

ภาวะไตวายจากโรคตับแข็ง

ณัฐพร นรเศรษฐวณิชชย์*

อรวลี ดิษยะกมล* อัญชิสา วงศ์ชนะยุทธ*

ศธน ชมพูพจน์* สมบัติ ตริประเสริฐสุข*

Norrasetwanich N, Dhissayakamol O, Wongchanayuth A, Chompoopan S, Treeprasertsuk S. Current management of hepatorenal syndrome. Chula Med J 2013 May – Jun; 57(3): 379 - 404

Hepatorenal syndrome (HRS) is characterized by severe renal arterial vasoconstriction without other underlying pathology. As for the worsening renal function, and it can be reversible after undergoing standard treatment. HRS develops in patients with decompensated cirrhosis who have marked circulatory dysfunction due to splanchnic arterial vasodilatation resulting in deterioration of the cardiac function as well as the renal function. HRS can present in patients with acute liver failure. There are 2 types of clinical presentations of HRS: Type-1 HRS is characterized by acute renal failure and rapid deterioration of renal function as well as the other major organs dysfunction. Bacterial infection is the common precipitating cause of HRS. Type-2 HRS is characterized by slowly progressive renal failure and usually presents in cirrhotic patients with refractory ascites. Prognosis for both types of HRS is notably poor and liver transplantation is the only definitive treatment that assures long-term survival. However, various therapies that restore renal function can provide a bridge to liver transplantation, for example albumin plus vasoconstrictors, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and extracorporeal albumin dialysis. Each treatment regimen has different level of evidences to support. This review provides an updated overview of the mechanisms, the diagnosis and current management of HRS.

Keyword : *Hepatorenal syndrome.*

Reprint request: Treeprasertsuk S. Division of Gastroenterology, Faculty of Medicine
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.
E-Mail:battan5410@yahoo.com

Received for publication. April 2, 2012.

ณัฐพร นรเศรษฐวณิชช์, อรวาลี ดิษยะกมล, อัญชิสา วงศ์ชนะยุทธ, สธน ชมพูพันธ์,
สมบัติ ตรีประเสริฐสุข. ภาวะไตวายจากโรคตับแข็ง. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2556 พ.ศ. – ม.ย.;
57(3): 379 – 404

ภาวะไตวายจากโรคตับแข็ง หรือ *Hepatorenal syndrome (HRS)* เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดในผู้ป่วยโรคตับระยะสุดท้ายที่มีระบบไหลเวียนเลือดในช่องท้องเกิดการขยายตัวอย่างมาก ส่งผลให้การทำงานของหัวใจแย่งลง ส่งผลต่อไตโดยทำให้มีการหดตัวของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงไต ทั้งที่ไม่พบพยาธิสภาพที่ไต ภาวะไตวายจากโรคตับนี้ยังเกิดได้ในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน ภาวะที่มีการทำงานของไตลดลงนี้สามารถฟื้นฟู ตัวได้หากให้การรักษาทันเวลา และแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ชนิดที่ 1 ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและมีการทำงานของระบบอวัยวะอื่นที่ทรุดลงร่วมด้วย มักเกิดหลังจากมีปัจจัยกระตุ้นอื่น ๆ โดยเฉพาะการติดเชื้อแบคทีเรีย ส่วนชนิดที่ 2 มีการทำงานของไตลดลงอย่างช้า ๆ ร่วมกับมีน้ำในช่องท้องปริมาณมากโดยไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาขับปัสสาวะ พยากรณ์โรคของภาวะไตวายจากโรคตับทั้ง 2 ชนิดค่อนข้างแย่และการเปลี่ยนตบเป็นการรักษาจำเพาะเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีการรักษาชนิดอื่นที่สามารถช่วยเพิ่มหน้าที่ การทำงานของไตระหว่างรอการเปลี่ยนตบ ได้แก่ การให้แอลบูมินร่วมกับกลุ่มยาที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว หรือการทำ *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)* การทำ *extracorporeal albumin dialysis* ซึ่งการรักษาแต่ละวิธีมีหลักฐานสนับสนุนทางการศึกษาแตกต่างกันไป โดยในบทความนี้จะขอทบทวนหลักฐานทางการศึกษาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรค การวินิจฉัยและการรักษาภาวะนี้.

คำสำคัญ : ภาวะไตวายจากโรคตับแข็ง

Acute kidney injury in Cirrhosis

ทาง Acute Kidney Injury Network ได้ใช้คำว่า acute kidney injury (AKI) มาแทนคำว่า acute renal failure โดยมีความหมาย คือ ภาวะที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลา 48 ชั่วโมง โดยมีการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัม creatinine ตั้งแต่ 0.3 mg/dL ขึ้นไป หรือมีการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัม creatinine มากกว่าร้อยละ 50 (ระดับซีรัม creatinine เพิ่มขึ้น 1.5 เท่า จากค่า baseline) หรือปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 0.5 ml/kg/hr เป็นเวลาดังแต่ 6 ชั่วโมงขึ้นไป และได้แบ่งระดับความรุนแรงของภาวะ AKI ออกเป็น 3 ระยะ⁽¹⁾ (ตารางที่ 1)

AKI แบ่งออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่

1. Prerenal azotemia เกิดจากการที่ไตมีเลือดมาเลี้ยงลดลง (renal hypoperfusion) โดยที่ไม่มีรอยโรคของ glomerular หรือ tubular
2. Intrinsic renal failure เกิดจาก tubular cell necrosis (สาเหตุจาก ischemic หรือ toxin), glomerulonephritis หรือ interstitial nephritis
3. Post-renal failure เกิดจากมีการอุดตันของทางเดินปัสสาวะทำให้เกิด hydronephrosis

ในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ทั้ง 3 ชนิดดังกล่าวข้างต้น และยังสามารถเกิดภาวะ Hepatorenal syndrome (HRS) ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของ prerenal azotemia ที่ไม่ตอบสนองต่อการได้รับสารน้ำรวมถึงมักพบในผู้ป่วยโรคตับชนิดรุนแรงอีกด้วย

อุบัติการณ์ของภาวะไตวายชนิดต่างๆของผู้ป่วยตับแข็งที่มี ascites

Montoliu S และคณะได้ศึกษาติดตามผู้ป่วยโรคตับแข็ง 263 ราย เป็นระยะเวลา 41 +/- 3 เดือนหลังจากที่เริ่มมี ascites พบว่าผู้ป่วย 129 ราย (ร้อยละ 49) มี functional renal failure โดยพบเป็นสาเหตุจาก pre-renal failure ร้อยละ 27.4, renal failure จากการติดเชื้อร้อยละ 14.1 และ HRS ร้อยละ 7.6 โอกาสของการเกิด functional renal failure ครั้งแรกที่ 1 ปี คือร้อยละ 23.6 ส่วน independent predictors ของการเกิด functional renal failure ได้แก่ อายุ, Child-Pugh score, และ serum creatinine นอกจากนี้โอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปีในผู้ป่วยที่ไม่มีไตวาย คือร้อยละ 91 เทียบกับร้อยละ 46.9 ในผู้ป่วยที่มี functional renal failure ($P = .0001$)⁽²⁾

ตารางที่ 1. ระดับความรุนแรงของภาวะ acute kidney injury

ระยะ	เกณฑ์การวินิจฉัยโดยใช้ซีรัม creatinine	เกณฑ์การวินิจฉัยโดยใช้ปริมาณปัสสาวะ
1	ซีรัม creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 mg/dL หรือเพิ่มขึ้น 1.5 - 2 เท่า จากค่า baseline	น้อยกว่า 0.5 ml/kg/hr เป็นเวลามากกว่า 6 ชั่วโมง
2	ซีรัม creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 2-3 เท่าจากค่า baseline	น้อยกว่า 0.5 ml/kg/hr เป็นเวลามากกว่า 12 ชั่วโมง
3*	ซีรัม creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าจากค่า baseline หรือซีรัม creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 4 mg/dL รวมกับการเพิ่มขึ้นของค่าซีรัม creatinine อย่างน้อย 0.5 mg/dL อย่างรวดเร็ว	น้อยกว่า 0.3 ml/kg/hr เป็นเวลา 24 ชั่วโมง หรือมีภาวะ anuria เป็นเวลามากกว่า 12 ชั่วโมง

* รวมถึงผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาแบบ renal replacement therapy ไปด้วย

ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่นอนโรงพยาบาลพบความชุกของ AKI ประมาณร้อยละ 19 โดยสาเหตุหลักที่พบบ่อยที่สุดคือ Prerenal พบร้อยละ 68 โดยพบ Hepatorenal syndrome (HRS) เป็นสาเหตุของ prerenal AKI ร้อยละ 25⁽³⁾

Hepatorenal syndrome

Hepatorenal syndrome เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคตับระยะสุดท้าย ที่มี circulatory dysfunction ซึ่งมักเกิดในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เป็นมากและมี ascites รวมถึงสามารถเกิดได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามภาวะนี้สามารถหายกลับมาเป็นปกติได้เพราะเกิดจากการหดตัวของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตโดยไม่พบพยาธิสภาพทางกายภาพที่ไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽⁴⁾ ใน compensated cirrhosis การเพิ่มขึ้นของ cardiac output และ plasma volume สามารถเพิ่ม effective arterial blood volume ได้ แต่ใน decompensated cirrhosis จะมีการกระตุ้น vasoconstrictor systems เพื่อ maintain effective arterial blood volume ทำให้เกิด ascites และเกิดไตวายในที่สุด

กลไกการเกิดของ Hepatorenal syndrome

โรคตับแข็งทำให้มีความดันใน portal system สูงขึ้น จึงกระตุ้นการสร้าง nitric oxide ที่มากเกินไป เกิด splanchnic และ systemic vasodilatation ส่งผลให้มีการลดลงของ Effective arterial blood volume (relative hypovolemia) และกระตุ้นระบบ Neurohumoral (เช่น renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system และ non-osmotic release ของ antidiuretic hormone เป็นต้น) เกิดภาวะเกลือโซเดียมและน้ำเกินในร่างกาย ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะบวม โซเดียมในเลือดต่ำ ascites รวมถึง renal vasoconstriction อันส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง และเกิดภาวะไตวายในที่สุด นอกจากนี้ภาวะ high-output heart failure ยังทำให้การตอบสนองของหัวใจในการ maintain

perfusion pressure ไม่เพียงพอ ทำให้เลือดมาเลี้ยงไตลดลงไปอีก⁽³⁾ (รูปที่ 1 และ รูปที่ 2)

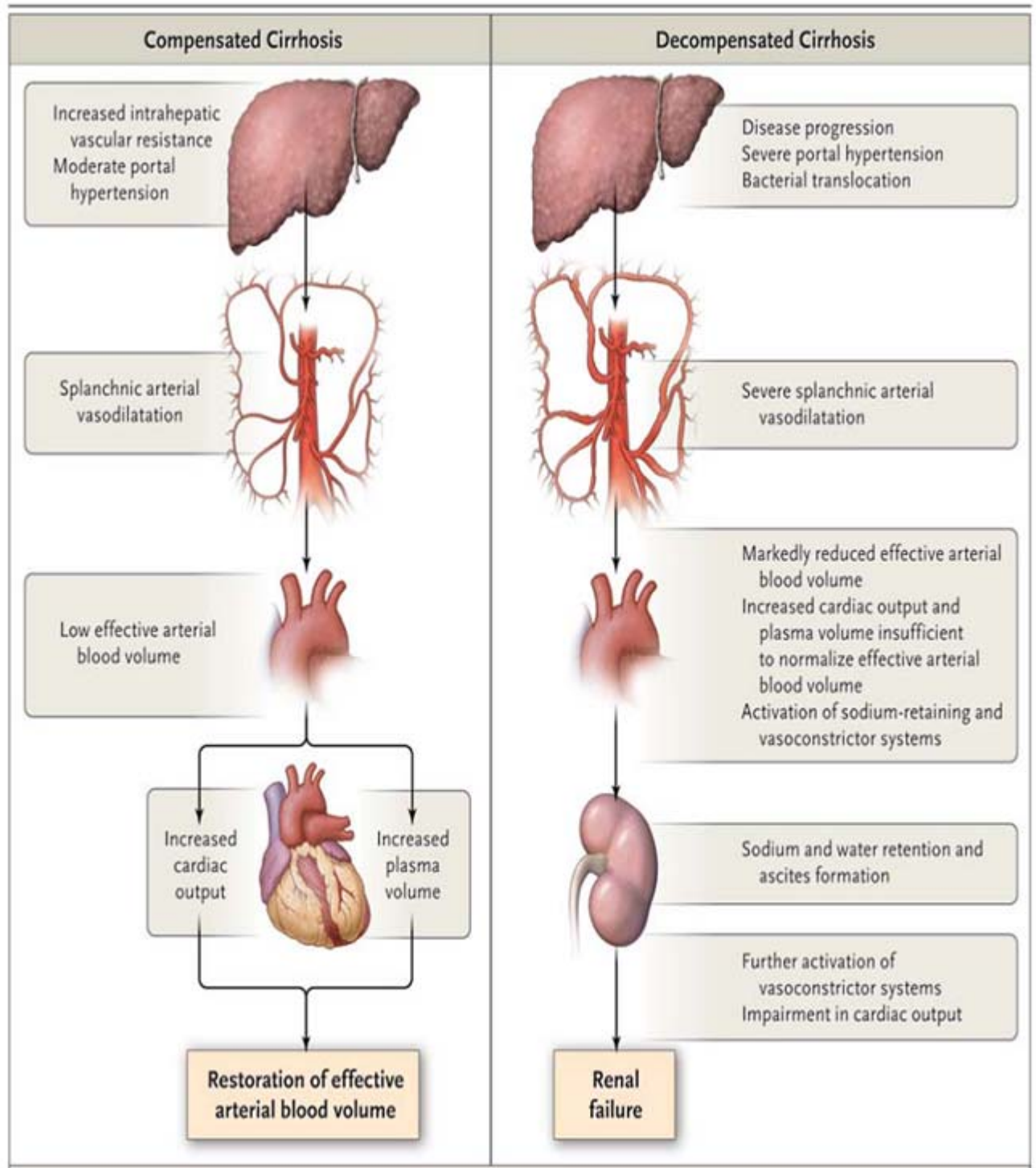
การวินิจฉัย Hepatorenal syndrome^(3, 4)

เกณฑ์การวินิจฉัย Hepatorenal syndrome ตาม the international ascites club 2005 ได้แก่

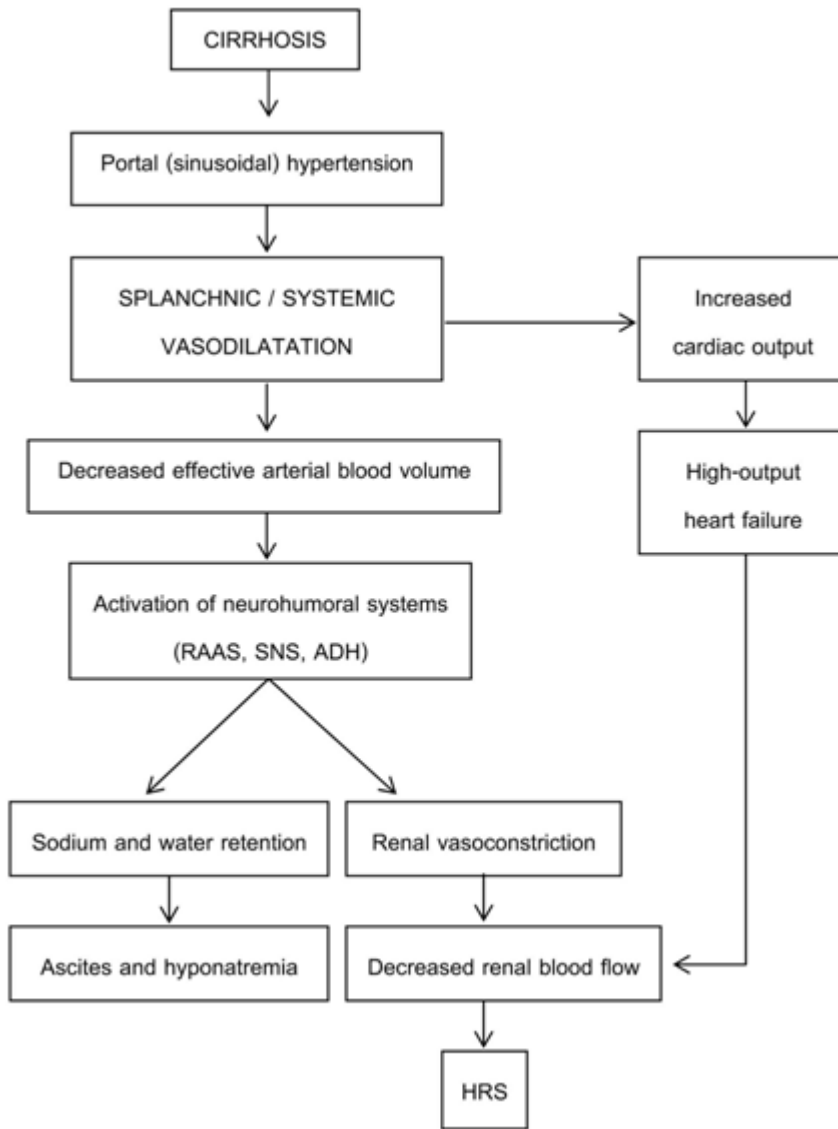
1. ผู้ป่วยตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง
2. ซีรัม creatinine มากกว่า 1.5 mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$)
3. ซีรัม creatinine ไม่ลดลงน้อยกว่า 1.5 mg/dL ภายใน 2 วันหลังจากหยุดยาขับปัสสาวะ และให้ volume expansion ด้วย albumin infusion 1 g/kg/d (ขนาด albumin สูงสุดที่ให้ คือ 100 g/d)
4. ไม่มีภาวะ shock
5. ไม่ได้รับยาที่มีพิษต่อไตในช่วงเวลาที่วินิจฉัย
6. ไม่มีโรคไต (หลักฐานของโรคไต ได้แก่ proteinuria มากกว่า 500 mg/d, microhematuria ที่มีเม็ดเลือดแดงมากกว่า 50 ตัวต่อ high power field และ/หรือมี renal ultrasonography ที่ผิดปกติ)

HRS แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. Type-1 HRS จะมี rapid progressive renal failure กล่าวคือ มีการเพิ่มขึ้น 2 เท่าของค่าซีรัม creatinine เริ่มต้น และมีค่ามากกว่า 2.5 mg/dL (226 $\mu\text{mol/L}$) ภายในเวลาน้อยกว่า 2 สัปดาห์ โดยภาวะนี้อาจเกิดขึ้นเอง หรือเกิดขึ้นหลังจากมี precipitating event โดยเฉพาะ Spontaneous bacterial peritonitis นอกจากนี้ type-1 HRS มักจะเกิดขึ้นในภาวะที่มี acute deterioration ของ circulatory function ได้แก่ arterial hypotension และเมื่อมีการกระตุ้นของ endogenous vasoconstrictor systems ซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับการทำงานของหัวใจและตับผิดปกติ รวมถึง encephalopathy โดย type-1 HRS มีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า type-2 HRS
2. Type-2 HRS จะมีความรุนแรงของ renal failure ระดับปานกลาง (ค่าซีรัม creatinine 1.5 ถึง 2.5



รูปที่ 1. พยาธิกำเนิดความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิตและไตวายในโรคตับแข็ง⁽⁵⁾

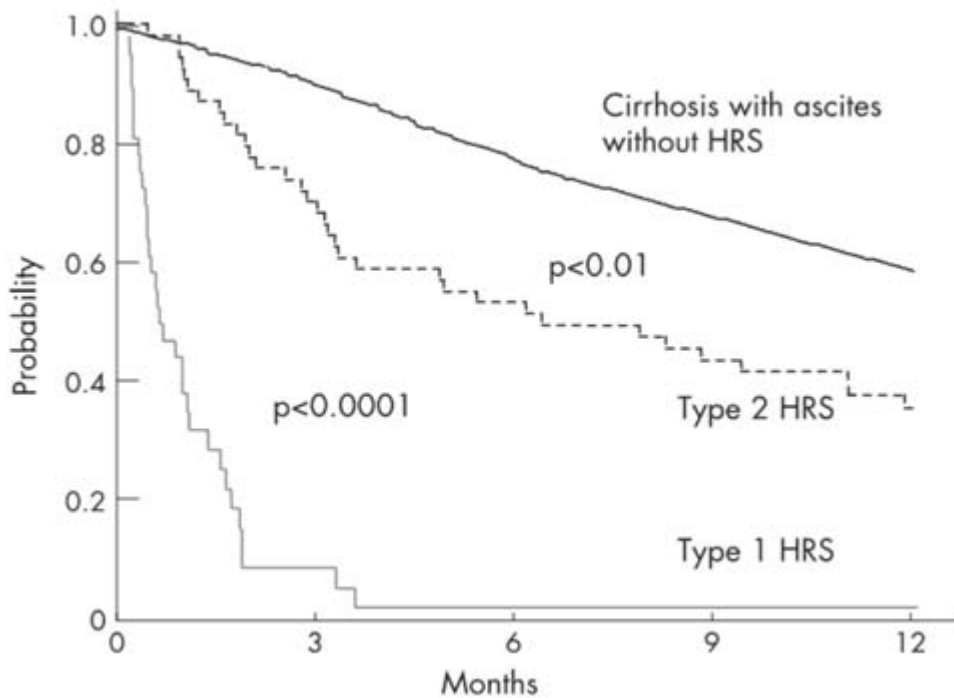


รูปที่ 2. พยาธิกำเนิดของ Hepatorenal syndrome (3)

mg/dL) และมีการดำเนินโรคที่คงที่หรือค่อยเป็นค่อยไป HRS ชนิดนี้มักเกิดขึ้นเอง แต่ก็สามารถเกิดขึ้นหลังจากมี precipitating event ได้เช่นกัน โดยมักจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มี refractory ascites ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย type-2 HRS นี้จะน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม non-azotemic cirrhosis ที่มี ascites แต่ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่ม type-1 HRS (รูปที่ 3)

จากการศึกษารวบรวมโดย Garcia-Tsao G และคณะ ในผู้ป่วย HRS 509 รายที่วินิจฉัยตามเกณฑ์ของ

International Ascites Club (มีผู้ป่วย type-2 HRS เพียงร้อยละ 5) พบว่า baseline characteristics ของผู้ป่วย HRS ส่วนใหญ่จะมี advanced liver disease (ค่า median ของ Child-Pugh score = 11.2), มีค่า Mean arterial pressure (MAP) ที่ต่ำ (median = 74 mmHg), มีค่าซีรัม sodium ที่ต่ำ (median = 127 mEq/L), มีลักษณะที่เข้าได้กับการมีภาวะหลอดเลือดขยายตัว (low MAP), sodium retention (ascites), water retention (dilutional hyponatremia) และ renal vasoconstriction (HRS)



รูปที่ 3. Probability to survive ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี renal impairments ที่แตกต่างกัน

(ตารางที่ 2) ซึ่งการวินิจฉัย HRS จะเป็นไปได้ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเหล่านี้ นอกจากนี้ค่าซีรัม creatinine ใน HRS อยู่ที่ประมาณ 3.6 mg/dL และน้อยมากที่จะเกิน 6 mg/dL และ urine output ส่วนใหญ่ประมาณ 600 ml/d

การวินิจฉัย type-1 HRS ควรคิดถึงเมื่อค่าซีรัม creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 0.3 mg/dL หรือเพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าจากค่า baseline การรักษาที่ล่าช้าและรอนจนกระทั่งค่าซีรัม creatinine สูงขึ้นอาจส่งผลเสียเพราะค่า baseline ของซีรัม creatinine เป็น predictor ของ HRS reversal และโอกาสของ HRS reversal จะลดลงร้อยละ 39 ต่อการเพิ่มขึ้น 1 mg/dL ของค่าซีรัม creatinine จาก baseline ดังนั้นจึงควรเริ่มรักษา HRS ตั้งแต่แรก เมื่อค่าซีรัม creatinine เริ่มเพิ่มขึ้นเพียง 1.5 เท่าจากค่า baseline (รูปที่ 4)

การรักษาภาวะ Hepatorenal syndrome

ปัจจุบันนี้มีการรักษา คือ

1. Albumin ร่วมกับ vasoconstrictor ได้แก่ Terlipressin, Midodrine, Octreotide, Noradrenaline

2. Liver transplantation
3. Extracorporeal albumin dialysis
4. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)

การเกิด type-1 HRS มีอัตราการเสียชีวิตที่ 2 สัปดาห์อยู่ที่ร้อยละ 80 และมีเพียงแค่อ้อยู่ 10 เท่านั้นที่มีชีวิตอยู่รอดที่ 3 เดือน⁽⁶⁾ โดยการรักษาจำเพาะมีเพียงอย่างเดียว คือการปลูกถ่ายตับ จากการศึกษาพบว่าการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วย HRS มีภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี HRS อย่างไรก็ตามการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วย HRS ที่ได้รับอนุพันธ์ของ vasopressin ก่อนการปลูกถ่ายตับได้ผลไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่มี HRS⁽⁷⁾ ดังนั้นการทำให้เกิด HRS reversal โดยการให้ยาจึงเป็นปัจจัยสำคัญในการรักษาผู้ป่วย HRS

1. การให้ยาในกลุ่ม Vasoconstrictor และ albumin

การให้ยาในกลุ่ม vasoconstrictor จะช่วยลดภาวะ vasodilatation เพิ่ม effective arterial blood volume และ renal blood flow เนื่องจากกลไกหลักของ

ตารางที่ 2. Baseline Characteristics ของผู้ป่วย HRS 509 ราย จากการศึกษา series ต่าง ๆ ตาม Minimum, Age, Child-Pugh Score/Class และ MAP

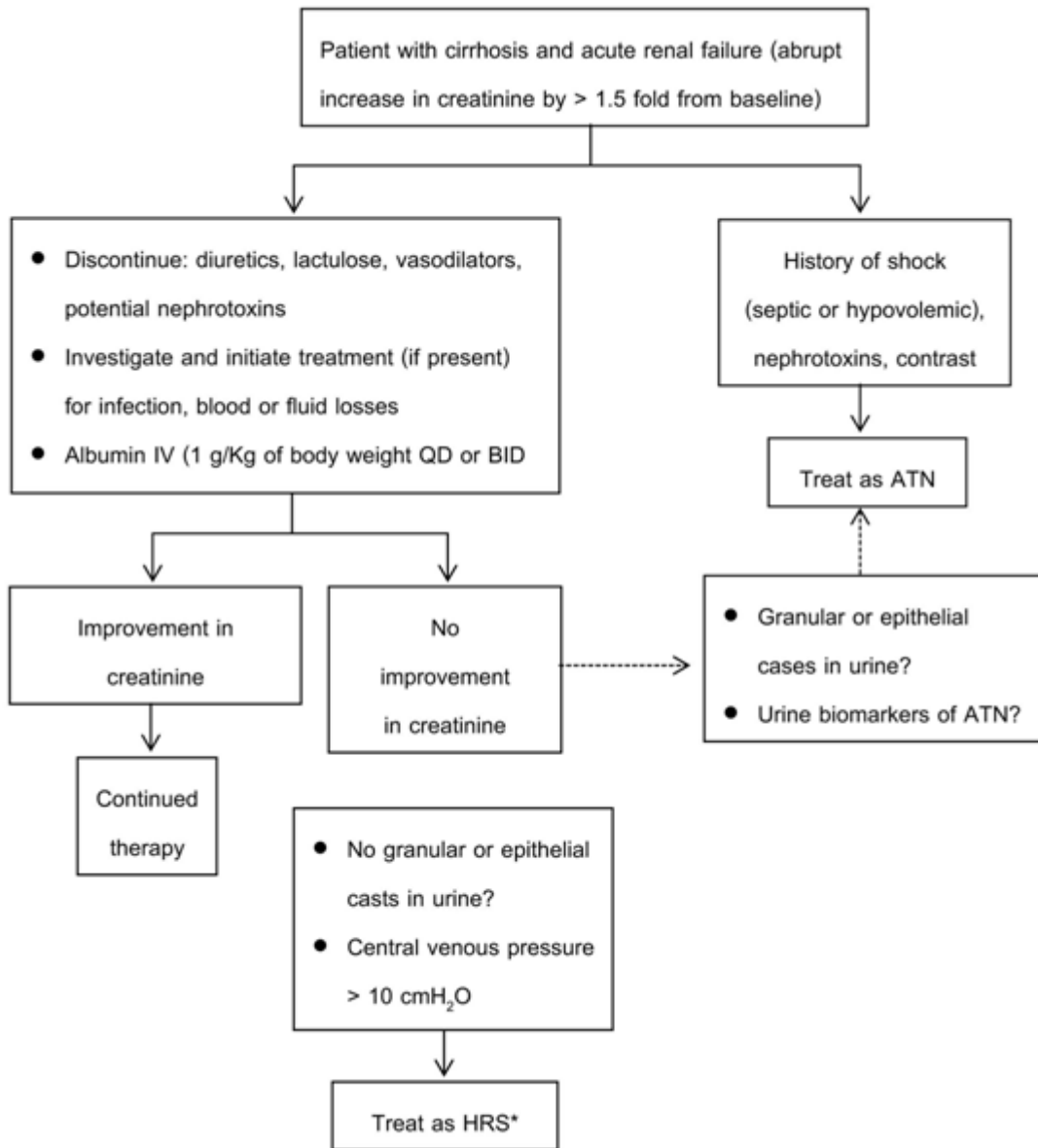
First Author Year	N (n HRS-2)	Age (years)	Sex (% Male)	% Alcoholic Cirrhosis (%alc hep)	Child-Pugh Score	MAP (mmHg)	Serum Creatinine mg/dL (μ mol/L)	Serum Sodium (mEq/L)	Urine Output (mL/day)	Urinary Sodium (mEq/day)
Angeli '99 (33) Study group	5 (0)	62	-	40	1/4 (B/C)	76	5 (442)	130	680	5
Angeli '99 (33) Controls	8 (0)	61	-	37.5	1/7 (B/C)	79	3.6 (319)	128	479	6.6
Gulberg '99 (39)	7 (0)	50	57	57	0/7 (B/C)	74	> 2 (> 177)	124	425	7
Mulkay '01 (40)	12 (0)	54	68	75 (42)	2/10 (B/C)	76	3.4 (301)	127	500	7
Moreau '02 (23)	99 (0)	56	71	90 (26)	Most C	78	2.9 (257)	127	-	-
Colle '02 (41)	18 (0)	47	72	89 (39)	13	75	3.2 (283)	127	655	-
Halimi '02 (42)	18 (2)	60	73	78(22)	11	82	3.2 (283)	131	489	16
Duvoux '02 (43)	12 (0)	54	58	67	11	65	3.9 (345)	125	638	8
Solanki '03 (44) Study group	12 (0)	51	75	-	>9	76	2.9 (257)	-	627	-
Solanki '03 (44) Control group	12 (0)	53	67	-	>9	74	2.2 (195)	-	569	-
Kiser '05 (45) Group 1	19 (1)	52	68	-	11.5	61	4.5 (398)	128	-	-
Kiser '05 (45) Group 2	16 (8)	47	63	-	11.2	71	3.6 (319)	133	-	-
Kiser '05 (45) Group 3	8 (2)	51	50	-	11	61	3 (265)	132	-	-
Alessandria '05 (15)	41 (0)	56	88	46	11	71	3.9 (345)	122	-	-
Ruiz del Arbol '05 (14)	12 (0)	-	-	-	12	70	4.3 (381)	124	-	-

ตารางที่ 2. Baseline Characteristics ของผู้ป่วย HRS 509 ราย จากการรวบรวม series ต่าง ๆ ตาม Minimum, Age, Child-Pugh Score/Class และ MAP (ต่อ)

First Author Year	N (n HRS-2)	Age (years)	Sex (% Male)	% Alcoholic Cirrhosis (%alc hep)	Child-Pugh Score	MAP (mmHg)	Serum Creatinine mg/dL (μ mol/L)	Serum Sodium (mEq/L)	Urine Output (mL/day)	Urinary Sodium (mEq/day)
Neri '08 (46) Study group	26 (0)	59	38.5	11.5	11.5	72	2.8 (248)	126	571	-
Neri '08 (46) Control group	26 (0)	60	42	15.4	11.2	68	2.9 (257)	126	620	-
Sanyal '08 (47) Study group	56 (0)	51	73	52 (36)	12	76	4 (354)	131	-	-
Sanyal '08 (47) Control group	56 (0)	53	70	52 (36)	11	77	3.9 (345)	132	-	-
Martin-Llahi '08 (48) Study group	23 (6)	59	70	61	10	73	3.6 (319)	124	607	-
Martin-Llahi '08 (48) Control group	23 (5)	55	56.5	83	11	68	4.1 (363)	129	596	-
Median (IQ range)*	Total N 509 (24)	54 (51-59)	68 (57-72)	57 (40-78)	11.2 (11-12)	74 (68-76)	3.6 (2.9- 4.0) 319 (257 - 354)	127 (125 - 131)	596 (489 - 638)	7 (6-12)

All values are expressed as mean values except for Mulkey (median values).

* Median (IQ range) of studies; MAP, mean arterial pressure; alc hep, alcoholic hepatitis; IQ, interquartile.



รูปที่ 4. แนวทางการ approach ผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะไตวายฉับพลัน

HRS เกิดจาก splanchnic และ systemic vasodilatation จากการรวบรวมผลการศึกษาในผู้ป่วย HRS ที่ได้รับยา vasoconstrictor ร่วมกับ albumin อย่างน้อย 3 วัน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของค่า mean arterial pressure, glomerular filtration rate, serum sodium, urine output และ urine sodium นอกจากนี้ยังพบมีการลดลงของ serum creatinine และ plasma renin activity (ตารางที่ 3) และจากการรวบรวมผลการศึกษาของ 12 uncontrolled studies ในผู้ป่วย HRS 258 รายที่ได้รับ vasoconstrictor

ร่วมกับ albumin พบมี complete response (มีการลดลงของค่าซีรีรัม creatinine น้อยกว่า 1.5 mg/dL) ร้อยละ 60 (156 จาก 258 ราย) และมีผู้ป่วยร้อยละ 65 (110 จาก 169 ราย) ได้รับ terlipressin โดยเมื่อหยุดการรักษาพบ HRS recurrence เพียงส่วนน้อยของ responders (ร้อยละ 22 หรือ 16 จาก 72 ราย) ค่า median survival ประมาณ 41 วัน (เทียบกับ 14 วันในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา) (ตารางที่ 4)⁽³⁾

ตารางที่ 3. การเปลี่ยนแปลงของ Mean Arterial Pressure, Parameters ของ Renal Function และ Plasma Renin Activity ใน Prospective Proof-of-Concept Studies จากการให้ Vasoconstrictors + Albumin มากกว่า 3 วัน

Author (Year)	Vaso-constrictor	n	MAP (mmHg)	Serum Creatinine (mg/dL)	Serum Sodium (mEq/L)	Glomerular Filtration Rate (cc/min)	Urine Output (cc/day)	Urine Sodium (mEq/L)	Plasma Renin Activity (ng/mL/h)
Guevara'98 (69)	Or	4	69 → 83 ↑ 20%	3 → 0.7 ↓ 77%	122 → 131 ↑ 7%	9 → 41 ↑ 356%	450 → 1383 ↑ 207%	2 → 7 ↑ 250%	19 → 0.8 ↓ 96%
Gulberg '99 (39)	OR	7	74 → 89 ↑ 20%	2 → ?*	124 → ?*	14.6 → 36.9 ↑ 153%	425 → 911 ↑ 112%	7 → 30 ↑ 329%	-
Angeli'99 (33)	O + M	5	76 → 97 ↑ 28%	5 → 1.8 ↓ 64%	130 → 139 ↑ 7%	10.4 → 46.1 ↑ 343%	680 → 1540 ↑ 126.5%	5 → 46 ↑ 820%	17 → 4 ↓ 77%
Uriz'01 (64)	T	9	68 → 80 ↑ 18%	3.9 → 1.5 ↓ 61.5%	122 → 131 ↑ 7%	8 → 24 ↑ 200%	710 → 1115 ↑ 57%	3 → 7 ↑ 133%	23 → 3.5 ↓ 85%
Mulkay'01(40)	T	12	76 → 87 ↑ 14.5%	3.4 → 1.6 ↓ 53%	127 → 135 ↑ 6%	11 → 33 ↑ 200%	500 → 1160 ↑ 132%	7 → 38 ↑ 443%	-
Ortega'02 (63)	T	13	70 → 79 ↑ 13%	3.6 → 1.5 ↓ 58%	123 → 131 ↑ 6.5%	10 → 30 ↑ 200%	571 → 1057 ↑ 85%	3 → 9 ↑ 200%	20 → 4 ↓ 80%
Duvoux'02 (43)	N	12	65 → 73 ↑ 12%	3.9 → 1.6 ↓ 59%	125 → 131 ↑ 5%	15 → 43† ↑ 187%	638 → 1982 ↑ 211%	8 → 52 ↑ 550%	565 → 164‡ ↓ 71%

All values are expressed as mean values except for Mulkay (median values). Changes in bold lettering were statistically significant.

Or, ornipressin,; O+M, octreotide plus midodrine; T, terlipressin; N, noradrenaline.

* In responders, serum creatinine 4.6 → 1.3 (↓ 72%) and serum sodium 124 → 134 (↑ 8%).

† Calculated by MDRD.

‡ ng/L

ตารางที่ 4. Clinical Outcomes ของการรักษาด้วย Vasoconstrictors ร่วมกับ IV Albumin ใน Uncontrolled Studies

Author and Year	N (n HRS-2)	Definition of Complete Response (CR)	Vasoconstrictor	Complete Response n (%)	Days to CR (median value and range)	HRS Recurrence: n/responders (%)	Median Survival (days)
Guevara '98 (69)	8 (?)	↓ sCr < 1.5 mg/dL	Or	6 (75)	7 (4 - 15)	2/6 (33)	60
Gulberg '99 (39)	7 (0)	2-fold ↑ CrCl to a value > 40 mL/min	Or	4 (57)	14 (8 - 27)	2/4 (50)	90
Angeli'99 (33)	5 (0)	↓ sCr ≤ 2 mg/dL	M + O	5 (100)	20 (5 - 20)	0/5 (0)	NA
Uriz'01 (64)	9 (3)	↓ sCr < 1.5 mg/dL	T	7 (78)	6 (6 - 15)	0/7 (0)	39
Mulkay'01(40)	12 (0)	↓ sCr < 2 mg/dL	T	11 (92)	(2 - 12)	4/9 (44)	42
Ortega'02 (63)	13 (4)	↓ sCr ≤ 1.5 mg/dL	T	10 (77)	7 (4 - 14)	1/10 (10)	40*
Moreau'02 (23)	99 (0)	↓ sCr < 1.5 mg/dL or of at least 20% from BL	T	58 (58)	NA	NA	21
Colle'02 (41)	18 (0)	↓ sCr < 1.5 mg/dL or of at least 20% from BL	T	11 (61)	NA	7/11 (64)	24
Halimi'02 (42)	18 (0)	↓ sCr at least of 30% from BL	T	13 (72)	NA	NA	NA
Duvoux'02 (43)	12 (0)	↓ sCr < 1.5 mg/dL or CrCl to > 40 mL/min	N	10 (83)	7 (5 - 10)	0/10 (0)	60
Wong'04 (65)	14 (0)	↓ sCr < 1.5 mg/dL for 3 consecutive days	M + O	10 (71)	16	0/10 (0)	NA
Kiser'05 (45)	19 (1)	↓ sCr ≤ 1.5 mg/dL without dialysis	V + O	8 (42)	7	NA	NA
Kiser'05 (45)	16 (8)		O	0 (0)	75	NA	NA
Kiser'05 (45)	8 (2)		V	3 (38)	6	NA	NA

All prospective except for Moreau, Colle, Halimi, and Kiser (retrospective).

Or, oripressin; M+O, midodrine plus octreotide; T, terlipressin; N, noradrenaline; V, vasopressin; V+O, vasopressin plus octreotide; sCr, serum creatinine; CrCl, creatinine clearance; NA, not available; BL, baseline; CR, complete response.

* Median survival for whole series (N = 21; 13 with albumin, 8 without albumin).

□ No mention of albumin administration.

□ Mean.

Terlipressin

Terlipressin เป็น vasopressin analogues และเป็นยาที่เลือกใช้ส่วนใหญ่ในการรักษา HRS โดย Terlipressin เป็น prohormone ของ lysine-vasopressin (triglycyl lysine vasopressin) (รูปที่ 5) หลังจากให้ยานี้ ทางหลอดเลือดดำ glycylic residues จะถูกแยกออกจาก prohormone โดย endothelial peptidases ทำให้ prolonged release ของ lysine-vasopressin ซึ่งเป็นการเพิ่ม half-life ของ terlipressin ทำให้สามารถให้ยา โดยการแบ่งฉีดได้หลายครั้งโดยไม่จำเป็นต้องให้ยาโดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ยังเป็น การลด systemic toxicity ของยาอีกด้วย (รูปที่ 6) Terlipressin มี affinity ต่อทั้ง V1 และ V2 receptors ยา Terlipressin ทำให้เกิด splanchnic และ extrarenal vasoconstriction โดยกระตุ้นผ่าน V1 receptors ซึ่งมี มากที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงใน splanchnic region ส่งผลให้เกิดการลดลงของ splanchnic blood flow และ portal pressure หลังจากให้ยานี้ 30 นาที ทางหลอดเลือดดำ จะมีการเพิ่มขึ้นของความดันเลือด และความต้านทานในหลอดเลือดในขณะที่ยืดหยุ่นของ หัวใจ, cardiac output, hepatic venous pressure gradient และ portal venous blood flow ลดลง ซึ่งการลดลงของ portal pressure ส่งผลให้ลดภาวะ hyperdynamic circulation ทำให้เพิ่ม effective circulatory volume และ renal perfusion pressure

นอกจากนี้การกระตุ้น V2 receptor จากยา terlipressin ยังทำให้เพิ่ม water reabsorption ใน renal collecting ducts โดยการเพิ่มจำนวนของ aquaporin-2 water channels ใน apical plasma membrane อย่างไรก็ตามอาจทำให้เกิดโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยบาง ราย ได้⁽⁸⁻¹⁰⁾

ขนาดเริ่มต้นของยา Terlipressin คือ 0.5 - 1.0 mg ทุก 4 - 6 ชั่วโมง และสามารถเพิ่มขนาดยาได้จนถึง 2 mg ทุก 4 ชั่วโมง พบ HRS reversal ร้อยละ 25 - 80 ของผู้ป่วยหลังจากได้รับยา 7 - 15 วัน และมี short-term

survival ดีขึ้น

อย่างไรก็ตามผลจากขนาดของยา Terlipressin อาจแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะขึ้นกับ ระดับความรุนแรงของ liver failure โดยผู้ป่วยที่มี Child-Pugh score ที่สูงขึ้นอาจต้องให้ยาในขนาดที่สูงขึ้น อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่า Terlipressin จะใช้กันมากในยุโรป และเอเชีย แต่ยังไม่ได้รับการอนุมัติจาก the Food and Drug Administration (FDA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับใช้ในการรักษา HRS^(9, 10) ผลข้างเคียงที่อาจพบ ได้จากการให้ยา terlipressin ได้แก่ อาการปวดท้องจาก เพิ่มขึ้นของ การเคลื่อนไหวของลำไส้, ท้องเสีย, คลื่นไส้ อาเจียน, ลำไส้ขาดเลือด, หัวใจเต้นผิดจังหวะ, กล้ามเนื้อ หัวใจขาดเลือด, livedo reticularis, นิ้วมือขาดเลือด, cutaneous necrosis ตำแหน่งที่ฉีดยา, ความดันโลหิตสูง, bronchospasm เป็นต้น⁽³⁾

จากการรวบรวมการศึกษาของ 5 randomized controlled trials ในผู้ป่วย HRS ที่ได้รับ Terlipressin ร่วมกับ albumin เทียบกับการได้รับ albumin อย่างเดียว หรือ placebo พบว่า HRS reversal สูงกว่าในกลุ่มที่ ได้รับ Terlipressin (54 จาก 117 รายหรือร้อยละ 46) เทียบกับกลุ่มควบคุม (13 จาก 117 รายหรือร้อยละ 11) (ตารางที่ 5)⁽³⁾

ในปี ค.ศ. 2000 Jaun Uriz และคณะ ได้ทำ การศึกษา pilot study เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยา Terlipressin ร่วมกับ albumin ในผู้ป่วย HRS 9 ราย (type-1 HRS = 6 ราย, type-2 HRS = 3 ราย) พบว่าการให้ Terlipressin 0.5 - 2 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 4 ชั่วโมง ร่วมกับการให้ albumin ทางหลอดเลือดดำ 1 g/kg ในวันแรกและ 20-40 g/d ในวันถัดมาเป็นเวลา 9 วัน (5 - 15 วัน) ทำให้มีการลดลง ของค่าซีรั่ม creatinine (3.9 ± 0.7 เป็น 1.3 ± 0.1 mg/dL, $P < .001$, mean \pm SE) และ มี HRS reversal (ค่าซีรั่ม creatinine น้อยกว่า 1.5 mg/dL) 7 ใน 9 ราย นอกจากนี้ ยังทำให้ circulatory function ดีขึ้นโดยมีการเพิ่มขึ้นของ MAP (68 ± 2 เป็น 80 ± 4 mmHg, $p < 0.05$) และ

ตารางที่ 5. Clinical Outcomes ของการรักษาด้วย Terlipressin (ร่วมกับ Albumin) ใน Randomized Controlled Trials.

AuthorYear	Definition of Complete Response (CR)	Group	n	Complete Response n (%)	Days to Achieve CR (median and range)	HRS Recurrence (%)	Median Survival (days)
Solanki'03 (44)	"Improvement in renal function"	Terlipressin	12	5 (42)	15?	"Some"	8.5
		Control	12	0 (0)	-	-	9.0
Neri '08 (46)	↓ sCr ≤ 1.5 mg/dL	Terlipressin	26	21 (81)	NA	NA	90 [#]
		Control	26	5 (19)	NA	NA	15
Sanyal '08 (47)	↓ sCr ≤ 1.5 mg/dL without dialysis	Terlipressin	56	19 (34)	6 (2 – 14)	1/19 (5)	24
		Placebo	56	7 (13)	3 (2 – 7)	1/7 (14)	31
Martin-Llahi '08 □(48)	↓ sCr<1.5 mg/dL	Terlipressin	23	9 (39)	11 (6 – 16)	1/10(10)	27% †
		Control	23	1 (4)	NA	NA	19% †

sCr, serum creatinine; NA, not available.

[#]Terlipressin-responders only.

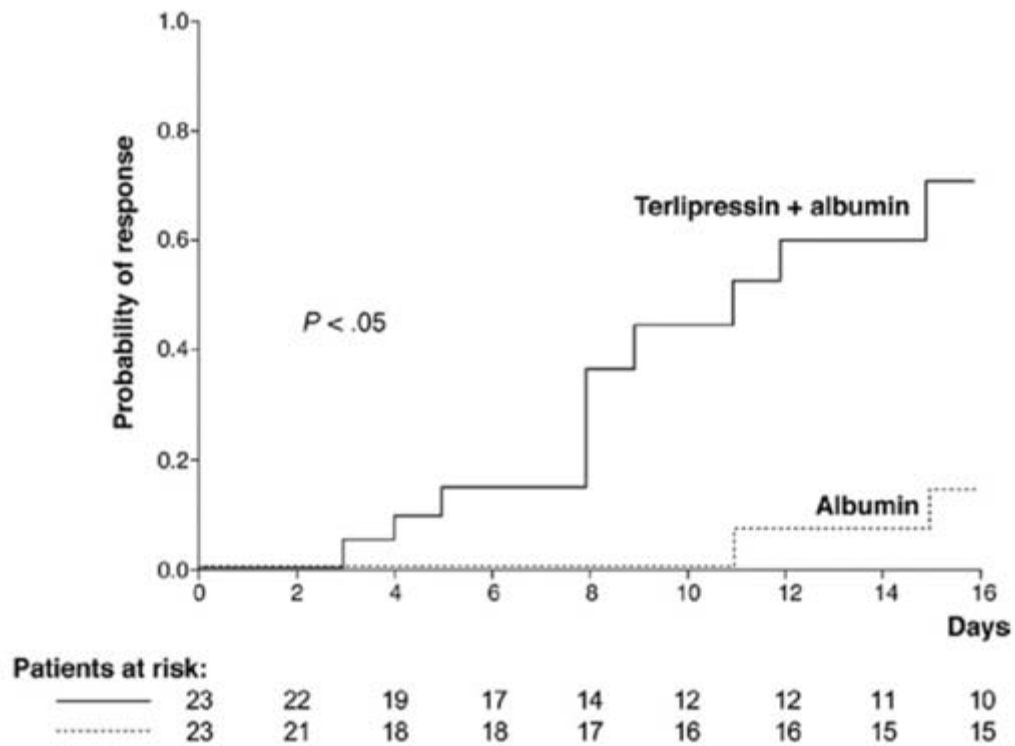
† Three-month survival.

‡ ~30% of patients had type 2 HRS.

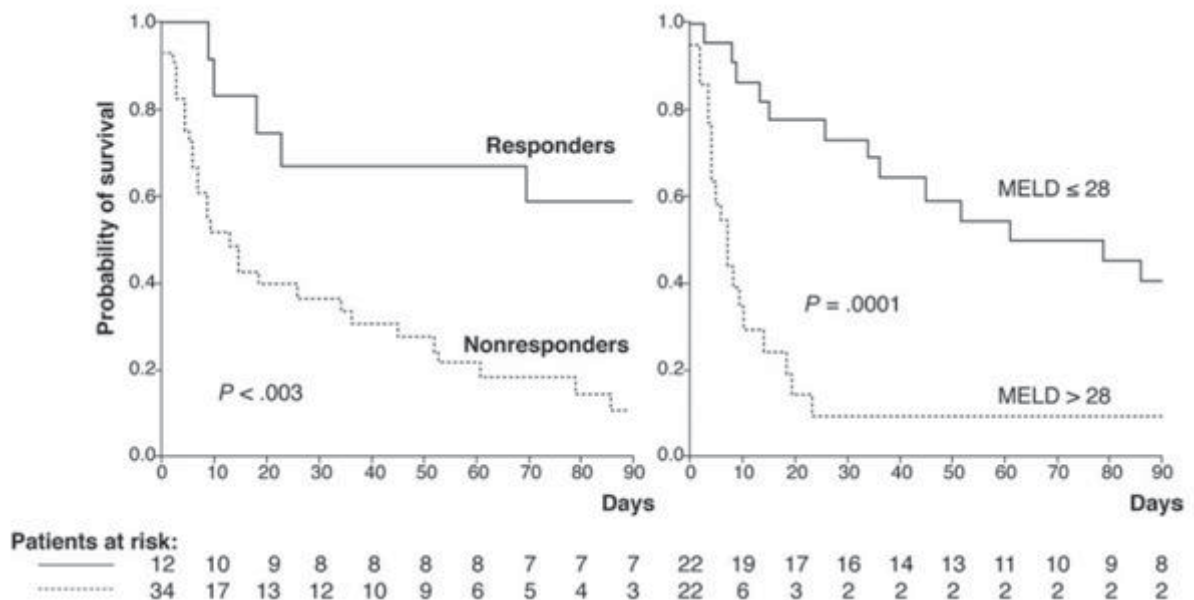
ในปีค.ศ. 2002 Ortega R และคณะได้ทำการศึกษาชนิด nonrandomized prospective study ในผู้ป่วย HRS 21 ราย (type-1 HRS 16 ราย, type-2 HRS 5 ราย) โดยให้ terlipressin 0.5-2 mg ทุก 4 ชั่วโมง ทางหลอดเลือดดำ จนกระทั่งได้ complete response (ค่าซีรัม creatinine < 1.5 mg/dL) หรือนาน 15 วัน โดยมีผู้ป่วย 13 รายได้รับ albumin ร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วย 12 รายจาก 21 ราย (ร้อยละ 57) มี complete response โดยการให้ albumin เป็น predictive factor อย่างเดียวของการเกิด complete response (อัตราการเกิด complete response ร้อยละ 77 ในกลุ่มที่ได้รับ terlipressin ร่วมกับ albumin เทียบกับร้อยละ 25 ในกลุ่มที่ได้รับ terlipressin อย่างเดียว, $P = .03$) นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับ terlipressin ร่วมกับ albumin ยังมี arterial pressure ที่เพิ่มขึ้นและมี suppression ของ renin-aldosterone system ในทางตรงข้ามไม่พบการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ในกลุ่มที่ได้รับ terlipressin อย่างเดียว ซึ่งแสดงว่า albumin ช่วยเพิ่มผลที่ได้จากการให้ terlipressin อย่างชัดเจน พบการกลับเป็นซ้ำของ HRS ร้อยละ 17 ของผู้ป่วยที่มี complete response แล้ว จึงสรุปว่าการเกิด complete response สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและอัตราการกลับเป็นซ้ำของ HRS หลังหยุดการรักษาพบไม่บ่อย⁽¹²⁾

ในปีค.ศ. 2008 Martin-Llahi M และคณะได้ทำการศึกษาแบบ randomized controlled, open-label ในผู้ป่วย HRS 46 รายที่มีค่าซีรัม creatinine ≥ 1.9 mg/dL แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ albumin ร่วมกับ terlipressin (1 - 2 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 4 ชม. จนกระทั่งค่าซีรัม creatinine < 1.5 และไม่เกิน 15 วัน) จำนวน 23 คน และกลุ่มที่ได้รับ albumin อย่างเดียว 23 คน โดยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับ albumin 1 g/kg ในวันแรก และ 40 g/d ในวันต่อมา จากผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ albumin ร่วมกับ terlipressin มีการทำงานของไตดีขึ้น 10 จาก 23 คน คิดเป็นร้อยละ 43.5 (โดย 9 คนมี complete response คือมีการลดลงของค่าซีรัม creatinine < 1.5 mg/dL) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ albumin อย่างเดียวมีการ

ทำงานของไตดีขึ้น 2 จาก 23 คน คิดเป็นร้อยละ 8.7 (1 คนมี complete response) ($P = .02$) (รูปที่ 7) โดยทั้ง 2 กลุ่มที่มีการตอบสนองมีผู้ป่วยที่เป็น type-1 HRS กลุ่มละร้อยละ 60 และ ร้อยละ 50 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะตอบสนองที่ขนาดยา 6 g/d และไม่มี ความแตกต่างของระยะเวลาในการรักษาของทั้ง 2 กลุ่ม (7 ± 5 วันในกลุ่มที่ได้รับ albumin ร่วมกับ terlipressin และ 8 ± 5 วันในกลุ่มที่ได้รับ albumin อย่างเดียว, $P = .74$) โดยจาก multivariate analysis พบปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อรักษา คือ baseline urine volume, ค่าซีรัม creatinine, ปริมาณเม็ดเลือดขาว และการให้ยา terlipressin อย่างไรก็ตามในผู้ป่วย 10 คนที่ตอบสนองต่อการได้รับ albumin ร่วมกับ terlipressin มีเพียง 1 คน (ร้อยละ 10) ที่มี recurrence ของ renal failure ที่ 18 วัน หลังหยุดยา terlipressin ในด้านอัตราการรอดชีวิตที่ 3 เดือนพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่าง 2 กลุ่ม (ร้อยละ 27 ในกลุ่มที่ได้รับ albumin ร่วมกับ terlipressin และ ร้อยละ 19 ในกลุ่มที่ได้รับ albumin ($P = .7$)) แต่เมื่อเทียบกันระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา กลับพบว่ากลุ่มที่มีการตอบสนองต่อการรักษา ไม่ว่าจะได้รับ terlipressin หรือไม่ มีโอกาสรอดชีวิตที่ 3 เดือนมากกว่า กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 58 เทียบกับร้อยละ 15, $P = .003$) โดยจาก multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตที่ 3 เดือน คือ baseline MELD score และ การตอบสนองต่อการรักษา (รูปที่ 8) ในแง่ผลข้างเคียงของยาพบว่า cardiovascular complication (myocardial infarction, intestinal ischemia, และ/หรือ circulatory overload) เกิดขึ้น 10 คน ในกลุ่มที่ได้รับยา albumin ร่วมกับ terlipressin เทียบกับ 4 คน ในกลุ่มที่ได้รับแต่ albumin ($P = .108$) การศึกษานี้จึงสรุปว่าการให้ยา terlipressin คู่กับ albumin สามารถช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้น ในผู้ป่วย HRS แต่ไม่มีผลต่อ overall survival ที่ 3 เดือน อย่างไรก็ตามควรเลือกใช้ Terlipressin ในผู้ป่วย HRS โดยเฉพาะในรายที่เป็นผู้ป่วยที่รอบปลูกถ่ายตับ⁽¹³⁾



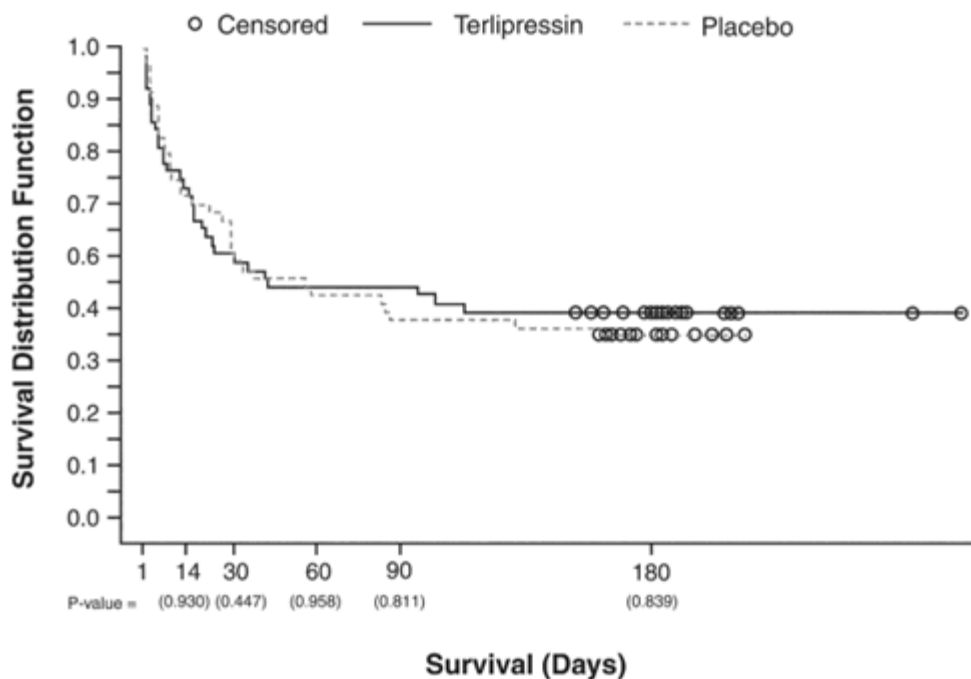
รูปที่ 7. Inverse Kaplan–Meier curves เพื่อประเมิน cumulative incidence ของการทำงานของไตที่ดีขึ้น พบว่า median time ของการทำงานของไตที่ดีขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ terlipressin ร่วมกับ albumin ชี้อ 11 วัน (95% CI: 6.1–15.9).



รูปที่ 8. Probability ของ survival ที่ 3 months เมื่อแบ่งตาม improvement ของ renal function ระหว่างได้รับการรักษา (รูปซ้าย) และ base-line MELD score (รูปขวา)

ในปี ค.ศ. 2008 Sanyal และคณะได้ทำการศึกษาแบบ prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial (35 medical centers จากอเมริกา 30 แห่ง, เยอรมัน 2 แห่ง และรัสเซีย 3 แห่ง) ในผู้ป่วย type-1 HRS จำนวน 112 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ albumin ร่วมกับ terlipressin (1 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง และจะเพิ่มขนาดยาเป็น 2 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ถ้าค่าซีรัม creatinine ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30 จาก baseline ในวันที่ 4 จำนวน 56 คน และกลุ่มที่ได้รับแต่ albumin 56 คน โดยผู้ป่วย ทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับ albumin 100 g/d ในวันที่แรก และ 25 g/day ในวันที่ถัดไปจนสิ้นสุดการรักษา ระยะเวลาที่ให้ยาสูงสุดคือ 14 วัน ในการศึกษาได้นิยาม treatment success คือ การลดลงของ serum creatinine น้อยกว่า 1.5 mg/dl ในวันที่ 14 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง โดยไม่ได้รับการทำ hemodialysis, ไม่มี recurrence ของ HRS type-1 HRS ก่อนวันที่ 14 และไม่เสียชีวิต Baseline characteristic ของประชากรทั้ง 2 กลุ่มคล้ายคลึงกัน สาเหตุของตับแข็งส่วนใหญ่ จากแอลกอฮอล์ รองลงมา

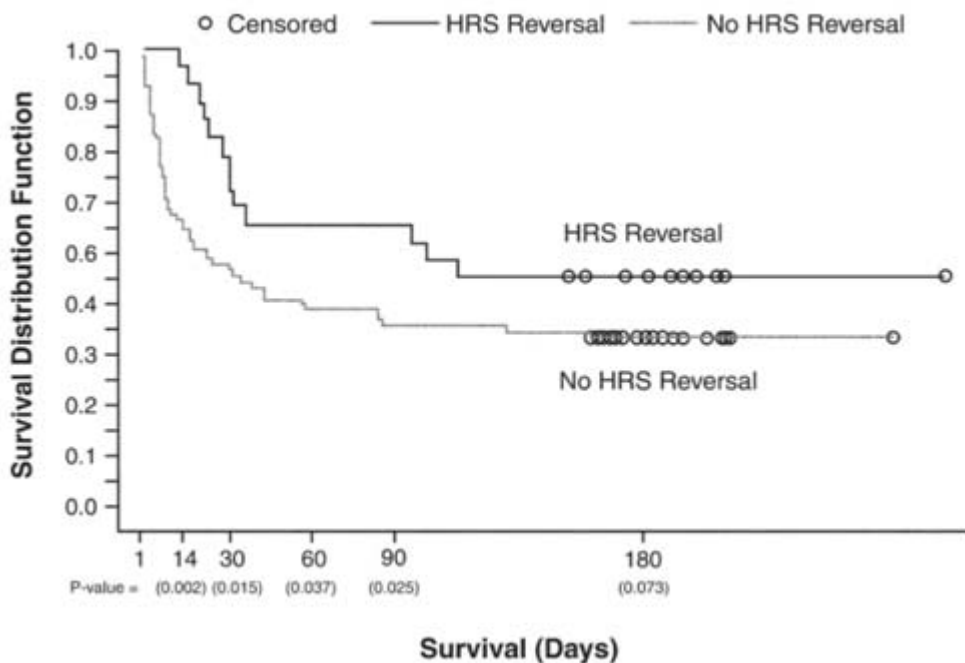
คือจากไวรัสตับอักเสบบี ยกเว้นในกลุ่มที่ได้รับ terlipressin มีผู้ป่วยที่มีค่าซีรัม creatinine มากกว่า 7 mg/dl อยู่ 6 คน ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับแต่ albumin มีค่าซีรัม creatinine น้อยกว่า 7 mg/dl ทุกราย จากผลการศึกษพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา terlipressin ร่วมกับ albumin มากกว่า 3 วัน มี treatment success ในวันที่ 14 และ HRS reversal ได้ร้อยละ 38.9 และร้อยละ 52.8 เทียบกับร้อยละ 17.9 และร้อยละ 17.9 ในกลุ่มที่ได้รับแต่ albumin ตามลำดับ ($P = .05$ และ $P = .002$ ตามลำดับ) ค่าซีรัม creatinine ในวันที่ 14 ดีขึ้นจาก baseline ในกลุ่มที่ได้ terlipressin (-0.7 mg/dL) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับแต่ albumin (0 mg/dl) ($P = .009$) และมีการ relapse ของ HRS type1 1 ใน 19 ราย (ร้อยละ 5.3) ในกลุ่ม terlipressin และ 1 ใน 7 ราย (14.3%) ในกลุ่ม placebo แต่เมื่อมาดูอัตราการรอดชีวิตที่ 180 วันแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 42.9 ในกลุ่มที่ได้รับ terlipressin เทียบกับร้อยละ 37.5 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก $P = .893$) (รูปที่ 9) ในทางตรงข้ามในกลุ่มที่มี HRS reversal ไม่ว่าจะได้รับ terlipressin หรือไม่ มีอัตราการ



รูปที่ 9. Kaplan-Meier plot ของ overall survival จนถึง 180 วัน

รอดชีวิตที่ 180 วัน สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี HRS reversal (รูปที่ 10) การเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาของทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน โดยผลข้างเคียงส่วนใหญ่เกิดภายใน 7 วันแรกของการรักษา และพบผลข้างเคียงชนิดรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับการให้ยา 5 คน (ร้อยละ 9) ในกลุ่มที่ได้รับ terlipressin เทียบกับ 1 คน (ร้อยละ 2) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้แก่ nonfatal MI 1 ราย, non-sustained SVT 1 ราย, respiratory distress 2 ราย, respiratory acidosis 1 ราย, arrhythmia 1 ราย (placebo), AF 1 ราย, livedo reticularis 1 ราย การศึกษานี้จึงสรุปว่า terlipressin สามารถเพิ่มการทำงานของไตในผู้ป่วย type-1 HRS โดยควรให้ยาต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 วันขึ้นไป อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่มีค่า serum creatinine เริ่มต้นมากกว่า 7 mg/dl ไม่มีผู้ใดที่ตอบสนองต่อยา และรอดชีวิตที่ 3 วัน จากผลดังกล่าวจึงแนะนำให้เริ่มการรักษาตั้งแต่แรกเริ่มที่วินิจฉัยและค่า serum creatinine ยังไม่สูงมากโดยควรระวังการให้ยา terlipressin ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจรุนแรง และควรระวังในการให้ยาในขนาดที่สูง (8 mg/d) ส่วนการเพิ่มการทำงานของไตไม่ว่าด้วยวิธีใดมีผลเพิ่มอัตราการรอดชีวิต⁽¹⁴⁾

ในปีค.ศ. 2011 Thomas D. Boyer, Arun J. Sanyal และคณะ ได้นำข้อมูลของการศึกษาในปีค.ศ. 2008⁽¹⁴⁾ มาทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาปัจจัยบ่งชี้การตอบสนองต่อการให้ Terlipressin ร่วมกับ albumin และหาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic กับการเปลี่ยนแปลงของ renal function จากผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ HRS reversal คือ baseline serum creatinine กล่าวคือ อัตราการเกิด HRS reversal ในกลุ่มที่มีซีรัม creatinine < 3 mg/dl คือร้อยละ 50 (CI 26 -74) ในกลุ่มที่ได้รับ terlipressin เทียบกับร้อยละ 33 (CI 10 - 65) ในกลุ่มที่ได้รับ placebo, อัตราการเกิด HRS reversal ในกลุ่มที่มีซีรัม creatinine 3 - 5 mg/dl คือ ร้อยละ 31 ในกลุ่มที่ได้รับ terlipressin (CI 15 - 51) เทียบกับร้อยละ 9 (CI 2 -24) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก, อัตราการเกิด HRS reversal ในกลุ่มที่มีซีรัม creatinine >5 mg/dl คือร้อยละ 11 (CI 0 - 48) ในกลุ่มที่ได้รับ Terlipressin เทียบกับร้อยละ 0 (CI 0 - 31) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จะเห็นได้ว่าความแตกต่างของอัตราการเกิด HRS reversal จะสูงสุดในกลุ่มที่มีซีรัม creatinine 3 - 5 mg/dl (absolute difference ร้อยละ 22)

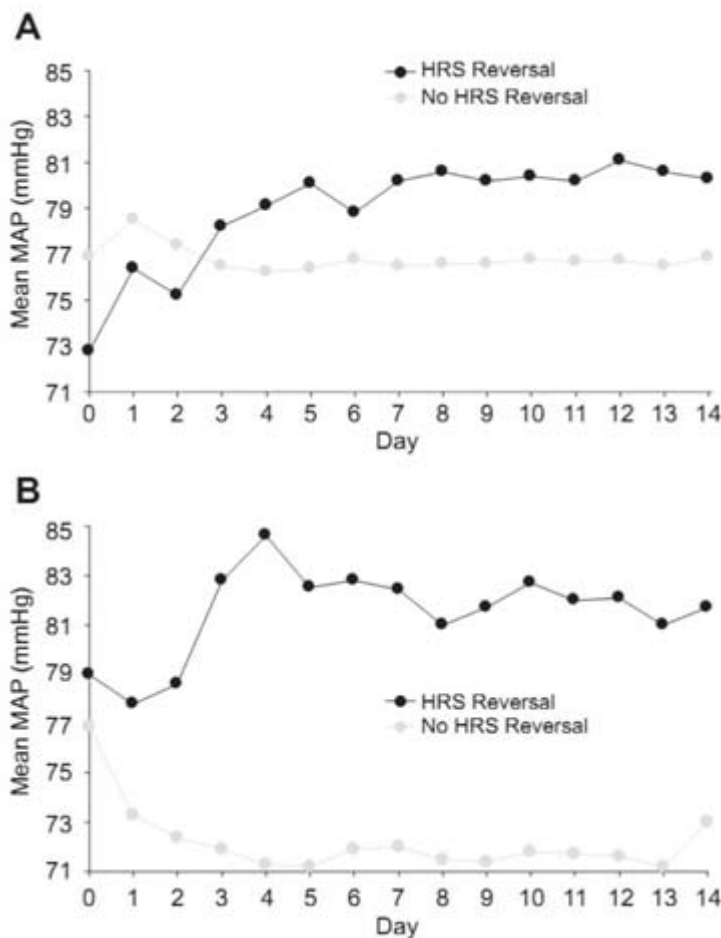


รูปที่ 10. Overall survival ของผู้ป่วยที่มี HRS reversal เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มี HRS reversal (ไม่ว่าจะได้รับการรักษาด้วย terlipressin หรือไม่)

นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ MAP หลังจากได้รับ terlipressin ไม่ใช่ปัจจัยบ่งชี้ของ HRS reversal อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่มี HRS reversal จาก terlipressin จะพบมีการเพิ่มขึ้นของ MAP อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับก่อนเริ่มรักษา ปัจจัยที่มีผลต่อ overall survival ที่ 180 วันจาก multivariate analysis ได้แก่ alcoholic hepatitis ($P = .003$), ซีรัม creatinine ($P < .001$), Child-Pugh score ($P = .01$) การศึกษานี้จึงสรุปว่าปัจจัยบ่งชี้ของการตอบสนองต่อ Terlipressin และปัจจัยบ่งชี้ของโอกาสรอดชีวิต คือค่า serum creatinine เริ่มต้น การให้ terlipressin จะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มที่มี renal failure ในระยะแรก (ซีรัม creatinine < 5 mg/dl) การเพิ่มขึ้นของ MAP อย่างต่อเนื่องจำเป็นสำหรับการเกิด HRS reversal เพราะ

MAP เป็นตัวชี้บ่งของ hyperdynamic circulation ซึ่งเป็นปัจจัยหลักต่อการเกิด HRS reversal (รูปที่ 11)⁽¹⁵⁾

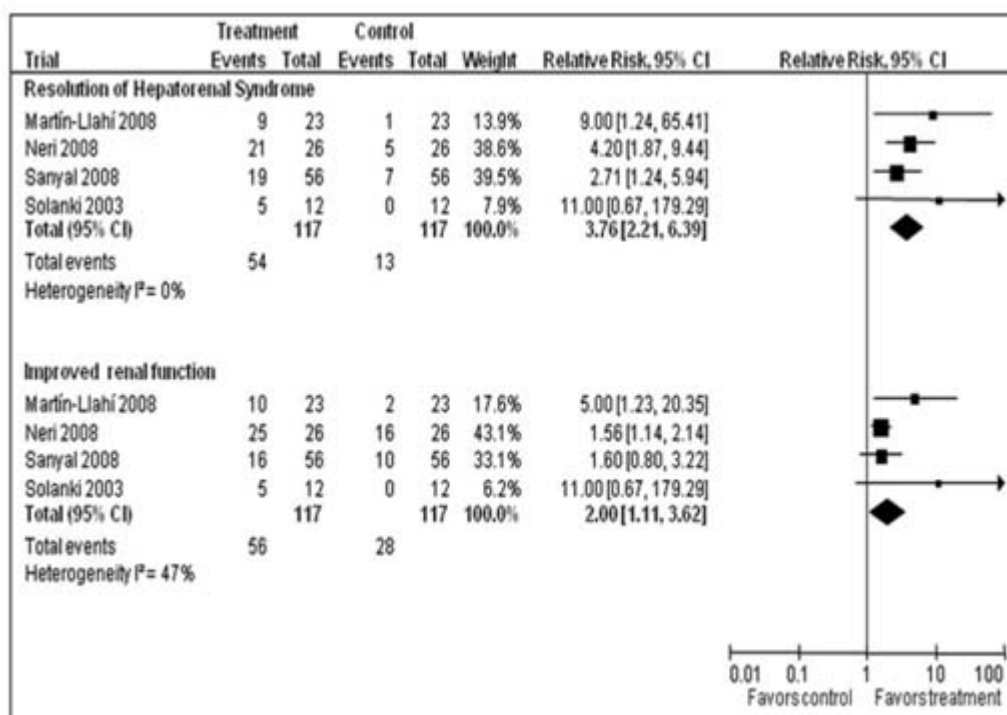
Lise LG และคณะ ได้ทำ meta-analysis ของ randomized trials ของ vasoconstrictor drugs ต่อ HRS type 1 หรือ type 2 พบว่าการได้รับ vasoconstrictor สามารถลดอัตราการตายเมื่อเทียบกับการไม่ได้รับ vasoconstrictor หรือได้รับ albumin อย่างเดียว (78/134 (ร้อยละ 58) เทียบกับ 99/134 (ร้อยละ 74) RR, 0.82; 95% CI, 0.7 - 0.96) (รูปที่ 12) นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ terlipressin ร่วมกับ albumin เทียบกับการให้ albumin อย่างเดียว สามารถเพิ่มโอกาสการหายจาก HRS (RR 3.8, 95% CI, 2.21-6.39) และมีการทำงานของไตดีขึ้น (RR, 2.0, 95% CI, 1.11 - 3.62) (รูปที่ 13)⁽¹⁶⁾



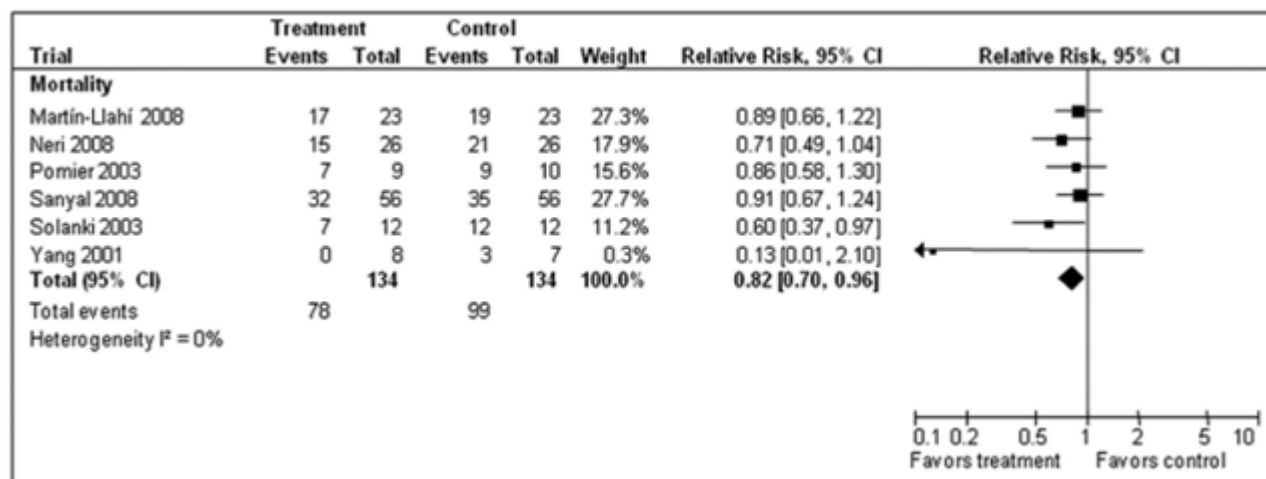
รูปที่ 11. Mean arterial pressure ในผู้ป่วยที่ได้รับ (A) Terlipressin หรือ (B) ยาหลอก ข้อมูลแต่ละจุดแสดงถึงค่าเฉลี่ย MAP averaged จากการให้ยา 4 ครั้งต่อวัน และ วัดก่อนและหลังให้ Terlipressin/ ยาหลอก 2 ชม.

โดยสรุปแล้วจากหลายการศึกษาพบว่า การให้ terlipressin ร่วมกับ albumin มีประโยชน์ในการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของไต ขนาดเริ่มต้นของ terlipressin ที่แนะนำ คือ 0.5 - 1.0 mg ทุก 4 - 6 ชั่วโมง และสามารถเพิ่มจนถึงขนาดสูงสุด 2 mg ทุก 4 ชั่วโมง ร่วมกับให้ albumin 1 g/kg ในวันแรกตามด้วย 20-40 g/kg ในวันต่อ ๆ มา โดยดูการตอบสนองที่ 3 วัน พบการ

มี HRS reversal ร้อยละ 25 - 80 ในช่วง 7-15 วันแรก การให้ยา terlipressin ควรเริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยมีระดับ serum creatinine ตั้งต้นที่น้อยกว่า 5 mg/dl และระวังการให้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ หัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคหอบหืด โรคถุงลมโป่งพอง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย โรคหลอดเลือดสมอง และผู้ป่วยสูงอายุ



รูปที่ 12. Forest plot ของ random effects meta-analysis ของ randomized trials ของการให้ vasoconstrictor drugs อย่างเดียวหรือร่วมกับ albumin เทียบกับการไม่ได้รับหรือได้รับ albumin อย่างเดียวในผู้ป่วย HRS



รูปที่ 13. Forest plots ของ random effects meta-analyses ของการให้ terlipressin ร่วมกับ albumin เทียบกับการให้ albumin ในผู้ป่วย HRS

Noradrenaline

Noradrenaline เป็นยาในกลุ่ม catecholamine ออกฤทธิ์เป็น alpha-adrenergic agonist ทำให้เกิด systemic vasoconstrictor และยังมีผลทำให้เกิด renal vasodilatation อีกด้วย การศึกษาการใช้ noradrenaline ในการรักษาภาวะ HRS ในปัจจุบันมีเพียงการศึกษาขนาดเล็กและเป็น pilot study เท่านั้น ยังไม่มีหลักฐานจากการศึกษาขนาดใหญ่รองรับ

ในปีค.ศ. 2002 Duvoux C และคณะได้ทำการศึกษาการใช้ Noradrenaline ร่วมกับ intravenous albumin ในการรักษาผู้ป่วย type-1 HRS 12 คน พบว่าสามารถทำให้การทำงานของไตดีขึ้น มีการลดลงของระดับซีรัม creatinine มีปริมาณปัสสาวะมากขึ้น และการขับโซเดียมทางปัสสาวะดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁷⁾

ในปีค.ศ. 2007 Alessandria C และคณะได้ทำการศึกษา prospective, randomized, unblinded, pilot study เปรียบเทียบการใช้ noradrenaline และ terlipressin ในการรักษาผู้ป่วย HRS 22 คน (type-1 HRS 9 คน, type-2 HRS 13 คน) โดยให้ร่วมกับ albumin ทางหลอดเลือดดำ พบว่าในกลุ่มที่ได้ noradrenaline ร่วมกับ intravenous albumin (10 คน) มี reversal ของ HRS (ระดับซีรัม creatinine ลดลงต่ำกว่า 1.5 mg/dL) 70% (7 จาก 10 คน) เทียบกับกลุ่มที่ได้ terlipressin ร่วมกับ albumin ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งมี reversal ของ HRS ร้อยละ 83 (10 จาก 12 คน) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังมีการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิต ความดันโลหิตรวมถึงการทำงานของไตที่ดีขึ้น โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิด acute myocardial infarction ระหว่างการรักษา การศึกษานี้จึงสรุปว่าการใช้ noradrenaline มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจาก terlipressin ในการรักษาผู้ป่วย HRS แต่ noradrenaline มีราคาถูกกว่าและสามารถหาได้ง่ายกว่า⁽¹⁸⁾

ในปีค.ศ. 2008 Sharma P และคณะ ได้ทำการศึกษา open label, randomized controlled trial, pilot study เปรียบเทียบการใช้ Noradrenaline กับ Terlipressin

ในผู้ป่วย type-1 HRS 40 คน โดยให้ร่วมกับ Intravenous Albumin พบว่า reversal ของ HRS (ระดับซีรัม creatinine ลดลงต่ำกว่า 1.5 mg/dL) ในกลุ่มที่ได้ Noradrenaline คือร้อยละ 50 (10 จาก 20 คน) เทียบกับร้อยละ 50 (10 จาก 20 คน) ในกลุ่มที่ได้ Terlipressin ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังมีการทำงานของไตและระบบไหลเวียนโลหิตที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ในด้านผลข้างเคียงพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Terlipressin มีผลข้างอาการปวดท้องและท้องเสีย (4 จาก 20 คน) ส่วนกลุ่มที่ได้รับ Noradrenaline เกิด ventricular ectopic beats ระหว่าง monitor EKG (2 จาก 20 คน) โดยไม่มีผลต่อ hemodynamic อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับ Noradrenaline มีค่าใช้จ่ายในการรักษาน้อยกว่า Terlipressin⁽¹⁹⁾

Midodrine และ Octreotide

Midodrine เป็นยาในกลุ่ม alpha-adrenergic agonist ใช้ในการรักษาภาวะ postural related hypotension โดยสามารถเพิ่มความดันโลหิตของร่างกายได้ ยา Midodrine เป็น prodrug ซึ่งหลังจากบริหารเข้าสู่ร่างกายแล้ว ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็น active metabolite คือ desglymidodrine การกำจัดยาจะผ่านทางปัสสาวะ ส่วน Octreotide เป็น long acting analogue ของ somatostatin ทำให้ splanchnic vasodilatation ลดลง โดยออกฤทธิ์ลดการหลั่ง glucagon การใช้ Midodrine และ Octreotide ในการรักษา HRS นั้นหลักฐานทางการศึกษารองรับยังมีค่อนข้างจำกัดโดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาขนาดเล็ก, ขนาดยา, รูปแบบในการบริหารยา และระยะเวลาในการใช้ยามีความแปรปรวนมากในแต่ละการศึกษา

ในปีค.ศ. 1999 Angeli P และคณะได้ทำการศึกษา prospective, pilot study เปรียบเทียบการใช้ Midodrine และ Octreotide กับ Dopamine ในการรักษาผู้ป่วย type-1 HRS 13 คน โดยให้ร่วมกับ intravenous albumin พบว่าผู้ป่วย 5 คนที่ได้รับ Midodrine ร่วมกับ

Octreotide มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า และมีโอกาสทำ liver transplantation มากกว่าเทียบกับผู้ป่วย 8 คนที่ได้รับ dopamine (2 - 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ซึ่งผู้ป่วย 7 คนเสียชีวิตภายใน 2 อาทิตย์แรกหลังจากเริ่มการรักษา⁽²⁰⁾

ในปีค.ศ. 2007 Esrailian E และคณะ ได้ทำการศึกษา retrospective study ในผู้ป่วย HRS type I เปรียบเทียบการใช้ Midodrine และ Octreotide ในผู้ป่วย 60 คนกับกลุ่ม control group ที่ไม่ได้รับการรักษา 21 คนพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 30 วันหลังเริ่มการรักษาของกลุ่ม Midodrine และ Octreotide ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (อัตราตายที่ 30 วันในกลุ่ม Midodrine และ Octreotide เท่ากับร้อยละ 43 เทียบกับร้อยละ 71 ในกลุ่ม control group, $P = .03$) และกลุ่ม Midodrine และ Octreotide ยังมีการลดลงของระดับ serum creatinine ที่ 30 วัน เท่ากับร้อยละ 40 เทียบกับร้อยละ 10 ในกลุ่มควบคุม ($P = .01$) ซึ่งมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²¹⁾

Liver Transplantation

การปลูกถ่ายตับถือเป็นการรักษาจำเพาะชนิดเดียวที่เพิ่มโอกาสการรอดชีวิต พบว่าความผิดปกติของ hemodynamic และ Neurohumoral จะหายไปภายใน 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายตับและไตของผู้ป่วยจะสามารถกลับมา excrete sodium และ free water ได้ อย่างไรก็ตามการปลูกถ่ายตับไม่สามารถทำให้ไตกลับมาทำหน้าที่ตามปกติได้ทั้งหมด โดยการทำงานของไตจะค่อย ๆ ดีขึ้นและมีค่าเฉลี่ยของ GFR ประมาณ 30 - 40 ml/min ที่ 1 - 2 เดือนหลังการผ่าตัด นอกจากนี้ร้อยละ 35 ของผู้ป่วย HRS ที่รับการปลูกถ่ายตับยังคงต้องทำ long-term dialysis เทียบกับของผู้ป่วยที่ไม่มี HRS ที่รับการปลูกถ่ายตับ⁽⁴⁾

ผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายตับที่มี HRS มีแนวโน้มจะมีภาวะแทรกซ้อน ระยะเวลาที่อยู่ใน ICU และโอกาสเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนี้ อย่างไรก็ตามโอกาสการรอดชีวิตที่ 3 ปีในผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายตับเมื่อเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะ HRS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 60 ในกลุ่มที่มี

HRS เทียบกับร้อยละ 70 - 80 ในกลุ่มที่ไม่มี HRS) แต่เนื่องจากปัญหาหลักคือการขาดแคลนอวัยวะและผู้ป่วย type-1 HRS มักจะเสียชีวิตอย่างรวดเร็วทำให้ไม่สามารถทำการปลูกถ่ายตับได้ทัน ดังนั้นการรักษา type-1 HRS เพื่อให้การทำงานของไตดีขึ้นด้วย vasoconstrictors และ albumin จะช่วยเพิ่มโอกาสการรอดชีวิต เพื่อรอรับการปลูกถ่ายตับ นอกจากนี้จากการศึกษา non-randomized pilot study ของ Restuccia T และคณะ ในปีค.ศ. 2004 พบว่าการให้ Terlipressin และ albumin ในผู้ป่วย HRS type I ก่อนรับการปลูกถ่ายตับจะทำให้ผลลัพธ์หลังการปลูกถ่ายตับดีเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติก่อนรับการปลูกถ่ายตับ⁽²²⁾

Combined Liver-Kidney Transplantation

พบว่าผู้ป่วย HRS ส่วนหนึ่งที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ไม่สามารถมีการทำงานของไตกลับมาเป็นปกติและจำเป็นที่จะต้องทำการปลูกถ่ายไตตามมาในภายหลัง ในปีค.ศ. 2006 Richard R และคณะได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง เปรียบเทียบผลของการปลูกถ่ายตับร่วมกับไตเทียบกับการปลูกถ่ายตับหรือไตเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยที่มี chronic primary diseases ของทั้งสองอวัยวะและผู้ป่วย HRS พบว่าการปลูกถ่ายตับร่วมกับปลูกถ่ายไตได้ผลดีและมีข้อบ่งชี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคของอวัยวะทั้งสองระบบ รวมถึงผู้ป่วย HRS ที่ต้องทำ hemodialysis นานเกินกว่า 8 สัปดาห์และน่าจะได้ประโยชน์ในแง่การเพิ่มโอกาสรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับและไต⁽²³⁾ แต่ยังเป็นที่ยกเถียงกันถึงความเหมาะสมเมื่อเทียบกับการปลูกถ่ายตับและตามด้วยการปลูกถ่ายไตในภายหลังเมื่อการทำงานของไตไม่กลับมา

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts (TIPS)

การทำ TIPS เป็นการแก้ไขภาวะ portal hypertension ซึ่งเป็นสาเหตุหลักในการทำให้เกิดภาวะ splanchnic arterial vasodilatation การทำ TIPS ทำให้

เพิ่ม cardiac output และ blood volume การทำงานของไตดีขึ้น ลดระดับซีรัม creatinine เพิ่มความสามารถในการขับโซเดียมและน้ำของไต เพิ่มโอกาสการรอดชีวิต และยังเป็นการรักษาระหว่างรอการปลูกถ่ายตับ⁽⁴⁾ แต่การศึกษาที่รองรับการทำ TIPS ในผู้ป่วย HRS ยังมีจำนวนน้อยและส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุม

ข้อสังเกตเกี่ยวกับการทำ TIPS⁽²⁴⁾

- การทำ TIPS สามารถลดการทำงานของ endogenous vasoactive systems โดยเฉพาะ renin angiotensin system และยังสามารถลดระดับซีรัม creatinine ได้ในผู้ป่วย type-1 HRS ส่วนใหญ่ แต่การลดลงของซีรัม creatinine จะช้ากว่าการได้รับ terlipressin ร่วมกับ albumin

- พบการกลับเป็นซ้ำของ HRS น้อยมากหลังการทำ TIPS ถ้าไม่มี shunt malfunction

- พบการเกิด hepatic encephalopathy ได้บ่อยจากการการทำ TIPS แต่สามารถรักษาได้ด้วยยา

- การทำ TIPS ทำให้ ascites ลดลง

- การทำ TIPS ในผู้ป่วย type-1 HRS สามารถเพิ่มโอกาสการรอดชีวิต

- การให้ vasoconstrictor ร่วมกับ albumin หลังการทำ TIPS อาจเป็นทางเลือกในการช่วยเพิ่มโอกาสของ long-term success

- ถึงแม้ว่าการทำ TIPS อาจช่วยให้การทำงานของไตและภาวะ refractory ascites ในผู้ป่วย type-2 HRS แต่ผลต่อการรอดชีวิตยังไม่ทราบชัดเจน

อย่างไรก็ตามผู้ป่วย HRS ส่วนหนึ่งมักจะมีข้อห้ามของการทำ TIPS แล้ว ได้แก่ serum bilirubin > 5 mg/dL, severe encephalopathy หรือมีประวัติของ recurrent encephalopathy, มีภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้, มีโรคหัวใจหรือโรคปอดที่รุนแรงและมี Child-Pugh score >11

Extracorporeal Liver support Therapy (ECAD)

Molecular adsorbent recycling system

(MARS) เป็นระบบที่ช่วยกำจัดสารที่จับอยู่กับ albumin เช่น bilirubin, bile acids, aromatic amino acids, medium chain fatty acids และ cytokines โดยใช้ cell-free albumin-containing dialysate ที่สามารถ re-circulated และ perfuse ผ่าน charcoal และ anion exchange columns ระบบนี้จะต่อกับเครื่อง hemodialysis หรือ เครื่อง hemoperfusion⁽²⁴⁾

ในปี ค.ศ. 2000 Mitzner SR และคณะได้ทำการศึกษาแบบ prospective controlled trial เพื่อดูผลของการรักษาด้วย MARS ต่ออัตราการรอดชีวิตที่ 30 วัน ในผู้ป่วย type-1 HRS 13 รายที่มี Child's class C และ TB \geq 15 mg/dL เทียบกับการรักษามาตรฐาน (hemodiafiltration และ standard medical treatment) โดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS 8 คน มีการลดลงของระดับซีรัม creatinine, Mean arterial pressure และมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะดีกว่ากลุ่มควบคุม 5 คนที่ได้รับการรักษามาตรฐาน รวมถึงมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า (อัตราการเสียชีวิตที่ 7 วัน คือ ร้อยละ 100 ในกลุ่มควบคุมเทียบกับร้อยละ 62.5 ในกลุ่ม MARS, $P = 0.01$)⁽²⁵⁾ แต่จากการศึกษานี้ไม่สามารถสรุปได้ว่าระดับซีรัม creatinine ที่ดีขึ้นเป็นผลจากการทำงานของไตที่ดีขึ้นหรือเป็นผลจากกระบวนการ filtration ใดๆก็ตามการรักษาดูแลด้วย MARS ในผู้ป่วย HRS ยังมีข้อมุลน้อย ขาดการศึกษาขนาดใหญ่รองรับ และยังไม่มีการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบกับการรักษาที่เป็นมาตรฐาน เช่น การใช้ vasoconstrictor ร่วมกับ albumin จึงยังไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจนอีกทั้งยังมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูง

อ้างอิง

1. 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(2):R31.

2. Montoliu S, Balleste B, Planas R, Alvarez MA, Rivera M, Miquel M, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul;8(7):616-22; quiz e80.
3. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008 Dec;48(6):2064-77
4. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1310-8
5. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1279-90
6. 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 Jul;105(1):229-36
7. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*. 1995 Feb 15;59(3):361-5.
8. Moller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver*. 2000 Feb;20(1):51-9
9. Sarin SK, Sharma P. Terlipressin: an asset for hepatologists! *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):724-8
10. Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;26 Suppl 1:109-14
11. Uriz J, Gines 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 Jul;33(1):43-8
12. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas 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 Oct;36(4 Pt 1):941-8
13. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1352-9
14. 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 May;134(5):1360-8
15. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol*. 2011 Aug;55(2):315-21
16. Glud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):

- 576-84.
17. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode 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 Aug;36(2):374-80
 18. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol*. 2007 Oct;47(4):499-505
 19. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jul;103(7):1689-97
 20. 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 Jun;29(6):1690-7
 21. 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 Mar;52(3):742-8
 22. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004 Jan;40(1):140-6
 23. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, Danovitch GM, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg*. 2006 Aug;141(8):735-41; discussion 41-2
 24. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J*. 2008 Dec;84(998):662-70
 25. 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 May;6(3):277-86