

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

Vasoconstriction in septic shock



Daniel De Backer^{1*} , Ludhmila Hajjar² and Xavier Monnet³

Вазоконстрикторы при септическом шоке

Перевод В.С. Гороховского

Вазоконстрикторы при септическом шоке

Daniel De Backer, Ludhmila Hajjar, Xavier Monnet

Септический шок связан с эндотелиальной дисфункцией, приводит к дилатации артерий и вен, изменениям в региональном распределении кровотока и микроциркуляторным нарушениям. Инфузия и вазопрессоры являются ключевыми элементами гемодинамической поддержки. Содействие вазоконстрикции для коррекции гипотонии выходит далеко за рамки простого эффекта противодействия расширению артерий. Вазопрессоры также влияют на функцию сердца, венозную систему, региональное распределение кровотока и микрососудистую перфузию. Эти эффекты обсуждаются в этой краткой статье с упором на новейшую литературу.

Генерализованная вазодилатация при сепсисе

Сепсис снижает тонус сосудов благодаря различным механизмам, вызывая гипотонию и снижение тканевой перфузии. Кроме того, может быть нарушено региональное распределение кровотока. Регионарная перфузия регулируется путем модуляции регионального артериального тонуса за счет сужения одних сосудистых бассейнов и расширения других, и этот механизм изменяется при сепсисе. Соответственно, висцеральная перфузия может быть нарушена даже при сохранении сердечного выброса.

Микрососудистая перфузия также может быть нарушена, по крайней мере частично, из-за нарушения реакции на эндогенные сосудосуживающие вещества [1]. Расширение вен способствует гемодинамическим изменениям, за счет перераспределения крови в расширенное венозное русло. Это способствует уменьшению преднагрузки сердца даже при сохраненном общем объеме крови [2].

Сердечно-сосудистые эффекты вазопрессоров.

Реакция артериального тонуса на вазопрессоры может быть притуплена при сепсисе из-за снижения плотности и чувствительности соответствующих рецепторов. Также вазопрессоры за счет веноконстрикции перераспределяют кровь из депо и потенцируют инфузионную реанимацию за счет сокращения венозного резервуара, помогая уменьшить объем вводимой жидкости [3].

Кроме того, у норадреналина имеется умеренный инотропный эффект [4], у адреналина он конечно сильнее, но у вазопрессина и ангиотензина он вообще отсутствует. Влияние вазопрессоров на сердечный выброс варьируется в зависимости от взаимодействия сердечной функции, реакции на преднагрузку и изменений преднагрузки, постнагрузки и частоты сердечных сокращений (дополнительный электронный материал).

Влияние вазопрессоров на региональную перфузию и микроциркуляцию

Влияние вазопрессоров на регионарное кровообращение может зависеть от препарата, поскольку альфа-адренергические рецепторы, рецепторы вазопрессина-1 и ангиотензина-2 неравномерно распределены в сосудистом русле. Плотность рецепторов вазопрессина-1 выше на висцеральных сосудах, поэтому производные вазопрессина могут снижать висцеральный кровоток. Хотя выявление явной висцеральной ишемии затруднено, нарушение РСО₂ слизистой оболочки желудка [5] или цитолиза во время инфузии вазопрессина может указывать на нарушение мезентериальной перфузии. При приеме норадреналина [5] (дополнительные материалы) подобные явления кажутся менее частыми

Рецепторы вазопрессина-1 и ангиотензина-2 более многочисленны на эфферентных, чем на афферентных почечных сосудах, поэтому вазопрессин и ангиотензин могут увеличивать клубочковую перфузию при септическом шоке. Соответственно, вазопрессин снижает потребность в заместительной почечной терапии в большей степени, чем норадреналин [6]. Подобный эффект, по-видимому, наблюдается и при приеме ангиотензина, но доказательства все еще ограничены [7]. Вазопрессоры также могут по-разному влиять на легочную сосудистую систему (дополнительные материалы).

Микроциркуляторные эффекты вазопрессоров трудно предсказать. Они могут сужать резистентные артериолы и, таким образом, снижать перфузию соответствующих капилляров. Сужение вен также увеличивает среднее системное давление наполнения и, следовательно, венозное давление на выходе из капилляров. Эти комбинированные эффекты могут ухудшать микрососудистую перфузию. С другой стороны, вазоконстрикция может противодействовать чрезмерному расширению сосудов в некоторых капиллярах, способствующей микрососудистой дисфункции. Кроме того,

восстановление перфузионного давления органов может улучшить микрососудистую перфузию. Оптимальные макрогемодинамические цели для перфузии и рекрутирования микрососудов могут варьироваться в зависимости от пациента и сосудистого русла.

При экспериментальном сепсисе коррекция тяжелой гипотензии была связана с улучшением микрососудистой перфузии [8]. У пациентов с септическим шоком влияние коррекции тяжелой гипотензии не исследовалось. Повышение среднего артериального давления (САД) выше 65 мм рт.ст. имело переменные микроциркуляторные эффекты (дополнительные электронные материалы). Аналогично, норадреналин гетерогенно улучшал перфузию кожи, что оценивалось по времени наполнения капилляров [9]. В целом это предполагает, что целевое среднее артериальное давление должно быть индивидуализировано, и стремясь улучшить тканевую перфузию надо избегать как гипотонии, так и чрезмерной вазоконстрикции, [10].

Какой вазопрессор выбрать?

Помимо вышеупомянутых гемодинамических эффектов, вазопрессоры обладают многими другими эффектами (например, проаритмическими, иммунологическими, метаболическими и другими клеточными эффектами), зависящими от стимулируемых вазопрессорных и невазопрессорных рецепторов. Норадреналин является препаратом первой линии. Хотя адреналин вызывает аналогичную вазоконстрикцию, стимулируя те же альфа-адренергические рецепторы, связанная с ней бета-адренергическая стимуляция может усиливать аритмии и вызывать дисбаланс между метаболизмом и перфузией, особенно в высоких дозах [11]. Это имеет смысл для комбинирования нескольких вазопрессоров разных классов вместо дальнейшего увеличения дозы первого препарата, когда его дозы разумны, но недостаточны. Для каждого препарата следует оценить соотношение пользы и риска.

Вазопрессин является привлекательной альтернативой/дополнением к норэпинефрину. Помимо применения у пациентов, не реагирующих на норадреналин, вазопрессин вызывает меньше аритмий и улучшает функцию почек [6]. Однако никакой разницы в смертности не наблюдается, что позволяет предположить, что имеют место и другие нежелательные явления

(дополнительные электронные материалы). Соответственно, выбор вазопрессора должен быть индивидуализированным [10].

Недавно в мире вновь появился ангиотензин. У пациентов со стойкой гипотензией, несмотря на норэпинефрин и/или вазопрессин, добавление ангиотензина увеличивало САД и позволяло избежать применения других вазопрессоров [12]. Влияние на исход следует оценивать в более крупных исследованиях.

Место остальных препаратов еще предстоит определить (дополнительные электронные материалы). Метиленовый синий как вазопрессор при сепсисе был впервые описан в конце прошлого века. Совсем недавно несколько небольших одноцентровых рандомизированных исследований пролили на этот вопрос новый свет. Тем не менее, более крупные исследования должны подтвердить его безопасность, поскольку другие агенты, влияющие на путь оксида азота, показали повышенную смертность [13].

Не следует пренебрегать гидрокортизоном, поскольку он может потенцировать действие вазопрессоров. Выявление пациентов, которым гидрокортизон принесет пользу с точки зрения выживаемости и функции органов, остается приоритетом будущих исследований.

Когда начинать вазопрессоры

Введение вазопрессоров является трудным решением. С одной стороны, раннее введение может ухудшить тканевую перфузию, если инфузионная терапия еще не завершена. С другой стороны, ранние вазопрессоры могут увеличивать преднагрузку и способствовать восстановлению перфузионного давления. В условиях эксперимента немедленное введение норадреналина лучше сохраняло микроциркуляцию кишечника [14]. В наблюдательном исследовании с методом подбора по индексу соответствия сообщалось, что раннее введение норадреналина снижает потребность в инфузии и может быть связано с уменьшением 28-дневной смертности [3]. Хотя аналогичные положительные эффекты раннего введения вазопрессоров ожидаются и от других вазопрессоров, они еще недостаточно оценены. Необходимо лучше определить факторы, определяющие, каким пациентам может помочь ранняя или даже немедленная вазопрессорная терапия [15].

Когда прекращать вазопрессоры

Отказ от вазопрессоров является еще одной сложной задачей, поскольку часто возникающие эпизоды гипотонии могут неоправданно продлевать их прием. Более быстрого прекращения приема вазопрессоров могут помочь Компьютеризированные стратегии. Измерение эластичности артерий может помочь в отлучении, но его способность (и пороговое значение) прогнозировать гипотонию, связанную с отлучением, варьируется в разных исследованиях. На данном этапе этот подход остается скорее концептуальным, чем практическим (дополнительные электронные материалы).

Take-home message

Хотя восстановление среднего артериального давления является первой целью вазопрессорной терапии, применение вазопрессоров также связано с положительным воздействием на венозный резервуар и обычно на перфузию органов (рис. 1). Тем не менее, следует избегать чрезмерной вазоконстрикции и не следует пренебрегать другими стратегиями реанимации. Различные вазопрессорные агенты обладают разными физиологическими и невазопрессорными свойствами, которые следует учитывать при персонализации вазоконстрикторной терапии.

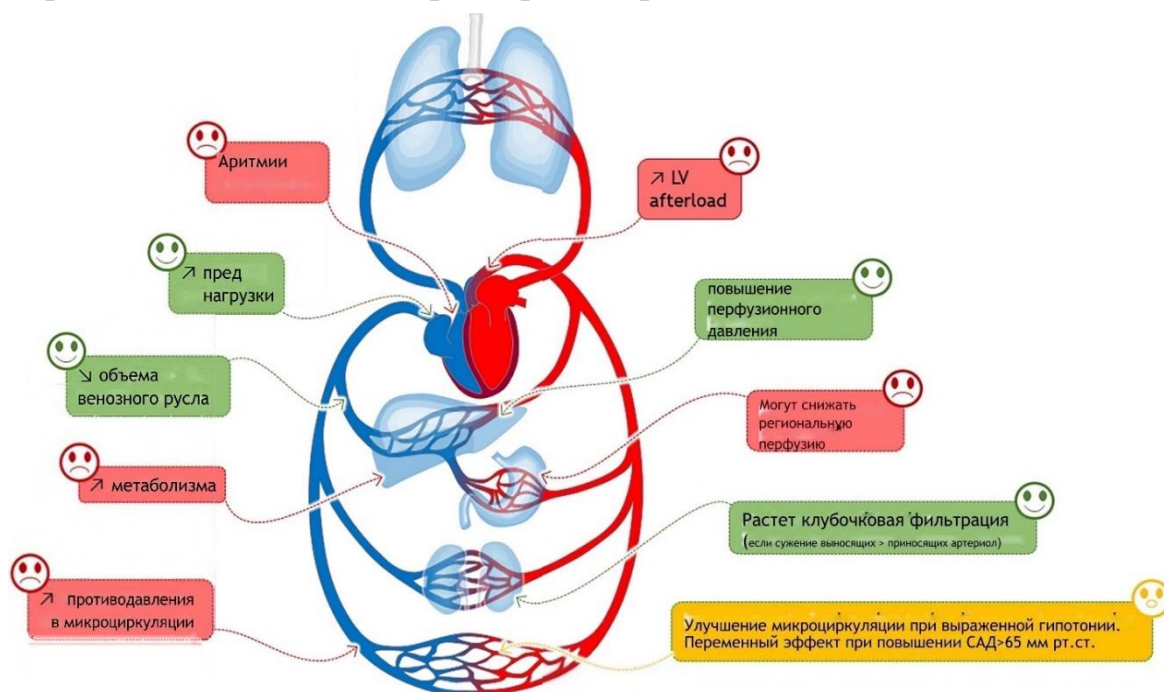


Рисунок 1 Плюсы и минусы вазоконстрикции при септическом шоке. Сообщается о благоприятных, переменных и неблагоприятных эффектах вазоконстрикции при септическом шоке в зависимости от задействованного патофизиологического механизма. Эффект может варьироваться в зависимости от времени введения (раннее или позднее), а также типа и дозы вазопрессора. На это также могут влиять плотность и чувствительность вазопрессорных рецепторов, которая варьируется в зависимости от сосудистого ложа и в зависимости от состояния пациента. LV afterload – левожелудочковая постнагрузка

Электронные дополнительные материалы

Влияние на сердечный выброс

Норадреналин улучшает сердечный выброс посредством различных механизмов [1]. Во-первых, норадреналин увеличивает среднее системное давление наполнения (PMsf) за счет вазоконстрикции [2,3], что, в свою очередь, увеличивает преднагрузку сердца, что приводит к увеличению сердечного выброса у пациентов, реагирующих на преднагрузку [4,5]. Во-вторых, по различным эхокардиографическим показателям он также увеличивает сократимость миокарда, что приводит к увеличению сердечного индекса [6]. В-третьих, норадреналин может улучшить желудочково-артериальное сопряжение [7,8], которое часто нарушается при септическом шоке [9]. Наконец, свой вклад может внести и эффект Анрепа¹, но этот эффект обычно кратковременный [1]. С другой стороны, увеличение постнагрузки левого желудочка может ухудшить сердечный выброс, особенно у пациентов с некоторой степенью депрессии миокарда [10]. Кроме того, норадреналин может усугубить внутрисердечную обструкцию [11]. Соответственно, влияние вазопрессоров на сердечный выброс варьируется.

Производные вазопрессина вызывают меньше аритмий, чем норадреналин [12]. Производные вазопрессина следует применять с осторожностью при состояниях с низким сердечным выбросом, поскольку они не увеличивают сердечный выброс в отличие от норадреналина [13]. В подисследовании исследования VASST [The Vasopressin in Septic Shock Trial, 2011г., В.Г.] сердечный индекс измерялся у 241 пациента [14]. Разницы в сердечном индексе не было, но введение инотропов потребовалось большему количеству пациентов (88/123 против 55/118 через 24 часа после начала приема препарата, $p < 0,05$). Соответственно, выбор вазопрессора должен быть индивидуализированным [15].

Влияние ангиотензина на сердечный выброс в значительной степени занижено. В небольшом исследовании, включавшем 20 пациентов с септическим шоком, сердечный выброс незначительно снижался во время

¹ Эффект Анрепа представляет собой метод ауторегуляции, при котором сократительная способность миокарда увеличивается с постнагрузкой. Экспериментально установлено, что увеличение постнагрузки вызывает пропорциональное линейное увеличение инотропии желудочков. Глеб Васильевич фон Анреп - русский, позднее британский физиолог, ученик академика Ивана Павлова. [В.Г.]

введения ангиотензина, тогда как в контрольной группе он оставался стабильным, но исследование было недостаточно мощным [16].

Влияние на легочную сосудистую сеть

Вазопрессоры также могут по-разному влиять на легочную сосудистую систему. Адренергические вазопрессоры аналогичным образом повышают системное сопротивление сосудов и сосудов легочной артерии, в то время как производные вазопрессина могут повышать больше системное сопротивление, чем сопротивление легочной артерии. У пациентов после кардиохирургических операций норэпинефрин и терлипрессин аналогичным образом повышали среднее артериальное давление (САД), но терлипрессин был связан с более низким давлением в легочной артерии (ДЛА) по сравнению с норадреналином [17]. Однако в других исследованиях не удалось выявить различия сопротивления легочных сосудов [14,18]. В подгруппе пациентов в исследовании VASST, в котором сравнивали вазопрессин и норадреналин при септическом шоке, давление в легочной артерии оставалось неизменным как при приеме норадреналина, так и при приеме вазопрессина [14].

Влияние введения ангиотензина на легочную сосудистую систему изучено в меньшей степени. У пациентов, получавших механическую поддержку, введение ангиотензина не влияло на давление в легочной артерии и сердечный индекс [19].

Учитывая эти переменные эффекты, различия между вазопрессорными препаратами в отношении сопротивления легочной артерии, возможно, несколько преувеличены.

Влияние на висцеральную перфузию

Влияние вазопрессоров на висцеральное кровообращение варьируется в зависимости от агента. В условиях эксперимента немедленное введение норадреналина лучше сохраняло микроциркуляцию кишечника [20]. У септических пациентов влияние норадреналина при введении для коррекции гипотонии недостаточно изучено. Однако большинство других вазопрессоров сравнивали с норадреналином когда добавляли или заменяли другой препарат для поддержания среднего артериального давления. Фенилэфрин, чистый альфа-адренергический агонист, снижает висцеральную перфузию по

сравнению с норадреналином [21]. В нескольких исследованиях сообщалось, что адреналин ухудшает висцеральную перфузию, одновременно повышая висцеральный метаболизм [22,23].

Вазопрессин нарушает висцеральную перфузию дозозависимым образом [24-26]. При дозах ниже 0,06 ед/мин влияние на висцеральную перфузию обычно минимально [24]. Низкие дозы терлипессина также оказывают минимальное влияние на висцеральную перфузию [27]. Хотя выявление явной висцеральной ишемии часто затруднено, нарушение парциального давления углекислого газа в слизистой оболочке желудка [24,26] или цитолиза [28] во время инфузии вазопрессина могут указывать на нарушение мезентериальной перфузии. Подобные явления кажутся менее частыми при приеме норадреналина [29].

В то время как экспериментальные данные при гиповолемическом шоке предполагают, что ангиотензин может также способствовать спланхической вазоконстрикции [30,31], данные на септических животных предполагают, что этот эффект может быть притупленным [32]. Данные о пациентах с септическим шоком отсутствуют. Согласно отчетам фармаконадзора, возникновение мезентериальной ишемии при введении ангиотензина встречается крайне редко [33], но существует риск недооценки этого явления.

Влияние на перфузию почек

В экспериментальных условиях было подробно продемонстрировано благотворное влияние восстановления среднего артериального давления (САД) на перфузию и функцию почек. У пациентов с сепсисом коррекция тяжелой гипотонии норэпинефрином улучшала диурез и клиренс креатинина. Выбор идеального целевого показателя САД для функции почек остается предметом интенсивных дискуссий. В двух крупномасштабных рандомизированных исследованиях наблюдались противоположные результаты [34,35]. Следует отметить, что целевые показатели давления были разными в двух исследованиях: достигнутое более высокое целевое давление в одном испытании [35] было самым низким целевым давлением в другом исследовании [34]. Кроме того, на результаты может повлиять определение почечной дисфункции. Например, в одном исследовании не было различий в использовании почечной поддержки, тогда как возникновение тяжелой острой почечной недостаточности чаще наблюдалось в целевой группе с более низким САД [35]. Вполне вероятно, что идеальная цель САД для перфузии почек

варьируется у разных пациентов с сепсисом. Реакция почечной перфузии на различное целевое САД заметно различалась у разных пациентов [36]. Возможно, также стоит учитывать центральное венозное давление (ЦВД). Рассчитывая почечное перфузионное давление, определяемое как САД-ЦВД, Ostermann et al. [37] заметили, что перфузионное давление <60 мм рт.ст. было связано с повышенным риском острого повреждения почек.

Рецепторы вазопрессина-1 более многочисленны на эфферентных, чем на афферентных сосудах почек, поэтому вазопрессин может увеличивать клубочковую перфузию при септическом шоке. При экспериментальном сепсисе порог почечной ауторегуляции улучшался при введении вазопрессина [38]. В нескольких небольших рандомизированных исследованиях у пациентов с септическим шоком сообщалось об увеличении диуреза и клиренса креатинина при приеме производных вазопрессина [39,40]. Хотя об этом эффекте не сообщалось в крупномасштабных рандомизированных исследованиях, положительный эффект вазопрессина может зависеть от тяжести функции почек на исходном уровне [41]. В конечном итоге, заместительная почечная терапия применяется реже у пациентов, рандомизированных для приема производных вазопрессина [12].

Что касается вазопрессина-1, то рецепторы ангиотензина-2 более многочисленны на эфферентных, чем на афферентных почечных сосудах. В экспериментальных моделях сепсиса введение ангиотензина увеличивало диурез и клиренс креатинина, несмотря на отсутствие улучшения общего почечного кровотока [42-44]. Данные о пациентах с септическим шоком ограничены вторичным анализом подгруппы пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии в рандомизированном исследовании [45]. В этой небольшой группе пациентов, у которых баланс, достигнутый путем рандомизации, не может быть гарантирован, пациенты, получавшие ангиотензин, чаще отлучались от заместительной почечной терапии, чем пациенты в контрольной группе [45].

Влияние на микроциркуляцию

Влияние вазопрессорных препаратов на микроциркуляцию весьма вариабельно [46]. При экспериментальном сепсисе коррекция тяжелой гипотензии была связана с улучшением микрососудистой перфузии [47]. У

пациентов с септическим шоком эффект коррекции тяжелой гипотензии не оценивался с помощью прижизненного микроскопа. Однако косвенная оценка с использованием ближней инфракрасной спектроскопии (NIRS) показала, что коррекция тяжелой гипотонии улучшает перфузию тканей [48]. Увеличение САД выше 65 мм рт.ст. имело различные микроциркуляторные эффекты. У двадцати пациентов с септическим шоком повышение САД с 65 до 75 и 85 мм рт. ст. в целом не оказало никакого эффекта, но наблюдались огромные межиндивидуальные различия с улучшением микрососудистой перфузии у некоторых пациентов и ухудшением у других [49]. наблюдалось в другом исследовании с использованием такого же целевого давления [50]. Некоторые авторы утверждают, что достижение исходного перед шоком уровня артериального давления может улучшить микроциркуляцию [51], но другие оспаривали это мнение [52]. При использовании других методов (NIRS или гиперспектральная визуализация) для косвенной оценки микроциркуляции, в нескольких исследованиях наблюдалась аналогичная вариабельность индивидуальной реакции на повышение САД выше 65 мм рт. ст. [50,53,54]. Соответственно, целевое среднее артериальное давление должно быть индивидуализировано.

Метиленовый синий

Метиленовый синий, ингибитор гуанилатциклазы, был введен в качестве вазопрессора при сепсисе в конце прошлого века. У двух пациентов с септическим шоком, не реагирующих на адренергические вазопрессоры, введение метиленового синего повышало артериальное давление, но не предотвратило развитие органной дисфункции и смертельного исхода [55]. В последующем исследовании Preiser и соавт. [56] сообщили на основании данных о 14 пациентах, что метиленовый синий увеличивает САД, не влияя на сердечный выброс или давление наполнения. Совсем недавно несколько небольших одноцентровых рандомизированных исследований пролили на этот вопрос новый свет [57,58]. Эти исследования продемонстрировали, что метиленовый синий последовательно, но временно увеличивает САД с минимальным влиянием на сердечный выброс (при измерении) или функцию органов. Были высказаны некоторые опасения по поводу потенциального увеличения сопротивления легочных сосудов [59,60]. Недавнее одноцентровое

исследование с участием 91 пациента с септическим шоком подтвердило, что метиленовый синий позволяет быстрее отказаться от классических вазопрессоров (норадреналина и вазопрессина) [61]. Это также сократило продолжительность пребывания в отделениях интенсивной терапии и стационаре (которые были очень короткими, 7 и 9 дней соответственно, для пациентов, получавших два вазопрессора и находящихся на искусственной вентиляции легких).

Тем не менее, более крупные исследования должны подтвердить безопасность метиленового синего, который вводится в путь оксида азота, поскольку другие молекулы, мешающие этому пути, показали повышенную смертность при введении пациентам с септическим шоком [62].

Когда прекратить прием вазопрессоров?

Отказ от вазопрессоров является еще одной сложной задачей, поскольку часто возникающие эпизоды гипотонии могут неоправданно продлевать их прием. Компьютеризированные стратегии могут помочь добиться более быстрого отказа от вазопрессоров [63]. Измерение эластичности артерий может помочь в отлучении от терапии. Эластичность артерий является оценкой сосудистого тонуса. Его можно рассчитать либо как пульсовое давление/ударный объем (статическая эластичность артерий), либо, что более точно, как изменение пульсового давления/ударный объем (динамическая эластичность артерий). Измерения артериальной эластичности предсказывают гипотонию, возникающую после прекращения приема норадреналина [64-67]. Использование подхода, основанного на эластичности артерий, позволило сократить продолжительность введения норадреналина пациентам после кардиохирургических операций [65]. Такой подход еще не был протестирован у пациентов с септическим шоком. У этого подхода могут быть как минимум два важных ограничения. Во-первых, одним из ключевых факторов является получение измерений пульсового давления и изменений ударного объема с помощью независимых методов (например, изменение ударного объема по данным доплерографии пищевода или эхокардиографии), поскольку получение ударного объема на основе анализа пульсовой волны несет в себе риск математической связи. Во-вторых, способность артериальной эластичности прогнозировать гипотонию, связанную с прекращением лечения,

варьируется в разных исследованиях с разными пороговыми значениями. Соответственно, на данном этапе этот подход остается скорее концептуальным, чем практическим.

Литература:

1. De Backer D, Pinsky M: **Norepinephrine improves cardiac function during septic shock, but why?** *Br. J Anaesth* 2018, **120**:421-424.
2. Adda I, Lai C, Teboul JL, Guerin L, Gavelli F, Monnet X: **Norepinephrine potentiates the efficacy of volume expansion on mean systemic pressure in septic shock.** *Crit Care* 2021, **25**:302.
3. Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, Monnet X: **Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock.** *Crit Care Med* 2012, **40**:3146-3153.
4. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, Teboul JL: **Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension.** *Crit Care* 2010, **14**:R142.
5. Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul JL: **Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients.** *Crit Care Med* 2011, **39**:689-694.
6. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Monnet X, Trouiller P, Richard C, Teboul JL: **Norepinephrine exerts an inotropic effect at the early phase of human septic shock.** *Br J Anaesth* 2018, **120**:517-524.
7. Guinot PG, Longrois D, Kamel S, Lorne E, Dupont H: **Ventriculo-Arterial Coupling Analysis Predicts the Hemodynamic Response to Norepinephrine in Hypotensive Postoperative Patients: A Prospective Observational Study.** *Crit Care Med* 2018, **46**:e17-e25.
8. Ducrocq N, Kimmoun A, Furmaniuk A, Hekalo Z, Maskali F, Poussier S, Marie PY, Levy B: **Comparison of equipressor doses of norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine on septic myocardial dysfunction.** *Anesthesiology* 2012, **116**:1083-1091.
9. Guarracino F, Ferro B, Morelli A, Bertini P, Baldassarri R, Pinsky MR: **Ventriculoarterial decoupling in human septic shock.** *Crit Care* 2014, **18**:R80.
10. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F: **Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock.** *Crit Care Med* 2008, **36**:1701-1706.
11. Chauvet JL, El-Dash S, Delastre O, Bouffandeau B, Jusserand D, Michot JB, Bauer F, Maizel J, Slama M: **Early dynamic left intraventricular obstruction is associated with hypovolemia and high mortality in septic shock patients.** *Crit Care* 2015, **19**:262.
12. Nagendran M, Russell JA, Walley KR, Brett SJ, Perkins GD, Hajjar L, Mason AJ, Ashby D, Gordon AC: **Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials.** *Intensive Care Med* 2019, **45**:844-855.
13. van Loon LM, Stolk RF, van der Hoeven JG, Veltink PH, Pickkers P, Lemson J, Kox M: **Effect of Vasopressors on the Macro- and Microcirculation During Systemic Inflammation in Humans In Vivo.** *Shock* 2020, **53**:171-174.
14. Gordon AC, Wang N, Walley KR, Ashby D, Russell JA: **The cardio-pulmonary effects of vasopressin compared to norepinephrine in septic shock.** *Chest* 2012.
15. De Backer D, Cecconi M, Chew MS, Hajjar L, Monnet X, Ospina-Tascón GA, Ostermann M, Pinsky MR, Vincent JL: **A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock.** *Crit Care* 2022, **26**:372.
16. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, Seneff MG: **Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study.** *Crit Care* 2014, **18**:534.

17. Abdelazziz MM, Abdelhamid HM: **Terlipressin versus norepinephrine to prevent milrinone-induced systemic vascular hypotension in cardiac surgery patient with pulmonary hypertension.** *Ann Card Anaesth* 2019, **22**:136-142.
18. Leather HA, Segers P, Berends N, Vandermeersch E, Wouters PF: **Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension.** *Crit Care Med* 2002, **30**:2548-2552.
19. Wieruszewski PM, Seelhammer TG, Barreto EF, Busse LW, Chow JH, Davison DL, Gaglani B, Khanna AK, Ten Lohuis CC, Mara KC, et al.: **Angiotensin II for Vasodilatory Hypotension in Patients Requiring Mechanical Circulatory Support.** *J Intensive Care Med* 2023, **38**:464-471.
20. Ospina-Tascón GA, Aldana JL, García Marín AF, Calderón-Tapia LE, Marulanda A, Escobar EP, García-Gallardo G, Orozco N, Velasco MI, Ríos E, et al.: **Immediate Norepinephrine in Endotoxic Shock: Effects on Regional and Microcirculatory Flow.** *Crit Care Med* 2023.
21. Reinelt H, Radermacher P, Kiefer P, Fischer G, Wachter U, Vogt J, Georgieff M: **Impact of exogenous β -adrenoreceptor stimulation on hepato-splanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock.** *Crit Care Med* 1999.
22. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L: **Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock.** *Crit Care Med* 1997, **25**:399-404.
23. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL: **Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best?** *Crit Care Med* 2003, **31**:1659-1667.
24. van Haren FM, Rozendaal FW, van der Hoeven JG: **The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock.** *Chest* 2003, **124**:2256-2260.
25. Erwald R, Wiechel K-L, Strandell T: **Effect of vasopressin on regional splanchnic blood flows in conscious man.** *Acta Chir Scand* 1976, **142**:36-42.
26. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A: **High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock.** *Crit Care Med* 2003, **31**:2646-2650.
27. Asfar P, Hauser B, Ivanyi Z, Ehrmann U, Kick J, Albicini M, Vogt J, Wachter U, Bruckner UB, Radermacher P, et al.: **Low-dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism.** *Crit Care Med* 2005, **33**:373-380.
28. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, Friesenecker B, Hasibeder WR: **Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study.** *Circulation* 2003, **107**:2313-2319.
29. Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Damasceno MC, Russell JA: **Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials.** *Crit Care* 2012, **16**:R154.
30. Reilly PM, Bulkley GB: **Vasoactive mediators and splanchnic perfusion.** *Crit Care Med* 1993, **21**:S55-S68.
31. Aneman A, Pettersson A, Eisenhofer G, Friberg P, Holm M, von Bothmer C, Fandriks L: **Sympathetic and renin-angiotensin activation during graded hypovolemia in pigs: impact on mesenteric perfusion and duodenal mucosal function.** *Shock* 1997, **8**:378-384.
32. Schmidt G, Pitz L, Markmann M, Schneck E, Sander M, Koch C, Edinger F: **Micro-lightguide spectrophotometry assessment of hepatic and intestinal microcirculation in endotoxemic rats during intravenous treatment with angiotensin II.** *Eur J Pharm Sci* 2023, **191**:106588.
33. Jozwiak M, Geri G, Laghnam D, BouSSION K, Dolladille C, Nguyen LS: **Vasopressors and Risk of Acute Mesenteric Ischemia: A Worldwide Pharmacovigilance Analysis and Comprehensive Literature Review.** *Front Med (Lausanne)* 2022, **9**:826446.
34. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, et al.: **High versus low blood-pressure target in patients with septic shock.** *N. Engl. J. Med* 2014, **370**:1583-1593.
35. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Camsooksai J, Darnell R, Gordon AC, Henry D, et al.: **Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial.** *Jama* 2020, **323**:938-949.

36. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J: **Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography.** *Intensive Care Med* 2007, **33**:1557-1562.
37. Ostermann M, Hall A, Crichton S: **Low mean perfusion pressure is a risk factor for progression of acute kidney injury in critically ill patients - A retrospective analysis.** *BMC Nephrol* 2017, **18**:151.
38. Post EH, Su F, Righy Shinotsuka C, Taccone FS, Creteur J, De Backer D, Vincent JL: **Renal autoregulation in experimental septic shock and its response to vasopressin and norepinephrine administration.** *J Appl Physiol (1985)* 2018, **125**:1661-1669.
39. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR: **Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock.** *Anesthesiology* 2002, **96**:576-582.
40. Wang J, Shi M, Huang L, Li Q, Meng S, Xu J, Xue M, Xie J, Liu S, Huang Y: **Addition of terlipressin to norepinephrine in septic shock and effect of renal perfusion: a pilot study.** *Ren Fail* 2022, **44**:1207-1215.
41. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, Singer J, Ayers D, Storms MM, Holmes CL, Hebert PC, Cooper DJ, Mehta S, et al.: **The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock.** *Intensive Care Med* 2010, **36**:83-91.
42. Wan L, Langenberg C, Bellomo R, May CN: **Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis.** *Crit Care* 2009, **13**:R190.
43. Corrêa TD, Jeger V, Pereira AJ, Takala J, Djafarzadeh S, Jakob SM: **Angiotensin II in septic shock: effects on tissue perfusion, organ function, and mitochondrial respiration in a porcine model of fecal peritonitis.** *Crit Care Med* 2014, **42**:e550-559.
44. An H, Hu Z, Chen Y, Cheng L, Shi J, Han L: **Angiotensin II-mediated improvement of renal mitochondrial function via the AMPK/PGC-1 α /NRF-2 pathway is superior to norepinephrine in a rat model of septic shock associated with acute renal injury.** *Ann Transl Med* 2021, **9**:481.
45. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR, Kashani K, Szerlip HM, Prowle JR, Bihorac A, et al.: **Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II.** *Crit Care Med* 2018, **46**:949-957.
46. De Backer D: **Novelties in the evaluation of microcirculation in septic shock.** *Journal of Intensive Medicine* 2022, **3**:124-130.
47. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E: **Effects of vasopressin, norepinephrine and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia.** *Crit Care Med* 2006:1752-1757.
48. Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, Maizel J, Richard C, Teboul JL: **Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients.** *Intensive Care Med* 2010, **36**:1882-1889.
49. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Palizas F, Jr., Murias G, Moseinco MC, Kanoore Edul V, Palizas F, Estenssoro E, Ince C: **Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study.** *Crit Care* 2009, **13**:R92.
50. Thoof A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, Creteur J, Vincent JL: **Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock.** *Crit Care* 2011, **15**:R222.
51. Xu JY, Ma SQ, Pan C, He HL, Cai SX, Hu SL, Liu AR, Liu L, Huang YZ, Guo FM, et al.: **A high mean arterial pressure target is associated with improved microcirculation in septic shock patients with previous hypertension: a prospective open label study.** *Crit Care* 2015, **19**:130.
52. Fiorese Coimbra KT, de Freitas FGR, Bafi AT, Pinheiro TT, Nunes NF, de Azevedo LCP, Machado FR: **Effect of Increasing Blood Pressure With Noradrenaline on the Microcirculation of Patients With Septic Shock and Previous Arterial Hypertension.** *Crit Care Med* 2019, **47**:1033-1040.
53. Jozwiak M, Chambaz M, Sentenac P, Monnet X, Teboul JL: **Assessment of tissue oxygenation to personalize mean arterial pressure target in patients with septic shock.** *Microvasc Res* 2020, **132**:104068.
54. Kazune S, Caica A, Luksevics E, Volceka K, Grabovskis A: **Impact of increased mean arterial pressure on skin microcirculatory oxygenation in vasopressor-requiring septic patients: an interventional study.** *Ann Intensive Care* 2019, **9**:97.

55. Schneider F, Lutun P, Hasselmann M, Stoclet JC: **Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. Preliminary observations.** *Intensive Care Med* 1992, **18**:309-311.
56. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, Kahn RJ, Vincent JL: **Methylene blue administration in septic shock: a clinical study.** *Crit Care Med* 1995, **23**:259-264.
57. Donati A, Conti G, Loggi S, Munch C, Coltrinari R, Pelaia P, Pietropaoli P, Preiser JC: **Does methylene blue administration to septic shock patients affect vascular permeability and blood volume?** *Crit Care Med* 2002, **30**:2271-2277.
58. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjornsson B, Nedashkovsky EV, Bjertnaes LJ: **Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study.** *Crit Care Med* 2001, **29**:1860-1867.
59. Ismail R, Awad H, Allam R, Youssef O, Ibrahim M, Shehata B: **Methylene blue versus vasopressin analog for refractory septic shock in the preterm neonate: A randomized controlled trial.** *J Neonatal Perinatal Med* 2022, **15**:265-273.
60. Weingartner R, Oliveira E, Oliveira ES, Sant'Anna UL, Oliveira RP, Azambuja LA, Friedman G: **Blockade of the action of nitric oxide in human septic shock increases systemic vascular resistance and has detrimental effects on pulmonary function after a short infusion of methylene blue.** *Braz J Med Biol Res* 1999, **32**:1505-1513.
61. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, Sandoval-Plascencia L, Rico-Jauregui U, Gómez-Partida CA, Ortiz-Macías IX, López-Pulgarín JA, Chávez-Peña Q, Mijangos-Méndez JC, et al.: **Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial.** *Crit Care* 2023, **27**:110.
62. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, Brockway M, Anzueto A, Holzapfel L, Breen D, et al.: **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* 2004, **32**:21-30.
63. Merouani M, Guignard B, Vincent F, Borron SW, Karoubi P, Fosse JP, Cohen Y, Clec'h C, Vicaut E, Marbeuf-Gueye C, et al.: **Norepinephrine weaning in septic shock patients by closed loop control based on fuzzy logic.** *Crit Care* 2008, **12**:R155.
64. Bar S, Levie F, Abou AO, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, Lorne E, Guinot PG: **Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine.** *Br. J Anaesth* 2018, **121**:534-540.
65. Guinot PG, Abou-Arab O, Guilbart M, Bar S, Zogheib E, Daher M, Besserve P, Nader J, Caus T, Kamel S, et al.: **Monitoring dynamic arterial elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized trial.** *Intensive Care Med* 2017, **43**:643-651.
66. Guinot PG, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E: **Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock.** *Crit Care* 2015, **19**:14.
67. Persona P, Tonetti T, Valeri I, Pivetta E, Zarantonello F, Pettenuzzo T, De Cassai A, Navalesi P: **Dynamic Arterial Elastance to Predict Mean Arterial Pressure Decrease after Reduction of Vasopressor in Septic Shock Patients.** *Life (Basel)* 2022, **13**.

