

Hepatorenal Syndrome

วารสารณ์ เดียวนรเศรษฐ, พ.บ.*

ภาวะ Hepatorenal syndrome เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในโรคตับแข็ง โดยเริ่มมีรายงานของ Frerichs (ค.ศ.1861) และ Flint (ค.ศ.1863)⁽¹⁾ พบว่าผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรงที่มีภาวะแรงดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertension) และมีภาวะไตวายชนิดปัสสาวะลดลง (acute oliguric renal failure) แต่พยาธิสภาพของไตกลับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ต่อมามีการรายงานว่าภาวะดังกล่าวน่าจะมีการผิดปกติของระบบการไหลเวียนเลือดและการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไต

อุบัติการณ์

Gines และคณะ⁽²⁾ ได้ศึกษาพบว่าในผู้ป่วยตับแข็งที่มีท้องมานร่วมด้วย แต่ยังไม่มีการภาวะไตวาย พบว่าผู้ป่วยมีโอกาสเกิด HRS ได้ร้อยละ 18.0 ที่ 1 ปี และร้อยละ 39.0 ที่ 5 ปี และเมื่อเกิดภาวะ HRS แล้วผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยเพียง 1.7 สัปดาห์เท่านั้น ซึ่งการศึกษาดังกล่าวพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด HRS ได้แก่ มีเลือดออกทางเดินอาหาร (Esophageal varices bleeding), ค่าเฉลี่ยความดันเลือดแดง (mean arterial pressure) น้อยกว่า 80

มิลลิเมตรปรอท, ระดับเรนินและนอร์อิพิเนฟฟินในเลือดสูง เป็นต้น

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ HRS ตามโดย The International Ascites Club (IAC)⁽³⁾ ดังนี้

Major criteria

1. Low glomerular filtration rate (GFR), as indicated by serum creatinine (Cr) greater than 1.5 mg/dL or 24-hour Cr clearance lower than 40 ml/minute
2. Absence of shock, ongoing bacterial infection, fluid losses and current treatment with nephrotoxic drugs
3. No sustained improvement in renal function (decrease in serum Cr to 1.5 mg/dL or less or increase in Cr clearance to 40 ml/minute or more) following diuretic withdrawal and expansion of plasma volume with 1.5 L of a plasma expander
4. Proteinuria lower than 500 mg/day and no ultrasonographic evidence of obstructive uropathy or parenchymal renal disease

* หน่วยโรคไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชธานี จ.นครราชสีมา 30000

Additional criteria

1. Urine volume lower than 500 ml/day
2. Urine sodium lower than 10 mEq/L
3. Urine osmolality greater than plasma osmolality
4. Urine red blood cells less than 50 per high-power field
5. Serum sodium concentration lower than 130 mEq/L

All major criteria must be present for the diagnosis of hepatorenal syndrome. Additional criteria are not necessary for the diagnosis, but provide supportive evidence.

ชนิดของ HRS ตามลักษณะทางคลินิก

HRS type I พบการเพิ่มขึ้นของระดับ Cr ในเลือดเท่าตัวหรือมากกว่า 2.5 mg/dL หรือมีการลดลงของ Cr clearance ร้อยละ 50.0 ภายใน 2 สัปดาห์ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะนี้ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรีย, ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร, การเจาะน้ำในท้องออกมากโดยไม่ได้มีการให้พลาสมาทดแทนและการได้รับการผ่าตัดใหญ่ ผู้ป่วยชนิดนี้มักมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

HRS type II มีการลดลงของ GFR ปานกลางและมีค่าคงที่ พบในผู้ป่วยที่การทำงานของตับค่อนข้างดี มักพบลักษณะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ พยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยชนิดนี้ดีกว่าผู้ป่วยชนิด I แต่ยังคงต่ำกว่าผู้ป่วยท้องมานที่ไม่มีภาวะไตวาย

พยาธิสภาพของภาวะ HRS อธิบายโดย 2 ทฤษฎี

ทฤษฎีที่ 1. Direct liver-kidney relationship จากการศึกษาในสัตว์ทดลองเชื่อว่าโรคตับทำให้เกิดภาวะ HRS โดยกลไก 2 ประการ

1.1. Underfilling hypothesis กล่าวโดยในภาวะโรคตับจะมีการหลั่งสารที่ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด

(vasodilators) โดยเฉพาะ splanchnic circulation ได้แก่ nitric oxide (NO)⁽⁴⁾, prostaglandins (PG)^(5,6) เป็นต้น ทำให้เกิด splanchnic vasodilation เป็นผลให้มีการลดลงของปริมาณเลือดในเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไต ทำให้มีการกระตุ้น juxtaglomerular apparatus ให้หลั่งเรนินไปกระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย และหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไต ทำให้เกิดภาวะไตวายตามมา⁽⁷⁾ (แผนภูมิที่ 1) การกระตุ้น RAAS ทำให้มีการหลั่ง aldosterone โดยออกฤทธิ์ทำให้ distal convoluted tubule มีการดูดกลับของ โซเดียมเพิ่มมากขึ้น เชื่อว่าเป็นผลทำให้เกิดท้องมาน ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

1.2. Overflow hypothesis กลไกผ่านทาง hepatorenal reflex กล่าวคือ ถ้ามีการอุดตันของ Inferior vena cava หรือมีการเพิ่มขึ้นของ portal vascular resistance ทำให้เกิดภาวะแรงดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูง ผลให้เลือดไปเลี้ยงเซลล์ตับลดลงจะไปกระตุ้น hepatorenal reflex ทำให้มีการดูดซึมน้ำและเกลือโซเดียมเพิ่ม ทำให้มี blood volume เพิ่มขึ้น⁽⁸⁾ นอกจากนี้ยังมีการกระตุ้น renal sympathetic activity เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด vasoconstriction⁽⁹⁾

ทฤษฎีที่ 2. Peripheral arterial vasodilation hypothesis ของ Schrier et al⁽¹⁰⁾ เริ่มจากการลดลงของ splanchnic และ systemic vascular resistance ทำให้มี arterial underfilling เกิดการกระตุ้นให้มีการหลั่งสาร vasoconstrictors

นอกจากนี้ยังเชื่อว่าปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์ของ HRS เกิดจากความไม่สมดุลระหว่าง vasoconstricting factors กับ vasodilatory factors ในผู้ป่วยตับแข็ง ดังนี้ (ตารางที่ 1)

- ภาวะ splanchnic vasodilatation ในผู้ป่วยตับแข็ง จะมีการเพิ่มขึ้นของ splanchnic blood flow เป็นผลมาจากมี systemic vasodilation โดยเฉพาะมีการเพิ่มขึ้นของ NO^(11,12), adrenomedullin⁽¹³⁾ ทำให้มีการลดลงของ effective circulatory volume ทำให้มีการกระตุ้นให้มีการ

ตารางที่ 1 Vasoconstrictors และ vasodilators ที่มีบทบาทต่อการเกิด HRS

Vasoconstrictors	Vasodilators
Angiotensin II	Prostaglandins
Norepinephrine	Nitric oxide
Neuropeptide Y	Natriuretic peptides
Endothelin	Kallikrein-kinin system
Adenosine	
Cysteinyl leukotrienes	
F2-isoprostanes	

หลัง vasoconstrictor system ได้แก่ sympathetic nervous system, RAAS และ vasopressin เพิ่มขึ้น⁽¹⁴⁾

- Sympathetic nervous system ถูกกระตุ้นโดยผู้ป่วยตับแข็ง มีการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไต ทำให้มีการหลั่งนอร์อิพิเนฟรินเพิ่มขึ้นทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดแดงของไต ทำให้มี GFR ลดลง และเกิดการคั่งของเกลือโซเดียม

- มีการกระตุ้น RAAS เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยตับแข็ง เนื่องจากผู้ป่วยมี effective blood volume ลดลง, ความดันโลหิตต่ำ แรงดันในเส้นเลือดพอร์ทัลสูงรวมไปถึงมีการเปลี่ยนแปลงของโซเดียมคอลลอยด์ที่ macula densa ทำให้มีการกระตุ้น RAAS เพิ่มขึ้น เมื่อ RAAS ถูกกระตุ้น ทำให้มีการหลั่ง renal angiotensin II (AG-II) มากขึ้น ทำให้มีการกระตุ้นการหลั่งเรนินเพิ่มขึ้น การกระตุ้นเรนินเพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่แย่ลง⁽¹⁵⁾

- Endothelins โดยเฉพาะ Endothelins-1 (ET-1) เป็น strong renal vasoconstriction และ mesangial contraction สร้างมาจาก endothelium, mesangium และส่วนอื่น ๆ ของ renal cell ถูกกระตุ้นโดย tumor necrosis factor-alpha, AG-II, vasopressin และ endotoxin เป็นผลทำให้เกิด การลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไตและ GFR

- Endotoxin ในผู้ป่วยตับแข็งจะมีการเพิ่มขึ้นของ endotoxin ในระบบไหลเวียนเลือดของพอร์ทัลและทั่วร่างกาย กระตุ้นการสร้าง NO ทำให้เกิด vasodilation⁽¹²⁾, กระตุ้นการสร้าง thromboxane A2 และ leukotriene ทำให้เกิด afferent renal vasoconstriction ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันในภาวะติดเชื้อมากกว่าในภาวะเฉื่อยชื่อยาแบบรุนแรง⁽¹⁶⁾, ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์จะมีการทำงานของเยื่อบุลำไส้เสียไปทำให้มีการรั่วของ endotoxin⁽¹⁷⁾ ทำให้พบภาวะ HRS ในผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์มากกว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุอื่น

การวินิจฉัย

ภาวะ HRS จะพบในผู้ป่วยโรคตับแข็งชนิดรุนแรง การวินิจฉัยภาวะ HRS อาศัยเกณฑ์ของ IAC ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรค จากภาวะไตวายจากสาเหตุอื่น ๆ ด้วยเช่น pre-renal, acute tubular acidosis เป็นต้น

ข้อมูลการรักษาภาวะ HRS ที่ผ่านมา

1. Vasodilators

- Dopamine พบว่า renal-dose dopamine (2-5 microgram/kg/min) ไม่ช่วยป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยระยะวิกฤต⁽¹⁸⁾ รวมไปถึงไม่ช่วยทำให้การทำงานของไตในภาวะ HRS ดีขึ้น^(19,20) และ dopamine ขนาดสูงกลับทำให้แย่ลงเนื่องจากทำให้ splanchnic hyperemia และทำให้แรงดันเลือดในระบบพอร์ทัลเพิ่มขึ้นอาจทำให้เกิด tachyarrhythmia

- Misoprostol เป็น prostaglandin E₁ analogue มีการศึกษาการใช้ยา Misoprostol ในการรักษาทั้งทางหลอดเลือดดำและทางปากในผู้ป่วย HRS แต่ทุกการศึกษาพบว่าไม่ช่วยทำให้การทำงานของไตในภาวะ HRS ดีขึ้น รวมไปถึงไม่ทำให้การขับเกลือโซเดียมเพิ่มขึ้น

- N-acetylcysteine (NAC) เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ มีรายงานว่าขนาด 100 mg/kg/d ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5 วันสามารถทำให้การทำงานของไต

(Cr clearance) ดีขึ้นจาก 24 ml/min เป็น 43 ml/min⁽²¹⁾ เชื่อว่าNAC มีผลต่อไตโดยตรงคือไปลดfree-radical lipid peroxidation หรือ scavenging peroxynitrite⁽²²⁾ แต่ไม่ทำให้การทำงานของไตหรือระบบหมุนเวียนโลหิตดีขึ้น

- การให้ plasma และ albumin ทางหลอดเลือดดำจะช่วยการทำงานของไตในผู้ป่วย HRS ดีขึ้นได้^(5,23,24) โดยขนาดของ albumin ที่ใช้ในแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน บางการศึกษาใช้ albumin ขนาด 1 mg/kg BW ทางหลอดเลือดดำในวันแรก หลังจากนั้นให้ขนาด 20-40 g/d⁽²⁵⁾ บางการศึกษาแนะนำว่าควรให้ albumin ร่วมกับการให้ยาอย่างอื่นจะได้ผลดีกว่าการได้รับ albumin อย่างเดียว

2. Vasoconstrictors

จากพยาธิกำเนิดที่เชื่อว่าความผิดปกติเกิดจาก splanchnic vasodilation จึงมีการใช้ยาในกลุ่ม vasoconstrictors มาใช้ในการรักษาแต่อาจช่วยทำให้การทำงานของไตดีขึ้นได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งบางรายเท่านั้น⁽²⁶⁾

3. Vasopressin analogues

- Cyclic octreotide vasopressin ออกฤทธิ์เป็น potent splanchnic vasoconstrictor ทำให้เกิดการลดลงของเลือดและแรงดันในระบบพอร์ทัล โดยออกฤทธิ์ที่ V2-receptor ที่ไต ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของwater permeability ที่collecting duct

- มีการศึกษาการให้Ornipressin ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย HRS พบว่ามีปัสสาวะออกได้ดีและการทำงานของไตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และยังมีผลลดลงของ vasoconstrictor hormone⁽²⁷⁾ บางการศึกษามีการให้ร่วมกับ albumin พบว่าได้ผลดีในการรักษาแต่ควรระวังเนื่องจากพบอุบัติการณ์การเกิดการขาดเลือดอย่างรุนแรงเพิ่มมากขึ้นได้⁽²³⁾

- Terlipressin เป็น vasopressin analogues ที่มีการศึกษาในการรักษาภาวะ HRS พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Terlipressin อย่างเดียว⁽²⁸⁾ หรือได้รับร่วมกับ albumin⁽²⁹⁾

ปลอดภัยเนื่องจากพบอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงเรื่องการขาดเลือดน้อยกว่าและมีประสิทธิผลดี⁽³⁰⁾

4. Alpha-agonists

- Midodrine เป็น ยาในกลุ่ม alpha-agonists ออกฤทธิ์เป็น vasoconstrictor มีรายงานผลการรักษาภาวะ HRS ในผู้ป่วย 5 ราย โดยใช้ร่วมกับ octreotide และ albumin ทางหลอดเลือดดำ สามารถทำให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นได้บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Midodrine ทางปากร่วมกับได้รับ octreotide นิดได้ผิวหนังจะมีผลทำให้การทำงานของไตดีขึ้นและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วัน^(31,32)

5. Aquaretic Agents

- Opioid antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งของฮอร์โมน ADH จาก neurohypophysis และทำให้มีการขับน้ำออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น

- มีการใช้ Niravoline ขนาด 0.5-2 mg ในผู้ป่วยโรคตับแข็งพบว่ามีการปกป้องการทำงานของไต แต่ยังไม่พบหลักฐานในการใช้ Niravoline ในผู้ป่วย HRS

6. Tranjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)

- จากการศึกษาพบว่าการเกิดแรงดันสูงในระบบพอร์ทัลเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิด refractory ascites และ HRS⁽³³⁾

- ในบางการศึกษาพบว่าการผ่าตัด porto-caval shunt สามารถทำให้การทำงานของไตดีขึ้นได้แต่ค่าใช้จ่ายและอัตราการตายยังสูงในผู้ป่วยโรคตับแข็ง⁽³⁴⁾

- TIPS เป็นการรักษาที่ช่วยลดแรงดันในระบบพอร์ทัลได้และเป็นวิธีที่ปลอดภัยกว่าการผ่าตัด⁽³⁵⁾ ช่วยทำให้การทำงานของไตดีขึ้น, ปัสสาวะออกเพิ่มขึ้น, ระดับCr ลดลง, ระดับเรนิน อัลโดสเตอโรนและนอร์อิพิเนฟรินลดลง

7. Renal replacement therapy

- ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการทำงานของไตได้ จะมีพยากรณ์โรคไม่ดี ดังนั้นผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต

- การรักษาด้วยการฟอกเลือด มักมีผลเกี่ยวกับเรื่องความดันโลหิตค่อนข้างต่ำ, การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ทำให้มีปัญหาเลือดออกง่าย ปัจจุบันมีการรักษาด้วยการฟอกเลือดต่อเนื่อง (continuous venovenous hemofiltration: CVVH) ทำให้ไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต พิจารณาใช้เป็นการรักษาร่วมในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา

- Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) เป็นการรักษายาบำบัดทดแทนไตที่มีการปรับเปลี่ยนตัวกรองเพื่อช่วยในการกำจัดสารพิษเพิ่มมากขึ้น ซึ่ง Mitzner SR และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง MARS กับ CVVH ในผู้ป่วย HRS พบว่าการรักษาด้วย MARS ได้ผลดีกว่า CVVH แต่ยังมีจำนวนผู้ป่วยไม่มาก⁽³⁶⁾

8. การปลูกถ่ายตับ โดยเฉพาะ orthotopic liver transplantation เป็นการรักษาภาวะ HRS ที่ดีที่สุด ส่วนวิธีอื่น ๆ เป็นเพียงการประคับประคองเพื่อรอการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ^(4,31) แต่วิธีนี้ยังคงมีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 25.0 ภายในหนึ่งเดือนหลังผ่าตัด⁽³⁷⁾ เนื่องจากจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันซึ่งมีผลข้างเคียงต่อไต ได้แก่ tacrolimus และ cyclosporine แต่ในระยะยาวผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจะมีการทำงานของไตดีขึ้น

การป้องกัน

การประเมินว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ HRS (ตารางที่ 2) และหาทางป้องกันจึงมีความสำคัญ ได้แก่

การค้นหาและรักษาการติดเชื้อ โดยเฉพาะการติดเชื้อของเยื่อช่องท้องและการป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ซึ่งทั้ง 2 ภาวะนี้เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยและเป็นตัวกระตุ้นการเกิด HRS ในผู้ป่วยตับแข็ง⁽⁵⁾ รวมทั้งการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมซึ่งไม่ทำให้การทำงานของไตลดลง ก็เป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะ HRS^(38,39)

การรักษาภาวะท้องมาน ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาขับปัสสาวะมากเกินไป หรือการเจาะระบายน้ำในท้องมากเกินไป (large volume paracentesis) เนื่องจากอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งเป็นการกระตุ้นให้เกิดภาวะ HRS หรือการให้ albumin ระหว่างการเจาะระบายน้ำปริมาณมากในท้อง อาจช่วยป้องกันภาวะ HRS⁽⁴⁰⁾ ในทางตรงกันข้ามมีรายงานว่า การเจาะระบายน้ำปริมาณมากในผู้ป่วยที่มีท้องมานมาก ๆ อาจทำให้การทำงานของไตดีขึ้น เนื่องจากไปลดความดันที่มีผลต่อเส้นเลือดดำของไต⁽⁴¹⁾

ตารางที่ 2 ตัวแปรที่มีผลต่อพยากรณ์โรค

Previous episodes of ascites
Absence of hepatomegaly
Poor nutritional status
Presence of esophageal varices
Serum Na < 133 mEq/L
Serum osmolality < 279 mosm/L
Urine osmolality > 553 mosm/L
Norepinephrine level > 544 pg/ml
Plasma rennin activity > 3.5 ng/ml/h
Mean artery pressure < 85 mmHg
GFR < 80 ml/min

เอกสารอ้างอิง

1. Flint A. Clinical report on hydro-peritoneum: based on analysis of forty-six cases. *Am J Med Sci* 1863; 45: 306-39.
2. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-36.
3. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Bentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-73.

4. Martin PY, Gins P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-41.
5. Gins P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1833-9.
6. Epstein M. Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1735-53.
7. Blendis L, Wong F. The natural history and management of hepatorenal disorders: from pre-ascites to hepatorenal syndrome. *Clin Med* 2003; 3: 154-9.
8. Lieberman FL. Functional renal failure in cirrhosis. *Gastroenterology* 1970; 58: 108-10.
9. Koyama S, Kanai K, Aibiki M, Fujita T. Reflex increase in renal nerve activity during acutely altered portal venous pressure. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23: 55-62.
10. Schrier RW, Arroyo V, Bernadi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-7.
11. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337:776-8.
12. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: Relationship to endotoxaemia. *Hepatology* 1993; 18: 1139-41.
13. Guevara M, Gins P, Jimenez W, Sort P, Fernandez-Esparrach G, Escorsell A, et al. Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: Relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems. *Gastroenterology* 1998; 114: 336-43.
14. Epstein M, Berck DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers TG, Abrams HL. Renal failure in patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970; 49: 175-85.
15. Schroeder ET, Eich RH, Smulyan H, Gould AB, Gabuzda GJ. Plasma rennin level in hepatic cirrhosis. *Am J Med* 1970; 49: 186-91.
16. Klahr S. Role of arachidonic acid metabolites in acute renal failure and sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 52-6.
17. Keshavazian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: A possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 200-7.
18. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2139-43.
19. Bennett WM, Keeffe E, Melnyk C, Mahler D, Rbsch J, Porter GA. Response to dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome. *Arch Intern Med* 1975; 135: 964-7.
20. Wilson JR. Dopamine in the hepatorenal syndrome. *JAMA* 1977; 238: 2719-20.
21. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999; 353: 294-5.
22. Conesa EL, Valero F, Nadal JC, Fenoy FJ, Lopez B, Arregui B, et al. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R730-7.
23. Guevara M, Gins P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27: 35-41.
24. Ortega R, Gins P, Uriz J, Cirrdenas 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: 941-8.
25. Gins P, Cirrdenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-54.
26. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type I with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999; 30: 202-4.

27. Lenz K, Hörtznagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of function renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1060-7.
28. Hadengue 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: 565-70.
29. Uriz J, Gins P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43-8.
30. Mulkey JP, Louis H, Donckier V. Long-term terlipressin administration improves renal function failure in cirrhotic patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 15-9.
31. Ng CK, Chan MH, Tai MH, Lam CW. Hepatorenal syndrome. *Clin Biochem Rev* 2007; 28: 11-7.
32. Tandon P, Bain VG, Tsuyuki RT, Klarenbach S. Systematic review: renal and other clinically relevant outcomes in hepatorenal syndrome trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007. 25: 1017-28.
33. Colle I, Moreau R, Pessione F, Rasiat E, Heller J, Chagneau C, et al. Relationship between haemodynamic alterations and the development of ascites or refractory ascites in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 251-6.
34. Rosch J, Keller FS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future prospective. *World J Surg* 2001; 25: 337-45.
35. Rossle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau JM, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994; 330: 165-71.
36. 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: 277-86.
37. Xu X, Ling Q, Zhang M, Gao F, He Z, You J, et al. Outcome of patients with hepatorenal syndrome type 1 after liver transplantation: Hangzhou experience. *Transplantation* 2009; 87: 1514-9.
38. Arroyo V, Guevara M, Gins P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122: 1658-76.
39. Mukherjee S. Hepatorenal syndrome. Available from <http://www.emedicine.com>. Retrieved on 2009-08-02.
40. Velamati PG, Herlong HF. Treatment of refractory ascites. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 530-7.
41. Ascites In: Sherlock S, James D, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary system*. 11th ed. Philadelphia: Blackwell, 2002. p.140-6.