

Pregledni prispevek/Review article

HEPATORENALNI SINDROM

HEPATORENAL SYNDROME

Matjaž Hafner

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Klinični center, Japljeva ul. 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 2001-06-08, sprejeto 2001-10-17; ZDRAV VESTN 2001; 70: 747-50

Ključne besede: napredovala jetrna bolezen; motnje arterijskega obtoka; ledvična odpoved; diagnostični kriteriji; presaditev jeter

Key words: advanced liver disease; arterial circulatory abnormalities; renal failure; diagnostic criteria; liver transplantation

Izvleček – Izhodišča. Hepatorenalni sindrom je pogost zaplet napredovale jetrne bolezni, za katerega so značilne motnje v arterijskem obtoku in ledvična odpoved. Izrazita arteriolarna vazodilatacija v področju splahnhičnega obtoka povzroči zmanjšanje celotnega sistemskega žilnega upora in posledično arterijsko hipotenzijo. Razen v splahnhičnem področju pride drugod v obtoku do vazokonstrikcije. Vazokonstrikcija v ledvicah povzroči zmanjšanje glomerularne filtracije.

Abstract – Background. Hepatorenal syndrome (HRS) is a common complication of advanced hepatic disease characterized by marked abnormalities in arterial circulation and by renal failure. An extreme arteriolar vasodilatation located in the splanchnic circulation results in a reduction of total systemic vascular resistance and arterial hypotension. Vasoconstriction occurs in the renal circulation as in all other extra-splanchnic vascular territories. In the kidney, marked renal vasoconstriction results in a low glomerular filtration rate.

Zaključki. Diagnozo HRS postavimo z izključitvijo drugih vzrokov ledvične odpovedi. Prognoza bolnikov s HRS je zelo slaba. Najboljši način zdravljenja je presaditev jeter, vendar jo je zaradi kratkega preživetja bolnikov, predvsem tistih s hitro napredujočo obliko HRS, težko uresničiti. V zadnjih letih dajejo obetavne rezultate novi načini zdravljenja, kot sta uporaba sistemskih vazokonstriktorjev in uvedba transjugularne intrahepatičnega portosistemskega šanta (TIPS). Obe vrsti zdravljenja nista uporabni le kot premostitev do presaditve jeter, ampak tudi pri bolnikih, ki niso kandidati za presaditev.

Conclusions. The diagnosis of HRS is currently based on exclusion of other causes of renal failure. Prognosis of patients with HRS is very poor. Liver transplantation is the best therapeutic option, but it is seldom applicable due to the short survival expectancy of most patients with HRS, particularly those with the rapidly progressive type of HRS. New therapies developed during the last few years, such as the use of systemic vasoconstrictors or transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) appear promising. Such treatments are of interest not only as a bridge to liver transplantation but also as a therapy for patients who are not candidates for transplantation.

Uvod

Hepatorenalni sindrom (HRS) je ledvična odpoved, ki je posledica motene jetrne funkcije bodisi zaradi napredovale kronične jetrne bolezni bodisi zaradi akutne jetrne odpovedi. Nastane zaradi spremenjene sistemske hemodinamike in nezadostne avtoregulacije ledvičnega pretoka. Najpogosteje spremlja končno stopnjo jetrne ciroze, predstavlja njen najresnejši zaplet in ima od vseh zapletov te bolezni najslabšo prognozo. Ker nimamo metode, s katero bi hepatorenalni sindrom na enostaven način ločili od drugih vzrokov akutne ledvične odpovedi, lahko diagnozo postavimo le z izključevanjem oz. izpolnjevanjem kriterijev, ki jih je določilo mednarodno združenje za proučevanje ascitesa International Ascites Club (1, 2).

Način nastanka

Mehanizem nastanka hepatorenalnega sindroma nam je v zadnjih letih razumljivejši. Hipotezo o neposrednem vplivu jeter na delovanje ledvic (t. i. hepatorenalni refleksi) so že pred časom opustili. Danes klinični patofiziologi menijo, da je okrnjena led-

vična funkcija predvsem posredna posledica vpliva napredovale jetrne bolezni na zmanjšanje ledvičnega pretoka (3, 4).

Vzroki za zmanjšan pretok skozi ledvice so:

– *Zmanjšan ledvični perfuzijski tlak*, ki je posledica znižane srednjega arterijskega in povišanega ledvičnega venskega tlaka. Znižan srednji arterijski tlak pri bolniku z napredovalo jetrno boleznijo je posledica zmanjšane sistemskega žilnega upora (3, 5, 6). Vzrok temu je dilatacija arteriol v splahnhičnem področju, do katere pride zaradi povečane količine vazodilatatornih snovi v obtoku jetrnega bolnika (npr. dušikovega oksida) ter zaradi zmanjšane učinka vazokonstriktornih snovi na splahnhično žilje (4, 7-9). Povišan tlak v ledvičnem venskem žilju je posledica ascitesa, ki pritiska na spodnjo veno kavo in ovira odtok krvi iz ledvic (8).

– *Kompenzatorni vazokonstriktorni mehanizmi*. Baroreceptorji v osrednjem arterijskem žilju namreč zaznajo znižani sistemski arterijski tlak. Aktivaciji baroreceptorjev sledi povečan vpliv simpatičnega živčevja na ožilje, spodbujeno je izločanje vazopresina in delovanje sistema renin – angiotenzin (10, 11). Vazopresin in angiotenzin sta splošno znana vazokonstriktorja, ugotavljajo pa tudi povečane serumske concen-

Tab. 1. Glavni diagnostični kriteriji HRS po definiciji International Ascites Club.

Tab. 1. Major diagnostic criteria of HRS according to the definition of International Ascites Club.

- Zmanjšana glomerularna filtracija - 24-urni očistek kreatinina ≤ 40 mL/min. oz. serumski kreatinin ≥ 130 μ mol/L
Low glomerular filtration - 24-hour creatinine clearance ≤ 40 mL/min or serum creatinine ≥ 130 μ mol/L
- Izključitev izgube telesnih tekočin, nezdravljene bakterijske okužbe, šoka ali zdravljenja z nefrotoksičnimi zdravili
Absence of fluid losses, ongoing bacterial infection, shock and current treatment with nephrotoxic drugs
- Proteinurija ≤ 500 mg beljakovin dnevno, ultrazvočna izključitev parenhimske ledvične bolezni in obstruktivne uropatije
Proteinuria ≤ 500 mg/day of protein, no ultrasonographic evidence of obstructive uropathy or parenchymal renal disease
- Ni izboljšanja ledvične funkcije po ukinitvi diuretske terapije in povečanju volumna plazme z infuzijo 1,5 L plazminega nadomestka
No improvement in renal function after diuretic withdrawal and expansion of plasma volume with 1,5 L of plasma expander.

Dodatni kriteriji, ki podpirajo diagnozo HRS

Additional criteria supporting the diagnosis of HRS

- volumen urina ≤ 500 mL/dan
urine volume ≤ 500 mL/day
- koncentracija natrija v urinu ≤ 10 mEq/L
urine sodium ≤ 10 mEq/L
- koncentracija natrija v serumu ≤ 130 mEq/L
serum sodium concentration ≤ 130 mEq/L
- osmolarnost urina \geq osmolarnost plazme
urine osmolality \geq plasma osmolality
- urinski sediment ≤ 50 eritrocitov/polje
urine red blood cells ≤ 50 /field

Za diagnozo HRS je potrebno zgolj izpolnjevanje glavnih kriterijev
Only major criteria are necessary for the diagnosis of HRS

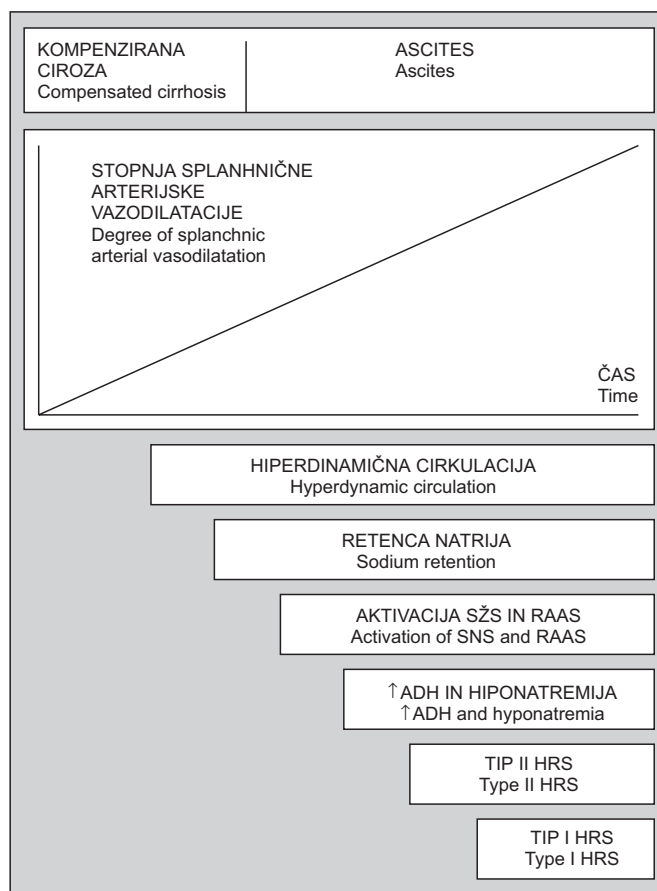
tracije manj znanih vazokonstriktornih snovi, na primer endotelina, ki ga izloča endotelij splanhničnega žilja (9). Kljub delovanju vazokonstriktornih mehanizmov organizmu ne uspe pomembno povečati celotnega žilnega upora in s tem systemskega arterijskega tlaka, pride pa do vazokonstrikcije ledvičnega žilja, kar dodatno zmanjša ledvični pretok (8).

- *Nezadostno lokalno izločanje vazodilatatornih snovi v ledvicah (prostaglandinov, dušikovega oksida).* Za bolnike z napredovalo jetrno cirozo je sicer značilna povečana tvorba vazodilatatornih snovi v ledvicah. Ledvični prostaglandini imajo v normalnih fizioloških pogojih majhen vpliv na ledvični pretok, pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo pa lahko s svojim lokalnim vazodilatatornim delovanjem normalizirajo glomerulno filtracijo in diurezo (12). Hepatorenalni sindrom se razvije, ko se ledvični vazodilatatorni mehanizmi izčrpajo in ne zmorejo nevtralizirati povečanih systemskih vazokonstriktornih učinkov na ledvično žilje (13, 14).

Klinična slika

Sprva je bil hepatorenalni sindrom opisan pri bolnikih s hitro napredujočo ledvično insuficienco, ki vodi do smrti v nekaj dneh do nekaj tednih. Novejše raziskave kažejo, da imamo pravzaprav dve, glede poteka različni obliki hepatorenalnega sindroma (15).

Tip I z naglim slabšanjem ledvične funkcije - ko vrednost očistka kreatinina pade na polovico do ravnini, nižje od 20 mL/min, oz. se koncentracija serumskega kreatinina podvoji do iznad 220 μ mol/L v manj kot dveh tednih. Pri polovici bolnikov ne najdemo sprožilnega dejavnika za nastanek, pri polovici pa so vzrok bakterijska okužba (HRS nastane pri 15% bolnikov z ascitesom in ob tem spontanem bakterijskim peritonitisom) (16,17), po popolni razbremenilni paracentezi ascitesa brez nadomestitve albuminov (18, 19) ali po krvavitvi v prebavila. Hepatorenalni sindrom tipa I ima od vseh zapletov jetrne ciroze najslabšo prognozo, nezdravljeni bolniki pa v povprečju preživijo le dva tedna (15).



Sl. 1. Časovni potek cirkulatornih, neurohumoralnih in ledvičnih funkcionalnih motenj pri cirozi jeter: SŽS - simpatični živčni sistem, RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sistem, ADH - antidiuretični hormon.

Fig. 1. Time course of circulatory, neurohormonal, and renal function abnormalities in cirrhosis. SNS - sympathetic nervous system, RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system, ADH - antidiuretic hormone.

Tip II - zanj je značilno zmerno in stabilno zmanjšanje glomerulne filtracije (serumski kreatinin ni višji od 180 μ mol/L), bolniki pa imajo relativno ohranjeno jetrno funkcijo. Njihovo pričakovano preživetje je daljše kot pri bolnikih s hepatorenalnim sindromom tipa I, toda krajše kot pri bolnikih s cirozo in ascitesom brez ledvične insuficiencie, znaša pa nekaj mesecev (1).

Zdravljenje

Medikamentno zdravljenje

Za zdravljenje hepatorenalnega sindroma so preizkusili različna zdravila, ki jih po učinku lahko razdelimo v dve skupini - ledvične vazodilatatorje in systemske vazokonstriktorje.

Ledvični vazodilatatorji

Pri zdravljenju s prostaglandini, ki naj bi znižali znotrajledvično žilno rezistenco, niso zaznali izboljšanja ledvične funkcije, ne glede na kakšen način so jih uporabili: intravenozno, intrarterijsko v renalno arterijo ali peroralno (20). Tudi pri zdravljenju z dopaminom v renalnih vazodilatatornih odmerkih so pokazali le blago povečanje ledvičnega pretoka, ki pa ni vplivalo na večjo glomerulno filtracijo (21).

Sistemske vazokonstriktorje

Čprav se zdi uporaba V1 vazopresinskih receptorskih agonistov pri ledvični insuficienci, ki je posledica vazokonstrikcije ledvičnega žilja, paradokсна, so rezultati takega zdravljenja obetavni. Za zdaj ne poznamo selektivnih vazokonstriktorjev, ki bi vplivali le na splahnlične arterije, ne pa tudi na V1 receptorje žilja drugod po telesu in tako ne bi povzročali ishemičnih stranskih učinkov. Kljub temu je njihov vpliv na ledvično žilje zanemarljiv. Ko povečamo žilni upor v področju splahnika, zmanjšamo za ledvični pretok škodljivo kompenzatorno povečano delovanje sistemskih vazokonstriktornih mehanizmov. V prvih raziskavah so uporabili ornipresin in dosegli ugodne rezultate (22). Prišlo je do povečanja sistemske žilne upornosti, zmanjšanja minutnega volumna srca in zavrtja delovanja simpatika ter sistema renin-angiotenzin. Posledično se je povečal ledvični pretok in očistek kreatinina (23).

Ker imajo manj stranskih učinkov od ornipresina, v zadnjem času uporabljamo druge vazopresinske analoge, kot sta terlipresin in midodrin (24). Še boljše rezultate kot s samim vazokonstriktorjem so v raziskavi dosegli s kombinacijo vazokonstriktorja s humanimi albumini, s katerimi povečamo efektivni volumen plazme. Tako zdravljenje so pričeli s terlipresinom v odmerku 0,5 mg/4h i. v., nato so odmerki, če ni bilo izboljšanja (padec kreatinina vsaj za 110 $\mu\text{mol/L}$), povečevali vsake tri dni po 0,5 mg do 2 mg/4h. Bolnik je poleg tega prvi dan dobil humane albumine v odmerku 1g/kg telesne teže, v naslednjih dneh pa 20 do 40 mg/dan. Zdravljenje je trajalo do izboljšanja – padec kreatinina pod 130 $\mu\text{mol/L}$ – oziroma najdlje 15 dni. Tudi po zaključku tovrstnega zdravljenja se je izboljšala ledvična funkcija večinoma ohranila, kar je omogočilo, da so bolnike pripravili na presaditev jeter (25).

Portosistemske šanti

V zadnjih letih daje nekirurška vstavev transjugularne intrahepatične portosistemske opornice (TIPS-a) možnost, da napravimo portosistemski obvod z manjšim tveganjem tudi pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo. TIPS pri bolnikih s hepatorenalnim sindromom izboljša ledvično funkcijo, ker zavre za ledvice škodljivo spodbujeno vazokonstriktorno delovanje simpatičnega živčnega sistema in osi renin – angiotenzin ter s tem izboljša ledvični pretok (26, 27). Vendar lahko tudi vstavev TIPS-a poslabša osnovno jetrno bolezen – zaradi proste poti nevrotoksičnih snovi mimo jeter povzroči kronično hepatično encefalopatijo, poleg tega pa poveča tveganje za septikemijo. Do izboljšanja ledvične funkcije ne pride neposredno po vstavitvi TIPS-a, ampak včasih šele po nekaj tednih. Nedavno objavljeni rezultati zdravljenja hepatorenalnega sindroma z vstavitvijo TIPS-a kažejo, da lahko tako izboljšamo delovanje ledvic tudi na daljši rok (6 do 18 mesecev) (28).

Ker je vstavev TIPS-a pogosto povezana z resnimi stranskimi učinki, bo treba vlogo tovrstne terapije na preživetje bolnikov s hepatorenalnim sindromom proučiti s kontroliranimi prospektivnimi raziskavami. Po nam znani literaturi tudi nimamo raziskav, ki bi primerjale učinke TIPS-a in farmakološkega zdravljenja na preživetje bolnikov.

Dializa

Ker so v ozadju hepatorenalnega sindroma sistemske hemodinamske spremembe, ki so povezane z jetrnim odpovedovanjem, brez boljšega delovanja jeter ni mogoče pričakovati izboljšanja ledvičnega delovanja. Zato zdravljenje s pomočjo hemodialize, razen v posebnih primerih, ni smiselno. Poleg tega so zapleti tovrstnega zdravljenja pri napredovalih jetrnih bolnikih številnejši. Pogostejša so hipotenzivna stanja, okužbe in spontane krvavitve zaradi dodatnega poslabšanja he-

mostaze. Manj hemodinamskih motenj imajo bolniki, pri katerih uporabimo kontinuirano arteriovensko hemofiltracijo (29).

Zdravljenje s hemodializo je upravičeno kot premostitev le pri bolniku, ki se mu je razvil hepatorenalni sindrom, ko čaka na skorajšnje presaditev jeter, ali pri bolnikih, pri katerih je ledvična odpoved posledica kombinacije hepatorenalnega sindroma in ledvičnega vzroka (30).

Presaditev jeter

Hepatorenalni sindrom je funkcionalna motnja delovanja ledvic, ki je etiopatogenetsko povezana z napredovalo jetrno boleznijo. Presaditev jeter je edini način zdravljenja, s katerim spet vzpostavimo normalno jetrno in posledično tudi ledvično funkcijo. Glavni problem pri tem je naglo poglobljanje ledvične odpovedi, ki lahko prepreči pripravo bolnika na presaditev jeter. Poleg učinkovitega zdravljenja, ki bi podaljšalo preživetje in omogočilo presaditev jeter, je treba prepoznati skupine bolnikov s povečanim tveganjem za nastanek hepatorenalnega sindroma in jih pospešeno pripraviti na presaditev jeter.

Tab. 2. Dejavniki povečane ogroženosti za nastanek hepatorenalnega sindroma pri bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom.

Tab. 2. Parameters associated with greater risk for HRS in cirrhotic patients with ascites.

Dejavniki povečane ogroženosti za nastanek HRS Parameters associated with greater risk for HRS
- Mejno povišan nivo sečnine in/ali kreatinina v serumu Slightly increased BUN and/or creatinine
- Serumska hiponatremija Low serum sodium
- Nizko izločanje natrija v urinu Low urinary sodium excretion
- Arterijska hipotenzija Low arterial pressure
- Visoka aktivnost plazemskega renina High plasma renin activity
- Napeti ascites Tense ascites
- Odsotnost hepatomegalije Absence of hepatomegaly
- Slaba prehranjenost Poor nutritional status

Neposredno po presaditvi pride pri bolnikih s hepatorenalnim sindromom pogosteje do prehodnega poslabšanja delovanja ledvic, zato potrebuje perioperativno dializno zdravljenje 35% bolnikov (sicer pa le 5% jetrnih transplantirancev) (31).

Bolniki s hepatorenalnim sindromom imajo po presaditvi jeter tudi sicer več zapletov kot ostali bolniki z napredovalo jetrno cirozo. Zato preživijo po posegu v enotah intenzivne terapije dalj časa (32). Kljub temu je njihovo dolgoročno preživetje dobro – tri leta po posegu znaša več kot 60% (kar pa je manj od 70–80% pri običajnih presaditvah jeter) (33, 34).

Preventiva hepatorenalnega sindroma

Spontani bakterijski peritonitis je pogost zaplet napredovale jetrne ciroze z ascitesom. Pri tretjini bolnikov s to okužbo kljub uspešnemu antibiotskemu zdravljenju pride do ledvične odpovedi (16). Najverjetneje jo povzroči povečana koncentracija vnetnih mediatorjev, ki delujejo vazodilatatorno in dodatno zmanjšajo sistemsko vaskularno rezistenco (17). Kot kažejo rezultati nedavno objavljenih prospektivnih raziskav, lahko pri bolnikih s spontanim bakterijskim peritonitisom, ki jih zdravimo poleg antibiotikov še z dodajanjem albuminov, uspešno preprečimo nastanek hepatorenalnega sindroma in znižamo smrtnost. Poročajo, da se je hepatorenalni sindrom

razvil pri 30% bolnikov s spontanem bakterijskim peritonitom, ki so bili le na antibiotičnem zdravljenju, in samo pri 10% tistih, ki so prejeli še albumine (1,5 g/kg i. v. ob diagnozi okužbe in 1g/kg po 48 h) (35).

Sklep

Hepatorenalni sindrom je najresnejši zaplet napredovale kronične jetrne bolezni, nastane pa lahko tudi pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo. Nastala ledvična odpoved je rezultat prepletanih lokalnih ledvičnih in sistemskih hemodinamskih sprememb, ki so povezane z jetrno okvaro. Zdravljenje, usmerjeno izključno k ledvični odpovedi, zato ni uspešno. Presaditev jeter je trenutno edina metoda, ki tovrstnim bolnikom omogoča dolgoročno preživetje.

Pri bolnikih s hepatorenalnim sindromom tipa I je težava v hitrem poglobljanju ledvične odpovedi, ki zahteva pospešeno pripravo na presaditev jeter, za premostitev do posega pa vazokonstriktorno medikamentozno zdravljenje z dodajanjem albuminov oziroma vstavitev TIPS-a. Kot kaže, obe vrsti zdravljenja lahko podaljšata preživetje tudi bolnikom, ki nimajo pogojev za presaditev jeter. Da bi ju lahko uvedli med rutinske načine zdravljenja, bodo potrebne dodatne prospektivne raziskave o njenem vplivu na preživetje bolnikov s HRS.

Literatura

- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-76.
- Gines P, Schrier RW. Hepatorenal syndrome and renal dysfunction associated with liver disease. In: Schrier RW, Gottschalk CW eds. *Diseases of the kidney*, 6th ed. Boston: Little Brown and Company, 1997; 2099-127.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-7.
- Schrier RW, Neiderberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilatation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 14-22.
- Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994; 20: 1356-8.
- Gines P, Schrier RW. The arterial vasodilatation hypothesis of ascites formation. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science, 1999; 411-30.
- Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-41.
- Bosch J, Garcia-Pagan JC. The splanchnic circulation in cirrhosis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science, 1999; 330-50.
- Moller S, Gulberg V, Henriksen JH, Gerbes AL. Endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis: Relation to systemic and splanchnic hemodynamics. *J Hepatol* 1995; 23: 135-44.
- Henriksen JH. Cirrhosis: ascites and hepatorenal syndrome; recent advances in pathogenesis. *J Hepatol* 1995; 23: Suppl 1: 25-30.
- Wong PY, Carroll RE, Lipinsky TL, Capone RR. Studies on the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites: results of saline and albumin infusion. *Gastroenterology* 1979; 77: 1171-6.
- Moore K, Ward PS, Taylor GW, Williams R. Systemic and renal production of thromboxane A2 and prostacyclin in decompensated liver disease and hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 1991; 100: 1069-77.
- Mirouze D, Zipser RD, Reynolds TB. Effect of inhibitors of prostaglandin synthesis on induced diuresis in cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 50-5.
- Arief AI, Chidsey CA. Renal function in cirrhosis and the effect of prostaglandin A1. *Am J Med* 1974; 56: 695-703.
- Bataller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997; 3: 233-46.
- Follo A, Llovet JM, Navasa M et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-501.
- Navasa M, Follo A, Filella X et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 20: 819-24.
- Arroyo V, Sort P, Gines P, Planas R. Treatment of ascites by paracentesis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science, 1999; 463-79.
- Gines P, Tito LI, Arroyo V et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 84: 1493-502.
- Arroyo V, Bataller R, Guevara M. Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science, 1999; 522-37.
- Barnardo E, Baldus WP, Maher FT. Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1970; 58: 524-31.
- Lenz K, Hornatgl H, Druml W et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1060-7.
- Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Ornipressin for treatment of hepatorenal syndrome (HRS) type I: Results of long-term therapy or retreatment. *Hepatology* 1999; 30: 870-5.
- Ganne-Carrie N, Hadengue A, Mathurin P, Durand F, Erlinger S, Benhamou JP. Hepatorenal syndrome: Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1054-6.
- Uriz J, Gines P, Cardenas A et al. Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43-8.
- Guevara M, Gines P, Bandi JC et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome. Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 27: 416-22.
- Sturgis TM. Hepatorenal syndrome: Resolution after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 241-3.
- Breising KA, Textor J, Perz J et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288-95.
- Epstein M, Perez GO, Bedoya LA et al. Continuous arterio-venous ultrafiltration in cirrhotic patients with ascites or renal failure. *Int J Artif Organs* 1986; 9: 253-6.
- Epstein M. Hepatorenal syndrome: Emerging perspectives. *Semin Nephrol* 1997; 17: 563-75.
- Running TC, Brown MR, Swygert TH et al. Perioperative renal function in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 422-7.
- Rimola A, Galaler JS, Schade RR et al. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987; 93: 148-56.
- 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: 428-30.
- Gonwa TA, Klintmalm GB, Jennings LS et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 361-5.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.