dans une étude randomisée [39] 	<ul style="list-style-type: none"> – Aggravation de l'indice de flux microcirculatoire [40]
Noradrénaline	<ul style="list-style-type: none"> <i>Augmentation de la PAM au-dessus de 65 mmHg</i> – Amélioration de la pente de StO₂ et de l'indice de flux microcirculatoire [32] – Diminution non significative de l'indice de flux microcirculatoire après 75 mmHg [34] – Amélioration de l'indice de résistivité des artères interlobaires rénales, mais pas de modification de la clairance de la créatinine [36] – Pas d'amélioration de la créatinine [37] – Pas de modification du débit microcirculatoire cutané, de la PCO₂gap, du lactate, de la diurèse [41] 	<ul style="list-style-type: none"> – Amélioration non significative de la proportion de capillaires perfusés [35]
Adrénaline	<ul style="list-style-type: none"> – Crossing-over en addition de dobutamine-noradrénaline, diminution du pH muqueux, du flux splanchnique augmentation du lactate dans la veine hépatique (Meier-Hellmann 1997) 	

En effet, certaines études ont porté sur la microcirculation splanchnique (jéjunale, iléale ou colique), le plus souvent par doppler laser ou vidéomicroscopie (débit, densité capillaire fonctionnelle, hétérogénéité) [42–44]. D'autres études ont mesuré l'oxygénation microcirculatoire (StO₂, HbO₂ ou gradient PO₂ muqueuse/PO₂ artérielle) de la muqueuse et de la sous-muqueuse intestinale par électrodes dédiées [45]. D'autres sites de microcirculation ont également été étudiés : rénale, corticale et médullaire (laser doppler [46]), cérébrale (vidéomicroscopie, mesure PO₂ et PCO₂ cortex cérébral [47]), conjonctivale (diamètre des capillaires et vitesse des globules rouges [48]), muscle squelettique (muscle crémaster chez le rat par vidéomicroscopie intravitale pour l'étude de la proportion de capillaires perfusés, infiltration et activation leucocytaire ou perméabilité aux macromolécules [49]).

Les effets attendus de la vasopressine ou de ses dérivés passent par l'interaction avec ses récepteurs V1 et V2. La terlipressine a une action principale sur les récepteurs V1. Les récepteurs V1a-R entraînent une vasoconstriction, et les récepteurs V2-R entraînent une vasodilatation. Ces récepteurs se trouvent à la surface des cellules endothéliales, cellules musculaires lisses vasculaires, et dans le tube collecteur rénal. La terlipressine, contrairement à la vasopressine, a essentiellement un effet sur les récepteurs V1aR et, contrairement à la vasopressine dont la durée d'action se compte en minutes, la terlipressine a une durée d'action d'environ six heures [50].

Effets de la vasopressine sur la microcirculation chez l'animal

Chez le hamster sain, la perfusion de vasopressine induit une vasoconstriction artériolaire sévère avec diminution du flux microcirculatoire et de la densité capillaire fonctionnelle, ainsi qu'une augmentation de la consommation d'O₂ au niveau de la microcirculation [51]. De même, une perfusion continue de vasopressine à doses croissantes chez le porc sain induit, de manière dose-dépendante, une diminution systémique du débit cardiaque et de la délivrance en oxygène (DO₂), avec augmentation de la VO₂. Au niveau splanchnique, on note un effet dose-dépendant de diminution du débit microcirculatoire, de la PO₂ et de l'HbO₂ de la muqueuse iléale [52].

Chez le porc sain branché à une circulation extracorporelle, la perfusion continue de vasopressine (avec maintien d'une hémodynamique systémique stable) induit une détérioration de la microcirculation rectosigmoïdienne [53]. Enfin, l'augmentation de la DO₂ systémique et de l'oxygénation de la microcirculation splanchnique (muqueuse gastrique), en réponse à l'induction d'une hypercapnie, est médiée par le récepteur V1A de la vasopressine chez le chien sain [54].

Chez le rat endotoxinique, la terlipressine (en perfusion ou en bolus) semble avoir un effet bénéfique, en particulier lorsqu'elle est administrée après un remplissage vasculaire, en comparaison à la terlipressine seule, au remplissage vasculaire seul ou à la noradrénaline seule : amélioration de l'hémodynamique systémique, du MFI, de l'index d'hétérogénéité et de la proportion de vaisseaux perfusés de la microcirculation intestinale [42,44].

Dans les modèles endotoxiques, la vasopressine semble avoir des effets contradictoires. Chez le lapin endotoxinique, la vasopressine à doses croissantes maintient la microcirculation rénale corticale et médullaire [46] et préserve l'hémodynamique systémique, le flux mésentérique et la microcirculation du foie et de l'intestin [43]. Chez le porc endotoxinique, la perfusion continue à doses croissantes de vasopressine ne cause pas de dégradation supplémentaire de la microcirculation jéjunale (oxygénation tissulaire), tout en améliorant l'hémodynamique systémique [45], mais induit une dégradation de la PO₂ et de l'HbO₂ de la muqueuse intestinale si elle est administrée en plus d'une prise en charge initiale par de la noradrénaline [55]. Enfin, chez le rat et la souris endotoxinique, la vasopressine améliore la microcirculation du muscle crémaster (troubles de la perméabilité, infiltration leucocytaire) et la microcirculation intestinale, respectivement [23,49].

En ce qui concerne le modèle de ponction ligature cœcale (CLP), chez le rat, la perfusion continue de vasopressine pour augmenter progressivement la tension artérielle systémique de 20 et de 40 mmHg aggrave le débit microcirculatoire de la muqueuse iléale avec diminution de la vitesse des globules rouges, probablement via ses effets de vasoconstriction sur les grosses artéioles (< 40 µm) et une diminution du débit cardiaque [56]. Chez le porc, de faibles doses de vasopressine améliorent l'hémodynamique systémique, mais diminuent la microcirculation au niveau gastrique (muqueuse et sous-muqueuse), ainsi qu'au niveau de la muqueuse jéjunale, sans effet sur la microcirculation colique [57].

Lors du choc hémorragique, chez le hamster, après remplissage vasculaire, la vasopressine améliore les paramètres de microcirculation et d'interaction leucocytes-endothélium, via son récepteur V2 (vasodilatation avec redistribution du flux sanguin dans la microcirculation) [58]. Chez le chien, l'administration de vasopressine, sans remplissage vasculaire ou transfusion sanguine associés, induit une détérioration des paramètres de l'hémodynamique systémique (absence d'amélioration du débit cardiaque) et de la microcirculation conjonctivale (diminution du diamètre des veinules et de la vitesse des globules rouges) [48].

Dans un modèle d'arrêt cardiaque chez le porc par induction d'une fibrillation ventriculaire, les animaux étaient réanimés, soit par noradrénaline, soit par vasopressine, puis recevaient un choc électrique externe pour le rétablissement d'une circulation systémique. La microcirculation cérébrale

(vidéomicroscopie, PO₂ et PCO₂ corticale) était significativement meilleure dans le groupe vasopressine par rapport au groupe noradrénaline [47].

Ainsi, les dérivés de la vasopressine aggravent globalement la microcirculation chez les animaux sains ou hypovolémiques, mais suivant les modèles notamment de sepsis, ils peuvent non seulement ne pas avoir d'effets délétères, mais avoir des effets positifs.

Effets des agonistes de la vasopressine chez l'homme

Un cas clinique rapportant les effets microcirculatoires d'un bolus de 1 mg terlipressine chez un patient souffrant d'un choc septique résistant à la noradrénaline secondaire à une méningococcémie montre un arrêt du flux sanguin microcirculatoire en vidéomicroscopie sublinguale, avec décès rapide du patient [59]. Ce cas clinique a probablement freiné un temps les études concernant les dérivés de la vasopressine. Néanmoins, le débit cardiaque n'était pas disponible, ce qui limite l'interprétation définitive des résultats. Dans une étude randomisée, contrôlée, contre placebo, en double insu, chez 60 patients en choc septique avec dépendance à la noradrénaline, l'addition de terlipressine (1 µg/kg par heure) ou d'arginine vasopressine (0,04 UI/min) à la noradrénaline pendant six heures ne modifie pas l'amélioration des paramètres microcirculatoires sublinguaux recueillis par vidéomicroscopie (qui augmentaient dans les trois groupes, même dans le témoin) lorsqu'on augmente la PAM de 65 à 75 mmHg [60]. Les dérivés de la vasopressine permettent de baisser par ailleurs les doses nécessaires de noradrénaline. Il est à noter que les mesures et l'administration des vasoconstricteurs étaient débutées en médiane 36 heures (entre 21 et 52 heures) après le début du choc septique, sachant qu'il existe peut-être un bénéfice à une administration plus précoce, notamment dans les 24 premières heures, où les altérations microcirculatoires sont les plus sévères. Cette hypothèse est supportée par une autre étude de la même année, de la même équipe, qui montrait que l'injection de terlipressine 0,5 mg en bolus, 28 heures après le début du choc septique avec dépendance à la noradrénaline, améliore la microcirculation (MFI, proportion de capillaires perfusés, index d'hétérogénéité) à h6 de l'injection [61]. En revanche, la méthodologie de cette dernière étude était beaucoup moins pertinente (étude interventionnelle, en ouvert, moins de patients).

En ce qui concerne la microcirculation digestive, dans une autre étude, deux heures après avoir remplacé la noradrénaline par de l'arginine vasopressine (en moyenne 0,47 UI/min) avec un objectif de PAM stable à 70 mmHg, on constate un maintien du débit sanguin hépatosplanchnique mesuré par la clairance du vert d'indocyanine malgré

la baisse de l'index cardiaque, mais une augmentation de la différence artériogastrique du CO₂ (PCO_{2gap}), plaidant en faveur d'une altération de la microcirculation avec hétérogénéité de perfusion aux dépens de la muqueuse gastrique [62]. Ces résultats étaient en accord avec ceux de Van Haren et al. [63]. La vasopressine (0,2 U/min) n'avait en revanche pas modifié la PCO_{2gap} dans l'étude de Lauzier et al. (sachant que cette fois la vasopressine était le plus souvent associée à la noradrénaline) [64], ni dans l'étude de Patel et al. [65]. Alors que 1 mg de terlipressine permet une diminution de la PCO_{2gap}, ainsi qu'une augmentation de la perfusion de muqueuse gastrique mesurée par laser doppler gastrique chez les patients en choc septique résistant à la noradrénaline (> 0,6 µg/kg par minute) [66]. Mais dans cette dernière étude, les mesures ont été débutées plus de 36 heures après le début du choc septique, ont duré 24 heures et ont été effectuées sans groupe témoin, si bien que l'amélioration de la microcirculation digestive peut aussi bien ne résulter que d'une amélioration spontanée des patients.

La plupart des études retrouvent une amélioration de la fonction rénale lorsque sont utilisés des agonistes vasopressinergiques. Chez des patients en état de choc septique sévère résistant aux fortes doses de noradrénaline et de dopamine, l'injection d'un bolus de 1 mg de terlipressine avec un objectif de PAM supérieur à 64 mmHg s'est accompagnée d'une amélioration de la diurèse et de la clairance de la créatinine [67]. Ces résultats sont en accord avec ceux de Morelli et al. [66]. La clairance de la créatinine était également améliorée sous vasopressine (0,2 U/h) dans l'étude de Lauzier et al. [64] et de Patel et al. [65].

Ainsi, les effets des agonistes vasopressinergiques sur la microcirculation restent discutés. Il semble néanmoins exister un effet positif possible sur la microcirculation rénale.

Régulièrement dans les études, les agonistes de la vasopressine entraînent une diminution de l'index cardiaque [64,66] et une augmentation des résistances vasculaires systémiques [64,66], et permettent de diminuer les doses de noradrénaline [65,66]. Les effets sur la lactatémie sont mitigés : pas de diminution le plus souvent [64,67]. La vasopressine ne s'accompagne pas d'une altération du bilan hépatique (bilirubine), ni des plaquettes [64].

L'effet des agonistes des récepteurs vasopressinergiques a également été étudié dans le choc distributif en postopératoire d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle. Dans un travail publié par Dünser et al., on pouvait voir qu'une association d'arginine-vasopressine 4 U/h à la noradrénaline versus noradrénaline seule permet de conserver une meilleure perfusion splanchnique reflétée par la différentielle de PCO₂ entre la muqueuse gastrique et la capnie artérielle, dans le choc distributif sévère requérant de fortes doses de noradrénaline (> 0,5 µg/kg par minute). Cela pouvait être l'effet de la vasopressine ou celui de la diminution des doses de noradrénaline (divisées par 2) que le traitement

par vasopressine a permise. À noter que la bilirubine était augmentée dans le groupe vasopressine [68]. Au contraire, Nygren et al. rapportaient une augmentation de la PCO_{2gap} , ainsi qu'une diminution de la perfusion de la muqueuse jéjunale évaluée par laser doppler jéjunale en faveur d'une vasoconstriction gastrique et jéjunale lorsqu'on associait de la vasopressine à doses croissantes (surtout entre 2,4 et 4,8 U/h) à de la noradrénaline à dose constante (et $< 0,5 \mu\text{g/kg}$ par minute) chez des patients en choc distributif stable sous noradrénaline (PAM de base à 75 mmHg). En revanche, la saturation et le lactate veineux hépatiques mesurés par cathétérisme restaient stables [69].

Chez les patients sans état de choc en postopératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, on observe lors d'une perfusion de doses croissantes de vasopressine (entre 1,2 et 4,8 U/h) une diminution du débit sanguin rénal secondaire à une vasoconstriction (témoignée par une augmentation des résistances vasculaires) mesurée par cathétérisme, mais en revanche, une augmentation du débit de filtration glomérulaire significative pour la dose 4,8 U/h, contrebalancée par une moins bonne oxygénation rénale [70]. Ainsi, un bénéfice à l'utilisation d'arginine vasopressine reste possible pour la microcirculation digestive chez les patients en état de choc distributif sévère nécessitant de fortes doses de noradrénaline. Les effets rénaux de l'arginine-

vasopressine dans le choc distributif semblent plutôt bénéfiques, mais restent encore à investiguer. Le Tableau 2 reprend les effets microcirculatoires étudiés dans les différentes études cliniques.

Si on résume les effets des dérivés de la vasopressine, la terlipressine pourrait avoir des effets intéressants et probablement peu d'effets microcirculatoires, tout du moins en dehors de cas d'hypovolémie persistante. Sa durée d'action longue en fait un frein, que seules quelques équipes ont desserré. La vasopressine n'est pas disponible en France.

Conclusion

Alors que théoriquement la vasoconstriction a des effets délétères sur la microcirculation, les études à disposition (essentiellement lors du sepsis) sont plutôt rassurantes, surtout concernant la noradrénaline. Ces observations sont à relativiser par le fait que les effets chez un patient donné sont imprévisibles et qu'il faut raison garder en vérifiant au lit du patient que les marqueurs de dysoxie tissulaire (augmentation du lactate notamment) et les marbrures ne nous appellent pas à diminuer les posologies des vasoconstricteurs, selon le terrain et la tolérance.

Tableau 2 Effets microcirculatoires des dérivés de la vasopressine dans les études cliniques

Sepsis	Périopératoire
<p>Vasopressine</p> <ul style="list-style-type: none"> – Remplacement de la noradrénaline avec objectif de stabilité de la PAM à 70 mmHg ; pas de modification de la clairance du vert d'indocyanine, mais aggravation de la PCO_{2gap} en tonométrie gastrique [62] – Augmentation de la PCO_{2gap} en ajoutant de la vasopressine à 0,04 UI/h, la PAM augmentant en moyenne à 68 mmHg [63] – Comparaison vasopressine à la noradrénaline, amélioration de la clairance de la créatinine [64] – Comparaison à la noradrénaline : pas de modification de la PCO_{2gap} et amélioration de la clairance de la créatinine [65] 	<ul style="list-style-type: none"> – Choc distributif en post-CEC, ajout de 4 UI/h de vasopressine à noradrénaline vs noradrénaline seule : diminution de la PCO_{2gap}, mais augmentation des taux de bilirubine [68] – Ajout de vasopressine jusqu'à 4,8 UI/h à de la noradrénaline, augmentation de la PCO_{2gap}, diminution du flux [69] – Amélioration du débit de filtration glomérulaire chez des patients sans état de choc en post-CEC, mais dégradation de l'oxygénation rénale [70]
<p>Terlipressine</p> <ul style="list-style-type: none"> – Augmentation de la PAM de 65 à 75, pas de modification par rapport à la vasopressine ou la noradrénaline sur l'indice de flux microcirculatoire sublingual [71] – Bolus de 0,5 mg, amélioration des paramètres de flux microcirculatoire sublingual à h6 et de la clairance de la créatinine [61] – Bolus de 1 mg, diminution de la PCO_{2gap} et augmentation du flux sanguin gastrique [62] 	

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Taccone FS, Su F, Pierrakos C, et al (2010) Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care* 14:R140
- Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al (2007) Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 49:88–98, 98.e1–e2. Epub 2006 Nov 7
- 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
- Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, et al (1996) Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 153:191–5
- Tachon G, Harrois A, Tanaka S, et al (2014) Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 42:1433–41
- 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
- Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, et al (2015) International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. *Crit Care Med* 43:48–56
- Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:1825–31
- 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
- Trzeciak S, Glaspey LJ, Dellinger RP, et al (2014) Randomized controlled trial of inhaled nitric oxide for the treatment of microcirculatory dysfunction in patients with sepsis*. *Crit Care Med* 42:2482–92
- Segal SS (2005) Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation* 12:33–45
- Boerma EC, Ince C (2010) The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 36:2004–18
- Taylor AE, Moore TM (1999) Capillary fluid exchange. *Am J Physiol* 277:6:S203–10
- Marechal X, Favory R, Joulin O, et al (2008) Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock* 29:572–6
- Donati A, Damiani E, Botticelli L, et al (2013) The aPC treatment improves microcirculation in severe sepsis/septic shock syndrome. *BMC Anesthesiol* 13:25
- Kindig CA, Richardson TE, Poole DC (2002) Skeletal muscle capillary hemodynamics from rest to contractions: implications for oxygen transfer. *J Appl Physiol* (1985) 92:2513–20
- Poole DC, Copp SW, Hirai DM, Musch TI (2011) Dynamics of muscle microcirculatory and blood-myocyte O₂ flux during contractions. *Acta Physiol (Oxf)* 202:293–310
- Krogh A (1921) Studies on the physiology of capillaries: II. The reactions to local stimuli of the blood-vessels in the skin and web of the frog. *J Physiol* 55:412–22
- Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG (2003) Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis — hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 7:359–373
- Frisbee JC (2002) Regulation of in situ skeletal muscle arteriolar tone: interactions between two parameters. *Microcirculation* 9:443–62
- Schwarz B, Hofstotter H, Salak N, et al (2001) Effects of norepinephrine and phenylephrine on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension. *Intensive Care Med* 27:593–601
- Andersson A, Rundgren M, Kalman S, et al (2012) Gut microcirculatory and mitochondrial effects of hyperdynamic endotoxaemic shock and norepinephrine treatment. *Br J Anaesth* 108:254–61
- 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
- Schmidt W, Schweppenhauser W, Secchi A, et al (1999) Influence of epinephrine and norepinephrine on intestinal villous blood flow during endotoxemia. *J Crit Care* 14:99–105
- Faivre V, Kaskos H, Callebort J, et al (2005) Cardiac and renal effects of levosimendan, arginine vasopressin, and norepinephrine in lipopolysaccharide-treated rabbits. *Anesthesiology* 103:514–21
- Krouzecky A, Matejovic M, Radej J, et al (2006) Perfusion pressure manipulation in porcine sepsis: effects on intestinal hemodynamics. *Physiol Res* 55:527–33
- Fries M, Ince C, Rossaint R, et al (2008) Levosimendan but not norepinephrine improves microvascular oxygenation during experimental septic shock. *Crit Care Med* 36:1886–91
- Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH (2006) Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 34:1456–63
- Kroppenstedt SN, Thomale UW, Griebenow M, et al (2003) Effects of early and late intravenous norepinephrine infusion on cerebral perfusion, microcirculation, brain-tissue oxygenation, and edema formation in brain-injured rats. *Crit Care Med* 31:2211–21
- Flint LM, Cryer HM, Simpson CJ, Harris PD (1984) Microcirculatory norepinephrine constrictor response in hemorrhagic shock. *Surgery* 96:240–7
- Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, et al (2013) Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *J Crit Care* 28:538.e9–e14
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

38. Morelli A, Lange M, Ertmer C, et al (2008) Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock: a crossover pilot study. *Shock* 29:446–51
39. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al (2008) Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 12:R143
40. Maier S, Hasibeder WR, Hengl C, et al (2009) Effects of phenylephrine on the sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 102:485–91
41. 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
42. Asfar P, Pierrot M, Veal N, et al (2003) Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 31:215–20
43. Kopel T, Losser MR, Faivre V, Payen D (2008) Systemic and hepatosplanchnic macro- and microcirculatory dose response to arginine vasopressin in endotoxic rabbits. *Intensive Care Med* 34:1313–20
44. Qiu X, Huang Y, Xu J, et al (2014) Effects of terlipressin on microcirculation of small bowel mesentery in rats with endotoxic shock. *J Surg Res* 188:503–9
45. Knotzer H, Maier S, Dünser MW, et al (2006) Arginine vasopressin does not alter mucosal tissue oxygen tension and oxygen supply in an acute endotoxemic pig model. *Intensive Care Med* 32:170–4
46. Albert M, Losser MR, Hayon D, et al (2004) Systemic and renal macro- and microcirculatory responses to arginine vasopressin in endotoxic rabbits. *Crit Care Med* 32:1891–8
47. Ristagno G, Sun S, Tang W, et al (2007) Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 35:2145–9
48. Cheung AT, To PL, Chan DM, et al (2007) Comparison of treatment modalities for hemorrhagic shock. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 35:173–90
49. McMahon PJ, Proctor KG (2009) Vasopressin attenuates TNF-mediated inflammation in the rat cremaster microcirculation. *J Trauma* 67:461–73
50. Favory R, Salgado DR, Vincent JL (2009) Investigational vasopressin receptor modulators in the pipeline. *Expert Opin Investig Drugs* 18:1119–31
51. Friesenecker B, Tsai AG, Dünser MW, et al (2004) Oxygen distribution in microcirculation after arginine vasopressin-induced arteriolar vasoconstriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287:H1792–800
52. Knotzer H, Pajk W, Maier S, et al (2005) Arginine vasopressin reduces intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289:H168–H73
53. Bomberg H, Bierbach B, Flache S, et al (2014) Vasopressin induces rectosigmoidal mucosal ischemia during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 29:108–15
54. Vollmer C, Schwartges I, Naber S, et al (2013) Vasopressin V1A receptors mediate the increase in gastric mucosal oxygenation during hypercapnia. *J Endocrinol* 217:59–67
55. Maier S, Hasibeder W, Pajk W, et al (2009) Arginine-vasopressin attenuates beneficial norepinephrine effect on jejunal mucosal tissue oxygenation during endotoxaemia. *Br J Anaesth* 103:691–700
56. Westphal M, Freise H, Kehrel BE, et al (2004) Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 32:194–200
57. Hildebrand LB, Krejci V, Jakob SM, et al (2007) Effects of vasopressin on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in anesthetized pigs in septic shock. *Anesthesiology* 106:1156–67
58. Lima R, Villela NR, Bouskela E (2012) Microcirculatory effects of selective receptor blockade during hemorrhagic shock treatment with vasopressin: experimental study in the hamster dorsal chamber. *Shock* 38:493–8
59. Boerma EC, van der Voort PH, Ince C (2005) Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressin-analogue terlipressin in a patient with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 49:1387–90
60. 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
61. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al (2011) Short-term effects of terlipressin bolus infusion on sublingual microcirculatory blood flow during septic shock. *Intensive Care Med* 37:963–9
62. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, et al (2011) Moderate-dose vasopressin therapy may impair gastric mucosal perfusion in severe sepsis: a pilot study. *Anesthesiology* 114:1396–402.
63. van Haren FM, Rozendaal FW, van der Hoeven JG (2003) The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest* 124:2256–60
64. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O (2006) Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 32:1782–9
65. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96:576–82
66. Morelli A, Rocco M, Conti G, et al (2004) Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 30:597–604
67. Leone M, Albanese J, Delmas A, et al (2004) Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* 22:314–9
68. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107:2313–9
69. Nygren A, Thoren A, Ricksten SE (2009) Vasopressin decreases intestinal mucosal perfusion: a clinical study on cardiac surgery patients in vasodilatory shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 53:581–8
70. Bragadottir G, Redfors B, Nygren A, et al (2009) Low-dose vasopressin increases glomerular filtration rate, but impairs renal oxygenation in post-cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 53:1052–9
71. 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