

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Σύγχρονες απόψεις για το ηπατονεφρικό σύνδρομο

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας και της φυσικής ιστορίας της νεφρικής ανεπάρκειας στην κίρρωση του ήπατος. Επί πλέον, νεότερες κλινικές παρεμβάσεις βοηθούν στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση της επιπλοκής αυτής. Σε προχωρημένη κίρρωση ήπατος, η συστηματική αγγειακή αντίσταση μειώνεται τόσο που η αντίστοιχη αύξηση της καρδιακής παροχής δεν μπορεί να την αντισταθμίσει και έτσι μειώνεται ο αρτηριακός δραστικός όγκος αίματος. Επίσης, η καρδιακή παροχή μειώνεται όσο επιδεινώνεται η κίρρωση. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί συχνή αιτία νεφρικής ανεπάρκειας στην κίρρωση και χαρακτηρίζεται από λειτουργική νεφρική αγγειοσύσπαση που οδηγεί σε σοβαρή μείωση της σπειραματικής διήθησης με ελάχιστες ιστολογικές αλλοιώσεις. Επειδή δεν υπάρχει ειδική διαγνωστική δοκιμασία, χρησιμοποιούνται διαγνωστικά κριτήρια. Οι βακτηριακές λοιμώξεις –ειδικότερα η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα που οφείλεται σε βακτηριακή διαμετάθεση Gram αρνητικών βακτηριδίων– συχνά προδιαθέτουν στην εκδήλωση νεφρικής ανεπάρκειας. Σε μερικούς ασθενείς η νεφρική ανεπάρκεια αναστρέφεται όταν υποχωρήσει η λοίμωξη, αλλά σε άλλους επιμένει και επιδεινώνεται. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο διακρίνεται σε δύο τύπους, με διαφορετικά κλινικά και προγνωστικά χαρακτηριστικά. Ο τύπος 1 χαρακτηρίζεται από διπλασιασμό της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στον ορό (>2,5 mg/dL) σε <2 εβδομάδες. Ο τύπος 2 ακολουθεί σταθερότερη και λιγότερο επιδεινούμενη πορεία. Η κλινική πορεία των ασθενών με τύπο 2 χαρακτηρίζεται κυρίως από ανθεκτικό ασκίτη. Η θεραπεία με ανάλογα της βαζοπρεσίνης (π.χ. τερλιπρεσίνη) σε συνδυασμό με λευκωματίνη είναι δραστική στο 40–50% των ασθενών με ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1. Άλλα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα που περιλαμβάνουν α-αδρενεργικούς αγωνιστές όπως νορεπινεφρίνη και μιντοδρίνη –με ή χωρίς προσθήκη οκτρεοτιδίου– σε συνδυασμό με λευκωματίνη είναι επίσης δραστικά, αν και οι πληροφορίες για τη χρήση τους είναι περιορισμένες.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αρχικά, ο όρος «ηπατονεφρικό σύνδρομο» (ΗΝΣ) αναφερόταν ασαφώς στη νεφρική ανεπάρκεια που ακολουθούσε χειρουργική επέμβαση στο χοληφόρο σύστημα ή εκδηλώνονταν σε ασθενείς με συνυπάρχουσα νόσο ήπατος και νεφρού (π.χ. λεπτοσπείρωση).<sup>1,2</sup> Το ΗΝΣ ορίζεται πλέον ως η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σε κίρρωτικό ασθενή με ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση με συνοδό απουσία κλινικών, εργαστηριακών ή ιστολογικών αλλοιώσεων νεφροπαρεγχυματικής νόσου («λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια»). Σπανιότερα, το ΗΝΣ μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με βαριά αλκοολική ηπατίτιδα ή με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Η «λειτουργικότητα» της νεφρικής ανεπάρκειας υποδηλώνεται από την επανάκτηση

της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας μετά από επιτυχημένη μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από τη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας. Επίσης, οι νεφροί από ασθενή με ΗΝΣ, όταν μεταμοσχευτούν σε ασθενή στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, λειτουργούν ικανοποιητικά.

### 2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η εκδήλωση του ΗΝΣ αποδίδεται σε εκτεταμένες διαταραχές των συστηματικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και των αγγειοδραστικών συστημάτων σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση, που έχουν ως συνέπειες τη νεφρική κατακράτηση νατρίου και ύδατος, τον ασκίτη, την υπονατρίαμια και τη νεφρική ανεπάρκεια.<sup>3-5</sup> Σε

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(3):323–335  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(3):323–335

Σ.Π. Ντουράκης

Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,  
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο  
Αθηνών «Ιπποκράτειο», Αθήνα

Current views on the hepatorenal  
syndrome

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

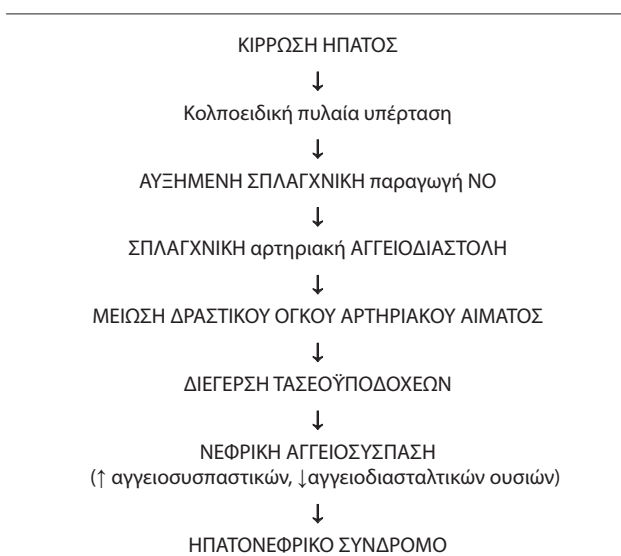
α-αδρενεργικοί αγωνιστές  
Αγγειοσυσπαστικά φάρμακα  
Ηπατονεφρικό σύνδρομο  
Μιντοδρίνη  
Νορεπινεφρίνη  
Τερλιπρεσίνη

Υποβλήθηκε 26.7.2010  
Εγκρίθηκε 10.8.2010

ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση διαπιστώνεται εκτεταμένη σπλαγχνική αγγειοδιαστολή, με αποτέλεσμα τη μείωση των αρτηριακών αντιστάσεων. Εναρκτήριο έναυσμα αποτελεί η αύξηση της πίεσης στα κολποειδή της πυλαίας κυκλοφορίας με μεσολαβητή πιθανότητα την υπερέκκριση ουσιών από το αγγειακό ενδοθήλιο, όπως το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και τα ενδογενή καναβινοειδή.<sup>6,7</sup> Όταν η πυλαία υπέρταση είναι μετρίως αυξημένη, η καρδιακή παροχή αντιρροπεί τη σχετική μείωση της αγγειακής αντίστασης, επιτρέποντας στην αρτηριακή πίεση και στο δραστικό όγκο αίματος να παραμένουν στα φυσιολογικά επίπεδα. Σε προχωρημένα στάδια της κίρρωσης οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις είναι πολύ μειωμένες, με αποτέλεσμα η καρδιακή παροχή να μην επαρκεί, αφού επί πλέον υπάρχει και βαθμός μυοκαρδιοπάθειας («κίρρωτική»), οδηγώντας σε κατάσταση μειωμένου δραστικού όγκου αίματος.<sup>8</sup> Σε πιο προχωρημένη κίρρωση, η αρτηριακή πίεση διατηρείται με κινητοποίηση των αγγειοσυσπαστικών συστημάτων (της ρενίνης-αγγειοτασίνης, του συμπαθητικού συστήματος, της μη ωσμωτικής διέγερσης και υπερέκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης [βαζοπρεσίνη]), λόγω διέγερσης των κεντρικών τασεοϋποδοχέων. Η υπερέκκριση βαζοπρεσίνης έχει ως συνέπεια τη μείωση της ικανότητας για απομάκρυνση νερού και την πρόκληση υπονατριάμιας από αραίωση<sup>4</sup> (πίν. 1). Οι εν λόγω μηχανισμοί διατηρούν τον ενδαγγειακό όγκο αίματος, αλλά αντιρροπιστικά προκαλούν αγγειοσυσπασση στη νεφρική κυκλοφορία, κατακρατώντας νάτριο και νερό, που οδηγεί σε ασκίτη, οιδήματα και, τελικά, σε λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια (ΗΝΣ). Η έντονη αυτή νεφρική αγγειοσυσπασση έχει διαπιστωθεί με εκλεκτική αγγειογραφία, με κάθαρση του παρααμινοϊππουρικού οξέος, με δοκιμασία

απομάκρυνσης του <sup>133</sup>Xe και με υπερηχογράφημα Doppler.<sup>9</sup> Παρόμοια αγγειοσυσπασση, παράλληλα με τη νεφρική, παρατηρείται στη βραχιόνιο και στη μηριαία κυκλοφορία.<sup>10</sup> Ανάλογος συνδυασμός νεφρικής αγγειοσυσπασσης και περιφερικής αρτηριοδιαστολής περιγράφεται και σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με σήψη, αναφυλακτική καταπληξία, αναισθησία και έντονη αντιυπερτασική αγωγή. Ως νεφρικοί αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί η αγγειοτασίνη II, η αργινίνη-βαζοπρεσίνη, η αδενοσίνη, η ενδοθηλίνη, οι λευκοτριένες, η ενδοτοξίνη, η αδρενομεδουλίνη κ.ά. Συνυπάρχει ανεπάρκεια των αγγειοδιασταλτικών συστημάτων του νεφρού (προσταγλανδίνες, NO, οικογένεια των νατριοδιουρητικών πεπτιδίων κ.λπ.). Η βακτηριακή δι-αμετάθεση (bacterial translocation) –δηλαδή η μετακίνηση της ενδογενούς χλωρίδας του εντέρου από τον εντερικό αυλό στους μεσεντέριους λεμφαδένες– διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις παραπάνω αιμοδυναμικές διαταραχές της κίρρωσης,<sup>11,12</sup> προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση, με παραγωγή και έκκριση στη σπλαγχνική κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτταροκινών (παράγοντα νέκρωσης του όγκου και ιντερλευκίνη 6) και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (π.χ. NO).<sup>13–15</sup> Η χορήγηση νορφλοξασίνης, προκαλώντας εκλεκτική αποστείρωση του εντέρου, μειώνει αλλά δεν θεραπεύει τις αιμοδυναμικές αυτές διαταραχές. Οι κίρρωτικοί ασθενείς με πυλαία υπέρταση, με τη μείωση του δραστικού όγκου αίματος, τη σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εκδήλωση νεφρικής ανεπάρκειας αυτόματα ή με την επίδραση βλαπτικού παράγοντα (π.χ. υποογκαιμία από νεφρικές απώλειες λόγω διουρητικών ή γαστρεντερικές λόγω αιμορραγίας ή διάρροιας). Η νεφρική ανεπάρκεια είναι συχνή, συχνότερη από άλλες λοιμώξεις και ιδιαίτερα βαριά σε ασθενείς με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, η οποία προκαλείται από Gram αρνητικά βακτηρίδια λόγω βακτηριακής διαμετάθεσης.<sup>16</sup>

**Πίνακας 1.** Παθογένεια του ηπατονεφρικού συνδρόμου.



### 3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η εκδήλωση του ΗΝΣ είναι πολύ συχνή. Έχει εκτιμηθεί ότι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (μη αντιρροπούμενη κίρρωση και κεραυνοβόλος ηπατίτιδα), ανεξάρτητα από την αιτιολογία, παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια σε ποσοστό που φθάνει το 75%.<sup>2</sup> Επίσης, το 40% των ασθενών με κίρρωση και ασκίτη θα αναπτύξουν ΗΝΣ στη φυσική πορεία της νόσου τους. Η συχνότητα εκδήλωσης του ΗΝΣ σε ασθενή με κίρρωση ήπατος και ασκίτη είναι 18% τον 1ο, 32% το 2ο και 40% τον 5ο χρόνο της παρακολούθησης.<sup>17</sup> Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η εμφάνιση του ΗΝΣ βρέθηκε να εξαρτάται από την παρουσία υπονατριάμιας (<133 meq/L), την έλλειψη ηπατομεγαλίας και τις υψηλές τιμές ρενίνης πλάσματος (>3,5 ng/mL/ώρα).<sup>18</sup>

Το ΗΝΣ εκδηλώνεται είτε στο πλαίσιο της φυσικής ιστορίας της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης του ήπατος, είτε –στις μισές περιπτώσεις– από τη δράση κάποιου εκλυτικού παράγοντα που μειώνει το δραστικό όγκο αίματος (αιμορραγία πεπτικού, εκκενωτική παρακέντηση του ασκίτη σε ασθενή χωρίς οιδήματα και χωρίς την έγχυση κολλοειδοσωμωτικά δρώντων ουσιών, χειρουργική επέμβαση, εμέτους, διάρροια, λήψη διουρητικών και λοιμώξεις). Στο 1/3 των ασθενών με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται, παροδικά ή μόνιμα, με εκδήλωση ΗΝΣ.<sup>19,20</sup> Η παρουσία κάποιου εκλυτικού παράγοντα υποδηλώνεται και από τη συχνή εκδήλωση του ΗΝΣ κατά τη νοσηλεία του ασθενούς στο νοσοκομείο.<sup>21</sup>

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ–ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι ασθενείς με ΗΝΣ έχουν χαμηλή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία κατά την ανάπαυση, ανθεκτικό ασκίτη με ή χωρίς περιφερικά οιδήματα και ολιγουρία (<500 mL/24ωρο). Προοδευτικά, αυξάνεται η ουρία και η κρεατινίνη, ενώ συνυπάρχει υπονατρίαμια. Οι μη ολιγουρικές μορφές ΗΝΣ είναι πολύ σπάνιες.<sup>22</sup> Συνυπάρχουν εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (ίκτηρος, εγκεφαλοπάθεια και διαταραχές πήξης), αν και η εκδήλωση ΗΝΣ δεν συσχετίζεται με τη βαρύτητα του ίκτηρου.

Στην καθημερινή κλινική ιατρική πράξη, η εκτίμηση και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας γίνονται με την επανειλημμένη μέτρηση της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού.<sup>23</sup> Η αύξηση της κρεατινίνης >1,5 mg/dL (133 μmol/L) ή και η μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης <40 mL/min αποτελούν ενδείξεις νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>18</sup> Όμως, σε κίρρωτικούς ασθενείς, η κρεατινίνη και η ουρία του ορού υποεκτιμούν τη βαρύτητα της νεφρικής ανεπάρκειας λόγω της υπερχολερυθριναιμίας, της αύξησης του όγκου αίματος με αραίωσή του, της υποπρωτεϊνικής σίτισης και της μειωμένης σύνθεσης ουρίας από το ηπατικό παρέγχυμα, καθώς και της κακής θρέψης τους με συνοδό μείωση της μυϊκής μάζας και συνεπώς της ενδογενούς παραγωγής της κρεατινίνης. Λόγω των ανωτέρω, απαιτείται πολύ μεγαλύτερη μείωση της σπειραματικής διήθησης για την αντίστοιχη αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης.<sup>24–26</sup> Η αύξηση της ουρίας του αίματος ίσως είναι πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης από την κρεατινίνη του ορού για την εκτίμηση της νεφρικής ανεπάρκειας σε κίρρωτικούς ασθενείς, αν και η αύξησή της μπορεί να αποδοθεί σε αιμορραγία πεπτικού και σε έντονο καταβολισμό ή σε λήψη κορτικοειδών. Η ευαισθησία της κάθαρσης κρεατινίνης για την εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης είναι μεγαλύτερη από τον προσδιορισμό της κρεατινίνης του ορού ή της ουρίας, αν και υπερεκτιμά το ρυθμό σπειραματικής διήθησης

(glomerular filtration rate, GFR) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ενώ για τον προσδιορισμό της απαιτεί την ακριβή συλλογή των ούρων 24ώρου, γεγονός που είναι διεθνώς δυσχερές, ιδιαίτερα εκτός νοσοκομείου.<sup>27</sup> Ο ακριβέστερος προσδιορισμός του GFR γίνεται με πιο ειδικές μεθόδους (κάθαρση της ινουλίνης, ραδιενεργού παραγώγου <sup>125</sup>I, <sup>51</sup>Cr-EDTA ή με υπερηχογράφημα Doppler, με τον renal resistive index<sup>28,29</sup>). Όμως, οι συγκεκριμένες μέθοδοι δεν είναι πρακτικές στην καθημερινή κλινική πράξη και δεν είναι ευρέως διαδεδομένες. Επίσης, μαθηματικές εξισώσεις όπως του Cockcroft-Gault και του Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), οι οποίες βασίζονται στην κρεατινίνη ορού και σε άλλες μετρήσεις, υπερεκτιμούν τον GFR σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και γενικά είναι δύσχρηστες.<sup>30,31</sup> Έτσι, ενδεχομένως ο ακριβής καθορισμός της νεφρικής ανεπάρκειας σε κίρρωτικούς ασθενείς να απαιτεί την εφαρμογή νέων κριτηρίων.<sup>32–34</sup>

Στη μελέτη της νεφρικής λειτουργίας συνεισφέρει αφ' ενός η γενική εξέταση των ούρων και αφ' ετέρου οι ηλεκτρολύτες ορού. Επίσης, το υπερηχογράφημα των νεφρών είναι σημαντικό για τον καθορισμό της χρόνιας νεφρικής ανατομικής βλάβης ή του αποφρακτικού συνδρόμου των ουροφόρων οδών.<sup>35</sup>

Κλινικά, το ΗΝΣ διακρίνεται σε δύο τύπους. Ο τύπος 1 (οξύ ΗΝΣ) χαρακτηρίζεται από ταχεία (εντός 2 εβδομάδων), προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή εκφράζεται από το διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού σε επίπεδα >2,5 mg/dL (μέση κρεατινίνη 4 mg/dL και ουρία 180 mg/dL) ή από την ελάττωση κατά 50% της κάθαρσης κρεατινίνης σε επίπεδα <20 mL/min. Ο τύπος 1 εκδηλώνεται μετά από κάποιο οξύ επεισόδιο, όπως κίρρωση, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα ή επεισόδιο αλκοολικής ηπατίτιδας. Ο τύπος 2 (χρόνιο ΗΝΣ) χαρακτηρίζεται από νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη >2 mg/dL, ουρία >100 mg/dL) που επιδεινώνεται βραδύτερα (>1 μήνα) και αφορά σε ασθενείς που πάσχουν από ανθεκτικό ασκίτη.<sup>36,37</sup>

Η διάγνωση του ΗΝΣ βασίζεται στη μείωση της σπειραματικής διήθησης και στην απουσία νεφροπαρεγχυματικής νόσου, όπως εκφράζονται κλασικά από τα διαγνωστικά κριτήρια του International Ascites Club το 1990 (πίν. 2). Για τη διάγνωση του ΗΝΣ απαιτείται η παρουσία όλων των μειζόνων κριτηρίων, ενώ τα ελάσσονα κριτήρια συνηγορούν απλά για τη διάγνωση, χωρίς να θεωρούνται αναγκαία για την τεκμηρίωσή της.

Τα διαγνωστικά κριτήρια τροποποιήθηκαν από τη διεθνή οργάνωση International Ascites Club το 2007<sup>38,39</sup> (πίν. 3). Τα παλαιότερα κριτήρια της υπονατρίαμιας, της περιεκτικότητας των ούρων σε Na, της ολιγουρίας και της

**Πίνακας 2.** Τα κλασικά κριτήρια του ηπατονεφρικού συνδρόμου.*Μείζονα κριτήρια*

Ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (κρεατινίνη ορού >1,5 mg/dL ή κάθαρση κρεατινίνης <40 mL/min)

Απουσία καταπληξίας, σοβαρής λοίμωξης, σημαντικής απώλειας υγρών ή προηγηθείσας θεραπείας με νεφροτοξικά φάρμακα

Πρωτεϊνουρία <500 mg/24ωρο, χωρίς ευρήματα αποφρακτικής νεφροπάθειας ή παρεγχυματικής νόσου των νεφρών στον έλεγχο με υπερηχογράφημα

Αδυναμία βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας μετά από διακοπή των διουρητικών και αύξηση του όγκου πλάσματος με 1,5 L φυσιολογικού ορού ή αντίστοιχου νατριούχου διαλύματος

*Ελάσσονα κριτήρια*

Όγκος ούρων <500 mL/24ωρο

Νάτριο ούρων <10 mEq/L

Ωσμωτική πυκνότητα ούρων μεγαλύτερη του πλάσματος

Ερυθρά στα ούρα <50 κ.ο.π.

Νάτριο ορού <130 mEq/L

**Πίνακας 3.** Τα σύγχρονα κριτήρια διάγνωσης του ηπατονεφρικού συνδρόμου.*Κίρρωση και ασκίτης*

Κρεατινίνη >1,5 mg/dL που δεν διορθώνεται με τουλάχιστον 2 ημέρες διακοπή των διουρητικών και αύξηση του όγκου αίματος με ενδοφλέβια χορήγηση λευκωματίνης (1 g/kg ημερησίως έως 100 g ημερησίως) για 2 ημέρες

Απουσία καταπληξίας (shock) ή χορήγησης νεφροτοξικών φαρμάκων

Απουσία νεφροπαρεγχυματικής νόσου (το υπερηχογράφημα νεφρών πρέπει να είναι φυσιολογικό και να μην υπάρχει αίμα στα ούρα)

αυξημένης οσμωτικότητας των ούρων έχουν αφαιρεθεί από τα νέα κριτήρια.

**5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η διαπίστωση αζωθαιμίας σε ασθενή με κίρρωση ήπατος απαιτεί διαφορική διάγνωση από προνεφρικά (μείωση του ενδαγγειακού όγκου, καρδιακή ανεπάρκεια), νεφρικά (σπειραματονεφρίτιδα, οξεία σωληναριακή νέκρωση, διάμεση νεφρίτιδα) και μετανεφρικά (απόφραξη των ουροφόρων οδών) αίτια.

Η προνεφρική αζωθαιμία σε κίρρωτικούς ασθενείς οφείλεται κυρίως σε απώλειες υγρών από το πεπτικό σύστημα (έμετοι, διάρροια, αιμορραγία) ή και στη χρήση διουρητικών. Η ανεξέλεγκτη χρήση διουρητικών σε ασθενείς με κίρρωτικό ασκίτη που δεν έχουν περιφερικά οιδήματα μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, λόγω μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, αφού ο ασκίτης δεν μπορεί να

κίνητοποιηθεί από την περιτοναϊκή κοιλότητα ταχύτερα από 700–900 mL/24ωρο. Στους συγκεκριμένους ασθενείς, είναι πολύ σημαντική η κλινική εφαρμογή της εντολής να χάνει ο ασθενής μέχρι 0,5 kg σωματικού βάρους το 24ωρο.<sup>40</sup>

Στη διαφορική διάγνωση της οξείας αζωθαιμίας, στην καθημερινή κλινική πράξη, βοηθούν σημαντικά οι συνήθειες δείκτες των ούρων, αν και πιθανόν να υπάρχει μερική αλληλοεπικάλυψη (πίν. 4). Στο ΗΝΣ, η σωληναριακή νεφρική λειτουργία είναι επαρκής και αυτό υποδηλώνεται από το υψηλό ειδικό βάρος και την αυξημένη οσμωτικότητα των ούρων και την ελάχιστη νατριοδιούρηση (<10 meq/24ωρο). Το ίζημα των ούρων είναι φυσιολογικό και δεν υπάρχει σημαντική λευκωματουρία (<500 mg/24ωρο). Οι δείκτες των ούρων δεν βοηθούν όταν χορηγούνται διουρητικά. Τιμές της κλασματικής απέκκρισης του νατρίου (fractional sodium excretion, FeNa) <1% συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης του ΗΝΣ.

Η κλινική διαφορική διάγνωση του ΗΝΣ από την προνεφρική αζωθαιμία δεν είναι πάντοτε εύκολη, αφού οι δείκτες των ούρων δίνουν παρόμοιες τιμές (πίν. 4). Σε ασθενείς με προνεφρική αζωθαιμία μπορεί να συνυπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις μείωσης του ενδαγγειακού όγκου (ορθοστατική υπόταση) και αυξημένος αιματοκρίτης. Η διαφορική διάγνωση βασίζεται στην ταχεία βελτίωση της προνεφρικής αζωθαιμίας με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (νατριούχου ή κολλοειδούς διαλύματος, συνηθέστερα λευκωματίνης). Εάν η χορήγηση 1,5 L χλωριονατριούχου

**Πίνακας 4.** Διαφορική διάγνωση οξείας αζωθαιμίας σε ασθενή με κίρρωση ήπατος (ΗΝΣ: Ηπατονεφρικό σύνδρομο, ΟΣΝ: Οξεία σωληναριακή νέκρωση, FeNa: Fractional sodium excretion, κλασματική απέκκριση του νατρίου (%)-(νάτριο ούρων × κρεατινίνη ορού/νάτριο ορού × κρεατινίνη ούρων) × 100, RFI: Renal failure index, δείκτης νεφρικής ανεπάρκειας: Νάτριο ούρων/νάτριο ορού × κρεατινίνη ούρων, U: Ούρα, S: Ορός, Cr: Κρεατινίνη).

Εκλυτικοί παράγοντες	ΗΝΣ	Προνεφρική	ΟΣΝ
	Μπορεί	Απώλεια υγρών (έμετοι, διάρροια), διουρητικά	Σήψη, φάρμακα, σκιαγραφικά, καταπληξία
Νάτριο ούρων (meq/L)	<10	<10	>30
FeNa %	<1	<1	>1,5
RFI	<1	<1	>1
U Cr/S Cr	>30	>30	<30
U/P ωσμωτικότητα (mosmol/kg H <sub>2</sub> O)	>1,5	>1,5	1
Ίζημα ούρων	ΚΦ	ΚΦ	Κύλινδροι
Χορήγηση όγκου	Όχι	Καλή	Όχι

ΚΦ: Κατά φύση

ορού δεν οδηγήσει σε μείωση της κρεατινίνης (<1,5 mg/dL) ή σε αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης (>40 mL/min), τότε ενισχύεται σημαντικά η διάγνωση του ΗΝΣ, αν και μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες υγρών λόγω της εκτεταμένης σπλαγγχνικής αγγειοδιαστολής. Ο προσδιορισμός της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ) ή της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών –λόγω των διαταραχών της πήξης δεν είναι εύκολη η τοποθέτηση του καθετήρα– βοηθούν σημαντικά στη διαφορική διάγνωση της προνεφρικής αζωθαιμίας από το ΗΝΣ. Εάν η ΚΦΠ υπερβεί τα 10 cmH<sub>2</sub>O και δεν βελτιωθεί η νεφρική λειτουργία, η προνεφρική αζωθαιμία αποκλείεται. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή για να αποφευχθεί η λανθασμένη εκτίμηση της ΚΦΠ ως υψηλής λόγω της παρουσίας σημαντικής ποσότητας ασκίτικου υγρού.

Ασθενείς με κίρρωση ήπατος και ασκίτη μπορεί να εκδηλώσουν νεφρική σωληναριακή νέκρωση λόγω έντονης αγγειοσυστολής και ισχαιμίας κυρίως σε περιπτώσεις λοίμωξης, αιμορραγίας πεπτικού (π.χ. κίρροραγία), διάρροιας (συχνή από λήψη λακτουλόζης) ή απωλειών υγρών από το γαστρεντερικό σύστημα ή το ουροποιητικό (χρήση διουρητικών) ή τοξικής δράσης των ιωδιούχων σκιαγραφικών ή των νεφροτοξικών φαρμάκων.

Η εξέλιξη του ΗΝΣ σε οξεία σωληναριακή νέκρωση δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε σπάνιες περιπτώσεις, στα προχωρημένα στάδια ΗΝΣ, μπορεί να υπάρχει σημαντική νατριοδιούρηση και στη διαφορική διάγνωση από οξεία σωληναριακή νέκρωση μπορεί να βοηθήσει μόνο η διασφαγιτιδική ή, καλύτερα, η ανοικτή –λόγω της αιμορραγικής διάθεσης– βιοψία του νεφρού.<sup>41</sup>

Η αιματοουρία με δύσμορφα ερυθρά αιμοσφαίρια, κυλινδρουρία και λευκωματουρία >500 mg/ημέρα αποδίδεται σε σπειραματονεφρίτιδα που μπορεί να συνοδεύει την αλκοολική ηπατοπάθεια και τις ηπατίτιδες από τους ιούς Β και C.<sup>42</sup> Σε ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β ή C και σπειραματονεφρίτιδα, κρουσφαιριναιμική ή από καθίζηση ανοσοσυμπλεγμάτων, η αντι-ική αγωγή μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην πρόληψη της νεφρικής βλάβης.<sup>43</sup> Όμως, η χρήση ιντερφερόνης σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος μπορεί να επιπλακεί από ανεπιθύμητες ενέργειες (λοιμώξεις, πενίες συστατικών αίματος κ.λπ.).

Επίσης, η αιματοουρία μπορεί να οφείλεται σε διαταραγμένη πηκτικότητα ή σε τραυματισμό εάν έχει τοποθετηθεί ουροκαθετήρας Folley.

Μετανεφρική αζωθαιμία μπορεί να οφείλεται σε ανατομική (λιθίαση, πύλματα, υπερτροφία προστάτη, νέκρωση θηλών) ή λειτουργική απόφραξη των ουροφόρων οδών.

Φάρμακα που μπορεί να επιδεινώσουν τη νεφρική

λειτουργία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ),<sup>44,45</sup> οι αμινογλυκοσίδες,<sup>46</sup> τα διουρητικά και οι ανασταλτές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I. Σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη, η χορήγηση ΜΣΑΦ προκαλεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια με τα χαρακτηριστικά του ΗΝΣ όσον αφορά στους δείκτες των ούρων, λόγω μείωσης της ενδογενούς παραγωγής των προσταγλανδινών που προκαλούν νεφρική αγγειοδιαστολή και νατριοδιούρηση.<sup>15</sup> Η προνεφρική αυτή ανεπάρκεια μπορεί να αναστραφεί με τη χορήγηση μισοπροστόλης (δισκία Cytotec® των 200 mg).<sup>47</sup>

Η χρήση αμινογλυκοσιδών πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη. Η χορήγηση συνδυασμού νετιλμικίνης (Netromysin®) και μεζλοκιλίνης (Bayren® ή Securoren®, αντιψευδομοναδική ουρεΐδοπενικιλίνη) προκάλεσε νεφροτοξικότητα στο 13% των κίρρωτικών ασθενών έναντι 3% της κεφαζιδίμης.<sup>48</sup> Επίσης, η χορήγηση τομπραμυκίνης (Nebcin®) προκάλεσε νεφροτοξικότητα στο 73% των κίρρωτικών ασθενών.<sup>49</sup> Η νεφροτοξικότητα αποδίδεται στο γεγονός ότι λόγω της υπερσυμπύκνωσης των ούρων των κίρρωτικών ασθενών με ασκίτη, τα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων είναι εκτεθειμένα στην τοπική τοξική δράση υψηλής συγκέντρωσης της αμινογλυκοσίδης. Στη θέση των αμινογλυκοσιδών μπορεί να χρησιμοποιηθούν άλλα αποτελεσματικά και ασφαλή αντιβιοτικά με αντίστοιχο αντιμικροβιακό φάσμα (κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς [κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη], κινολόνες). Όταν είναι αναγκαία, λόγω πολυανθεκτικότητας του μικροβιακού στελέχους, η χρησιμοποίηση κάποιας αμινογλυκοσίδης, απαιτείται πολύ συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και προσαρμογή της δόσης.

Το σύνδρομο της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας λόγω λήψης φαρμάκων (π.χ. αλλοπουρινόλη) μπορεί να συνοδευτεί από νεφρική ανεπάρκεια και χαρακτηρίζεται από την παρουσία ηωσινόφιλων λευκοκυττάρων στα ούρα.

Η χορήγηση ανασταλτών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I (π.χ. καπτοπρίλη) σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια ανεξάρτητα από την επίδραση που έχουν στην αρτηριακή πίεση.<sup>50</sup> Η νεφρική ανεπάρκεια αποδίδεται σε αγγειοσύσπαση στο προσαγωγό αρτηρίδιο.

Τα διουρητικά μπορεί να είναι η αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας ή να συνεισφέρουν σημαντικά στην εκδήλωσή της. Σε όλους τους ασθενείς με αύξηση της κρεατινίνης θα πρέπει να διακόπτονται άμεσα.

Σε κίρρωτικό ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται η λήψη πλήρους ιστορικού, με ιδιαίτερη έμφαση στη λήψη διουρητικών ή νεφροτοξικών φαρμάκων, στην παρουσία διάρροιας ή εμέτων και σε προηγηθείσες παρακεντήσεις

ασκτικού υγρού. Η έγκαιρη αναγνώριση της αιτίας της νεφρικής ανεπάρκειας είναι εξαιρετικά χρήσιμη και καθοριστική για την έκβαση της θεραπείας (π.χ. διακοπή της χρήσης ΜΣΑΦ). Εργαστηριακά, συνιστάται γενική εξέταση των ούρων με έλεγχο του ιζήματος για κυλίνδρους και ηωσινόφιλα, καθώς και προσδιορισμός του λευκώματος και των ηλεκτρολυτών των ούρων. Κοκκώδεις κύλινδροι μπορεί να υπάρξουν και σε ΗΝΣ, αλλά η ανεύρεση επιθηλιακών κυλίνδρων πιθανολογεί την παρουσία οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Η προηγηθείσα υποογκαιμική ή η σηπτική καταπληξία ενισχύει τη διάγνωση της οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Στο ΗΝΣ, ορισμένες εκδηλώσεις της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας διαφέρουν από τις παρατηρούμενες σε άλλες μορφές της. Έτσι, η υπερκαλιαιμία δεν είναι τόσο συχνή, εκτός εάν οι ασθενείς λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπειρονολακτόνη), ενώ η διαπίστωση μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων είναι σπάνια. Απεικονιστικά, συνιστάται υπερηχογράφημα για έλεγχο του μεγέθους και του πάχους του φλοιού των νεφρών και για αποκλεισμό της απόφραξης των ουροφόρων οδών.

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε όλους τους ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, ιδιαίτερα σε όσους παρουσιάζουν υπονατρίαζία, βακτηριακές λοιμώξεις, αιμορραγία πεπτικού, κατακράτηση νατρίου-υγρών και σε όσους γενικά νοσηλεύονται για ρήξη της αντιρρόπησης.<sup>57</sup>

## 6. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η ανάπτυξη ΗΝΣ σε ασθενή με ηπατική ανεπάρκεια έχει τη χειρότερη πρόγνωση από κάθε άλλη επιπλοκή της κίρρωσης (συνήθως επιβίωση περίπου 50% στον 1ο μήνα και 20% στους 6 μήνες, με μέση επιβίωση 1,7 εβδομάδες).<sup>52,53</sup> Η μόνη ελπίδα είναι η επιτυχής μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς καταλήγουν συνήθως από επιπλοκή της ηπατικής ανεπάρκειας και της πυλαίας υπέρτασης (αιμορραγία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια) και όχι από ουραιμικό κώμα ή άλλη επιπλοκή της νεφρικής ανεπάρκειας. Η πρόγνωση είναι καλύτερη στο χρόνιο ΗΝΣ (τύπου 2) (διάμεση επιβίωση 1 μήνας στον τύπο 1 και 6 μήνες στον τύπο 2), οπότε και το σύνθετο κλινικό πρόβλημα είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση του ανθεκτικού ασκίτη.

Η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της κίρρωσης του ήπατος και σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στην εξέλιξη της μεταμόσχευσης του ήπατος.<sup>54-56</sup> Από το 2002, το προγνωστικό σύστημα MELD (model for end-stage liver disease) –που βασίζεται στη χολερυθρίνη, στο χρόνο προθρομβίνης (international normalized ratio,

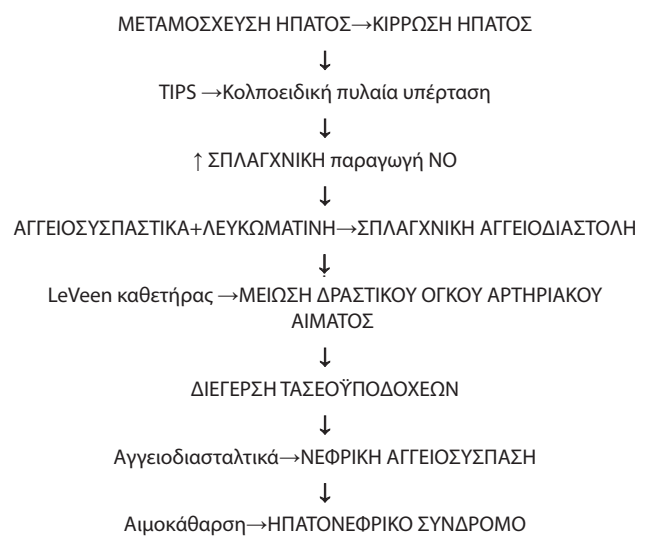
INR), και στην κρεατινίνη– (9,6 Ln [creatinine]+11,2 Ln [INR]+3,8 Ln [bili]+6,4) χρησιμοποιείται για τη διάθεση μοσχεύματος στους ευρισκόμενους στη λίστα κίρρωτικού ασθενείς, προβλέποντας με σχετική ακρίβεια την επιβίωση χωρίς τη μεταμόσχευση.<sup>57-59</sup> Συνιστάται εκτίμηση για μεταμόσχευση σε ασθενείς με στάδιο Child-Pugh B (>7 βαθμοί) ή MELD >15.<sup>60</sup>

## 7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αυτόματη υποχώρηση του ΗΝΣ είναι εξαιρετικά σπάνια και αποδίδεται σε βελτίωση (αυτόματη ή κατόπιν θεραπευτικής παρέμβασης με διακοπή της αιθυλικής αλκοόλης ή με αντι-ιικά φάρμακα) της ηπατικής λειτουργίας. Για την αντιμετώπιση του ΗΝΣ έχουν προταθεί διάφορες θεραπείες με βάση την παθογένεια του ΗΝΣ<sup>61</sup> (πίν. 5). Οι περισσότερες μελέτες στη θεραπεία του ΗΝΣ αφορούν στο ΗΝΣ τύπου 1 και όχι στο τύπου 2.<sup>62-78</sup> Στον ανθεκτικό ασκίτη και στο ΗΝΣ, η χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (σπειρονολακτόνη) αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, ενώ τα διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδη) δεν είναι δραστικά.

Η ενδοφλέβια χορήγηση ντοπαμίνης, σε χαμηλή δόσολογία (3 μg/kg/min) με σκοπό την πρόκληση νεφρικής αγγειοδιαστολής, δεν προκαλεί αύξηση της σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με ΗΝΣ. Η ενδοφλέβια ή η ενδονεφρική χορήγηση προσταγλανδινών (PGA1, PGE2, PGE1), με σκοπό τη μείωση των πολύ αυξημένων ενδονεφρικών αντιστάσεων, δεν έδωσε καλά αποτελέσματα.<sup>2</sup> Η χορήγηση

**Πίνακας 5.** Θεραπεία με βάση την παθογένεια του ηπατονεφρικού συνδρόμου.



μισοπροστόλης (ανάλογο προσταγλανδίνης που χρησιμοποιείται ευρύτατα για γαστροπροστασία σε χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών) από το στόμα (δισκία Cytotec® των 200 µg), σε δόση 800–1.600 µg/ημερησίως, έδωσε αντιφατικά αποτελέσματα, ενώ μπορεί να προκαλέσει διάρροια και να επιδεινώσει τη νεφρική ανεπάρκεια.<sup>79,80</sup>

Η σύγχρονη θεραπεία του ΗΝΣ τύπου 1 γίνεται με χορήγηση αγγειοσπαστικού φαρμάκου (παράγωγα της πιπρεσίνης –τερλιπρεσίνη και ορνιπρεσίνη– ή μιτοδρίνη με σκοπό την περιφερική αγγειοσύσπαση) σε συνδυασμό με λευκωματίνη (προκειμένου να αυξηθεί ο δραστικός όγκος αίματος), για τουλάχιστον 15 ημέρες.<sup>37,81–88</sup> Δύο προοπτικές, τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες της τερλιπρεσίνης με λευκωματίνη, σε σχέση με λευκωματίνη και εικονικό (placebo) φάρμακο, ανακοινώθηκαν το 2008. Στην πρώτη μελέτη, η χορήγηση τερλιπρεσίνης (0,5–2 mg ενδοφλεβίως μέχρι 6 φορές την ημέρα με λευκωματίνη, χωρίς αλάτι, 60 g για 15 ημέρες ήταν αποτελεσματικότερη στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (υποχώρηση του ΗΝΣ 43,5% έναντι 8,7%,  $p=0,017$ ).<sup>73</sup> Ως βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας ορίστηκε η μείωση της κρεατινίνης ορού <133 µmol/L (<1,5 mg/dL) κατά τη θεραπεία (πλήρης ανταπόκριση) ή η μείωση >50% των επιπέδων της κρεατινίνης πριν από τη θεραπεία (μερική ανταπόκριση). Το 43% των ασθενών που έλαβαν τερλιπρεσίνη εκδήλωσαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα (ισχαιμία μυοκαρδίου ή μεσεντέριων αγγείων, συστηματική υπερφόρτωση, αρρυθμίες). Όμως, η επιβίωση στους 3 μήνες δεν διέφερε στις δύο ομάδες. Στην άλλη μελέτη, στόχος της θεραπείας ήταν τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού <1,5 mg/dL για 48 ώρες τη 14η ημέρα της θεραπευτικής αγωγής. Το 25% των ασθενών πέτυχαν το συγκεκριμένο στόχο έναντι 12,5% εκείνων που έλαβαν λευκωματίνη και εικονικό φάρμακο ( $p=0,093$ ). Όταν χρησιμοποιήθηκαν τα κλασικά κριτήρια αναστροφής της νεφρικής ανεπάρκειας (<1,5 mg/dL), τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα (33,9% έναντι 12,5%,  $p<0,008$ ). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συνέβησαν στο 9% των ασθενών (μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, παροδική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, αναπνευστική δυσχέρεια, αναπνευστική οξέωση, κολπική μαρμαρυγή, δικτυωτή πελίωση). Η τερλιπρεσίνη διακόπηκε σε 3 ασθενείς έναντι 2 της ομάδας της λευκωματίνης. Η επιβίωση στους 6 μήνες ήταν ίδια στις δύο ομάδες των ασθενών (περίπου 40%). Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ( $\geq 5$  mmHg) την 3η ημέρα της θεραπείας και τα επίπεδα χολερυθρίνης του ορού (<10 mg/dL) αποτελούν καλούς προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης στη θεραπεία.<sup>89</sup> Έτσι, η χρήση αγγειοσπαστικών φαρμάκων δεν αυξάνει τη συνολική επιβίωση, αλλά όσοι ανταποκρίνονται σε αυτά ζουν περισσότερο απ' όσους δεν ανταποκρίνονται. Σε

υποτροπή μετά από τη διακοπή της αγγειοσπαστικής θεραπείας, τα φάρμακα επαναχορηγούνται. Ο κίνδυνος ισχαιμικών επιπλοκών, ιδίως στη στεφανιαία κυκλοφορία (στηθάγχη, έμφραγμα), ενδεχομένως μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση νιτρωδών.

Η μιτοδρίνη (midodrine) είναι α-αδρενεργικός αγωγιανιστής.<sup>90</sup> Το οκτρεοτίδιο (ανάλογο της σωματοστατίνης) παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην έκκριση και στη δράση του γλυκαγόνου και των άλλων εντερικών αγγειοδιασταλτικών πεπτιδίων, προκαλώντας εκλεκτική σπλαγγχνική αγγειοσυστολή. Θεραπευτική αντιμετώπιση του ΗΝΣ, από το στόμα, επιχειρείται με δισκία μιτοδρίνης των 5 mg, 3 φορές ημερησίως (μέγιστη δόση 15 mg, 3 φορές ημερησίως), με ή χωρίς οκτρεοτίδιο υποδορίως 100 µg 3 φορές την ημέρα (μέγιστη δόση 200 µg υποδορίως, 3 φορές την ημέρα) και ενδοφλέβια λευκωματίνη (1 g/kg την 1η ημέρα και ακολούθως 20–50 g ημερησίως). Η δόση της μιτοδρίνης αυξάνει μέχρις ότου η συστολική αρτηριακή πίεση να είναι >90 mmHg ή >15 mmHg από την αρχική τιμή της. Η τρίμηνη επιβίωση ήταν 20%.<sup>91</sup>

Η χορήγηση νορεπινεφρίνης με λευκωματίνη αποδείχθηκε το ίδιο αποτελεσματική με την τερλιπρεσίνη και τη λευκωματίνη.<sup>92</sup> Η χορήγηση άλλων αγγειοσπαστικών (μεταραμινόλη ή αγγειοτασίνη II), καθώς και ο συνδυασμός αγγειοσπαστικού με αγγειοδιασταλτικό της νεφρικής κυκλοφορίας (ντοπαμίνη ή προστακυκλίνη) δεν βοηθούν.

Δεν υπάρχει θεραπεία για το ΗΝΣ-2. Η χορήγηση μη εκλεκτικού ανταγωνιστή της ενδοθηλίνης οδήγησε σε υπόταση και σε επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.<sup>93</sup>

Η τοποθέτηση καθετήρα περιτοναίο-φλεβικής επικοινωνίας (LeVeen shunt) επιτρέπει τη συνεχή δίοδο ασκίτικού υγρού από την περιτοναϊκή κοιλότητα προς τη συστηματική κυκλοφορία. Το γεγονός αυτό αυξάνει το δραστικό ενδαγγειακό όγκο και την καρδιακή παροχή, ενώ μειώνει τη δραστηριότητα των αγγειοσπαστικών συστημάτων αυξάνοντας τη νεφρική αιμάτωση, τη σπειραματική διήθηση και τη νατριοδιούρηση. Η τοποθέτηση του καθετήρα LeVeen μπορεί να βελτιώσει παροδικά το ΗΝΣ, αλλά δεν αυξάνει την επιβίωση, ενώ παρουσιάζει και σοβαρές επιπλοκές.<sup>94</sup> Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, έχει επιχειρηθεί η εμβύθιση των ασθενών εντός δεξαμενής ύδατος, με σκοπό την αύξηση του δραστικού όγκου αίματος και την καλύτερη νεφρική αιμάτωση.<sup>95</sup>

Η χειρουργική διενέργεια πυλαιοσυστηματικής επικοινωνίας σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια, με σκοπό τη μείωση της πυλαίας υπέρτασης και την αύξηση του δραστικού όγκου αίματος, παρουσιάζει υψηλή περιεχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα και έχει εγκαταλειφθεί.<sup>96</sup>

Η διασφαγτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΗΝΣ.<sup>97,98</sup> Η τοποθέτηση των TIPS μειώνει την πυλαία υπέρταση, την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και τα επίπεδα της ενδοθληλίνης, αυξάνοντας ταυτόχρονα το δραστικό όγκο αίματος και την κλασματική απέκκριση του νατρίου.<sup>99</sup> Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των TIPS, που περιορίζει τη χρήση τους, είναι η επιδείνωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση ή με συνεχή αιμοδιήθηση έχει επιχειρηθεί σε ασθενείς που αναμένουν μόσχευμα ή που πάσχουν από θεωρητικά αναστρέψιμη ηπατική βλάβη (π.χ. αλκοολική ηπατίτιδα).<sup>100,101</sup> Η αιμοκάθαρση είναι βραχυπρόθεσμα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του ΗΝΣ, σε όσους δεν ανταποκρίνονται στα αγγειοσυσπαστικά ή παρουσιάζουν οξείες επιπλοκές (οξέωση, υπερκαλιαιμία, πνευμονική συμφόρηση). Παρουσιάζει πολλές επιπλοκές, όπως υπόταση, αιμορραγία πεπτικού, διαταραχές της πήξης ή και λοιμώξεις. Προτιμάται η συνεχής αρτηριοφλεβική ή η φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση, που δεν προκαλούν σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές.<sup>100</sup> Η αιμοκάθαρση με MARS (molecular adsorbent recirculating systems) θεωρείται ακόμη πειραματική, ενώ αναμένονται περισσότερα αποτελέσματα.<sup>102,103</sup>

Προς το παρόν, συνιστάται αγωγή των ασθενών με ΗΝΣ με αγγειοσυσπαστικά φάρμακα και αιμοκάθαρση.

Η μεταμόσχευση ήπατος είναι η ιδανική θεραπεία του ΗΝΣ, αφού η νεφρική λειτουργία αναμένεται να αποκατασταθεί εξ ολοκλήρου ή κατά το μεγαλύτερο ποσοστό της. Η διούρηση αυξάνει τις πρώτες ημέρες μετά από τη μεταμόσχευση, ενώ η κρεατινίνη ορού μειώνεται από την πρώτη εβδομάδα με αποκατάσταση των φυσιολογικών τιμών εντός 4 εβδομάδων. Όμως, αμέσως μετά από τη μεταμόσχευση ήπατος, παρουσιάζεται συχνά περαιτέρω επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας για 2–3 24ωρα και το 1/3 των ασθενών χρειάζονται εξωνεφρική κάθαρση. Επίσης, απαιτείται προσοχή στη χορήγηση κυκλοσπορίνης μέχρι να αποκατασταθεί η νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με ΗΝΣ εκδηλώνουν περισσότερες επιπλοκές, παραμένουν στη μονάδα εντατικής θεραπείας και στο νοσοκομείο για περισσότερο χρονικό διάστημα ενώ παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα.<sup>104</sup> Η τριετής επιβίωση των ασθενών με ΗΝΣ μετά από τη μεταμόσχευση είναι 60% σε σχέση με 0% χωρίς αυτή, αλλά και 70–80% σε μεταμοσχευμένους ασθενείς χωρίς ΗΝΣ.<sup>105</sup> Συνιστάται η μεταμόσχευση να γίνεται πριν από την εκδήλωση ΗΝΣ ή μετά από την εκδήλωσή του να χρησιμοποιούνται αγγειοσυσπαστικές ουσίες (τερλιπρεσίνη, μιντοδρίνη με ή χωρίς οκτρεοτίδιο)

και λευκωματίνη, αιμοκάθαρση ή TIPS ως γέφυρα μέχρι τη μεταμόσχευση.<sup>106</sup>

## 8. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη των προδιαθεσικών παραγόντων του ΗΝΣ είναι πολύ σημαντική. Το ΗΝΣ προλαμβάνεται με την αντιμετώπιση της υποογκαιμίας (αιμορραγία πεπτικού, διουρητικά κ.λπ.) και τη χορήγηση αντιβιοτικών για πρόληψη ή αντιμετώπιση των λοιμώξεων.<sup>107–109</sup>

Σε ασθενείς με αιμορραγία χορηγούνται μεταγγίσεις αίματος και παραγώνων της πήξης, ενώ επιχειρείται διακοπή της αιμορραγίας (π.χ. περιδεση κισών οισοφάγου) με σκοπό την πρόληψη επιπλοκής της από οξεία σωληναριακή νέκρωση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, αυτά διακόπτονται και χορηγείται λευκωματίνη ή και 1.000 mL φυσιολογικός ορός. Η χορήγηση υγρών είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς χωρίς οιδήματα ή ασκίτη. Σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, στους οποίους χορηγούνται ιωδιούχα σκιαγραφικά, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και να αποφεύγεται η υποογκαιμία.<sup>110</sup> Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με υποκλινική καρδιακή ανεπάρκεια εφ' όσον χορηγηθούν αγγειοσυσπαστικά φάρμακα ή μαζικές μεταγγίσεις κολλοειδών διαλυμάτων ή αίματος. Η πρόσφατη χορήγηση προπρανολόλης μπορεί να προδιαθέσει στην εκδήλωση ΗΝΣ.<sup>111</sup> Επίσης, η ανεξέλεγκτη χορήγηση υγρών (νατριούχα διαλύματα) μπορεί να επιδεινώσει τα οιδήματα και τον ασκίτη ή την υπονατρίαμία (διαλύματα γλυκόζης). Ο μεγάλος ασκίτης (ανθεκτικός και μη) πρέπει να αντιμετωπίζεται με παρακεντήσεις μεγάλου όγκου που συνοδεύονται από χορήγηση λευκωματίνης (8 g λευκωματίνης ανά λίτρο αφαιρούμενου ασκίτικου υγρού).<sup>112,113</sup>

Επίσης, συνιστάται η θερμιδική κάλυψη των κίρρωτικών ασθενών και η αντιμετώπιση κάθε συνυπάρχουσας λοίμωξης (πνευμονία, ουρολοίμωξη, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα κ.λπ.). Αντιβιοτικά –προτιμώνται οι κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς– πρέπει να χορηγούνται προφυλακτικά σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού (κίρσορραγία κ.λπ.). Στη θεραπεία ασθενών με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, ιδιαίτερη σημασία έχει η χορήγηση λευκωματίνης (1,5 g ανά kg βάρους σώματος στη διάγνωση και 1 g ανά kg βάρους σώματος μετά από 48 ώρες) μαζί με την αντιβιοτική αγωγή (κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς ή κινολόνη).<sup>114</sup> Η χορήγηση λευκωματίνης βελτιώνει τον ενδογγειακό όγκο ενώ ασκεί και αντιοξειδωτική δράση.<sup>115,116</sup> Η προληπτική χορήγηση αντιβίωσης με σκοπό την εκλεκτική αποστείρωση του εντέρου (καταστολή της Gram (-) εντερικής χλωρίδας αφήνοντας άθικτη την αναερόβια) βοηθά στην πρόληψη της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας και εμμέσως του



ΗΝΣ. Σε ασθενείς με λευκωματίνη ασκτικού υγρού <15 g/L και ηπατική ή και νεφρική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη >3 mg/dL, στάδιο κατά Child-Pugh >10, νάτριο ορού <130 mmol/L ή κρεατινίνη >1,2 mg/dL), η μακροχρόνια χορήγηση νορφλοξασίνης (400 mg/ημέρα), προλαμβάνοντας τη βακτηριακή διαμετάθεση, ελαττώνοντας τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και βελτιώνοντας τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΗΝΣ και αυξάνει την επιβίωση.<sup>117</sup>

Η χορήγηση πεντοξιφυλλίνης (δισκία Tarontal® 400 mg, 3 φορές ημερησίως) σε ασθενείς με βαριά αλκοολική ηπατίτιδα προλαμβάνει την εκδήλωση ΗΝΣ.<sup>118</sup>

Σε ασθενείς με σήψη, οι χαμηλές δόσεις κορτικοειδών (50–100 mg υδροκορτιζόνης κάθε 6–8 ώρες) μπορεί να βοηθήσουν, αντιμετωπίζοντας τη συνυπάρχουσα υποκλινική φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια.<sup>119,120</sup>

Σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια, οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας είναι η αιτιολογία (συχνότερα, 70% –σε λήψη παρακεταμόλης παρά σε κεραυνοβόλο ιογενή ηπατίτιδα– 50%), η ουρολοίμωξη, η μυκηταιμία, η χρήση αμινογλυκοσιδών και το κώμα σταδίου 4 με συνοδό εγκεφαλικό οίδημα.<sup>121</sup> Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να αντιμετωπιστούν έγκαιρα για την πρόληψη εκδήλωσης του ΗΝΣ.<sup>2</sup>

## ABSTRACT

### Current views on the hepatorenal syndrome

S.P. DOURAKIS

Second Department of Medicine, "Hippokratation" General Hospital, Medical School, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(3):323–335

In recent years, substantial progress has been made towards understanding the pathogenesis and natural history of renal failure in cirrhosis of the liver. Novel forms of clinical intervention may assist in the prevention and management of this complication. In the advanced stages of cirrhosis, systemic vascular resistance is markedly reduced, and additional increases in cardiac output cannot compensate, leading to underfilling of the arterial circulation. There is evidence, also, that cardiac output decreases as cirrhosis progresses. Hepatorenal syndrome is a frequent cause of renal failure in cirrhosis and is characterized by functional renal vasoconstriction that leads to a severe reduction in the glomerular filtration rate (GFR), with minimal renal histological abnormalities. Since there are no specific diagnostic tests, a combination of several diagnostic criteria is used. Bacterial infections (particularly spontaneous bacterial peritonitis caused by bacterial translocation of Gram negative bacteria) often precipitate renal failure. In some patients the hepatorenal syndrome may be reversible after resolution of the infection, but in others, it may persist or even progress rapidly despite successful treatment of the infection. The hepatorenal syndrome can be classified into two types, each with different clinical and prognostic characteristics. Type 1 is characterized by a doubling of the serum creatinine concentration (to above 2.5 mg/dL) in less than 2 weeks; type 2 follows a stable, less progressive course, characterized mainly by refractory ascites. Vasopressin analogues (e.g., terlipressin) in conjunction with albumin are effective in approximately 40% to 50% of patients with the hepatorenal syndrome and should be considered as initial therapy. Other vasoconstrictors, including alpha-adrenergic agonists such as norepinephrine and midodrine (with or without octreotide) in conjunction with albumin, appear to be effective, but information on their use is limited.

**Key words:** Alpha-adrenergic agonists, Hepatorenal syndrome, Midodrine, Norepinephrine, Terlipressin, Vasoconstriction

## Βιβλιογραφία

1. ARROYO V, GINÈS P, GERBES AL, DUDLEY FJ, GENTILINI P, LAFFI G ET AL. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996, 23:164–176
2. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. *Κλινική Ηπατολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2005:277–283
3. SCHRIER RW, NIEDERBERGER M, WEIGERT A, GINÈS P. Peripheral arterial vasodilatation: Determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994, 14:14–22
4. SCHRIER RW, ARROYO V, BERNARDI M, EPSTEIN M, HENRIKSEN JH, RODÉS J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention

- in cirrhosis. *Hepatology* 1988, 8:1151–1157
5. MARTIN PY, GINÈS P, SCHRIER RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998, 339:533–541
  6. RASARATNAM B, KAYE D, JENNINGS G, DUDLEY F, CHIN-DUSTING J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2003, 139:186–193
  7. WONG F, BERNARDI M, BALK R, CHRISTMAN B, MOREAU R, GARCIA-TSAO G ET AL. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005, 54:718–725
  8. RUIZ-DEL-ARBOL L, MONESCILLO A, AROCENA C, VALER P, GINÈS P, MOREIRA V ET AL. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005, 42:439–447
  9. PLATT JF, ELLIS JH, RUBIN JM, MERION RM, LUCEY MR. Renal duplex Doppler ultrasonography: A noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 1994, 20:362–369
  10. MAROTO A, GINÈS P, ARROYO A, GINÈS A, SALÓ J, CLÀRIA J ET AL. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: Relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993, 17:788–793
  11. WIEST R, DAS S, CADELINA G, GARCIA-TSAO G, MILSTIEN S, GROSZMANN RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999, 104:1223–1233
  12. WIEST R, GARCIA-TSAO G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005, 41:422–433
  13. ALBILLOS A, DE LA HERA A, GONZÁLEZ M, MOYA JL, CALLEJA JL, MONSERRAT J ET AL. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003, 37:208–217
  14. FRANCÉS R, ZAPATER P, GONZÁLEZ-NAVAJAS JM, MUÑOZ C, CAÑO R, MOREU R ET AL. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2008, 47:978–985
  15. GRANGÉ JD, AMIOT X. Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: From physiopathology to practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16:567–570
  16. FASOLATO S, ANGELI P, DALLAGNESE L, MARESIO G, ZOLA E, MAZZA E ET AL. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007, 45:223–229
  17. LLACH J, GINÈS P, ARROYO V, RIMOLA A, TITÓ L, BADALAMENTI S ET AL. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988, 94:482–487
  18. MOORE KP, WONG F, GINÈS P, BERNARDI M, OCHS A, SALERNO F ET AL. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003, 38:258–266
  19. TOLEDO C, SALMERÓN JM, RIMOLA A, NAVASA M, ARROYO V, LLACH J ET AL. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993, 17:251–257
  20. FOLLO A, LLOVET JM, NAVASA M, PLANAS R, FORNS X, FRANCITORRA A ET AL. Renal impairment following spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994, 20:1495–1501
  21. ECKARDT KU. Renal failure in liver disease. *Intensive Care Med* 1999, 25:5–14
  22. DUDLEY FJ, KANEL GC, WOOD LJ, REYNOLDS TB. Hepatorenal syndrome without avid sodium retention. *Hepatology* 1986, 6:248–251
  23. FRANCOZ C, GLOTZ D, MOREAU R, DURAND F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010, 52:605–613
  24. BATALLER R, GINÈS P, GUEVARA M, ARROYO V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997, 17:233–247
  25. CAREGARO L, MENON F, ANGELI P, AMODIO P, MERKEL C, BORTOLUZZI A ET AL. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994, 154:201–205
  26. SHERMAN DS, FISH DN, TEITELBAUM I. Assessing renal function in cirrhotic patients: Problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003, 41:269–278
  27. PROULX NL, AKBARI A, GARG AX, ROSTOM A, JAFFEY J, CLARK HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: A systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20:1617–1622
  28. MAROTO A, GINÈS A, SALÓ J, CLÀRIA J, GINÈS P, ANIBARRO L ET AL. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: Prognostic value of resistive index. *Hepatology* 1994, 20:839–844
  29. PLATT JF, MARN CS, BALIGA PK, ELLIS JH, RUBIN JM, MERION RM ET AL. Renal dysfunction in hepatic disease: Early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992, 183:801–806
  30. SKLUZACEK PA, SZEWC RG, NOLAN CR 3rd, RILEY DJ, LEE S, PERGOLA PE. Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2003, 42:1169–1176
  31. MACAULAY J, THOMPSON K, KIBERD BA, BARNES DC, PELTEKIAN KM. Serum creatinine in patients with advanced liver disease is of limited value for identification of moderate renal dysfunction: Are the equations for estimating renal function better? *Can J Gastroenterol* 2006, 20:521–526
  32. MEHTA RL, KELLUM JA, SHAH SV, MOLITORIS BA, RONCO C, WARNOCK DG ET AL. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007, 11:R31
  33. GARCIA-TSAO G, PARIKH CR, VIOLA A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008, 48:2064–2077
  34. LEVEY AS, CORESH J, BALK E, KAUSZ AT, LEVIN A, STEFFES MW ET AL. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003, 139:137–147
  35. HAN WK, WAIKAR SS, JOHNSON A, BETENSKY RA, DENT CL, DEVARAJAN P ET AL. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008, 73:863–869
  36. TANDON P, GARCIA-TSAO G. Bacterial infections, sepsis, and mul-

- tiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008, 8:26–42
37. ANGELI P, MERKEL C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008, 48(Suppl 1):S93–S103
  38. SALERNO F, GERBES A, GINÈS P, WONG F, ARROYO V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007, 56:1310–1318
  39. ARROYO V, FERNANDEZ J, GINÈS P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008, 28:81–95
  40. POCKROS PJ, REYNOLDS TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: The importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986, 90:1827–1833
  41. MAL F, MEYRIER A, CALLARD P, KLEINKNECHT D, ALTMANN JJ, BEAUGRAND M. The diagnostic yield of transjugular renal biopsy. Experience in 200 cases. *Kidney Int* 1992, 41:445–449
  42. MEYERS CM, SEEFF LB, STEHMAN-BREEN CO, HOOFNAGLE JH. Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis* 2003, 42:631–657
  43. MARTIN P, FABRIZI F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008, 49:613–624
  44. ARROYO V, GINÈS P, RIMOLA A, GAYA J. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med* 1986, 81:104–122
  45. BOYERTD, ZIA P, REYNOLDS TB. Effects of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979, 77:215–222
  46. CABRERA J, ARROYO V, BALLESTA AM, RIMOLA A, GUAL J, ELENA M ET AL. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta-2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982, 82:97–105
  47. WONG F, MASSIE D, HSU P, DUDLEY F. The effect of misoprostol on indomethacin-induced renal dysfunction in well-compensated cirrhosis. *J Hepatol* 1995, 23:1–7
  48. MOORE RD, SMITH CR, LIETMAN PS. Increased risk of renal dysfunction due to interaction of liver disease and aminoglycosides. *Am J Med* 1986, 80:1093–1097
  49. McCORMICK PA, GREENSLADE L, KIBBLER CC, CHIN JK, BURROUGHS AK, McINTYRE N. A prospective randomized trial of ceftazidime versus netilmicin plus mezlocillin in the empirical therapy of presumed sepsis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997, 25:833–836
  50. GENTILINI P, ROMANELLI RG, LA VILLA G, MAGGIORE Q, PESCIULLESI E, CAPPELLI G ET AL. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993, 104:588–594
  51. GINÈS A, ESCORSELL A, GINÈS P, SALÓ J, JIMÉNEZ W, INGLADA LG ET AL. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993, 105:229–236
  52. SCHEPKE M, APPENRODT B, HELLER J, ZIELINSKI J, SAUERBRUCH T. Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: Results of a prospective study. *Liver Int* 2006, 26:834–839
  53. ALESSANDRIA C, OZDOGAN O, GUEVARA M, RESTUCCIA T, JIMÉNEZ W, ARROYO V ET AL. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005, 41:1282–1289
  54. MOREAU R, LEBREC D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: Perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003, 37:233–243
  55. NAIR S, VERMA S, THULUVATH PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002, 35:1179–1185
  56. GONWA TA, KLINTMALM GB, LEVY M, JENNINGS LS, GOLDSTEIN RM, HUSBERG BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995, 59:361–365
  57. WIESNER R, EDWARDS E, FREEMAN R, HARPER A, KIM R, KAMATH P ET AL. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003, 124:91–96
  58. GONWA TA, McBRIDE MA, ANDERSON K, MAI ML, WADEI H, AHSAN N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: Where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006, 6:2651–2659
  59. KAMATH PS, KIM WR; ADVANCED LIVER DISEASE STUDY GROUP. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007, 45:797–805
  60. TERRA C, GUEVARA M, TORRE A, GILABERT R, FERNÁNDEZ J, MARTÍN-LLAHÍ M ET AL. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: Value of MELD score. *Gastroenterology* 2005, 129:1944–1953
  61. WONG F, BLENDIS L. Therapy for hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 1998, 115:503–504
  62. McCORMICK PA, DONNELLY C. Management of hepatorenal syndrome. *Pharmacol Ther* 2008, 119:1–6
  63. SCHMIDT LE, RING-LARSEN H. Vasoconstrictor therapy for hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. *Curr Pharm Des* 2006, 12:4637–4647
  64. MOREAU R, LEBREC D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: Type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006, 43:385–394
  65. GINÈS P, GUEVARA M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: The time has arrived. *Hepatology* 2007, 46:1685–1687
  66. GUEVARA M, GINÈS P, FERNÁNDEZ-ESPARRACH G, SORT P, SALMERÓN JM, JIMÉNEZ W ET AL. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998, 27:35–41
  67. GÜLBERG V, BILZER M, GERBES AL. Long-term therapy and re-treatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999, 30:870–875
  68. KISER TH, FISH DN, OBRITSCH MD, JUNG R, MACLAREN R, PARIKH CR. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: A retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20:1813–1820
  69. MOREAU R, DURAND F, POYNARD T, DUHAMEL C, CERVONI JP, ICHAÏ P ET AL. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002, 122:923–930
  70. FABRIZI F, DIXIT V, MARTIN P. Meta-analysis: Terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006,

- 24:935–944
71. GLUUD LL, KJAER MS, CHRISTENSEN E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 4:CD005162
  72. SANYAL AJ, BOYER T, GARCIA-TSAO G, REGENSTEIN F, ROSSARO L, APPENRODT B ET AL. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008, 134:1360–1368
  73. MARTÍN-LLAHÍ M, PÉPIN MN, GUEVARA M, DÍAZ F, TORRE A, MONESCILLO A ET AL. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: A randomized study. *Gastroenterology* 2008, 134:1352–1359
  74. ANGELI P, VOLPIN R, GERUNDA G, CRAIGHERO R, RONER P, MERENDA R ET AL. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999, 29:1690–1697
  75. DUVOUX C, ZANDITENAS D, HÉZODE C, CHAUVAT A, MONIN JL, Roudot-Thoraval F ET AL. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study. *Hepatology* 2002, 36:374–380
  76. WONG F, PANTEA L, SNIDERMAN K. Midodrine, octreotide, albumin and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004, 40:55–64
  77. ESRAILIAN E, PANTANGCO ER, KYULO NL, HU KQ, RUNYON BA. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007, 52:742–748
  78. ORTEGA R, GINÉS P, URIZ J, CÁRDENAS A, CALAHORRA B, DE LAS HERAS D ET AL. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002, 36:941–948
  79. FEVERY J, VAN CUTSEM E, NEVENS F, VAN STEENBERGEN W, VERBERCKMOES R, DE GROOTE J. Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E1 analogue) and albumin administration. *J Hepatol* 1990, 11:153–158
  80. GINÉS A, SALMERÓN JM, GINÉS P, ARROYO V, JIMÉNEZ W, RIVERA F ET AL. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J Hepatol* 1993, 17:220–226
  81. URIZ J, GINÉS P, CÁRDENAS A, SORT P, JIMÉNEZ W, SALMERÓN JM ET AL. Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000, 33:43–48
  82. SAGI SV, MITTAL S, KASTURI KS, SOOD GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010, 25:880–885
  83. TRIANTOS CK, SAMONAKIS D, THALHEIMER U, CHOLONGITAS E, SENZOLO M, MARELLI L ET AL. Terlipressin therapy for renal failure in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010, 22:481–486
  84. GLUUD LL, CHRISTENSEN K, CHRISTENSEN E, KRAG A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010, 51:576–584
  85. FABRIZI F, DIXIT V, MESSA P, MARTIN P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Artif Organs* 2009, 32:133–140
  86. HADENQUE A, GADANO A, MOREAU R, GIOSTRA E, DURAND F, VALLA D ET AL. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998, 29:565–570
  87. GANNE-CARRIÉ N, HADENQUE A, MATHURIN P, DURAND F, ERLINGER S, BENHAMOU JP. Hepatorenal syndrome: Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1996, 41:1054–1056
  88. CERVONI JP, LECOMTE T, CELLIER C, AUROUX J, SIMON C, LANDI B ET AL. Terlipressin may influence the outcome of hepatorenal syndrome complicating alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997, 92:2113–2114
  89. NAZAR A, PEREIRA GH, GUEVARA M, MARTÍN-LLAHÍ M, PEPIN MN, MARINELLI M ET AL. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010, 51:219–226
  90. ANGELI P, VOLPIN R, PIOVAN D, BORTOLUZZI A, CRAIGHERO R, BOTTARO S ET AL. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998, 28:937–943
  91. SALERNO F, CAZZANIGA M, MERLI M ET AL. A prospective survey on the treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome. Program and Abstracts of the 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, Massachusetts, 2009:342 (abstract)
  92. ALESSANDRIA C, OTTOBRELLI A, DEBERNARDI-VENON W, TODROS L, CERENZIA MT, MARTINI S ET AL. Noradrenaline vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: A prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007, 47:499–505
  93. WONG F, MOORE K, DINGEMANSE J, JALAN R. Lack of renal improvement with nonselective endothelin antagonism with tezozentan in type 2 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2008, 47:160–168
  94. DASKALOPOULOS G, JORDAN DR, REYNOLDS TB. Randomized trial of peritoneovenous shunt in the treatment of hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 1995, 88:88
  95. YERSIN B, BURNIER M, MAGNENAT P. Improvement of renal failure with repeated head-out water immersions in patients with hepatorenal syndrome associated with alcoholic hepatitis. *Am J Nephrol* 1995, 15:260–265
  96. ARIYAN S, SWEENEY T, KERSTEIN MD. The hepatorenal syndrome: Recovery after portacaval shunt. *Ann Surg* 1975, 181:847–849
  97. GUEVARA M, GINÉS P, BANDI JC, GILABERT R, SORT P, JIMÉNEZ W ET AL. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998, 28:416–422
  98. BRENSING KA, TEXTOR J, PERZ J, SCHIEDERMAIER P, RAAB P, STRUNK H ET AL. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: A phase II study. *Gut* 2000, 47:288–295
  99. GERBES AL, GÜLBERG V, WAGGERSHAUSER T, HOLL J, REISER M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: Comparison of patients with ascites, with refractory ascites or without ascites. *Hepatology* 1998, 28:683–688

100. KELLER F, HEINZE H, JOCHIMSEN F, PASSFALL J, SCHUPPAN D, BÜTNER P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): The role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995, 17:135–146
101. CAPLING RK, BASTANI B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004, 26:563–568
102. BOYER TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Current status. *Gastroenterology* 2003, 124:1700–1710
103. MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, RISLER T, ERLEY CM, BADER BD ET AL. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000, 6:277–286
104. BALIGA P, MERION RM, TURCOTTE JG, HAM JM, HENLEY KS, LUCEY MR ET AL. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery* 1992, 112:704–710
105. GONWA TA, KLINTMALM GB, LEVY M, JENNINGS LS, GOLDSTEIN RM, HUSBERG BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995, 59:361–365
106. LE MOINE O. Hepatorenal syndrome – outcome after liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:20–22
107. GREWAL P, MARTIN P. Pretransplant management of the cirrhotic patient. *Clin Liver Dis* 2007, 11:431–449
108. BERNARD B, GRANGÉ JD, KHAC EN, AMIOT X, OPOLON P, POYNARD T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999, 29:1655–1661
109. FERNÁNDEZ J, RUIZ DEL ARBOL L, GÓMEZ C, DURANDEZ R, SERRADILLA R, GUARNER C ET AL. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006, 131:1049–1056
110. McCULLOUGH PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51:1419–1428
111. DUHAMEL C, MAUILLON J, BERKELMANS I, BOURIENNE A, TRANVOUEZ JL. Hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: Terlipressin is a safe and efficient treatment; propranolol and digitalis treatments: precipitating and preventing factors? *Am J Gastroenterol* 2000, 95:2984–2985
112. GARCIA-TSAO G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001, 120:726–748
113. GINES P, TITO L, ARROYO V, PLANAS R, PANÉS J, VIVER J ET AL. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94:1493–1502
114. SORT P, NAVASA M, ARROYO V, ALDEGUER X, PLANAS R, RUIZDEL-ARBOL L ET AL. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999, 341:403–409
115. FERNÁNDEZ J, NAVASA M, GARCIA-PAGAN JC, G-ABRALDES J, JIMÉNEZ W, BOSCH J ET AL. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2004, 41:384–390
116. QUINLAN GJ, MARTIN GS, EVANS TW. Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005, 41:1211–1219
117. FERNÁNDEZ J, NAVASA M, PLANAS R, MONTOLIU S, MONFORT D, SORIANO G ET AL. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007, 133:818–824
118. AKRIVIADIS E, BOTLA R, BRIGGS W, HAN S, REYNOLDST, SHAKIL O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000, 119:1637–1648
119. TSAI MH, PENG YS, CHEN YC, LIU NJ, HO YP, FANG JT ET AL. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006, 43:673–681
120. FERNÁNDEZ J, ESCORSELL A, ZABALZA M, FELIPE V, NAVASA M, MAS A ET AL. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006, 44:1288–1295
121. MOORE K. Renal failure in acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999, 11:967–975

*Corresponding author:*

S.P. Dourakis, 28 Achaias street, GR-115 23 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr

