

## Hepatorenal syndrome

E. Tcaciuc

Department of Internal Medicine, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: eugentcaciuc@yahoo.com. Manuscript received January 15, 2015, accepted April 05, 2015

### Abstract

**Background:** Hepatorenal syndrome (HRS) is a serious complication of severe liver disease usually occurs in advanced stage of liver cirrhosis and acute fulminant hepatitis. HRS develops as a result of kidney hemodynamic changes occurring in severe liver disease and manifests as acute renal failure, functional, potentially reversible in the absence of renal histological changes. Type 1 HRS is characterized by rapidly progressive reduction in renal function. Type 1 HRS is often induced by acute precipitating factors such as bacterial infections, gastrointestinal bleeding and large volume paracentesis without plasma volume compensation. The decline in renal function is slow and progressive in type 2 HRS. Development of type 2 HRS is not dependent on acute events and is characterized by a progressive deterioration of renal function related to the degree of portal hypertension. Patients with type 2 HRS can spontaneously develop type 1 HRS manifested by acute functional renal failure in case of any precipitating factors.

**Conclusions:** Liver transplantation is the most effective method of treatment for HRS. Terlipressin, an analogue of vasopressin, improves renal perfusion by inducing vasoconstriction in the territory of the splanchnic circulation. Terlipressin and albumin combination therapy significantly improves the prognosis of patients with HRS. Continuous treatment with terlipressin until liver transplantation in patients with HRS recurrence after the first treatment is a good option for the period until liver transplantation. Combined pharmacological therapy (terlipressin plus albumin) reduces the rate of non-responders in patients with relapse. Renal replacement therapy serves as a bridge to transplantation in patients awaiting liver transplant.

**Key words:** liver cirrhosis, portal hypertension, hepatorenal syndrome, treatment.

## Sindromul hepatorenal

### Introducere

Modificările hemodinamice sistemice în ciroza hepatică se răsfrâng asupra circulației sanguine în rinichi și, în principal, se manifestă prin sindromul hepatorenal (SHR), care reprezintă o formă de insuficiență renală acută, funcțională, potențial reversibilă. SHR se dezvoltă la pacienții cu ciroză hepatică avansată și hepatită acută fulminantă. Mai rar, SHR a fost observat în adenocarcinomul hepatic sau hepatectomii parțiale. Acest sindrom se instalează pe fundalul rinichilor intacti din punct de vedere organic și acest fenomen reprezintă condiția principală pentru stabilirea diagnosticului de SHR. În acest caz, procesul patologic în rinichi are caracter funcțional. Rinichii prelevați de la pacienții decedați cu SHR funcționează normal dacă sunt transplantați la pacienții cu ficat normal [1]. Asocierea dintre o boală de ficat și insuficiența renală a fost observată încă în jumătatea a doua a sec. XIX. *Frerichs* a fost primul investigator, care a raportat prezența oliguriei la pacienții cu ascită încă în anul 1877 [2]. Termenul de „sindrom hepatorenal” a fost folosit în 1939 pentru a descrie apariția insuficienței renale după intervenții chirurgicale pe căi biliare la pacienții, care prezintă un model patologic de necroză tubulară acută sau nefrită interstițială tubulară [3, 4]. Ulterior, termenul de „sindrom hepatorenal” a fost utilizat pentru a evidenția afectarea simultană a funcției renale și hepatice. O excreție scăzută de sodiu în urina pacienților cu SHR a fost descoperită de *Hecker* și *Sherlock* în 1956 [5].

Prima definiție stabilită prin consens cu privire la criteriile optime pentru diagnosticarea SHR a fost convenită în cadrul reuniunii Clubului Internațional al Ascitei în anul 1996 [6], dar noi criterii au fost elaborate peste 10 ani, în 2006, de către același for, reunit la San Francisco [7].

Cele mai frecvente cauze ale insuficienței renale acute la pacienții cu ciroză hepatică cu ascită sunt: pre-renală (aproximativ 37%), necroză tubulară acută (aproximativ 42%) și

insuficiență post-renală (0,3%), iar SHR constituie aproximativ 20% [8, 9]. Probabilitatea de apariție a SHR la pacienții cu ciroză și ascită este egală cu 18% după 1 an de la apariția ascitei, ridicându-se la 39% la 5 ani [10].

Au fost sugerați câțiva predictorii pentru dezvoltarea SHR, cum ar fi dimensiunile ficatului, concentrația serică a sodiului (< 133 mEq/l), sporirea activității reninei plasmatică (> 3,5 ng/ml/h) și creșterea indicelui de rezistență a arterelor renale arcuite și interlobare (> 0,7 la ecografia Doppler). Unii cercetători au evidențiat bilirubina totală și timpul de protrombină (factori determinanți majori ai scorului *Child-Pugh*) în calitate de predictorii ai SHR la fel de importanți și independenți [11, 12].

SHR tip 1 este o boală acută adesea indusă de factorii precipitanți cum ar fi infecțiile bacteriene (57%), hemoragia gastro-intestinală (36%) și paracenteza de volum mare fără compensare a volumului plasmatic (7%) [11, 12]. Peritonita bacteriană spontană reprezintă cea mai importantă infecție microbiană, asociată cu dezvoltarea SHR și apare la mulți pacienți, chiar în pofida administrării terapiei cu antibiotice non-nefrotoxice. Insuficiența renală poate să apară la pacienții cu ciroză și ascită indiferent de tipurile de infecții bacteriene. În cele mai multe cazuri, insuficiența renală este tranzitorie și se recuperează după o eradicare a infecției dar, în unele cazuri se dezvoltă o insuficiență renală acută cu semne distinctive ale SHR de tip 1. SHR, de obicei, se dezvoltă la pacienții cu ciroză avansată, astfel, manifestările clinice sunt exprimate prin icter, splenomegalie, ascită, encefalopatie hepatică, sângerări din varice esofago-gastrice și alte stigmatice de boli hepatice cronice, cum ar fi teleangiectaziile hepatice, eritemul palmar etc. Producția de urină este redusă, în special în SHR de tip 1, iar tensiunea arterială este de obicei scăzută. La pacienții cu tipul 1 al SHR, tabloul clinic este reprezentat în principal de insuficiența renală acută evidentă, pe când la pacienții cu SHR de tip 2 gradul de insuficiență renală este mai puțin sever.

În contrast, dezvoltarea SHR tip 2 nu este dependentă de evenimente acute și se caracterizează printr-o deteriorare progresivă a funcției renale legată de gradul hipertensiunii portale. Pacienții cu ciroză hepatică și SHR tip 2 pot dezvolta în mod spontan SHR de tip 1, manifestat prin insuficiență renală funcțională acută, în cazul în care sunt supuși factorilor precipitanți enumerați mai sus: infecții bacteriene, hemoragie gastro-intestinală, paracenteză de volum mare fără compensare a volumului plasmatic etc.

### Patofiziologie

Principalele mecanisme fiziopatologice sunt legate de creșterea rezistenței arteriale renale, în special afectându-se cortexul renal, ceea ce duce la hipoperfuzie renală [13, 14] și hipotensiune arterială. Volumul mic al ultrafiltratului este resorbit aproape complet în tubii proximali, în timp ce aproape o cantitate nulă de sodiu ajunge până la ansa Henle. Ca urmare, intensificarea activității aldosteronului are o aplicare mică în această fază, iar diureticele standard nu au niciun efect. Datorită activității vasopresinei, urina finală este produsă printr-o natriureză hiperosmolară, iar cantitatea variază între oligurică și anurică. În aceste condiții, sistemul de reglare la nivel local prin intermediul prostaglandinelor, care este de o importanță clinică neînsemnată, vine să joace un rol esențial în menținerea perfuziei renale reziduale. Eliminarea acestui sistem de reglare (de exemplu, prin administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene) poate avea consecințe distincte.

Mecanismele principale care conduc la vasoconstricție renală sunt legate de modificările din circulația sistemică, care însoțesc hipertensiunea portală [15] și sunt reprezentate de scăderea rezistenței vasculare periferice cu vasodilatație ulterioară, hipervolemie centrală și circulație hiperkinetică. Aceste modificări duc la activarea mecanismelor compensatorii și anume a SNS, a SRAA și a vasopresinei. În plus, adenoza care are un efect vasodilatator în majoritatea țesuturilor în rinichi, produce vasoconstricție [16]. Acțiunea directă a SNS și a SRAA stimulează, de asemenea, reabsorbția de sodiu în tubii proximali [17].

Vasoconstricția renală în sine nu este suficientă pentru dezvoltarea SHR. Hipotensiunea arterială este factorul-cheie, care dacă chiar nu atinge valori de șoc, provoacă vasoconstricție renală simultană și hipoperfuzie renală cu scăderea filtrației glomerulare [18]. Astfel, debitul cardiac joacă un rol important în instalarea SHR. După cum s-a menționat mai sus, debitul cardiac în ciroza hepatică este de regulă crescut, dar poate fi normal sau scăzut [19, 20]. Debitul cardiac crescut apare compensator, având ca scop prevenirea reducerii severe a volumului circulant efectiv, care apare din cauza vasodilatației arteriale splanhnice. De asemenea, debitul cardiac crescut contribuie la menținerea perfuziei renale în SHR [21]. În ciroza hepatică avansată se dezvoltă așa-numita „cardiomiopatie cirotică”, care se caracterizează prin reducerea răspunsului sistolic și diastolic la stimulii de stres, dereglări electrofiziologice de repolarizare și dilatarea camerelor cordului. Aceste fenomene patologice care, de regulă, sunt manifeste în stadiul terminal al cirozei, favorizează hipoperfuzia renală.

Pe de altă parte, asocierea infecțiilor bacteriene poate duce la eliberarea de endotoxine și sintetizarea substanțelor

biologic active, cum ar fi citokinele inflamatorii, NO, CO și altele, care pot afecta și mai mult funcția cardiacă la pacienții cu boală hepatică în stadiul terminal.

Teoria conform căreia ar exista o legătură între circulația portală și cea renală nu a fost dovedită experimental, cu toate că anterior au fost publicate câteva studii în care este menționată legătura între vasoconstricția renală (însoțită de modificări ale funcției renale cu retenție de sodiu și apă) și presiunea portală crescută [22, 23].

Modificările circulatorii caracteristice pentru ciroza hepatică pot fi observate chiar și în stadiile precoce ale procesului patologic, iar SHR trebuie să fie privit ca punctul culminant al acestor modificări. Stadiul ascitei refractare, de asemenea, constituie un punct important de cotitură în dezvoltarea SHR. Totuși, SHR poate apărea și la pacienții cu ciroză hepatică neavansată, cu un scor Child-Pugh 8 sau chiar mai mic, dar la care s-au suprapus factorii precipitanți (infecții bacteriene, hemoragii digestive masive etc.). Deci, un pacient cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B are același risc de dezvoltare a SHR ca un pacient în clasa Child-Pugh C. În acest sens, o valoare prognostică bună are determinarea activității SNS (noradrenalina plasmatică), activității SRAA [10] sau a rezistenței în artera renală (aprecierea ultrasonografică a „indexului de rezistență” [24]. Mai mult ca atât, un risc crescut de apariție a SHR îl au pacienții cu boală hepatică avansată și ascită, cu hiponatremie de diluție, cu tahicardie și presiune arterială medie scăzută.

### Diagnosticul SHR

Teste specifice de diagnostic, care ar delimita cu certitudine SHR de alte cauze ale insuficienței renale ce pot apărea în ciroza hepatică, nu există. Criteriile pentru diagnosticarea SHR au fost revizuite de către Clubul Internațional al Ascitei [7] și sunt următoarele:

- ciroză hepatică cu ascită;
- creatinină serică > 1,5 mg/dl sau > 133 μmol/l;
- absența stării de șoc;
- nu au fost administrate medicamente nefrotice;
- absența afectării parenchimotoase cu prezența proteinuriei > 500 mg/24 ore, hematuriei microscopice > 50 eritrocite în câmpul de vedere și/sau a modificărilor renale ecografice;
- nu s-a obținut o ameliorare susținută a creatininei serice (descreștere la un nivel mai jos de 133 μmol/l) după administrarea a cel puțin 2 zile de diuretice și expansiune de volum cu soluție de albumină (doza recomandată de albumină este de 1 gram/kg masă corp/24 ore, doza maximă fiind de 100 g/24 ore).

Cele mai importante modificări în urma revizuirii criteriilor de diagnosticare a SHR au fost următoarele:

- criteriile de diagnostic minore nu mai sunt considerate esențiale pentru stabilirea SHR;
- infecțiile bacteriene în curs nu sunt un criteriu de excludere a SHR;
- clearance-ul creatininei nu mai este considerat un test specific pentru diagnosticarea SHR.

În boala hepatică avansată multiple cauze pot contribui la apariția insuficienței renale: hipovolemie, șoc hemor-

agic sau septic, administrarea medicamentelor nefrotice, insuficiență renală de origine parenchimatosa (care apare, de exemplu, în glomerulonefrite). Însă, insuficiența renală în ciroza hepatică apare, de regulă, în lipsa factorilor enumerați mai sus. La pacienții cu ciroză hepatică a fost observată o sensibilitate mai mare la ischemie din cauza dereglărilor vasculare [25].

SHR este o complicație a cirozei hepatice, care pune în pericol viața pacientului și se clasifică în două tipuri în funcție de evoluția clinică. Tipul 1 al SHR se caracterizează printr-un declin rapid și progresiv al funcției renale, măsurată prin dublarea nivelului creatininei serice la un nivel mai mare de 2,5 mg/dl sau o scădere a *clearance*-ului creatininei de la momentul inițial cu 50% până la un nivel mai mic de 20 ml/min în mai puțin de 2 săptămâni. Pacienții cu tipul 2 al SHR prezintă o scădere a funcției renale, exprimată prin creșterea nivelului creatininei serice mai mare de 1,5 mg/dl, dar care nu corespunde criteriilor diagnostice pentru SHR tip 1. Tipul 2 al SHR are o evoluție cronică și un prognostic mai bun. Atributul indispensabil al acestei forme de SHR este ascita cu un răspuns slab la administrarea diureticelor sau ascită refractară la diuretice. Durata medie de supraviețuire a unui pacient cu SHR tip 1 este de aproximativ 2 săptămâni, iar pentru SHR tip 2 este de 4-6 luni. Rata de supraviețuire a pacienților cu ciroză hepatică și ascită fără alterarea funcției renale este semnificativ mai mare *versus* cea a pacienților cu SHR. Recuperarea spontană a funcției renale la pacienții cu SHR este rară în cazul în care nu există o îmbunătățire a funcției hepatice.

### Transplantul de ficat și SHR

Cel mai eficace tratament pentru SHR este transplantul de ficat, dar mulți pacienți decedază înainte de aplicarea acestei metode radicale de tratament, în primul rând, din cauza supraviețuirii reduse a pacienților cu SHR și din cauza penuriei de organe. Pacienții cu SHR necesită a fi tratați anterior de efectuarea transplantului hepatic, deoarece s-a dovedit că acești pacienți au o rată de supraviețuire mai joasă decât pacienții transplantați fără SHR preexistent. Pacienții cu SHR, înainte de transplant de ficat, necesită mai frecvent atât terapie intensivă, comparativ cu cei fără SHR (90% *vs* 33,4%,  $p < 0,001$ ), cât și dializă (32,2% *vs* 1,5%,  $p < 0,001$ ). La pacienții cu ciroză hepatică și SHR, în comparație cu omologii lor fără SHR, este drastic redusă filtrația glomerulară (19,9 *vs* 97,1 ml/min,  $p < 0,001$ ), iar bilirubinemia este crescută (17,2 mg/dl *vs* 9,37 mg/dl,  $p = 0,007$ ). Postoperator acești pacienți petrec mai multe zile în terapia intensivă (20,8 *vs* 4,4 zile,  $p = 0,001$ ) și un procent mai mare de pacienți necesită dializă în perioada postoperatorie (57,9 *vs* 11,1%,  $p = 0,001$ ) [26, 27].

Ruiz ș. a., în cadrul Institutului Regional de Transplant Hepatic Baylor a identificat 130 de pacienți cu SHR, care au fost supuși transplantului de ficat pentru o perioadă de 10 ani (începând cu ianuarie 1995 până în decembrie 2004) cu o incidență de 9% [28]. Din numărul total de subiecți evaluați, 13 pacienți au dezvoltat SHR tip 1 și 117 pacienți – tip 2. În întregul grup de cercetare, ratele de supraviețuire a pacienților la 1 an, 3 ani și 5 ani după transplant au fost de 74%, 68%, și 62%, respectiv. Supraviețuirea a fost semnificativ mai joasă

la pacienții cu SHR în comparație cu pacienții non-SHR, supuși transplantului hepatic în aceeași perioadă de studiu ( $p = 0,0001$ ). Conform datelor lui *Distant* și *Gonwa*, supraviețuirea la 4 ani de la transplant la pacienții, care nu au avut SHR atinge 70%, iar la cei care au avut SHR - 60% [26].

Chiar și în pofida dispariției dereglărilor hemodinamice și neuro-umorale la 1 lună după transplantul hepatic, filtrarea glomerulară se îmbunătățește doar parțial, ajungând la 30-40 ml/min la 1-2 luni posttransplant [29]. Având în vedere că tacrolimusul și ciclosporina pot agrava insuficiența renală, la această categorie de pacienți nu se recomandă administrarea acestor medicamente, decât după 48-72 de ore de la transplantul de ficat.

### Tratamentul farmacologic

Acum un deceniu în urmă, prognosticul pacienților cu ciroză hepatică, complicată cu SHR, era foarte nefavorabil. Conform unor cercetări, rata mortalității ajungea la 100%, iar supraviețuirea atingea în mediu două săptămâni de la diagnosticarea acestui sindrom. Însă, utilizarea vasoconstrictoarelor în tratamentul SHR atât tip 1, cât și tip 2 au schimbat evoluția acestei complicații grave a cirozei hepatice [13, 30, 31]. Vasoconstrictoarele sistemice, folosite pentru SHR, includ analogi ai vasopresinei (ornipresina) [32, 33, 34], analogi ai somatostatinei (octreotidul) [35, 36, 37, 38], agoniști alfa-adrenergici, inclusiv midodrina [39] și noreadrenalina [40, 41, 42, 43, 44, 45]. Literatura de specialitate este invadată de publicații cu referire la tratamentul SHR cu terlipresină, care este un analog al vasopresinei. Unii cercetători au asociat administrarea vasoconstrictoarelor cu transfuzia de albumină, pentru a îmbunătăți eficacitatea tratamentului [46]. Terlipresina a fost aprobată, în primul rând, pentru tratamentul sângerării variceale acute și are un efect mult mai mare asupra receptorilor vasculari ( $V_1$ ) decât asupra receptorilor renali ai vasopresinei ( $V_2$ ). Receptorii  $V_1$  ai vasopresinei sunt într-o concentrație majorată în vasele teritoriului splanhnic și, respectiv, în circulația mezenterică se obține o vasoconstricție mai mare, comparativ cu circulația renală sau cu alte sisteme vasculare.

Administrarea terlipresinei în SHR este justificată, având în vedere efectul ei de a contracara vasodilatația arterială splanhnică cu creșterea volumului efectiv de sânge arterial, ceea ce conduce la o suprimare a activității sistemelor vasoconstrictoare (în primul rând a SRAA și a SNS) și creșterea ulterioară a perfuziei renale și a filtrației glomerulare. Terlipresina este utilizată intravenos în bolus, începând de la o doză inițială de 0,5 mg la fiecare 4-6 ore sau perfuzie intravenoasă continuă cu doză inițială de 2 mg/zi. La pacienții fără o reducere semnificativă a creatininei serice în primele 3 zile de la administrare, se recomandă dublarea dozei terlipresinei. Dozele maxime ale terlipresinei, utilizate în tratamentul SHR tip 1, sunt de 2 mg la fiecare 4-6 ore intravenos în bolus sau 12 mg/zi în perfuzie intravenoasă continuă.

S-a demonstrat că funcția renală la pacienții cu ciroză hepatică, în perioada pretransplant, joacă un rol important pentru supraviețuirea pacienților în timpul efectuării transplantului hepatic și în perioada posttransplant [29, 47]. Pacienții cu SHR au o rată mare a mortalității în perioada, în

care se află în lista de așteptare pentru transplant. În plus, prezența SHR la momentul efectuării transplantului hepatic este asociată cu un prognostic nefavorabil în perioada post-transplant [26].

Prezența SHR prezintă, de asemenea, un risc crescut de complicații posttransplant, inclusiv sângerare, suprainfectare etc. Aceste complicații duc la o utilizare mai mare a resurselor medicale, care necesită cheltuieli suplimentare, cauzate de creșterea duratei de spitalizare și aflării pacienților pentru o durată mai lungă în unitățile de terapie intensivă. Restuccia și colab. au evaluat impactul tratamentului SHR asupra rezultatului transplantului de ficat [48]. Ei au evaluat 9 pacienți cu SHR, tratați cu analogi ai vasopresinei și 27 de pacienți fără SHR. Pacienții din ambele grupuri au fost comparabili după vârstă, stadiul bolii hepatice și programul de terapie imunosupresivă. Supraviețuirea pacienților după 3 ani de la transplant nu a fost semnificativ diferită statistic între cele două grupuri (100% vs 83%,  $p = 0,15$ ). S-au constatat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește incidența insuficienței renale după transplantul de ficat (22% (2/9) vs 30% (8/27)) în primele 6 luni după transplant. Infecții severe (22% vs 33%), rejet acut (33% vs 41%), necesitatea de transfuzie ( $11 \pm 3$  vs  $10 \pm 2$  unități) nu au fost semnificativ diferite între cele două grupuri de studiu ( $p > 0,05$  pentru toate cazurile). Durata aflării în unitățile de terapie intensivă, precum și durata totală a spitalizării au fost similare între cele două grupuri ( $6 \pm 1$  vs  $8 \pm 1$  zile, și  $27 \pm 4$  vs  $31 \pm 4$  zile, respectiv,  $p > 0,05$  pentru ambele grupuri).

Au fost efectuate multe cercetări, care vizau eficacitatea terlipresinei în SHR, însă majoritatea din ele întruneau puțini pacienți. Fabrizi și colab. au evaluat eficacitatea și siguranța terlipresinei în tratamentul SHR [49]. Pe de o parte, ei au estimat frecvența pacienților, care au răspuns la tratament, iar pe de altă parte au apreciat recidiva SHR după stoparea administrării terlipresinei. Scăderea creatininei la niveluri  $< 1,5$  mg/dl a fost considerată ca reversibilitate a SHR. Cercetarea a înrolat 10 studii clinice ( $n = 154$ ) și a constatat că rata recurenței după stoparea terapiei cu terlipresină este mare, îndeosebi, în cazul tipului 2 al SHR, iar pentru tipul 1 rata *relapse*-ului este mică (0–5%).

Pacienții respondenți la tratamentul cu terlipresină, dar cu recurență după anularea acestei terapii, necesită reluarea tratamentului. Au fost publicate rezultatele a 2 cercetări unde s-a efectuat tratament pe termen lung cu terlipresină și albumină la pacienții cu recurențe ale SHR tip 1 ( $n = 6$ ) [50, 51]. Terapia continuă cu terlipresină și albumină a dat dovadă de eficacitate sporită și a servit drept punte cu destinația "transplant de ficat" pentru o perioadă de 2 - 8 luni. Nu au fost observate efecte secundare majore în timpul utilizării terlipresinei. La 4 pacienți a fost constatată o eficacitate excelentă, având în vedere faptul că în perioada de după transplant de ficat nu s-a dezvoltat insuficiența renală cronică.

Utilizarea terlipresinei în practica clinică este limitată de mai mulți factori. Costul mare al medicamentului și lipsa lui pe piața farmaceutică a mai multor țări reprezintă factorii principali, care duc la reducerea capacității de utilizare a terlipresinei. De asemenea, administrarea terlipresinei poate induce efecte secundare ischemice, care necesită întreruperea

tratamentului [52]. De menționat faptul că pacienții cu SHR sunt predispuși să dezvolte complicații secundare în urma administrării terlipresinei, întrucât ei prezintă disfuncții severe și în alte organe, în afară de ficat și rinichi. Totuși, terlipresina este mai sigură decât alte medicamente vasoconstrictoare (de exemplu ornipresina). Astfel, este necesară o selecție atentă a pacienților și o supraveghere clinică aproape continuă pe tot parcursul tratamentului cu terlipresină. Contraindicațiile de bază pentru utilizarea terlipresinei sunt următoarele: istoric de boală coronariană, cardiomiopatii, aritmii cardiace, boli cerebrovasculare, boli pulmonare obstructive cronice, hipertensiune arterială și boala arterială obliterantă a membrilor inferioare.

Au fost efectuate încercări de a identifica factorii predictivi ai răspunsului terapeutic al terlipresinei în SHR. Cei mai veritabili predictorii ai răspunsului terapeutic al terlipresinei sunt nivelurile serice inițiale ale creatininei, bilirubinei și creșterea presiunii arteriale medii (PAM) cu  $> 5$  mmHg la a 3-a zi de tratament. Tratamentul necesită a fi inițiat cât mai curând posibil. De asemenea, în calitate de factori predictivi importanți ai răspunsului terapeutic la terlipresină în tratamentul SHR, au fost identificați scorul Child-Pugh, scorul MELD și vârsta tânără a pacientului. S-a constatat că scorul Child-Pugh  $> 13$  puncte are o predicție nefavorabilă pentru răspunsul terapeutic [53].

La ora actuală, există suficiente dovezi convingătoare privind eficacitatea și siguranța utilizării terlipresinei în SHR [54, 55, 56, 57]. Mai mulți cercetători au efectuat meta-analize ale studiilor randomizate controlate cu referire la acțiunea tratamentului comparativ al terlipresinei *versus* placebo asupra funcției renale și asupra supraviețuirii pacienților cu SHR [58, 59]. Fabrizi și colab. au realizat 5 studii ( $n = 243$ ) și au constatat, că administrarea terlipresinei *versus* placebo crește semnificativ reversibilitatea SHR [58].

Meta-analiza efectuată de Gluud și colab. cu includerea a 376 de pacienți cu SHR au ajuns la concluzia că administrarea vasoconstrictoarelor reduce semnificativ mortalitatea acestor pacienți [60]. Totuși, supraviețuirea pacienților este legată de gradul de insuficiență hepatică. Descreșterea semnificativă a funcției hepatice este un predictor nefavorabil nu numai pentru răspunsul terapeutic la administrarea terlipresinei, ci și pentru supraviețuirea pacienților [61].

Deși scopul terapiei vasoconstrictoare în SHR este de a ameliora în mod specific hemodinamica renală, acest efect este de obicei realizat cu o creștere concomitentă a tensiunii arteriale sistemice. O altă meta-analiză a 21 de studii clinice ( $n = 501$ ) a arătat că o creștere a presiunii arteriale medii este puternic asociată cu o scădere a creatininei serice ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,001$ ) [62]. În medie, pentru fiecare creștere cu 1 mmHg a PAM, este așteptată o descreștere a creatininei serice cu 0,12 mg/dl, iar fiecare creștere a PAM cu 8,6 mmHg este asociată cu o scădere a creatininei serice cu 1,0 mg/dl. Autorii au sugerat ca, independent de faptul care vasoconstrictor este ales, creșterea PAM cu aproximativ 10 - 15 mmHg în timpul tratamentului vasoconstrictor poate duce la o ameliorare semnificativă a funcției renale. Majoritatea studiilor supuse acestei meta-analize se referă la utilizarea terlipresinei și numai două sunt cu referire la norepinefrină. Clinicienii chiar

și până acum rămân a fi reticenți în adoptarea norepinefrinei în tratamentul SHR din cauza precauției cu referire la riscul de agravare a hipoperfuziei renale, iar în privința noradrenalinei - din cauza inducerii de către ea a vasoconstricției arteriolelor aferente prin stimularea receptorilor  $\alpha_1$ -adrenergici. Mai multe studii clinice randomizate de dimensiuni mici au raportat, că noradrenalina ar putea fi o bună alternativă a terlipresinei în ameliorarea funcției renale [42, 43, 44, 45]. Meta-analiza acestor studii a arătat că noradrenalina și terlipresina au fost la fel de eficiente în tratamentul SHR, însă noradrenalina este mai puțin costisitoare decât terlipresina. În aceste studii, s-a menționat că noradrenalina crește PAM datorită efectului său asupra receptorilor  $\alpha_1$ -adrenergici, stimularea cărora duce la creșterea rezistenței vasculare sistemice, iar acțiunea ei asupra receptorilor  $\beta_1$ -adrenergici mediază efectul său inotrop. Aceste fenomene sunt superioare în comparație cu efectele lor locale asupra circulației renale.

### TIPS-ul în SHR

Alternativa terapiei vasoconstrictoare în SHR poate fi considerată TIPS-ul, care este o procedură non-chirurgicală de decompresie portală, folosită la pacienții cu ciroză hepatică complicată cu sângerare din varicele esofagiene sau gastrice care nu raspund la tratamentul endoscopic sau farmacologic. Procedura este efectuată de un medic specialist în radiologie intervențională și constă în plasarea unui șunt portocaval *side-to-side*, care leagă venele portale și hepatice în interiorul parenchimului hepatic. Scopul principal al TIPS-ului constă în reducerea presiunii portale. De asemenea, TIPS reîntoarce în circulația sistemică o parte din volumul de sânge acumulat în teritoriul splanhnic.

S-a observat că la a 4-a săptămână de la instalarea TIPS-ului, se ameliorează excreția de sodiu urinar, și a nivelurilor creatininei serice, iar în asocieră cu diuretice, starea pacienților se ameliorează pe termen lung. La acești pacienți crește volumul urinar, filtrația glomerulară și concentrația serică de sodiu. De asemenea, scade activitatea SRAA, SNS și arginin-vasopresinei, iar circulația renală se ameliorează. Efectul TIPS-ului asupra funcției și hemodinamicii renale a fost investigat în diverse studii la pacienții cu ciroză și ascită refractară [63]. TIPS-ul s-a dovedit a fi eficient chiar și la pacienții cu ciroză și boală renală parenchimatooasă [64]. *Guevara și colab.* au fost primii cercetători care au efectuat TIPS la pacienții cu SHR: funcția renală s-a îmbunătățit semnificativ la 6 din cei 7 pacienți cu SHR de tip 1 [65]. *Brensing și colab.* au instalat TIPS la 31 de pacienți cu SHR (14 de tip 1 și 17 de tip 2) și au obținut la 77% (24/31) o îmbunătățire susținută în filtrația glomerulară renală. Analiza de regresie Cox a arătat că bilirubina serică ( $p < 0,001$ ) și tipul SHR ( $p < 0,05$ ) au fost predictori independenți de supraviețuire după TIPS [66]. *Testino și colab.* au tratat cu TIPS 9 pacienți cu hepatită alcoolică acută severă [67]. Ei au observat că peste 30 de zile de la instalarea TIPS-ului, nivelurile serice ale creatininei au descrescut în medie de la  $5,2 \pm 0,9$  mg/dl până la  $1,6 \pm 0,6$  mg/dl ( $p < 0,04$ ).

Cu toate acestea, există și unele dezavantaje asociate cu TIPS, inclusiv puncția transcapsulară cu riscuri de hemoragie și stenoză de șunt. Pacienții cu ciroză avansată nu sunt candidați buni pentru procedura de TIPS, deoarece această

categorie de pacienți au un risc major pentru agravarea insuficienței hepatice și/sau a encefalopatiei hepatice. În urma efectuării TIPS-ului, de regulă, are loc ameliorarea multor parametri clinici, biochimici și neuro-umoral, însă această îmbunătățire nu este completă.

### Dializa în SHR

Inițierea terapiei de substituție renală la pacienții cu SHR tip 1, care nu sunt candidați pentru transplant de ficat, este controversată din cauza speranței de viață reduse și de o înaltă rată a mortalității, cauzată de efectuarea acestei metode de tratament [68]. Inițial au apărut publicații în care autorii menționau despre creșterea mortalității la pacienții cu ciroză hepatică, cărora li s-a inițiat terapie de substituție renală, datorată riscului crescut de hemoragie și hipotensiune. *Keller și colab.* au constatat, că pacienții cu ciroză hepatică și SHR care au efectuat terapie de substituție renală, au supraviețuit mai mult decât cei, cărora nu li s-a aplicat această metodă de tratament, 33% din zilele supraviețuite aflându-se în staționar [69].

Pentru pacienții cu SHR care s-au dovedit a fi non-responderi la terapia cu vasoconstrictoare sau TIPS și sunt în lista de așteptare pentru transplant de ficat, terapia de substituție renală poate fi considerată o soluție temporară bună. Decizia referitor la alegerea în calitate de opțiune de tratament a hemodializei intermitente sau a terapiei de substituție renală continuă, ar trebui să fie individualizată [70, 71, 72, 73].

Pentru tratamentul SHR au fost propuse metode noi, cum ar fi dializa MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*), care presupune atașarea unui circuit de dializă cu dializant la baza căruia este albumina recirculată și perfuzată continuu la nivelul unor coloane de cărbune și rășini schimbătoare de ioni, la un circuit clasic de hemofiltrare sau hemodiafiltrare continuă venovenoză. Atașarea filtrului MARS și a circuitului cu dializant - albumină de 20% permite *clearance*-ul unor toxine, care nu străbat membrana filtrelor obișnuite de dializă, dar care sunt fixate pe molecule de albumină: bilirubină, acizi biliari, fenoli, indoli, mercaptani, oxid nitric, aminoacizi aromatici, benzodiazepine endogene, TNF- $\alpha$ , IL-6 etc. Circuitul de hemofiltrare sau hemodiafiltrare continuă venovenoză realizează, în același timp, suplinirea funcției renale. Dializa cu albumină tip MARS poate fi aplicată ca terapie intermitentă, timp de 6-8 ore/zi sau terapie continuă. Într-un studiu randomizat, *Mitzner și colab.* au arătat că MARS a crescut supraviețuirea pacienților și, de asemenea, a ameliorat parametrii clinici și biochimici [74]. Într-un studiu publicat în 2010, autorii au cercetat influența dializei MARS la pacienții cu SHR tip 1, care anterior nu au răspuns pozitiv la tratamentul cu vasoconstrictoare. La cei 6 pacienți evaluați, nu s-a obținut o oarecare ameliorare a hemodinamicii sistemice, însă a avut loc o reducere tranzitorie a creatininei serice [75]. Iar rezultatele unui studiu publicat mai recent au arătat că 28% (9/32) dintre pacienți au răspuns pozitiv la terapia MARS [76].

### Concluzii

SHR este o complicație gravă, care apare în stadiul avansat al cirozei hepatice. Manifestările clinice sunt determinate de insuficiența renală cu diureză scăzută, retenție de sodiu

și apă, edeme și hiponatriemie de diluție. Apariția SHR este asociată cu o supraviețuire mai joasă atât înainte, cât și după transplantul de ficat. Transplantul de ficat este cea mai eficace metodă de tratament pentru SHR. Terlipresina care reprezintă un analog al vasopresinei, îmbunătățește perfuzia renală prin inducerea vasoconstricției în circulația teritoriului splanhnic. S-a dovedit ferm că terapia combinată cu terlipresină și albumină ameliorează semnificativ prognosticul pacienților cu SHR. Tratamentul continuu cu terlipresină, efectuat la pacienții cu SHR cu recurență la primul episod de tratament, este o opțiune bună pentru perioada de până la transplantul de ficat. Iar terapia farmacologică combinată (terlipresina + albumina) reduce rata non-responderilor la pacienții cu *relapse*. Terapia de substituție renală servește drept punte până la transplantul hepatic la pacienții din lista de așteptare pentru transplant.

### Referințe bibliografice

- Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med*. 1969;280:1367-1371.
- Frerichs FT. Tratado practico de las Enfermedades del Hgado, de los Vasos Hepaticos y de las Vias Biliares. Madrid: Libreria Extranjera y Nacional, Cientifica y Literaria, 1877.
- Wilensky AO. Occurrence, distribution and pathogenesis of so called liver death and/or hepatorenal syndrome. *Arch Surg*. 1939;38:625-691.
- Orr T, Helwig F. Liver trauma and the hepatorenal syndrome. *Ann Surg*. 1939;110:683-692.
- Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet*. 1956;2:1221-1225.
- Arroyo V, Gines P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164-176.
- Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56:1310-1318.
- Angeli P, Morando F, Cavallin M, et al. Hepatorenal syndrome. *Contrib Nephrol*. 2011;174:46-55.
- Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362:1819-1827.
- Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993;105:229-236.
- Pham P, Pham P, Rastogi A, et al. Review article. current management of renal dysfunction in the cirrhotic patient. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:949-961.
- Wadei H, Mai M, Ahsan N, et al. Hepatorenal syndrome: Pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1066-1079.
- Lata J. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(36):4978-4984.
- Wadei HM. Hepatorenal Syndrome: A Critical Update. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:55-69.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-1157.
- Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Effect of dipyrindamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology*. 1993;17:59-64.
- Moreau R, Lebrech D. Transduction of antinatriuretic signals in renal proximal tubular cells in cirrhosis: introduction to novel approaches to the treatment of sodium retention. *J Hepatol*. 1998;28:1064-1069.
- Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 1997;92:433-443.
- Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210-1218.
- Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439-447.
- Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis*. 2008;28:59-69.
- Lang F, Tschernko E, Schulze E, et al. Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology*. 1991;14:590-594.
- Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, et al. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut*. 1997;40:664-670.
- Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al. Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology*. 1994;20:362-369.
- Trawlè J, Paradis V, Rautou P, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Intern*. 2010;30:725-732.
- Distant D, Gonwa T. The kidney in liver transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4:129-136.
- Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, et al. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation*. 1991;51:428-430.
- Ruiz R, Barri Y, Jennings L, et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2007;13:838-843.
- Gonwa AT, Klintmalm GB, Levy M, et al. Impact of pre-transplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*. 1995;93:148-156.
- Fabrizi F, Martin P, Messa P. Recent advances in the management of hepatorenal syndrome. *Acta Clinica Belg*. 2007;62:S393-S396.
- Cardenas A. Hepatorenal syndrome: A dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:460-467.
- Giostra E, Ruedin P, Cunningham M, et al. Sustained effects of ornipressin in hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 1995;22:120-121.
- Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology*. 1998;27:35-41.
- Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology*. 1999;30:870-875.
- Kaffy F, Borderie C, Chagneau C, et al. Octreotide in the treatment of hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 1999;30:174.
- Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999;29:1690-1697.
- Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, et al. Octreotide in hepatorenal syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology*. 2003;38:238-243.
- Kiser T, Fish D, Obritsch M, et al. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1813-1820.
- Esraïlian E, Pantangco ER, Kyulo NL, et al. 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.
- Durkin R, Winter S. Reversal of hepatorenal syndrome with the combination of norepinephrine and dopamine. *Crit Care Med*. 1995;23:202-204.
- Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome. A pilot study. *Hepatology*. 2002;36:374-380.
- Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, et al. Noradrenalin versus terlipressin in patients with hepatorenal syndrome. A prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol*. 2007;47:499-505.
- Sharma P, Kumar A, Shrama BC, et al. 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;103:1-9.
- Singh V, Ghosh S, Singh B, et al. Noradrenalin vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized study. *J Hepatol*. 2012;56:1293-1298.
- Ghosh S, Choudhary N, Sharma K, et al. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Intern*. 2013;33:1187-1193.
- Ng C, Chan M, Tai M, Lam C. Hepatorenal syndrome. *Clin Biochem Rev*. 2007;28:11-17.
- Schoening W, Buecker N, Rademacher S, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant*. 2013;13:2384-2394.
- Restuccia T, Ortega R, Guevara M, et al. Effects of treatment of hepatore-

- nal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol.* 2004;40:140-146.
49. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:935-944.
50. Piano S, Morando F, Fasolato S, et al. Continuous recurrence of type 1 hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation? *J Hepatol.* 2011;55:491-496.
51. Caraceni P, Santi L, Mirici F, et al. Long-term treatment of hepatorenal syndrome as a bridge to liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2011;43:242-245.
52. Lee JS, Lee HS, Jung SW, et al. A case of peripheral ischemic complication after terlipressin therapy. *Korean J Gastroenterol.* 2006;47:454-457.
53. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2002;122:923-930.
54. Solanki P, Chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:152-156.
55. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008;53:830-835.
56. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs. albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: A randomized study. *Gastroenterology.* 2008;134:1352-1359.
57. Sanyal A, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 2008;134:1360-1368.
58. 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.
59. Sagi S, Mittal S, Kasturi K, et al. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:880-885.
60. Gluud L, Christensen K, Christensen E, Kraig A: Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010;51:576-584.
61. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology.* 2006;43:385-394.
62. Velez J, Nietert P. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:928-938.
63. Rossle M, Gerbes A. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut.* 2010;59:988-1000.
64. Hollò S, Pacitti A, Ottobrelli A, et al. Acute renal failure treatment in liver cirrhosis: the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Giorn It Nefrol.* 2001;18:666-672.
65. Guevara M, Ginès P, Bandi J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology.* 1998;28:416-422.
66. Bressing K, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in nontransplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase 2 study. *Gut.* 2000;47:288-295.
67. Testino G, Leone S, Ferro C, Borro P. Severe acute alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome: role of transjugular portosystemic stent shunt. *J Med Life.* 2012;5:203-205.
68. Gonwa T, Wadei H. The challenges of providing renal replacement therapy in decompensated liver cirrhosis. *Blood Purif.* 2012;33:144-148.
69. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, et al. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure: The role of haemodialysis. *Renal Fail.* 1995;17:135-146.
70. Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:457-466.
71. Davenport A, Will E, Davison A. Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. *Kidney Int.* 1993;41:S245-S251.
72. Gonwa T, Mai M, Melton L, et al. Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: The role of continuous veno-venous haemodialysis. *Transplantation.* 2001;71:1424-1428.
73. Witzke O, Baumann M, Patschan D, et al. Which patients benefit from haemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:1369-1373.
74. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, 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.
75. Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut.* 2010;59:381-386.
76. Lavayssiere L, Kallab S, Cardeau-Desangles I, et al. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1019-1024.