

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Innovations in the concept and treatment of hepatorenal syndrome

Neringa Toliušytė<sup>1</sup>, Liveta Šniurevičiūtė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Summary

It is a very important factor to understand the definition in the treatment of hepatorenal syndrome (HRS). According to the new definition of HRS-1, it is renamed to HRS-acute kidney injury (AKI). In the definition of HRS-AKI, the final serum creatinine value is less important, because the aim is to encourage physicians to treat patients more quickly, even if the increase in serum creatinine is negligible. HRS-non-acute kidney injury (NAKI) (previously was HRS-2) is classified as HRS-chronic kidney disease (CKD) as renal structure and function impairment, which persists for more than 90 days in HRS-NAKI, as changes in renal structure and function, which do not meet the AKI criteria and last less than 90 days. Terlipressin alone for HRS treatment may result in decreased heart function and ischaemia. In contrast to terlipressin, albumin is able to maintain or enhance heart function even in the most advanced stages of cirrhosis. Various studies have shown that concomitant use of terlipressin with albumin results in significant improvements in renal function in patients with HRS-AKI.

**Aim:** To select and examine the latest publications on the definition and treatment of HRS.

**Methods:** The literature review was based on PubMed's scientific database for the selection of publications on the concept and treatment of HRS.

**Conclusions:** Liver transplantation is the best treatment for HRS. Pending liver transplantation, vasoconstrictors with albumin are the most effective treatment, but due to the changed definitions of HRS-AKI and HRS-NAKI, such treatment is only effective for HRS-AKI and ineffective for HRS-NAKI.

**Keywords:** hepatorenal syndrome, concept, definition, treatment.

## Naujovės hepatorenalinio sindromo sampratoje ir gydyme

Neringa Toliušytė<sup>1</sup>, Liveta Šniurevičiūtė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

### Santrauka

Labai svarbus veiksnys hepatorenalinio sindromo (HRS) gydyme - HRS-1 apibrėžimo supratimas. Pagal naują HRS-1 apibrėžimą, jis pervadintas į HRS-ŪIP. HRS-ŪIP apibrėžime galutinė serumo kreatinino vertė nėra tokia svarbi, kadangi siekiama paskatinti gydytojus skirti gydymą pacientams greičiau, net jei serumo kreatinino reikšmės padidėjimas nežymus. Kalbant apie HRS-NŪIP (anksčiau HRS-2), jis skirstomas į HRS-LIL, kaip inkstų struktūros ir funkcijos sutrikimą, kuris išlieka daugiau nei 90 dienų ir į HRS-ŪIN, kaip inkstų struktūros ir funkcijos pakitimą, kurie neatitinka ŪIP kriterijų ir trunka mažiau nei 90 dienų. HRS gydymui skiriant vien tik terlipresiną, gali susilpnėti širdies veikla, pasireikšti išemija. Priešingai nei terlipresinas, albuminas geba palaikyti ar sustiprinti širdies funkciją net ir labiausiai pažengusiose kepenų cirozės stadijose. Įvairūs atlikti tyrimai parodė, kad vartojant terlipresiną kartu su albuminu, yra reikšmingas inkstų funkcijos pagerėjimas, sergantiems HRS-ŪIP.

**Tikslas:** Atrinkti ir išnagrinėti naujausias publikacijas apie HRS sampratą bei gydymą.

**Metodai:** Literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“ mokslinė duomenų baze atrenkant publikacijas, kuriose nagrinėjami HRS samprata ir gydymas.

**Išvados:** Kepenų transplantacija yra geriausias HRS gydymo būdas. Laukiant kepenų transplantacijos, veiksmingiausias gydymas - vazokonstriktoriai su albuminu, tačiau, dėl pasikeitusių HRS-ŪIP ir HRS-NŪIP apibrėžimų, toks gydymas yra efektyvus tik HRS-ŪIP, o HRS-NŪIP - neveiksmingas.

**Raktažodžiai:** hepatorenalinis sindromas, sąvoka, apibrėžimas, gydymas.

## **Ivadas**

Hepatorenalinis sindromas (HRS) - viena dažniausių sunkios kepenų cirozės paskutinės stadijos komplikacijų [1,2]. Nors HRS dažnis ir paplitimas per pastaruosius 20 metų sumažėjo dėl medicinos pažangos, gydant ciroze, tačiau mirtingumas dėl šios komplikacijos siekia net 50 proc. dviejų savaitių laikotarpyje nuo ligos simptomų pasireiškimo pradžios [3,4]. 2007 m. Tarptautinis Ascito Klubas (ang. the International Club of Ascites (ICA)) HRS suskirstė į 2 tipus: HRS-1 ir HRS-2. Skirstyme į tipus buvo pasiremta tuo, kad HRS-1 yra būdingas greitas inkstų funkcijos pablogėjimas, kuris dažnai pasireiškia dėl įvairių bakterinių infekcijų, o tuo tarpu HRS-2 - vidutinio sunkumo ir stabilus ar lėtai progresuojantis inkstų funkcijos sutrikimas, kuris dažniausiai siejamas su klinikiniu refrakterinio ascito vaizdu [5,6,7]. Dėl skirtingų sąvokų vartojimo, tarp hepatologų ir nefrologų kilo nesutarimų, kurie paskatino visiškai peržiūrėti HRS nomenklatūrą ir diagnostinius kriterijus. Buvo prieita išvada, HRS-1 tipą pervadinti į HRS-ŪIP (ūminis inkstų pažeidimas), o HRS-2 – į HRS-NŪIP (ne ūminis inkstų pažeidimas) [5,8]. Dėl šių visų pokyčių savo studijoje pateikėme svarbiausias naujoves, susijusias su HRS skirstymo samprata ir gydymu.

## **Naujovės HRS sampratoje, padariusios pažangą jo gydyme**

HRS – išskiriamas kaip atskira forma, sergantiems kepenų ligomis ir gali išsivystyti ne tik sergantiems kepenų ciroze, bet ir esant ūmiam kepenų funkcijos nepakankamumui [5].

Labai svarbus veiksnys HRS gydyme - HRS-1 apibrėžimo supratimas [5]. Pradiniame HRS-1 apibrėžime buvo reikalaujama, kad diagnozė būtų nustatyta pažengusioje ūminio inkstų pažeidimo (ŪIP) stadijoje (bent jau 2 stadijoje), kuri riboja vazokonstriktoriaus terapijos efektyvumą [9,10]. Taip pat senojoje HRS-1 sąvokoje nurodoma, kad pradinis serumo kreatinino kiekis turi būti  $> 221 \mu\text{mol/l}$ . Atsižvelgiant į tai naujausiame HRS-ŪIP apibrėžime galutinė serumo kreatinino vertė nėra tokia svarbi, kadangi siekiama paskatinti gydytojus skirti gydymą pacientams greičiau, net jei serumo kreatinino reikšmės padidėjimas nežymus [5,11].

Inkstų liga: globalus baigčių gerinimas (angl. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)) savo rekomendacijose apibūdina lėtinę inkstų ligą (LIL) kaip inkstų struktūros ir funkcijos sutrikimą ( $\text{GFG} < 60 \text{ ml/min/1,72m}^2$ ), kuris išlieka daugiau nei 90 dienų ir ūminį inkstų nepakankamumą (ŪIN), kaip inkstų struktūros ir funkcijos pakitimus ( $\text{GFG} < 60 \text{ ml/min/1,72m}^2$ ), kurie neatitinka ŪIP kriterijų ir trunka mažiau nei 90 dienų [12]. Atsižvelgiant į šias rekomendacijas, dėl senojo netikslaus HRS-2 apibrėžimo, jis buvo pakeistas į HRS-NŪIP [5].

Naujoji HRS klasifikacija ir diagnostiniai kriterijai pateikti 1 pav. Dėl šių pokyčių tikimasi geresnio

efekto, gydant HRS, tačiau tai turėtų dar patvirtinti tolimesni tyrimai [5].

### Gydymo naujovės HRS-ŪIP ir HRS-NŪIP

Midodrinas ( $\alpha 1$  - agonistas) kartu su oktreetidu (somatostatino analogu) ir albumino infuzija yra efektyvus HRS-ŪIP gydymo būdas. Tačiau, atliekant nedidelį atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą, buvo įrodyta, kad terlipresino ir albumino derinys yra žymiai efektyvesnis negu anksčiau minėtas gydymo būdas (lyginant abu derinius buvo pastebėtas inkstų funkcijos pagerėjimas atitinkamai 70 ir 29 proc.) [5].

Kitas vaistas, skirtas HRS-ŪIP gydymui - terlipresinas (vazokonstriktorius) gali būti skiriamas tiek intraveniniais boliusais (pradedant nuo 0,5 – 1 mg kas 4 –6 val. Iki didžiausios 2 mg dozės kas 4 val) [9], tiek kaip nepertraukiama infuzija į veną (nuo 2 mg per parą iki maksimalios dozės - 12 mg per parą) [13]. Pastarasis vartojimas buvo susijęs su žymiai mažesniu sunkių šalutinių reiškinių, įskaitant nuolatinį viduriavimą, pilvo išemiją, periferinę išemiją, krūtinės anginą ir kraujotakos perkrovą, dažniu [5,13]. Prieš pradedant gydymą, rekomenduojama atlikti kruopštų klinikinį patikrinimą, o visą gydymo laiką - atidžiai stebėti pacientus. Terlipresino dozę reikia didinti palaipsniui, jei po 3 gydymo dienų serumo kreatinino kiekis nesumažėjo bent 25 proc. [13]. Vienoje iš atliktų studijų, kurioje vien tik terlipresinas buvo vartojamas HRS gydymui, jis buvo daug mažiau veiksmingesnis nei tada, kai buvo vartojamas kartu su albuminu [5,14]. Skiriant vien tik terlipresiną, gali susilpnėti širdies veikla, pasireikšti išemija. Priešingai nei terlipresinas, albuminas geba palaikyti ar sustiprinti širdies

funkciją net ir labiausiai pažengusiose kepenų cirozės stadijose [5]. Kai albuminas vartojamas atskirai, dozė, reikalinga veiksmingam širdies funkcijos pagerėjimui ir palaikymui, taip pat priešuždegimiam poveikiui, yra gana didelė (1,5 g/kg kūno svorio per savaitę) [15]. Iki šiol tokia vaisto dozė niekada nebuvo naudojama HRS-ŪIP pacientams, todėl reikėtų atlikti tolimesnius tyrimus, įrodant vaisto dozės veiksmingumą ir saugumą [5,13].

Literatūroje nurodoma, jog vartojant terlipresiną kartu su albuminu, yra reikšmingas inkstų funkcijos pagerėjimas, sergantiems HRS-ŪIP [13,15]. Jei nepasireiškė joks atsakas į gydymą vazokonstriktoriais ir albuminu, gydymas turi būti nutrauktas per 14 dienų. Paskutiniuose dviejuose atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose 55,5 proc. pacientų su HRS-ŪIP pasireiškė visiškai atsakas į šį gydymą [13]. Po gydymo nutraukimo HRS pasikartojimas stebimas mažiau nei 20 proc. pacientų, sergančių HRS-ŪIP, o pakartotinis gydymas dažniausiai yra efektyvus [5].

Nepaisant didesnio atsako į gydymą terlipresinu ir albuminu, pacientams, sergantiems HRS-NŪIP, HRS pasikartojimas yra gana dažnas. Be to, neseniai atliktas atvejo ir kontrolės tyrimas neparodė jokio skirtumo po kepenų transplantacijos tarp pacientų, kurie buvo gydomi terlipresinu ir kurie nebuvo. Dėl šių priežasčių HRS-NŪIP negali būti terlipresino ir albumino vartojimo indikacija net ir tiems pacientams, kurie yra kepenų transplantacijos laukiančiųjų sąraše [5].

Kepenų transplantacija yra geriausias HRS gydymo būdas, nepaisant pacientų atsako į farmakologinį gydymą, o visos kitos intervencijos yra tarsi „tiltas“ link jos [5,16,17]. Jei kepenų transplantacija atliekama pagerinus būklę,

sergamumas ir mirštamumas po transplantacijos sumažėja [16]. Tačiau dar reikia išnagrinėti tris pagrindinius aspektus : a) kokių laipsnių inkstų nepakankamumas yra grįžtamas po kepenų transplantacijos; b) kada reikėtų pacientams, kuriems farmakologinis gydymas nebuvo veiksmingas, galvoti apie bendrą kepenų - inkstų transplantaciją; c) kaip tinkamai pacientams, kuriems farmakologinis gydymas yra veiksmingas, nustatyti prioritetą, laukiant transplantacijos. Kalbant apie pirmus du punktus, kurie yra glaudžiai susiję, keletas klinikinių studijų parodė, kad vidutinis serumo kreatinino kiekis po kepenų transplantacijos yra didesnis tiems, kurie serga ir HRS [18]. Sprendimas atlikti bendrą inkstų - kepenų transplantaciją, lyginant su galimybe atlikti inkstų transplantaciją, kai vėliau būtų atliekama kepenų transplantacija, yra pagrįstas ne tik mažesniais mirtingumo po transplantacijos rodikliais, bet ir geresnėmis inkstų funkcijos atsistatymo prognozėmis. Tačiau 2002 metais pristaytoje MELD (angl. Model For End-stage Liver Disease) skalėje inkstų funkcijos atsistatymui svarbūs kriterijai, tokie, kaip amžius ar ŪIP etiologija, vis dar nėra į ją įtraukti, o tai sukelia problemų, gydant HRS. Suteikiant vietą pacientams, kuriems buvo veiksmingas

farmakologinis gydymas, transplantacijos laukiančiųjų sąraše, turėtų būti atsižvelgta ne tik į MELD skalę, bet ir į tai, kad dėl farmakologinio gydymo sumažėjęs serumo kreatinino kiekis gali sumažinti MELD balą ir prailginti laukimo laiką [5].

Viena iš procedūrų, kuri galėtų būti naudojama kaip „tiltas“ link kepenų transplantacijos, yra TIPS (transjugulinis intrahepatinis šuntas). Atlikti tyrimai parodė, kad TIPS negalima naudoti HRS-ŪIP gydyme dėl nepakankamų duomenų. Tačiau TIPS gali būti naudojamas pacientams, sergantiems HRS-NŪIP ir refrakteriniu ascitu, kai MELDS ne daugiau kaip 18 balų [18,19].

Kita procedūra - pakaitinė inkstų terapija (PIT), kuri taikoma gydant HRS-NŪIP ir gali būti naudojama specifinėms inkstų funkcijos sutrikimo komplikacijoms (metabolinė acidozė, hiperkalemija, perkrova tūriu ir uremija) gydyti. Ši procedūra gali padėti pacientams, negaunantiems atsako į gydymą vazokonstriktiniais vaistais ir tiems, kuriems TIPS draudžiamas. Rekomenduojama PIT neįtraukti į HRS-ŪIP gydymo schemą, išskyrus tuos atvejus, kai yra grįžtamas ūmus pažeidimas ar laukiama kepenų transplantacijos [19].

Sena klasifikacija	Nauja klasifikacija	Diagnostiniai kriterijai
HRS-1	HRS-ŪIP	a) Absolutus serumo kreatinino padidėjimas $\geq 26,52 \mu\text{mol/l}$ per 48 valandas <i>ir/arba</i>
		b) Šlapimo išskyrimas $\leq 0,5\text{ml/kg} \geq 6\text{h}$ <i>arba</i>

			c) Procentinis serumo kreatinino padidėjimas $\geq 50\%$ , skaičiuojant nuo pradinės ambulatorinės serumo kreatinino reikšmės per 3 mėnesius
			a) Apskaičiuotas GFG $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2 < 3 \text{ mėn.}$ , nesant kitų (struktūrinių) priežasčių
<b>HRS-2</b>	<b>HRS-NŪIP</b>	<b>HRS-ŪIN</b>	b) Procentinis serumo kreatinino padidėjimas $< 50\%$ , skaičiuojant nuo pradinės ambulatorinės serumo kreatinino reikšmės per 3 mėnesius
		<b>HRS-LIL</b>	a) Apskaičiuotas GFG $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2 \geq 3 \text{ mėn.}$ , nesant kitų (struktūrinių) priežasčių

*1 pav. Hepatorenalinio sindromo klasifikacija ir diagnostiniai kriterijai. HRS- hepatorenalinis sindromas; ŪIP-ūminis inkstų pažeidimas; NŪIP-ne ūminis inkstų pažeidimas; ŪIN- ūminis inkstų nepakankamumas; LIL – lėtinė inkstų liga.*

## Išvados

Dėl pasikeitusio HRS-1 ir HRS-2 apibrėžimo, buvo pakoreguotas šių tipų gydymas. Pagal naująjį HRS-1 apibrėžimą, jis pervadintas į HRS-ŪIP. HRS-ŪIP apibrėžime galutinė serumo kreatinino vertė nėra tokia svarbi, kadangi siekiama paskatinti gydytojus skirti gydymą pacientams greičiau, net jei serumo kreatinino reikšmės padidėjimas nežymus. Kalbant apie HRS-NŪIP (anksčiau HRS-2), jis skirstomas į HRS-LIL, kaip inkstų struktūros ir funkcijos sutrikimą (GFG  $< 60 \text{ ml/min/1,72m}^2$ ), kuris išlieka daugiau nei 90 dienų ir į HRS-ŪIN, kaip inkstų struktūros ir funkcijos pakitimus (GFG  $< 60 \text{ ml/min/1,72m}^2$ ), kurie neatitinka ŪIP kriterijų ir trunka mažiau nei 90 dienų. Kepenų transplantacija yra geriausias HRS gydymo būdas, o visos kitos

intervencijos yra tarsi „tiltas“ link jos. Laukiant kepenų transplantacijos, veiksmingiausias gydymas - vazokonstriktoriai su albuminu, tačiau, kaip jau ir minėta, dėl pasikeitusių HRS-ŪIP ir HRS-NŪIP apibrėžimų, toks gydymas yra efektyvus tik HRS-ŪIP, o HRS-NŪIP - neveiksmingas.

## Literatūra

1. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 May 7;14(5):774-781.
2. Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Feb;16(2):162-177.e1.

3. Haiqing Wang, Aixiang Liu, Wentao Bo, Xielin Feng and Yong Hu. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr; 97(16).
4. Natasha Shah, Rogelio G. Silva, Andrew Kowalski, Chaitanya Desai, Edgar Lerma. Hepatorenal syndrome. Volume 62, Issue 10, October 2016, Pages 364-375.
5. Paolo Angeli, Garcia-Tsao, Mitra K. Nadim, Chirag R. Parikh. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. October 2019 Volume 71, Issue 4, Pages 811–822.
6. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L. et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999; 341: 403-409.
7. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arteriolar vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988; 8: 1151-1157.
8. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(4):968-74.
9. Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, Wong F, Rossaro L, Araya V et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. Placebo plus albumin in a pooled analysis of the OT-0401 and REVERSE randomised clinical studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun;45(11):1390-1402.
10. Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Hüsing-Kabar A. et al. Association between grade of acute on chronic liver failure and response to terlipressin and albumin in patients with hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16: 1792-1800.
11. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):567-74.
12. KDIGO criteria Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; 2: 1-138.
13. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):983-92.
14. Zhang J, Rössle M, Zhou X, Deng J, Liu L, Qi X. Terlipressin for the treatment of hepatorenal syndrome: an overview of

- current evidence. Curr Med Res Opin. 2019 May;35(5):859-868.
15. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Mar;28(3):e10-8.
16. Fernández J, Clària J, Amorós A, Aguilar F, Castro M, Casulleras M. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019 Jul;157(1):149-162.
17. Mattos ÂZ, Schacher FC, Mattos AA. Vasoconstrictors in hepatorenal syndrome - A critical review. *Ann Hepatol.* 2019 Mar - Apr;18(2):287-290.
18. Dunder HZ, Yılmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol.* 2015 May 6;4(2):277-86.
19. Afinogenova Y, Tapper E. The efficacy and safety profile of albumin administration for patients with cirrhosis at high risk of hepatorenal syndrome is dose dependent. *Gastroenterology Report.* 2015;3(3):216-221.
20. Low G, Alexander GJ, Lomas DJ. Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:207012.