



LES INDICES DYNAMIQUES EN ANESTHÉSIE : LESQUELS ET COMMENT ?

Hugues de Courson, Romain Lanchon, Matthieu Biais
Unité de Neuro-Anesthésie-Réanimation, Service d'Anesthésie et de
Réanimation III, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Place Amélie Raba
Léon, 33076 Bordeaux Cedex. E-mail : matthieu.biais@chu-bordeaux.fr

INTRODUCTION

La volémie, qui correspond au volume sanguin total circulant, est un élément essentiel de l'hémodynamique systémique. Elle est un déterminant majeur du retour veineux, du débit cardiaque et du transport d'oxygène aux tissus. L'évaluation de la volémie est le plus souvent assimilée à celle de la précharge ventriculaire. Mais la mesure d'un indice statique de précharge, telle qu'une pression intravasculaire, prédit mal la réponse au remplissage, car elle ne tient pas compte de la fonction ventriculaire. L'analyse des études cliniques consacrées aux effets hémodynamiques du remplissage vasculaire révèle que seulement 50 % des patients répondent au remplissage vasculaire par une augmentation significative de leur volume d'éjection ou de leur débit cardiaque [1]. Ceci souligne l'intérêt d'indices prédictifs de la réponse au remplissage vasculaire dans le but d'éviter un apport liquidien inutile, voire délétère, chez les patients « non-répondeurs », chez qui les agents inotropes et/ou vasoactifs devraient être utilisés préférentiellement pour améliorer l'état hémodynamique.

Les indices dynamiques dérivés des interactions cardio-respiratoires ont été largement étudiés depuis plus de 15 ans. Après une période d'euphorie durant les années 2000, plusieurs travaux plus récents ont souligné leurs nombreuses limites d'utilisation.

1. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES INDICES DYNAMIQUES

La ventilation mécanique en pression positive induit des modifications cycliques du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche par quatre mécanismes différents. L'augmentation inspiratoire de la pression pleurale entraîne une diminution de la précharge ventriculaire droite et une augmentation de postcharge ventriculaire droite. Ces deux mécanismes aboutissent à une diminution du volume d'éjection ventriculaire droit à l'inspiration.

Cette baisse du volume d'éjection ventriculaire droit lors de l'inspiration aura pour conséquence une diminution de précharge ventriculaire gauche quelques

cycles cardiaques plus tard (temps de transit pulmonaire) lors de l'expiration. La diminution de précharge ventriculaire gauche expiratoire sera responsable d'une diminution du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche (Delta down). A l'inspiration, le sang est exclu des capillaires pulmonaires vers le cœur gauche, entraînant une augmentation de la précharge ventriculaire gauche. Ce mécanisme est mineur sauf en cas d'hypervolémie. Enfin, la postcharge ventriculaire gauche diminue lors de l'inspiration car la pression pleurale positive diminue la pression intracardiaque systolique et la pression transmurale de l'aorte intrathoracique.

Ce mécanisme entraîne une augmentation du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche (Delta up) et est présent en cas de défaillance ventriculaire gauche. Ainsi la ventilation mécanique entraîne des variations cycliques du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche, d'autant plus marquées si les deux ventricules travaillent sur la portion ascendante de la courbe de Frank Starling (Figure 1).

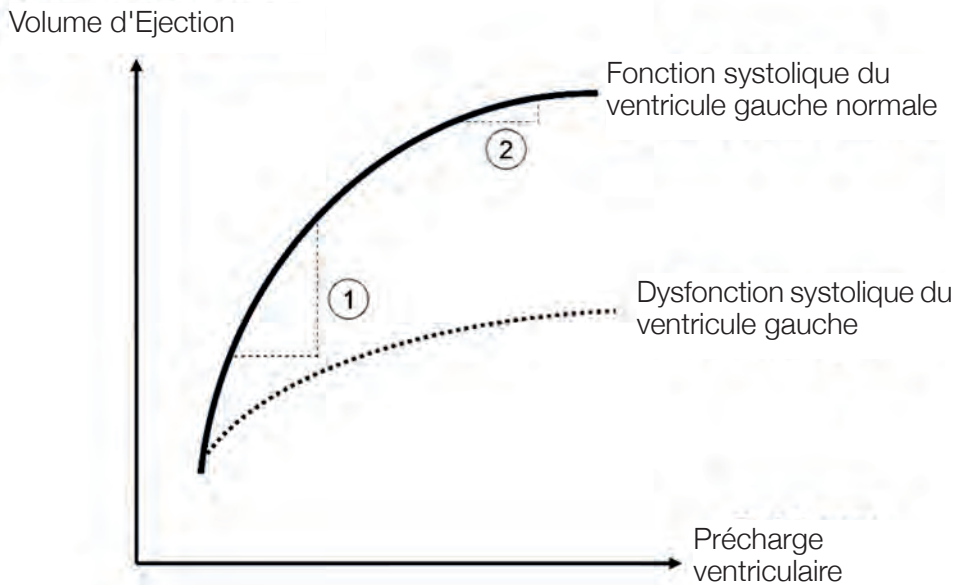


Figure 1 : Représentation de la relation de Frank-Starling reliant le volume d'éjection et la précharge ventriculaire en cas de fonction systolique du ventricule gauche normale ou altérée. 1 : précharge-dépendance = une augmentation de précharge ventriculaire entraînera une augmentation du volume d'éjection, 2 : précharge indépendante = une augmentation de précharge ventriculaire n'entraînera pas d'augmentation du volume d'éjection.

2. UTILISATION DES INDICES DYNAMIQUES EN ANESTHÉSIE

2.1. INVASIFS

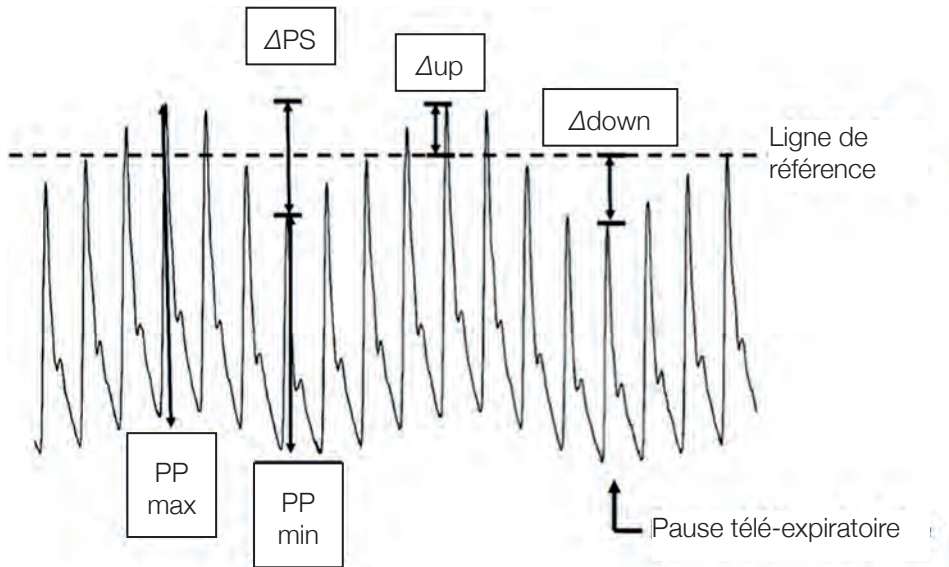


Figure 2 : Variations respiratoires de la pression artérielle. ΔPS : variations respiratoires de la pression systolique, Δup : delta up, $\Delta down$: deltadown, $PP Max$: pression pulsée maximale, $PP Min$: pression pulsée minimale, ΔPP : variations respiratoires de la pression pulsée, $\Delta PP = (PPMax - PPMin) / [(PPMax + PPMin) / 2] \times 100$.

2.1.1. VARIATIONS RESPIRATOIRES DE LA PRESSION PULSÉE

En pratique clinique, l'amplitude des variations respiratoires du volume d'éjection peut être approchée par l'amplitude des variations respiratoires de la pression artérielle pulsée (Figure 2). La pression pulsée ($PP = \text{pression artérielle systolique} - \text{pression artérielle diastolique}$) est inversement proportionnelle à la compliance artérielle et directement dépendante du volume d'éjection systolique. Si l'on considère que la compliance artérielle n'est pas modifiée au cours d'un cycle respiratoire, les variations respiratoires de la pression pulsée (ΔPP) représentent les variations respiratoires du volume d'éjection systolique. Plusieurs travaux cliniques et expérimentaux ont démontré la capacité de cet indice à prédire la réponse au remplissage vasculaire [1, 2].

2.1.2. VARIATIONS DE PRESSION ARTÉRIELLE SYSTOLIQUE ET $\Delta DOWN$

Les variations respiratoires de la pression artérielle systolique (VPS) ont également été étudiées comme indice prédictif de réponse au remplissage vasculaire. Mais, dans la mesure où la pression artérielle systolique dépend de la pression diastolique ($\text{pression systolique} = \text{pression diastolique} + \text{pression pulsée}$) et que la pression artérielle diastolique peut augmenter au cours de l'insufflation mécanique (en raison de l'augmentation de la pression aortique extra-murale), des variations de la pression artérielle systolique peuvent être observées chez certains patients ventilés, même si la pression pulsée, et donc le volume d'éjection, ne varie pas au cours du cycle respiratoire. La mesure de la diminution de la pression artérielle systolique par rapport à une pression artérielle systolique de référence mesurée

lors d'une pause télé-expiratoire (Δ down) permet de s'affranchir des variations de pression extra-murale aortique. Tavernier et al. ont démontré qu'un effet Δ down supérieur à 5 mmHg permettait de prédire la réponse à une expansion volémique chez des patients septiques [3].

2.1.3. VARIATIONS RESPIRATOIRES DU VOLUME D'ÉJECTION SYSTOLIQUE

L'analyse du contour de l'onde de pouls de la pression artérielle sanglante permet d'estimer le volume d'éjection systolique et ses variations respiratoires (VE). Plusieurs dispositifs permettent ces mesures. Ces indices obtenus par les systèmes PICCO™ (Pulsion Medical System) ou Vigileo™ (Edwards Lifescience, Irvine, USA) ont été validés en pratique clinique [4, 5].

2.2. NON INVASIFS

2.2.1. ANALYSE NON INVASIVE DE L'ONDE DE POULS

Cette technologie, introduite depuis les années 1980, permet une analyse NON INVASIVE battement par battement de la courbe de pression digitale. Les deux modèles de nos jours disponibles sont le moniteur Continuous Noninvasive Arterial Pressure (CNAP®) commercialisé par les sociétés CNSystem (Graz, Autriche) et Dräger Medical SAS (Antony, France) et le ClearSight (Edwards Lifesciences) qui s'intègre dans la plate-forme hémodynamique EV1000. Ces deux systèmes permettent une analyse automatique et continue des variations respiratoires de la pression pulsée et du volume d'éjection systolique [6, 7]

2.2.2. ANALYSE DE L'OXYMÉTRIE DE POULS

Les variations respiratoires du signal d'oxymétrie de pouls (Δ POP) sont étroitement corrélées aux variations respiratoires de la pression pulsée. L'amplitude de ces variations permet de prédire la réponse au remplissage vasculaire. Une analyse automatique et continue (Pleth Variability Index, PVI) a également été validée [8]. En plus des limites classiques des interactions cardiorespiratoires, les indices issus de la pléthysmographie ne sont utilisables qu'en cas de sédation profonde, d'absence de vasoconstriction périphérique ou d'utilisation de vasopresseurs.

2.2.3. ANALYSE DE LA VÉLOCITÉ AORTIQUE

Les variations respiratoires du volume d'éjection systolique et de la vitesse aortique peuvent être évaluées par Doppler œsophagien ou par échocardiographie [9, 10]. Ces indices permettent d'identifier, à priori, les patients répondeurs ou non au remplissage vasculaire.

2.3. LIMITES

En cas d'arythmie, de respiration spontanée, d'efforts inspiratoires, de chirurgie à thorax ouvert, de volumes courants inférieurs à 8 ml.kg⁻¹ ou de compliance du système respiratoire basse, les interactions cardiorespiratoires ne peuvent pas être utilisées pour prédire la réponse à une expansion volémique (Tableau I) [11]. Enfin, une fréquence respiratoire élevée entraînant une baisse du rapport FC/FR (inférieur à 3,6) est responsable d'une diminution des variations respiratoires de la pression pulsée.

Une étude de cohorte nord-américaine incluant plus de 12000 patients a démontré que les indices dynamiques étaient analysables chez seulement 39 % des patients [12].

La plupart des travaux ayant étudié les indices dynamiques ont utilisé une analyse statistique basée sur des courbes ROC. Cette démarche permet de déterminer un seuil au-dessus duquel le patient répondra au remplissage vasculaire, avec une spécificité et une sensibilité données. Cette approche binaire a récemment été mise en question. Cannesson et al. ont démontré dans un travail rétrospectif réalisé en anesthésie qu'il existait une zone grise (entre 9 % et 13 %) dans laquelle le ΔPP ne permettait pas de conclure. Dans cette étude, 25 % des patients appartenaient à cette zone grise, soulignant le fait que le ΔPP ne permettait de conclure chez des patients sélectionnés (sans contre-indication à l'utilisation des interactions cardiorespiratoires) seulement dans un cas sur quatre [13].

Tableau I

Limites des indices dynamiques

	Type d'erreur
Volume courant < 8 ml/kg	Faux Négatif
Ratio Fréquence respiratoire / Fréquence Cardiaque < 3,6	Faux Négatif
Thorax ouvert	Faux Négatif
Hypertension Intra-Abdominale	Faux Positif
Insuffisance Ca diaque Droite	Faux Positif
Respiration Spontanée	Faux Positif ou Faux Négatif
Arythmie	Faux Positif ou Faux Négatif

2.4. OPTIMISATION HÉMODYNAMIQUE ET INDICES DYNAMIQUES

L'objectif de l'optimisation hémodynamique est de prévenir ou de détecter précocement les chutes du débit cardiaque non décelables par le monitoring même invasif de la pression artérielle [14]. Cette stratégie thérapeutique va consister à maximaliser le volume d'éjection systolique afin qu'il se situe le plus longtemps possible sur la portion « plate » de courbe de fonction cardiaque dérivée de la loi de Franck-Starling. Ces diminutions du débit cardiaque, étant principalement liées à un état d'hypovolémie relative ou absolue, vont le plus souvent se matérialiser par une amplification des indices dynamiques d'interaction cardiorespiratoire que sont les variations respiratoires de pression systolique, du volume d'éjection systolique ou du ΔPP . Ainsi, après avoir éliminé les faux positifs, une augmentation d'amplitude d'un de ces trois paramètres est très en faveur d'un état de volémie situé sur la portion ascendante de la courbe de débit cardiaque et pour qui un remplissage vasculaire est susceptible d'augmenter de façon significative le volume d'éjection systolique (précharge dépendance). Un remplissage vasculaire sera alors mené afin que l'état de volémie atteigne le début de la portion « plate » de la courbe de fonction cardiaque. L'objectif de l'anesthésiste-réanimateur sera de maintenir l'état de volémie du patient sur le début de cette portion « plate » afin de prévenir l'hypoperfusion tissulaire tout en évitant la surcharge vasculaire. Dès lors, deux stratégies s'offrent à l'anesthésiste-réanimateur : la titration ou la prédiction au remplissage. La titration des besoins en remplissage consistera à remplir le patient d'un volume restreint (250 ml) dès l'induction anesthésique et tant que le remplissage vasculaire entraîne une augmentation du volume d'éjection systolique d'au moins 10 %. Dans le cas contraire, le remplissage vasculaire est interrompu. Il sera repris si la valeur du volume d'éjection systolique monitorée en continu

diminue de plus de 10 % de la valeur préalablement optimisée. C'est la stratégie recommandée par les Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) de 2012 sur le remplissage vasculaire [15].

L'autre stratégie est la surveillance peropératoire des indices dynamiques et de remplir le patient tant que ces paramètres sont en faveur d'une possible réponse au remplissage vasculaire. Plusieurs études réalisant une optimisation hémodynamique basée sur ces indices dynamiques ont été publiées avec des résultats positifs [16]. Cette dichotomie de l'optimisation hémodynamique péri-opératoire décrite ci-dessus n'est que théorique. En effet, un grand nombre d'algorithmes intègre à la fois les indices dynamiques, mais aussi la mesure absolue du débit cardiaque qui sera utilisée pour compléter la stratégie thérapeutique au-delà d'un simple remplissage vasculaire (Tableau II).

Tableau II

Etudes validant l'utilisation des indices dynamiques dans le cadre d'une optimisation hémodynamique

Auteur	Type de chirurgie	Nombre de patients	Indice Dynamique Utilisé	Autre Optimisation
Benes et al. 2010	Abdominale	120	VVE < 10 %	PAM, DC, PVC
Buettner et al. 2008	Abdominale	80	VPS < 10 %	N/A
Forget et al. 2010	Abdominale	82	PVI < 10 %	PAM
Goepfert et al. 2013	Cardiaque	100	WE < 10 %	DC, PAM, FC
Harten et al. 2008	Abdominale	29	Δ PP < 10 %	N/A
Kapoor et al. 2008	Cardiaque	27	WE < 10 %	DC, PVC, ScvO ₂ , VES, RVS, DO ₂
Lopes et al. 2007	Abdominale	33	Δ PP < 10 %	N/A
Mayer et al. 2010	Abdominale	60	WE < 12 %	DC, MAP, VES
Ramsingh et al. 2013	Abdominale	38	WE < 13 %	N/A
Salzwedel et al. 2013	Abdominale	160	Δ PP < 10 %	DC, MAP
Sheeren et al. 2013	Abdominale	52	WE < 10 %	VES
Zhang et al. 2012	Abdominale	60	Δ PP < 11 %	N/A
Zhang et al. 2013	Thoracique	60	WE < 9 %	DC, PAM
Zheng et al. 2013	Abdominale	60	VVE < 12 %	DC, PAM, VES

DC : débit cardiaque, Δ PP : variations respiratoires de la pression pulsée, DO₂ : transport artériel en oxygène, FC : fréquence cardiaque, PAM : pression artérielle moyenne, PVC : pression veineuse centrale, RVS : résistances vasculaires systémiques, ScvO₂ : saturation veineuse centrale en oxygène, VES : volume d'éjection systolique, VPS : variations respiratoires de la pression artérielle systolique, VVE : variations respiratoires du volume d'éjection

3. QUEL AVENIR POUR LES INDICES DYNAMIQUES ?

3.1. VOLUME COURANT

L'évolution des pratiques en anesthésie et en réanimation (ventilation à bas volume courant, diminution de la sédation...) a induit de nombreuses limitations à

l'utilisation des indices dynamiques. La principale limite est l'utilisation d'un volume courant inférieur à 8 ml.kg^{-1} lors d'une ventilation dite protectrice. Cependant, il est recommandé de ventiler nos patients entre 6 et 8 ml.kg^{-1} au bloc opératoire et les indices dynamiques restent valides à 8 ml.kg^{-1} . A la vue des nombreuses études positives basant leur optimisation hémodynamique sur les indices dynamiques (tableau II), de l'absence d'étude comparant une stratégie ventilatoire de 6 ml.kg^{-1} versus 8 ml.kg^{-1} , il paraît possible de ventiler nos patients au bloc opératoire à 8 ml.kg^{-1} et de pouvoir ainsi utiliser les indices dynamiques.

Une autre possibilité est de ventiler les patients à 6 ml.kg^{-1} et d'augmenter transitoirement (1 minute) le volume courant à 8 ml.kg^{-1} afin d'analyser l'évolution des indices dynamiques et ensuite de baisser de nouveau le volume courant à 6 ml.kg^{-1} . Ainsi, Myatra et al. ont démontré qu'une augmentation de 3,5 % du ΔPP lors de cette augmentation du volume courant permettait de prédire la réponse à l'expansion volémique [17]. Ce travail a été réalisé en réanimation et d'autres travaux sont nécessaires dans le cadre du bloc opératoire avant de pouvoir recommander cette manœuvre.

3.2. UTILISATION DYNAMIQUE

Afin de s'affranchir de la valeur absolue des indices dynamiques rendue artificiellement basse par le faible volume courant, une autre approche consiste à évaluer les variations des indices dynamiques au cours d'un remplissage vasculaire [18]. La diminution du ΔPP ou de la VVE par exemple nous renseigne sur l'augmentation du débit cardiaque. Ainsi, une baisse de 3 % du ΔPP a été proposée pour définir un patient répondeur après un remplissage de 500 ml [19].

3.3. EVALUATION DE L'ÉLASTANCE ARTÉRIELLE DYNAMIQUE (EADYN)

Certains auteurs ont proposé le ratio $\Delta\text{PP}/\text{VVE}$ comme évaluation fonctionnelle du tonus vasomoteur (Elastance artérielle dynamique, Eadyn) [20]. Ce paramètre, utilisable quel que soit le mode ventilatoire ou le volume courant utilisé, permettrait de prédire une augmentation de pression artérielle suite à un remplissage vasculaire [21]. Plus récemment, il a été démontré que l'Eadyn permettait de prédire une diminution de pression artérielle moyenne lors d'un sevrage en vasopresseur (noradrénaline) et qu'un algorithme basé sur cet indice permettait de sevrer plus rapidement la noradrénaline et ainsi diminuer la durée de séjour en réanimation sans avoir à recourir à un remplissage plus important [22, 23]. Cette voie de recherche est très séduisante.

CONCLUSION

Les indices dynamiques permettent de prédire la réponse au remplissage vasculaire de façon très fiable. Leur utilisation dans le cadre d'un protocole d'optimisation hémodynamique permet de diminuer la morbidité postopératoire lors de chirurgie à haut risque. Cependant, de nombreuses limites (dont le faible volume courant) réduisent leurs applications au bloc opératoire. L'évaluation « dynamique » de ces indices dynamiques au cours d'un remplissage vasculaire ou d'une augmentation transitoire du volume courant ont été récemment proposés pour contourner ces limites.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:650.
- [2] Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134-8.
- [3] Tavernier B, Makhotina O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998;89:1313-21.
- [4] Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009;37:2642-7.
- [5] Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 2008;101:761-8.
- [6] Stens J, Oeben J, Van Dusseldorp AA, Boer C. Non-invasive measurements of pulse pressure variation and stroke volume variation in anesthetized patients using the Nexfin blood pressure monitor. *J Clin Monit Comput* 2016;30:587-94.
- [7] Biais M, Stecken L, Martin A, Rouillet S, Quinart A, Sztark F. Automated, continuous and NON INVASIVE assessment of pulse pressure variations using CNAP(®) system. *J Clin Monit Comput* 2016; doi:10.1007/s10877-016-9899-4.
- [8] Sandroni C, Cavallaro F, Marano C, Falcone C, De Santis P, Antonelli M. Accuracy of plethysmographic indices as predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012;38:1429-37.
- [9] Guinot P-G, Broca B de, Bernard E, Abou Arab O, Lorne E, Dupont H. Respiratory stroke volume variation assessed by oesophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness during laparoscopy. *Br J Anaesth* 2014;112:660-4.
- [10] Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul J-L. Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005;31:1195-201.
- [11] Biais M, Ouattara A, Janvier G, Sztark F. Case Scenario: Respiratory Variations in Arterial Pressure for Guiding Fluid Management in Mechanically Ventilated Patients. *Anesthesiology* 2012;116:1354-61.
- [12] Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, Cannesson M. Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intraoperative applicability in a North American academic center. *Anesth Analg* 2011;112:94-6.
- [13] Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot J-J, Vallet B, Tavernier B. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology* 2011;115:231-41.
- [14] Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MPW, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K. Effect of a Perioperative, Cardiac Output-Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *JAMA* 2014;311:2181.
- [15] Vallet B, Blanloeil Y, Chollet B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B, Société française d'anesthésie et de réanimation. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:e151-8.
- [16] Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014;18:584.
- [17] Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul J-L. The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med* 2017;45:415-21.
- [18] Fischer MO, Guinot PG, Biais M, Mahjoub Y, Mallat J, Lorne E, French Hemodynamic Team (FHT). A dynamic view of dynamic indices. *Minerva Anestesiol* 2016;82:1115-21.

- [19] Le Manach Y, Hofer CK, Lehot J-J, Vallet B, Goarin J-P, Tavernier B, Cannesson M. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period? *Anesthesiology* 2012;117:1165-74.
- [20] Pinsky M. Protocolized Cardiovascular Management Based on Ventricular-arterial Coupling. *Springer* 2005:381-95.
- [21] Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Crit Care* 2011;15:R15.
- [22] Guinot P-G, Abou-Arab O, Guilbart M, Bar S, Zogheib E, Daher M, Besserve P, Nader J, Caus T, Kamel S, Dupont H, Lorne E. 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;01:doi:10.1007/s00134-016-4666-z
- [23] Guinot P-G, 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.