

Y a-t-il une place pour les dérivés nitrés dans le traitement du choc septique ?

Is nitroglycerine ready for prime time in septic shock management?

R. Favory · J. Poissy · C. Vanbaelinghem · D. Mathieu

Reçu le 7 septembre 2011 ; accepté le 6 janvier 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Le choc septique se caractérise par une atteinte microcirculatoire avec un shunt, expliquant en partie les valeurs normales ou élevées de la saturation veineuse centrale en oxygène, souvent rencontrées dans ce contexte. Le monoxyde d'azote (NO) joue un rôle protecteur dans l'homéostasie microcirculatoire, alors même que, produit de façon importante lors du sepsis expérimental, il apparaît responsable d'une baisse de la pression artérielle et de la diminution de sensibilité aux vasoconstricteurs. L'inhibition des NO synthases diminue la survie des patients en choc septique. De plus en plus de données expérimentales et maintenant cliniques renforcent l'idée que les dérivés du NO pourraient être bénéfiques pour réduire l'atteinte microcirculatoire, voire même la mortalité. Une étude confirmant spécifiquement l'effet propre des dérivés nitrés sur la mortalité dans le sepsis sévère semble nécessaire, même si ces agents sont déjà utilisés dans certaines unités de réanimation. *Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).*

Mots clés Choc septique · Microcirculation · Monoxyde d'azote · Dérivés nitrés · Vasodilatation

Abstract Microcirculatory shunting plays a central role in the pathophysiology of septic shock. It may explain the normal or supranormal values of central venous oxygen saturation that are commonly seen in septic patients. Large amounts of nitric oxide (NO) are produced during sepsis, partly explaining hypotension and reduced vascular reactivity to vasopressors. However, NO plays a central role in maintaining microcirculation homeostasis. Moreover inhibiting NO production with NO synthase inhibitors appears deleterious. A growing body of evidence suggests a beneficial effect of NO donors for treating microcirculation abnormalities and even for reducing mortality. To date, more and

more intensive care units are using nitroglycerin in severe sepsis, although a study assessing its efficiency remains still required before any definitive conclusion. *To cite this journal: Réanimation 21 (2012).*

Keywords Septic shock · Microcirculation · Nitric oxide · Nitroglycerin · Vasodilatation

Introduction

Cette mise au point vise à examiner les arguments de la littérature qui pourraient faire préconiser— sous certaines conditions — l'utilisation de dérivés nitrés au cours du choc septique. Il peut paraître paradoxal de prescrire des médicaments vasodilatateurs dans un contexte où le clinicien est plus préoccupé en général par une hypotension réfractaire. Néanmoins, des éléments de plus en plus nombreux de la littérature suggèrent que l'atteinte de la microcirculation pourrait jouer un rôle majeur dans l'aggravation et/ou la non-amélioration des patients en état de choc septique [1,2]. Les vasodilatateurs et notamment les dérivés nitrés pourraient améliorer la perfusion microcirculatoire dans ce contexte et trouver ainsi leur place dans l'arsenal thérapeutique du choc septique.

Physiologie du NO

En situation physiologique, le monoxyde d'azote (NO) est un facteur primordial du maintien de l'homéostasie microcirculatoire [3]. En effet, il régule le diamètre des vaisseaux de résistance (tonus vasculaire), modifie la rhéologie sanguine, est impliqué dans les interactions endothélium/éléments figurés et intervient dans la perméabilité des microvaisseaux [4].

En temps normal, le NO est synthétisé en petites quantités par l'eNOS (NO synthase endothéliale) après un stimulus

R. Favory (✉) · J. Poissy · C. Vanbaelinghem · D. Mathieu
Pôle de réanimation, université de Lille Nord-de-France,
CHRU de Lille, France
e-mail : raphael.favory@chru-lille.fr

mécanique (*shear stress*) ou pharmacologique (acétylcholine, bradykinine). Le NO diffuse alors selon le gradient de concentration depuis la cellule endothéliale vers :

- les cellules musculaires lisses sous-jacentes où il va provoquer une vasodilatation par augmentation du GMP cyclique (GMPc) via l'activation de la guanylate cyclase soluble (GCs) ;
- la lumière des vaisseaux, où il va interagir avec les éléments figurés notamment le globule rouge et le leucocyte.

Le NO qui diffuse en endoluminal va moduler la déformabilité des globules rouges [5] et des leucocytes [6].

Il existe trois principales formes de NO synthases : deux sont constitutives, régulées par les taux de calcium : la nNOS ou NOS1 (neuronale) et l'eNOS ou NOS 3 (endothéliale) et une est inductible, non régulée par le calcium, l'iNOS ou NOS 2 (inductible). Alors que l'eNOS est membranaire, l'iNOS est cytoplasmique. Les effets de la synthèse de NO par ces différentes formes peuvent ainsi être différents dans le temps et dans l'espace.

Rôle du NO dans la physiopathologie du choc septique

La vasodilatation liée au NO est connue lors du sepsis [7]. Elle est parfois responsable de l'hypotension artérielle par vasoplégie, possiblement réfractaire. Le NO est aussi possiblement responsable de la moins bonne réactivité vasculaire aux vasoconstricteurs [8]. Dans un contexte de modèle septique par injection d'endotoxine par exemple, les médiateurs proinflammatoires (*tumor necrosis factor alpha* [TNF- α], interleukine-1 [IL-1]) vont activer la synthèse de l'iNOS [9] avec des concentrations plasmatiques très importantes de dérivés du NO (NOx). Néanmoins, l'*up-regulation* de l'iNOS est très hétérogène, en fonction des organes, pouvant même faire cohabiter des zones riches et pauvres en NO, malgré un excès « global » sur l'organisme entier. À cette hétérogénéité d'expression de l'iNOS se rajoute une *down-regulation* de l'eNOS physiologique, au moins chez l'animal [10] qui peut encore aggraver le shunt microcirculatoire (capillaires non perfusés) [11].

D'ailleurs, l'inhibition des NOS est efficace pour élever la pression artérielle dans le contexte du choc septique [12–15] ; mais elle est délétère pour la microcirculation dans les modèles animaux. Notamment, l'inhibition des NOS augmente l'adhésion leucocytaire [16] et l'agrégation plaquettaire favorisant la microthrombose [17]. Elle augmente aussi la perméabilité microcirculatoire [18]. Chez l'homme, il faut rappeler qu'un essai de phase III d'inhibition non spécifique des NOS a été arrêté prématurément pour augmentation de mortalité dans le groupe traité [19]. L'inhibition

non spécifique de la synthèse de NO ne semble plus ainsi une piste intéressante.

Une étude a montré que les différences artérioveineuses des métabolites du NO étaient diminuées chez des patients septiques par rapport à des patients témoins et corrélées à la mortalité [20]. Cela suggère soit un shunt microcirculatoire, soit une incapacité des tissus ischémiques à réduire les nitrites [21].

Pourquoi la microcirculation pourrait être importante à traiter dans le choc septique ?

La microcirculation est le lieu de l'organisme où s'effectuent les échanges entre les tissus et le système sanguin, concernant les informations, l'oxygénation, la nutrition et les déchets. Ainsi, l'altération de la microcirculation, qui est fréquente lors du sepsis et caractérisée par un shunt microcirculatoire, serait pour certains auteurs le moteur du sepsis [1]. Ce shunt microcirculatoire a pu être mis en évidence chez l'homme à différents endroits. Il est en effet retrouvé au niveau sublingual [22] et musculaire [23,24], même en dehors d'anomalie majeure du transport en oxygène. Cette atteinte microcirculatoire explique probablement en partie les valeurs normales ou hautes de saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂) [25] même si certains auteurs plaident encore pour un défaut d'extraction d'oxygène par les cellules [26].

La gravité de l'atteinte microcirculatoire ou son caractère persistant sont des facteurs pronostiques lors du sepsis [2,27]. Lors du traitement de type *early-goal directed therapy* (EGDT), il existe une corrélation entre la proportion de capillaires sublinguaux perfusés et le score *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) à la fin d'une période de six heures d'EGDT [28]. Une étude récente sur la valeur pronostique de l'étendue des marbrures cutanées lors du choc septique renforce encore l'importance de la microcirculation dans le pronostic des patients [29]. Un lien de causalité entre microcirculation et défaillance d'organe/mortalité n'est pas démontré, mais semble ainsi possible, même si bien sûr elle n'explique pas toute la mortalité dans cette pathologie.

Cette altération microcirculatoire est éventuellement réversible pharmacologiquement par exemple avec une compresse imbibée d'acétylcholine sous la langue [22], le remplissage [30,31], la dobutamine [32] et la protéine C activée [33].

Pourquoi des vasodilatateurs ?

La caractéristique de l'atteinte microcirculatoire septique est son hétérogénéité avec des zones non perfusées (shunt microcirculatoire), des zones perfusées de façon

intermittente et des zones où le débit microcirculatoire est augmenté. Les raisons en sont variées : anomalies de l'auto-régulation [34], dégradation du glycocalyx [35], troubles de la coagulation... Les vasodilatateurs peuvent ainsi être intéressants [36] puisque théoriquement, ils pourraient augmenter le débit microcirculatoire en rouvrant les zones mal perfusées. En effet, la loi de Poiseuille nous rappelle que le débit microcirculatoire dépend du gradient de pression entre l'entrée et la sortie du vaisseau (pression de sortie qui diminue en cas de vasodilatation veineuse) et du rayon à la puissance 4 (qui augmente bien sûr en cas de vasodilatation) [37]. Il y a donc a priori plus de chance d'augmenter le débit microcirculatoire avec un vasodilatateur qu'avec un vasoconstricteur, à condition bien sûr que la pression d'entrée ne diminue pas trop, c'est-à-dire que la pression artérielle ne baisse pas trop [38]. À ce phénomène d'augmentation du débit s'ajoute un phénomène d'augmentation de l'hématocrite local (laissant plus d'espace disponible pour les globules rouges après vasodilatation) qui pourrait améliorer encore de façon supplémentaire l'apport local en oxygène [39].

Donneurs de NO et sepsis

Études animales

Une revue publiée récemment recense les articles concernant l'administration de donneurs de NO chez l'animal et chez l'homme [40]. Les auteurs retrouvent un effet globalement positif de l'administration de donneurs de NO, notamment sur la mortalité (risque relatif : 0,55 ; intervalle de confiance à 95 % (IC95) : [0,34–0,90]). Quand elle est mesurée, la perfusion des organes est améliorée. Sur 17 études dans lesquelles la mesure de pression artérielle est reportée, seulement six études rapportent une baisse — transitoire — de pression artérielle (Tableaux 1 et 2).

Études cliniques avec de la nitroglycérine

Dans le contexte de l'insuffisance cardiaque, la nitroglycérine administrée chez l'homme par voie intraveineuse améliorait la densité des capillaires perfusés sublinguaux de façon *on/off* [41]. Cette amélioration de densité était dose-dépendante [42] et n'était pas corrélée aux effets macrocirculatoires.

Dans le contexte du sepsis, dès 1978, Cerra et al. avaient utilisé de la nitroglycérine en patch dans le but d'améliorer la dysfonction myocardique [43]. Dans l'étude de Rivers et al. d'EGDT dans le sepsis sévère [44], 9 % des patients avaient été traités par nitroglycérine dans le « bras » EGDT (critères de mise en route : pression artérielle moyenne [PAM] > 90 mmHg) [45]. L'étude « pionnière » concernant l'étude des effets microcirculatoires de la nitroglycérine par Spronk

et al. avait montré un effet microcirculatoire positif de l'administration d'un bolus de nitroglycérine de 0,5 mg (suivi d'une dose de 2 mg/h) [46]. Pour être inclus, les patients devaient avoir des anomalies microcirculatoires « cliniques » (marbrures, temps de recoloration allongé) après remplissage et devaient avoir une PAM supérieure à 60 mmHg et une pression veineuse centrale (PVC) supérieure à 16 cmH₂O. Le critère de jugement était la proportion de capillaires perfusés au niveau de la microcirculation sublinguale qui s'améliorait au bout de deux minutes après l'injection du bolus. Il est à noter que les patients étaient « de base » traités par un vasodilatateur antisérotoninergique (kétansérine : 2 mg/h). Sur les huit patients inclus, tous s'étaient améliorés cliniquement également et seul un patient était décédé d'hémorragie cérébrale six jours après le début de l'étude.

La deuxième étude clinique était aussi la première étude randomisée contrôlée testant l'effet d'un traitement sur l'amélioration de la microcirculation [47]. Cette étude — hollandaise également — comparait l'administration de 2 mg/h de nitroglycérine à un placebo sur des paramètres de microcirculation sublinguale. L'étude était négative et on constatait dans le groupe nitroglycérine une mortalité plus importante (même si elle restait non significative) par rapport au groupe placebo (34,3 vs 14,2 % respectivement, $p = 0,09$). Il faut probablement relativiser cela par le fait que la mortalité du groupe témoin était extrêmement faible pour un score APACHE IV de 94 ± 62 prédisant une mortalité de 39 ± 16 % alors que tous les patients étaient sous 30 µg/kg par minute de dopamine et environ 0,1 µg/kg par minute de noradrénaline et étaient pratiquement tous sous assistance respiratoire. Les motifs pouvant expliquer l'absence d'amélioration de la microcirculation étaient nombreux. La microcirculation était avant traitement déjà proche de la normalité [48]. De plus, la dose de noradrénaline était relativement augmentée dans les deux groupes à h12 où on partait de 0,05 à 0,09 et de 0,07 à 0,12 µg/kg par minute dans les groupes placebo et nitroglycérine respectivement avec de plus en plus de patients sous noradrénaline entre h0 et h12 dans les deux groupes : de 31 à 71 % des patients dans le groupe placebo et de 34 à 71 % des patients dans le groupe nitroglycérine. Ces deux faits reflétaient d'ailleurs une certaine instabilité des patients sur le plan macrocirculatoire. À noter que la modification de dose de noradrénaline était la même dans les deux groupes, témoignant de la tolérance hémodynamique correcte de la nitroglycérine administrée à ces doses chez le patient en choc septique. Si les patients n'avaient pour la plupart pas de shunt microcirculatoire au départ, il n'est pas exclu qu'ils n'aient pu avoir que les effets délétères potentiels du NO, comme le stress oxydatif ou l'inhibition de la chaîne respiratoire. Pour nuancer, il semblerait en fait que le NO puisse être protecteur de la fonction mitochondriale (pour revue voir [49]).

Tableau 1 Études animales avec utilisation de donneurs de NO						
	Donneur de NO	Modèle	Animal	Effets sur PAM	Perfusion régionale	Survie
Goto et al. (1992) [55]	Nitroprussiate de Na	LPS i.p.	Rats	↓	N/A	↑
Zingarelli et al. (1995) [56]	Molsidomine	LPS i.v.	Rats	N/A	N/A	↑
Kumins et al. (1997) [57]	Molsidomine	LPS i.p.	Souris	N/A	N/A	↑
Cochran et al. (1999) [58]	Molsidomine	LPS intra-cardiaque	Rats	N/A	N/A	↑
Brown et al. (2003) [59]	Molsidomine	LPS i.v.	Rats	N/A	N/A	↑
Cauwels et al. (2009) [60]	Nitrite	LPS	Souris	N/A	Amélioration de la fonction mitochondriale	↑
Pastor et Payen (1994) [61]	Linsidomine	LPS i.v.	Lapins	→	↑ débit tronc porte et artère hépatique	N/A
Pastor et al. 1995 [62]	Linsidomine	LPS i.v.	Lapins	↓	↑ débit tronc porte et artère hépatique ↓ lactate	N/A
Zhang et al. (1996) [63]	Linsidomine	LPS i.v.	Chiens	→	↑ débit mésentérique et rénal	N/A
Zhang et al. (1997) [64]	Linsidomine	LPS i.v.	Chiens	→	Pas d'effet	N/A
Gundersen et al. (1998) [65]	Nitroprussiate de Na	LPS i.v.	Rats	→	↑ perfusion des sinusoides hépatiques avec ↓ des leucocytes dans sinusoides	N/A
Neviere et al. (2000) [66,67]	NO inhalé	LPS i.v.	Rats	→	Pas de modification du flux mésentérique Diminution de l'adhésion des leucocytes et de l'hyperperméabilité capillaire	N/A
Siegemund et al. (2007) [68]	Linsidomine	LPS i.v.	Cochons	→	Pas d'effet sur la circulation mésentérique	N/A
Assadi et al. (2008) [69]	Nitroprussiate de Na	Pseudomonas i.v.	Cochons	↓	↑ débit microcirculatoire iléal → débit microcirculatoire hépatique	N/A
Tamandl et al. (2008) [70]	Nitroprussiate de Na	LPS i.v.	Cochons	→	Récupération de l'autorégulation de la réponse tampon de l'artère hépatique	N/A

i.v. : intraveineux ; i.p. : intrapéritonéal ; LPS : lipopolysaccharides ; N/A : non applicable ; PAM : pression artérielle moyenne.

L'étude la plus récente est issue d'une autre équipe des Pays-Bas [50]. C'est une étude d'EGDT en réanimation guidée par la concentration artérielle de lactate qui retrouvait une baisse de mortalité ajustée en réanimation (risque relatif : 0,66 ; IC95 : 0,45–0,98 ; $p = 0,04$) et pendant le séjour à l'hôpital (risque relatif : 0,61 ; IC95 : 0,43–0,87 ; $p = 0,006$). L'étude était multicentrique et randomisée en ouvert. Le nombre de patients inclus était d'environ 170 par groupe. La force de cette étude résidait dans une mise en route d'un traitement vasodilatateur pragmatique. En effet, l'hypothèse était que si la SvcO₂ était élevée, cela signait un shunt

microcirculatoire et que si la concentration de lactate artériel était élevée, ce shunt était responsable d'une dysoxie tissulaire, qui serait donc à traiter. En effet, même à transport en O₂ élevé, les unités microvasculaires qui ne sont pas ouvertes ne consomment pas d'oxygène, avec comme effet apparent « net » une SvcO₂ normale (pour un schéma explicatif, voir [25]).

Dans le protocole de l'étude, si la SvcO₂ était élevée ($\geq 70\%$) et que la concentration artérielle de lactate était supérieure à 3 mEq/l, le traitement proposé était de la nitroglycérine à la dose de 2 mg/h ou de la kétansérine

Tableau 2 Études cliniques avec utilisation de donneurs de NO							
	Donneur de NO	Contexte clinique	Nombre de patients	Commentaires	Effets hémodynamiques	Micro-circulation sublinguale	Survie
Spromk et al. (2002) [46]	Nitroglycérine	Choc septique	8	Patients avec anomalies microcirculatoires Pas de groupe témoin	Baisse de la PAM de 19 mmHg après bolus de 0,5 mg	↑	7/8
Boerma et al. (2010) [47]	Nitroglycérine	Choc septique après EGDT	35 × 2	Randomisée contrôlée, patients peu graves Baisse significative du score SOFA	Valeurs comparables entre groupes	↑ dans les 2 groupes	24/35 vs 31/35, NS
Jansen et al. (2010) [50]	Nitroglycérine ou kétansérine si lactate > 3 mmol/l et SvcO ₂ > 70 %	Choc avec lactate > 3 mmol/l 40 % de sepsis	171 vs 177	Étude d'EGDT randomisée contrôlée 42 % sous vasodilatateurs dans groupe intervention contre 20 % dans groupe témoin	N/A	N/A	N/A
den Uil et al. (2009) [42]	Nitroglycérine	Insuffisance cardiaque sévère	17	OAP ou choc cardiogénique Amélioration dose-dépendante de la microcirculation non corrélée à la macrocirculation	↓PAM ↓PVC ↓PAPO ↑IC	↑	N/A
den Uil et al. (2009) [41]	Nitroglycérine	Insuffisance cardiaque	20	OAP	↓PAM ↓PVC ↓PAPO ↑IC	↑	N/A

EGDT : *early goal directed therapy* ; IC : index cardiaque ; NA : non applicable ; NS : non significatif ; OAP : œdème aigu du poumon cardiogénique ; PAM : pression artérielle moyenne ; PAPO : pression d'artère pulmonaire occluse ; PVC : pression veineuse centrale ; SOFA : score de défaillance d'organes ; SvcO₂ : saturation veineuse centrale en oxygène.

(vasodilatateur antagoniste des récepteurs 5HT-2A de la sérotonine). Bien sûr, il est caricatural de réduire la concentration de lactate artérielle à de la dysoxie tissulaire et on sait bien maintenant que d'autres anomalies (pyruvate-déshydrogénase [51], pompe Na/K ATPase [52], glycolyse [53]) peuvent influencer la concentration de lactate sans refléter une « dysoxie ».

Cependant, cette étude ne prouve pas que la nitroglycérine a eu un impact positif sur la survie puisqu'elle ne représente qu'un traitement parmi un protocole thérapeutique global. De plus, seulement 42 % des patients étaient traités

par vasodilatateurs dans le groupe intervention contre 20 % dans le groupe témoin (32 % de nitroglycérine vs 14,5 % respectivement). Le sepsis ne représentait par ailleurs que 40 % des patients de l'étude.

La prochaine étape est de réaliser une étude randomisée comparant la nitroglycérine à un placebo, mais *seulement si* le patient est suspect d'avoir un shunt microcirculatoire, puisque l'étude d'EGDT basée sur le lactate comprend la nitroglycérine mais aussi plusieurs autres interventions simultanément. Une étude nord-américaine sur l'utilisation de NO inhalé est en cours (NCT00608322) avec comme

objectif principal la réduction du score SOFA entre l'entrée dans l'étude et la 24^e heure [54]. Malheureusement, il n'y a pas de tri préalable de l'atteinte microcirculatoire des patients prévu d'après le protocole disponible.

Certaines unités de réanimation — dont la nôtre depuis trois ans — utilisent déjà les dérivés nitrés dans le contexte de choc septique chez des patients hyperlactacidémiques avec une SvcO₂ élevée sans effets secondaires évidents. Aux Pays-Bas, l'utilisation de vasodilatateur est très fréquente lors du sepsis dès l'apparition de marqueurs d'hypoperfusion tissulaire : marbrures, différence de température centrale/périphérique...

Conclusion

L'utilisation de dérivés nitrés au cours du choc septique repose sur des arguments expérimentaux et cliniques de plus en plus robustes. La confirmation par une étude randomisée contrôlée spécifique est nécessaire dans le cadre de la médecine factuelle. Néanmoins, l'utilisation de dérivés nitrés dans le contexte du choc septique avec anomalies microcirculatoires (SvcO₂ élevée et lactates élevés par exemple) semble intéressante et est déjà courante dans plusieurs services de réanimation.

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

Références

- Ince C (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9(Suppl 4):S13–S9
- 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
- Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG (2003) Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis—hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 7:359–73
- Matsuda N, Hattori Y (2007) Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction. *J Smooth Muscle Res* 43:117–37
- Bor-Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ, Baskurt OK (2003) Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284:H1577–H84
- Sato Y, Walley KR, Klut ME, et al (1999) Nitric oxide reduces the sequestration of polymorphonuclear leukocytes in lung by changing deformability and CD18 expression. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1469–76
- Parratt JR (1998) Nitric oxide in sepsis and endotoxaemia. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):31–9
- Levy B, Collin S, Sennoun N, et al (2010) Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 36:2019–29
- Beasley D, Eldridge M (1994) Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha synergistically induce NO synthase in rat vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 266:R1197–R203
- Zhou M, Wang P, Chaudry IH (1997) Endothelial nitric oxide synthase is downregulated during hyperdynamic sepsis. *Biochim Biophys Acta* 1335:182–90
- Ince C, Sinaasappel M (1999) Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 27:1369–77
- Hollenberg SM, Cunnion RE, Zimmerberg J (1993) Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to catecholamines in septic rats. *Am J Physiol* 264:H660–H3
- Hollenberg SM, Piotrowski MJ, Parrillo JE (1997) Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to endothelin-1 in septic rats. *Am J Physiol* 272:R969–R74
- Bakker J, Grover R, McLuckie A, et al (2004) Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study n° 144–002). *Crit Care Med* 32:1–12
- Watson D, Grover R, Anzueto A, et al (2004) Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study n° 144–002). *Crit Care Med* 32:13–20
- Sundrani R, Easington CR, Mattoo A, et al (2000) Nitric oxide synthase inhibition increases venular leukocyte rolling and adhesion in septic rats. *Crit Care Med* 28:2898–903
- Shultz PJ, Raj L (1992) Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest* 90:1718–25
- Hutcheson IR, Whittle BJ, Boughton-Smith NK (1990) Role of nitric oxide in maintaining vascular integrity in endotoxin-induced acute intestinal damage in the rat. *Br J Pharmacol* 101:815–20
- Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21–30
- Morgan MA, Frasier LM, Stewart JC, et al (2010) Artery-to-vein differences in nitric oxide metabolites are diminished in sepsis. *Crit Care Med* 38:1069–77
- Dezfulian C, Trzeciak S (2010) Reduced arteriovenous nitrite gradients associated with sepsis. *Crit Care Med* 38:1214–5
- 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
- Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, et al (2007) Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock* 27:348–53
- De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, et al (2010) Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 36:1813–25
- Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219–23
- Creteur J, Carollo T, Soldati G, et al (2007) The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 33:1549–56
- Trzeciak S, McCoy JV, Phillip DR, et al (2008) Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 34:2210–7
- Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, et al (2011) Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 37:801–7

30. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:949–55
31. Pottecher J, Derudder S, Teboul JL, et al (2010) Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med* 36:1867–74
32. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al (2006) The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 34:403–8
33. De Backer D, Verdant C, Chierego M, et al (2006) Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 34:1918–24
34. Avontuur JA, Bruining HA, Ince C (1997) Nitric oxide causes dysfunction of coronary autoregulation in endotoxemic rats. *Cardiovasc Res* 35:368–76
35. Marechal X, Favory R, Joulin O, et al (2008) Endothelial glyco-calyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock* 29:572–6
36. Buwalda M, Ince C (2002) Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 28:1208–17
37. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, et al (2011) Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 1:27
38. Buwalda M, Ince C (2002) Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 28:1208–17
39. Duling BR DC (1987) Capillary hematocrit—what does it mean. *News Physiol Sci* 1987:66–9
40. Lamontagne F, Meade M, Ondiveeran HK, et al (2008) Nitric oxide donors in sepsis: a systematic review of clinical and in vivo preclinical data. *Shock* 30:653–9
41. den Uil CA, Lagrand WK, Spronk PE, et al (2009) Low-dose nitroglycerin improves microcirculation in hospitalized patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 11:386–90
42. 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
43. Cerra FB, Hassett J, Siegel JH (1978) Vasodilator therapy in clinical sepsis with low output syndrome. *J Surg Res* 25:180–3
44. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
45. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, et al (2006) Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 130:1579–95
46. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, et al (2002) Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 360:1395–6
47. 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
48. Favory R, Salgado D, Vincent JL, De Backer D (2010) Can normal be more normal than normal? *Crit Care Med* 38:737–8
49. Cauwels A, Brouckaert P (2011) Nitrite regulation of shock. *Cardiovasc Res* 89:553–9
50. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al (2010) Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:752–61
51. Vary TC, Hazen S (1999) Sepsis alters pyruvate dehydrogenase kinase activity in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 198:113–8
52. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE (1999) Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 354:505–8
53. L'Her E, Sebert P (2001) A global approach to energy metabolism in an experimental model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1444–7
54. Trzeciak S, Cinel I, Phillip DR, et al (2008) Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med* 15:399–413
55. Goto M, Zeller WP, Lichtenberg RC, Hurley RM (1992) Diltiazem treatment of endotoxic shock in suckling rats. *J Lab Clin Med* 120:465–70
56. Zingarelli B, Halushka PV, Caputi AP, Cook JA (1995) Increased nitric oxide synthesis during the development of endotoxin tolerance. *Shock* 3:102–8
57. Kumins NH, Hunt J, Gamelli RL, Filkins JP (1997) Molsidomine increases endotoxic survival and decreases cytokine production. *Shock* 7:200–5
58. Cochran JB, Genovese F, Ogura S, et al (1999) Effect of nitric oxide donors and nitric oxide synthase inhibitors in neonatal rat endotoxic shock. *Biochem Pharmacol* 58:687–91
59. Brown KM, Brems JJ, Moazzam FN, et al (2003) The nitric oxide donor molsidomine improves survival and reduces hepatocyte apoptosis in cholestasis and endotoxemia. *J Am Coll Surg* 197:261–9
60. Cauwels A, Buys ES, Thoonen R, et al (2009) Nitrite protects against morbidity and mortality associated with TNF- or LPS-induced shock in a soluble guanylate cyclase-dependent manner. *J Exp Med* 206:2915–24
61. Pastor CM, Payen DM (1994) Effect of modifying nitric oxide pathway on liver circulation in a rabbit endotoxin shock model. *Shock* 2:196–202
62. Pastor CM, Losser MR, Payen D (1995) Nitric oxide donor prevents hepatic and systemic perfusion decrease induced by endotoxin in anesthetized rabbits. *Hepatology* 22:1547–53
63. Zhang H, Rogiers P, Friedman G, et al (1996) Effects of nitric oxide donor SIN-1 on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Arch Surg* 131:767–74
64. Zhang H, Rogiers P, Smail N, et al (1997) Effects of nitric oxide on blood flow distribution and O₂ extraction capabilities during endotoxic shock. *J Appl Physiol* 83:1164–73
65. Gundersen Y, Corso CO, Leiderer R, et al (1998) The nitric oxide donor sodium nitroprusside protects against hepatic microcirculatory dysfunction in early endotoxaemia. *Intensive Care Med* 24:1257–6
66. Neviere R, Guery B, Mordon S, et al (2000) Inhaled NO reduces leukocyte-endothelial cell interactions and myocardial dysfunction in endotoxemic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1783–H90
67. Neviere R, Mordon S, Marechal X, et al (2000) Inhaled nitric oxide modulates leukocyte kinetics in the mesenteric venules of endotoxemic rats. *Crit Care Med* 28:1072–6
68. Siegemund M, van Bommel J, Sinaasappel M, et al (2007) The NO donor SIN-1 improves intestinal-arterial P(CO₂) gap in experimental endotoxemia: an animal study. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:693–700
69. Assadi A, Desebbe O, Kaminski C, et al (2008) Effects of sodium nitroprusside on splanchnic microcirculation in a resuscitated porcine model of septic shock. *Br J Anaesth* 100:55–65
70. Tamandl D, Jorgensen P, Gundersen Y, et al (2008) Nitric oxide administration restores the hepatic artery buffer response during porcine endotoxemia. *J Invest Surg* 21:183–94