

# Akutní poškození ledvin u pacientů s jaterní cirhózou – shrnutí pro praxi

Kateřina Množil Střídová<sup>1</sup>, Soňa Fraňková<sup>2</sup>, Jan Šperl<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Akutní poškození ledvin (AKI, acute kidney injury) je u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním relativně častou komplikací, která významně ovlivňuje jejich mortalitu. Týká se především pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou a současně se vyskytujícím ascitem. Toto duální orgánové postižení může mít různou podobu a podílejí se na něm společné patogenetické mechanismy, které vedou k významnému zhoršení celkové prognózy. Včasné odhalení příčiny a terapeutický zásah se zapojením specialistů (zejména hepatologů a nefrologů) zásadně ovlivňuje přežití těchto nemocných.

**Klíčová slova:** akutní poškození ledvin, hepatorenální syndrom, jaterní cirhóza, léčba.

## Acute kidney injury in patients with cirrhosis – practical summary

Acute kidney injury (AKI) is a relatively common condition in patients with advanced liver disease and which is associated with increased mortality. It mainly affects patients with decompensated cirrhosis, particularly those with advanced portal hypertension and ascites. The dual organ involvement may have different forms. The contributing pathogenetic mechanisms are common and predict a dismal prognosis. Early diagnosis and interventions involving specialists (in particular, hepatologists and nephrologists) are essential to improve outcomes.

**Key words:** acute kidney injury, hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, therapy.

## Úvod

Kombinace pokročilého jaterního onemocnění a renální dysfunkce činí v klinické praxi velký problém, kterému je potřeba věnovat pozornost. Týká se to zejména akutního renálního poškození (AKI) u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou. Predominantně jde o funkční renální selhání, jehož nejtěžší formou je hepatorenální syndrom (HRS).

## Hodnocení funkce ledvin u jaterní cirhózy

Tradičním ukazatelem renální funkce je glomerulární filtrace (GF – CKD-EPI, MDRD) endogenního kreatininu odhadnutá na základě měření sérové koncentrace kreatininu (s-Cr). U pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou je však skutečný odhad GF značně limitován (1, 2). Čím závažnější je poškození jater, tím je stupeň nadhodnocení GF vyšší, a to především v důsledku snížené tvorby endogenního kreatininu z důvodu sarkopenie. Koncentrace kreatininu je také ovlivněna objemovou expanzí, redistribucí vlastních tělních tekutin, ale současně i množstvím

tekutin podaných (včetně roztoků aminokyselin, krve, plazmy), nebo naopak tekutinovou restrikcí a užíváním diuretik. I přes výše uvedené limitace je zmíněný marker pro hodnocení renální funkce stále používán a pro odhalení AKI je klíčální sledování jeho trendu v čase (3).

Koncentrace cystatinu C v séru (neglykosylovaného, nízkomolekulárního proteinu z rodiny inhibitorů cysteinových proteáz, jež je filtrovaný glomeruly a plně reabsorbovaný tubuly ledvin) je dalším slibným markerem k odhadu GF, zejména při rychlých změnách GF, získané výsledky však nejsou zatím zcela jednoznačné a vyžadují obvykle srovnání více metod stanovení GF (1, 2). Další alternativu představuje výpočet frakční exkrece sodíku (FE Na) (4, 12).

Na výzkumné úrovni se zatím nacházejí močové biomarkery, které by mohly, v rámci diferenciální diagnostiky AKI u cirhózy, hrát významnou roli v rozlišení jednotlivých typů renálního postižení. Např. NGAL (Neutrophil Gelatinase – associated Lipocalin) se zdá být přínosným v diagnostice zejména ATN, u které byly zaznamenány výrazně zvý-

šené hodnoty. Mezi další biomarkery AKI patří IL-18 (interleukin 18), KIM-1 (Kidney Injury Molecule -1) a L-FABP (liver-type-fatty-acid binding protein) (4).

## Renální poškození u jaterní cirhózy

Snížená funkce a poškození ledvin u jaterní cirhózy představuje jednu z nejzávažnějších komplikací péče o pacienty s pokročilou jaterní cirhózou. Prognóza těchto pacientů bývá obvykle velmi závažná. Spektrum renálního postižení, které může vést až k renálnímu selhání, je rozmanité (Obr. 1). Příčinou akutního poškození ledvin může být přímé strukturální poškození ledvinového parenchymu a/nebo funkční selhání ledvin, vyplývající z hemodynamických změn provázejících jaterní cirhózu (5).

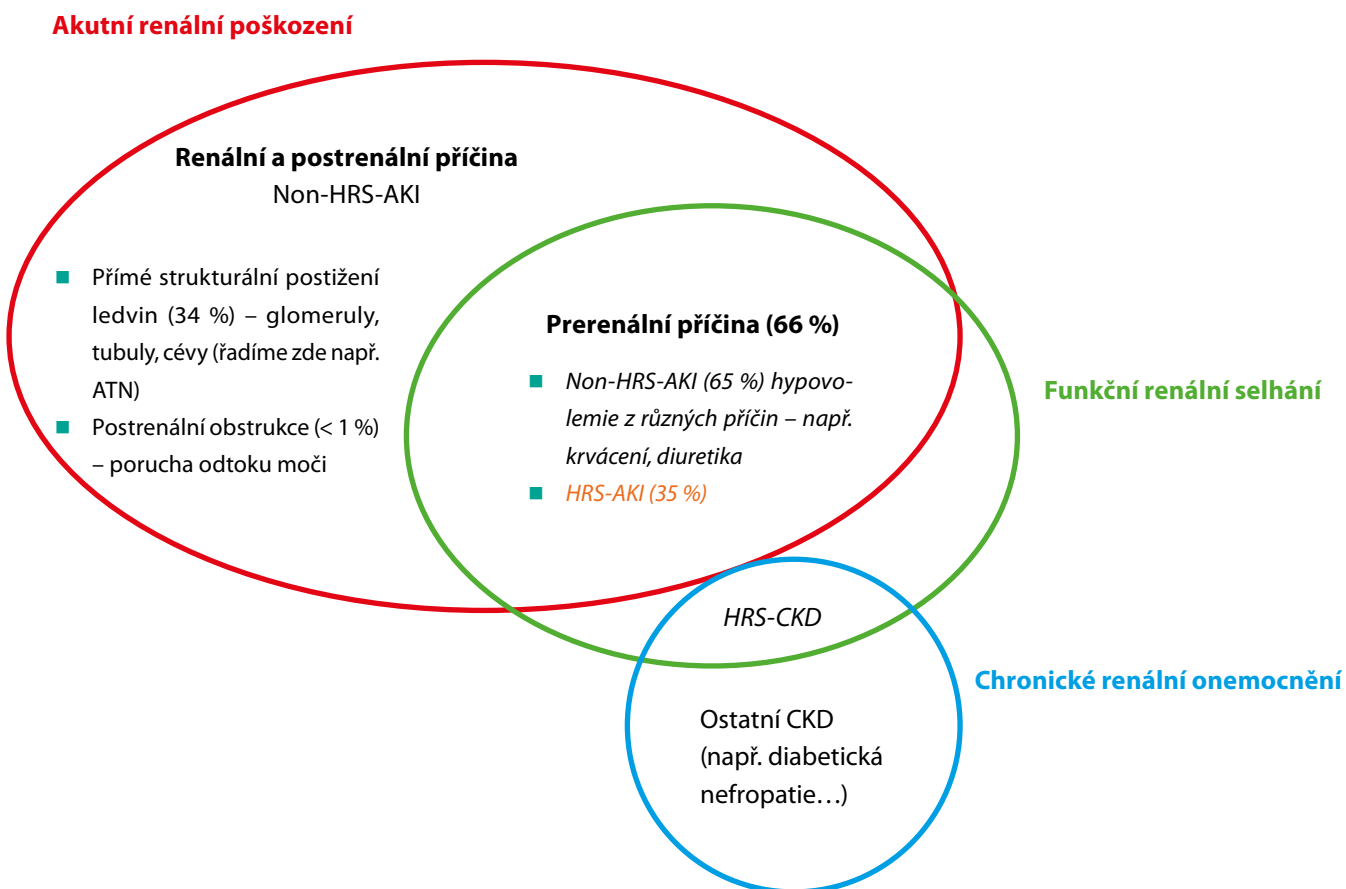
V roce 2015 byla odbornou společností International Club of Ascites (ICA) navržena nová klasifikace akutního renálního postižení v rámci jaterní cirhózy a nová definice HRS. Obě lépe odrážejí klinický scénář a jsou v souladu se současně uznávanou terminologií a klasifikací AKI. Definice a stadia tohoto typu postižení přehledně prezentuje tabulka 1, diagnostická kritéria HRS-AKI pak tabulka 2 (6, 7). Včasné odhalení příčiny a terapeutický zásah je zcela zásadní. Cílem je zabránit rozvoji ireverzibilního renálního selhání. Bohužel i při respektování těchto doporučení je příznivých výsledků při současných možnostech léčby dosaženo jen zřídka (8).

Jednoznačně nejčastější formou AKI u pacientů s jaterní cirhózou je **AKI prerenální etiologie** (66 %). Mezi nejčastější vyvolávající faktory patří např. excesivní diuretická terapie, velkoobjemová paracentéza bez následné aplikace albuminu, krvácení do gastrointestinálního traktu nebo bakteriální infekce (tzv. „volume-responsive“ 65 %). Naproti tomu absence odpovědi na objemovou expanzi definuje hepatorenální syndrom (HRS-AKI) (35 %) (9). Tato forma renálního postižení je spojena se sekundárně navozenou vazokonstrikcí v ledvinách, vznikající v důsledku komplexních cirkulačních změn spojených s portální hypertenzí.

Další formou akutního postižení je strukturální poškození ledvin ve formě **ATN – akutní tubulární nekrózy** (15–34 %) (9). Ta je nejčastěji způsobena ischemickým poškozením tubulů následkem hypotenze (po krvácení z jícnových varixů, při sepsi apod.). Diagnostika ATN představuje skutečnou klinickou výzvu, běžnými rutinními vyšetřeními je prakticky nerozlišitelná od HRS-AKI. Hlavní problém spočívá ve skutečnosti, že hepatorenální syndrom můžeme teoreticky zvrátit specifickou léčbou, zatímco u ATN tato léčba neexistuje.

Klinická jednotka akutní selhání jater nasedající na chronické (**acute on chronic liver failure, ACLF**), v dnešní době často zmiňovaná, úzce souvisí s AKI a je spojena s významně vyšší mortalitou. Přítomnost renální dysfunkce je nejčastějším samotným orgánovým postižením a hlavní komponentou v hodnocení závažnosti akutního jaterního selhání (10).

**Obr. 1.** Typy renálního postižení u pacientů s jaterní cirhózou



AKI nesplňující kritéria HRS-AKI nazýváme souhrnně non-HRS-AKI; ATN – akutní tubulární nekróza; CKD – chronické onemocnění ledvin. Zdroj: Sanyal AJ, Boyer TD, Terrault NA, et al. *Zakim and Boyer's hepatology*. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier – Health Sciences Division: 2016: 263. ISBN 9780323375917.

**Tab. 1.** Definice a stadia akutního poškození ledvin u pacientů s cirhózou jater dle ICA (2015)

<b>Výchozí hodnota S-Kreat (baseline):</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>■ zjištěná v předchozích 3 měsících před přijetím</li><li>■ při více známých hodnotách hladina S-Kreat v úzké návaznosti na přijetí k hospitalizaci</li><li>■ při neznámé předchozí hodnotě hladina S-Kreat při přijetí</li></ul>
<b>Definice AKI</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>■ vzestup S-Kreat o <math>\geq 26,5 \text{ } \mu\text{mol/l}</math> v průběhu 48 hodin a/nebo zvýšení S-Kreat o 50 % oproti výchozí známé hodnotě během posledních 7 dnů</li></ul>
<b>Stadia AKI</b>
<b>AKI 1</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>■ zvýšení S-Kreat <math>\geq 26,5 \text{ } \mu\text{mol/l}</math> nebo zvýšení S-Kreat <math>\geq 1,5</math> až 2násobek od výchozí hladiny</li><li>■ AKI 1A S-Kreat v době diagnózy <math>&lt; 133 \text{ } \mu\text{mol/l}</math>/ AKI 1B S-Kreat v době diagnózy <math>\geq 133 \text{ } \mu\text{mol/l}</math></li></ul>
<b>AKI 2</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>■ zvýšení S-Kreat nad 2–3násobek výchozí hladiny</li></ul>
<b>AKI 3</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>■ zvýšení S-Kreat na 3násobek od výchozí hodnoty nebo S-Kreat <math>\geq 353,6 \text{ } \mu\text{mol/l}</math> s akutním zvýšením <math>\geq 26,5 \text{ } \mu\text{mol/l}</math> nebo zahájení metody náhrady funkce ledvin</li></ul>
<b>Odpověď na léčbu – ano/ne/částečně</b>
AKI – akutní poškození ledvin (acute kidney injury), S-Kreat – koncentrace kreatininu v séru
Zdroj: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018; 69:406-460.

**Tab. 2.** Diagnostická kritéria HRS-AKI dle ICA

Jaterní cirhóza s ascitem, akutní jaterní selhání či ACLF
Diagnóza AKI dle diagnostických kritérií ICA
Absence odpovědi v průběhu 48 hodin na volumovou expanzi při použití albuminu 1 g/kg tělesné hmotnosti a současném vysazení diuretik
Absence šoku
Nefrotoxické léky nejsou v současnosti podávány a nebyly podávány ani recentně
Nejsou patrné známky strukturálního poškození ledvin definované následovně: <ul style="list-style-type: none"><li>■ absence proteinurie (<math>&gt; 500 \text{ mg/den}</math>)</li><li>■ absence mikrohematurie (<math>&gt; 50</math> erytrocytů/zorné pole)</li><li>■ normální ultrazvukový obraz ledvin</li></ul>
Podezření na renální vazokonstrikci při FENa $< 0,2 \%$ (hodnoty $< 0,1 \%$ znamenají pak vysoké podezření)
Splnění všech výše uvedených kritérií
ACLF – akutní selhání jater nasedající na chronické (acute on chronic liver failure), AKI – akutní poškození ledvin (acute kidney injury), FENa – frakční exkrece sodíku, ICA – International Club of Ascites
Zdroj: Krátká K, Libichová P, Tesař V, et al. Doporučené postupy ČNS a ČHS JEP pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy. Aktuality v nefrologii. 2021;27(1):7-14.

## Patogeneze hepatorenálního syndromu

HRS-AKI se vyskytuje u pokročilé jaterní cirhózy jakékoliv etiologie. Tradiční a zjednodušené vysvětlení popisuje zásadní úlohu **portální hypertenze**, která je příčinou zpomaleného průtoku krve a sníženého prokrvení portálního řečiště. To vede k uvolnění vazodilátorů (predominantně oxidu dusnatého, NO) a hromadění krve ve splanchniku. Systémové řečiště je naopak nedostatečně naplněné a cirkulace hyperdynamická, což způsobí aktivaci jak renin-angiotenzin-aldosteronového systému, tak sympatického nervového systému. Reakcí na periferní arteriální vazodilataci je intenzivní renální vazokonstrikce. Poškození ledvin, ke kterému dochází v rámci HRS-AKI, je zprvu reverzibilní, ve svém dalším trvání ovšem vede k nezvratnému selhání ledvin (Obr. 2) (5).

Během uplynulých let však došlo k výraznému posunu v pohledu na patofyziologii tohoto onemocnění, což přehledně dokládá tabulka 3. Kromě cirkulačních změn je nyní velká úloha přisuzována vlivu zánět-

livých změn, které významně ovlivňují terapeutické výsledky s běžně používanými vazokonstriktory ve splanchnickém řečišti (11).

## Vedení farmakoterapie

Základem léčby je včasná identifikace a eliminace spouštěcího faktoru. V klinické praxi by měl být dodržen následující postup (Tab. 4) (3). Od stadia AKI 1 B, při současně splněných kritériích HRS-AKI, se k dosažení zvýšení efektivního cirkulujícího objemu přidává do kombinace s albuminem systémový vazokonstriktor. Pacient by měl být (ideálně) umístěn na monitorované lůžko. Vedení léčby HRS-AKI shrnuje Obr. 3 (3). Obzvláště je kladen důraz na monitoraci výskytu komplikací při terapii vazokonstriktorem (ischemické komplikace), sledování odpovědi na léčbu, její zhodnocení během 7denního podávání, s celkovým podáváním vazokonstriktoru maximálně 14 dní a ukončení jeho podávání při neefektu a směřování k transplantaci jater (ev. i ledviny).

**Albumin** je považován za přirozený plazmaexpander, který udržuje efektivní cirkulující objem, a tím zvyšuje srdeční výdej i v nejpokročilejších fázích jaterního onemocnění. Parenterálně podávaný 20% lidský albumin má v kombinaci s vazokonstriktorem doporučené dávkování 1 g/kg/den (maximálně však 100 g/den) první dva dny, poté s redukcí na 20–40 g/den.

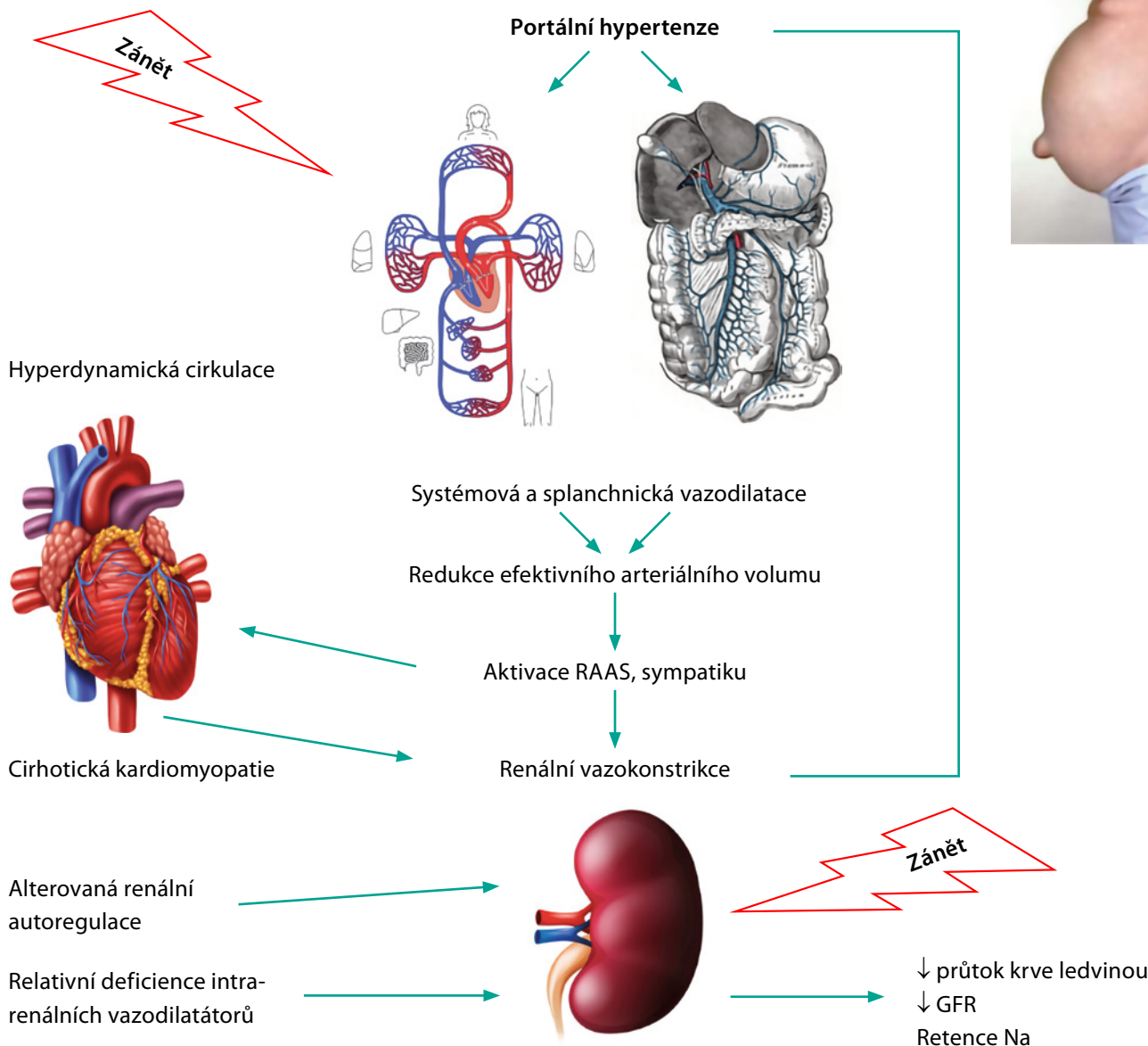
Vazokonstriční složka léčby může probíhat několika mechanismy, přes agonisty alfa-adrenergických receptorů (norepinefrin seu noradrenalin, midodrin), dále pomocí somatostatinového analogu oktreotidu, vazopresinu či analog vazopresinu (terlipresin, ornipresin). Použití midodrinu a oktreotidu, stejně jako norepinefrinu, je v dnešní době považováno za off-label léčbu. V léčbě HRS-AKI mají však tyto léky stále svoje místo, a to především v případě nedostupnosti ev. kontraindikaci terlipresinu (8). V Evropě schválený a používaný terlipresin je lékem první volby.

**Terlipresin** vazbou na V1 receptory buněk hladkého svalstva způsobuje splanchnickou a systémovou extrarenální vazokonstrikci, zrychluje splanchnický průtok krve a snižuje portální tlak, zlepšuje hyperdynamickou cirkulaci a zlepšuje efektivní cirkulující objem a renální perfuzní tlak. Stimulace receptorů V2 ve stěně sběrných kanálků ledvin

**Obr. 2.** Patogeneze renálního selhání u cirhózy

Pacient s cirhózou a ascitem má systémovou a splanchnickou vazodilataci, ale zároveň renální vazokonstrikci. Přítomnost zánětu a cirhotické kardiomyopatie může dále zhoršovat systémovou vazodilataci i renální vazokonstrikci. Alterovaná renální autoregulace a relativní deficeience intrarenálních vazodilatátorů udržuje renální vazokonstrikci. Ve svém důsledku vede ke snížení průtoku krve ledvinou s poklesem glomerulární filtrace. Pacient je ohrožen rozvojem AKI

Cirhóza s ascitem



Zdroj: Sanyal AJ, Boyer TD, Terrault NA, et al. Zakim and Boyer's hepatology. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier – Health Sciences Division: 2016: 272. ISBN 9780323375917.

zvyšuje reabsorpci vody, což může vést k hyponatremii. Biologický poločas terlipresinu je 3,5 hodiny, podává se bolusově v dávce 0,5–1 mg intravenózně po 4–6 hodinách s možností postupného navyšování dle klinické odpovědi až na 2 mg/dávku do celkové dávky 12 mg/den. Nutné je sledovat možné nežádoucí účinky. Možné je i podání kontinuální infúzí (2 mg terlipresinu ředěného ve 250 ml roztoku 5% glukózy/24 hodin), kdy je kumulativní denní dávka a výskyt nežádoucích účinků nižší. Alternativu v léčbě představuje noradrenalin.

Mezi nežádoucí účinky léčby patří u albuminu hlavně objemové přetížení, u terlipresinu ischemické komplikace (ischemické srdeční příhody, střevní ischemie, ischemie akrálních částí těla, cévní mozkové

příhody), závažné arytmie, minerálový rozvrat ve formě těžké hyponatremie a plicní edém (12).

**Prevence AKI – obecná doporučení**

Na možnost vzniku HRS-AKI bychom měli myslet především u pacientů s ascitem a spontánní bakteriální peritonitidou (SBP). Prevence HRS-AKI je u těchto pacientů založena na intravenózním podávání albuminu (1–1,5 g/kg/den) a antibiotik (cefalosporiny 3. generace) v akutní fázi, dále na dlouhodobém podávání norfloxacinu (400 mg/den) v rámci prevence SBP. Důraz je kladen také na pečlivou monitoraci pacientů na diuretické léčbě (včetně podávání laktulózy)

**Tab. 3.** Patofyziologické mechanismy uplatňující se při rozvoji HRS-AKI

<b>Vazodilatace ve splachnickém řečišti (nadprodukce NO)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>hyperkinetická cirkulace</li> <li>arteriální hypovolemie + hypotenze</li> <li>aktivace RAAS, ADH</li> <li>retence Na a vody, diluční hyponatremie</li> <li>renální vazokonstrikce</li> </ul>
<b>Kardiální dysfunkce</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>abnormální/snížená kardiální odpověď na stres (cirhotická kardiomyopatie)</li> <li>neadekvátní srdeční výdej</li> <li>negativní vliv neselektivních BB</li> </ul>
<b>Insuficience nadledvin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>relativní adrenální insuficience</li> <li>snížení počtu <math>\beta</math>-adrenergických receptorů v srdci (<math>\rightarrow</math> cirhotická kardiomyopatie)</li> <li>ovlivněním účinku katecholaminů na srdeční kontraktilitu a napětí cévních stěn</li> </ul>
<b>Úloha zánětu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>systémová zánětlivá odpověď (SIRS)/seps s rozvojem ACLF</li> <li>redistribuce průtoku krve v ledvinách navozující ischemii a posléze poškození tubulů ve formě ATN</li> </ul>
<b>Další možné mechanismy</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zvýšená exprese Toll-like receptoru 4 (TLR4) v ledvinách</li> <li>endotoxiny, resp. lipopolysacharidy gramnegativních bakterií, přirozené ligandy TLR4, stimulace TNF-<math>\alpha</math>, zvýšení portálního tlaku <math>\rightarrow</math> nekróza hepatocytů <math>\rightarrow</math> akutní jaterní dekompenzace <math>\rightarrow</math> snížení perfuze ledvin <math>\rightarrow</math> ischemie tubulů <math>\rightarrow</math> ATN</li> </ul>

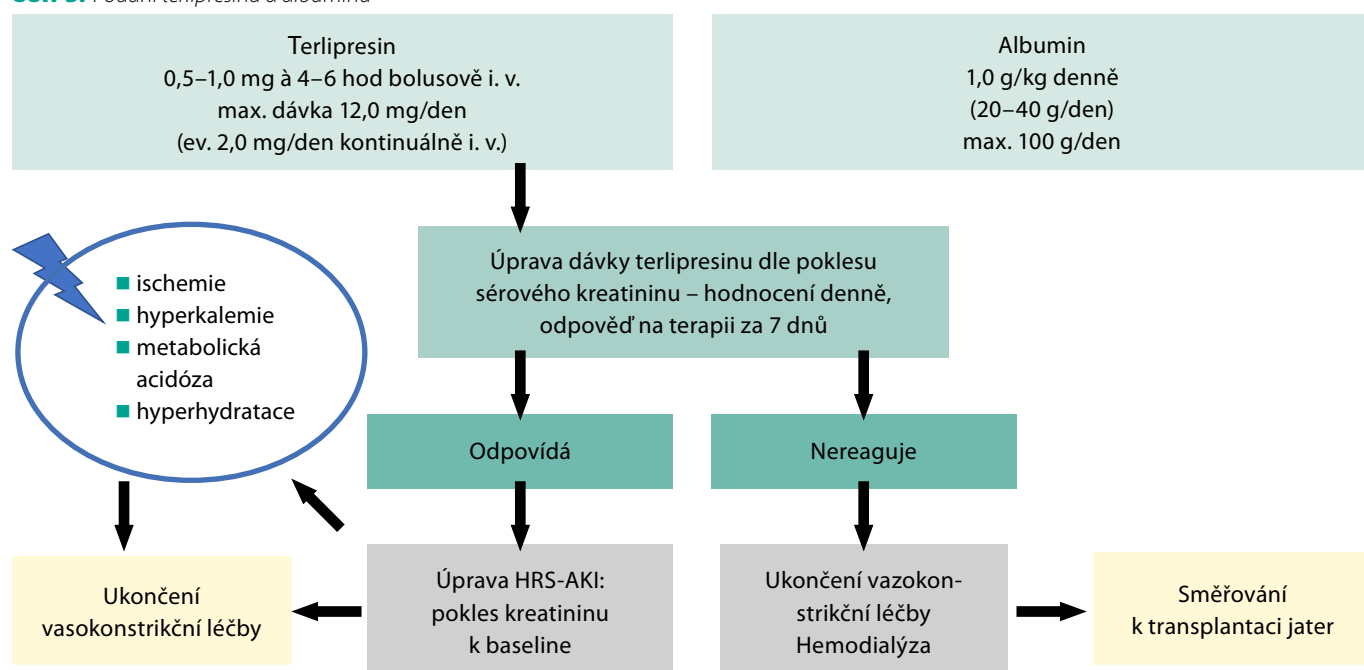
ADH – antidiuretický hormon, ATN – akutní tubulární nekróza, NO – oxid dusnatý, RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronový systém, TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor alfa, ACLF – akutní selhání jater nasedající na chronické (acute on chronic liver failure)

Zdroj: Krátká K, Libicharová P, Tesář V, et al. Doporučené postupy ČNS a ČHS JEP pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy. Aktuality v nefrologii 2021;27(1):7-14.

**Tab. 4.** Vedení léčby AKI

<b>Monitorace</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>vývoj renálních parametrů</li> <li>sledování diurézy</li> <li>eliminace rizikových faktorů vedoucích k hypovolemii</li> </ul>
<b>Eliminace rizikových faktorů představuje</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>vysazení diuretik</li> <li>vysazení dalších léků zhoršujících arteriální hypotenzi (vazodilatátory, NSBB)</li> <li>u velkoobjemové paracentézy (nad 5 l) intravenózní (pomalá) aplikace albuminu</li> <li>vysazení potenciálně nefrotoxicke medikace (NSA), cave – nefrotoxicá ATB, kontrastní látka</li> <li>vyloučení infekce, zejména SBP (při podezření ihned zahájit empir. ATB terapii)</li> <li>od stadia AKI 1B indikována aplikace 20% albuminu i. v. v dávce 1 g/kg tělesné váhy (v maximální dávce 100 g/den) po dobu dvou dnů</li> </ul>

NSBB – neselektivní betablokátor, NSA – nesteroidní antirevmatika

**Obr. 3.** Podání terlipresinu a albuminu

Zdroj: Krátká K, Libicharová P, Tesář V, et al. Doporučené postupy ČNS a ČHS JEP pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy. Aktuality v nefrologii. 2021;27(1):7-14.

a na prevenci variceálního krvácení s cílem předcházet objemové depleci. Během užívání potenciálně nefrotoických léků (nesteroidní antirevmatika, blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému) by měla být u pacientů s cirhózou pečlivě sledována funkce ledvin.

## Závěr

Pacienti s pokročilým jaterním onemocněním se současně přitomnou renální dysfunkcí mají velmi závažnou prognózu. Včasná diagnostika, klasifikace poruchy funkce ledvin a intervence se zapojením specialistů (hepatologů, nefrologů) je zcela zásadní v léčbě takových pacientů. Transplantace jater představuje jedinou léčebnou modalitu,

kteřá dokáže zlepšit nepříznivou prognózu pacientů s pokročilou cirhózou jater. HRS-AKI negativně ovlivňuje i krátkodobou mortalitu, a tím i přístup pacientů s HRS-AKI k transplantační léčbě. Hemodialýza (RRT, renal replacement therapy) je dočasná a život zachraňující metoda, která má být zvažována pouze jako přemostující léčba k transplantaci jater. Z hlediska farmakologické terapie je u HRS-AKI nezbytné uvážlivé použití albuminu v kombinaci s vazokonstriktorem s cílem zvýšení efektivního cirkulujícího objemu.

Problematickou akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy se zabývá Evropská asociace pro studium jater (EASL) ve svých praktických doporučeních z r. 2018 (7). V české verzi jsou tato doporučení k dispozici od r. 2020 na stránkách České hepatologické společnosti (3).

## LITERATURA

1. Teplan V. Posuzování funkce ledvin u pacientů s jaterním onemocněním. *Gastroent Hepatol.* 2021; 75(2):138-142.
2. Merta M. Renální komplikace akutních a chronických onemocnění jater. *Gastroent Hepatol.* 2019;73(3):250-256.
3. Krátká K, Libicharová P, Tesař V, et al. Doporučené postupy ČNS a ČHS JEP pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy. *Aktuality v nefrologii.* 2021;27(1):7-14.
4. Gupta K, Bhurwal A, Law C, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021 July 14;27(26):3984-4003.
5. Sanyal AJ, Boyer TD, Terrault NA, et al. *Zakim and Boyer's hepatology.* 7th ed. Elsevier – Health Sciences Division: 2016: 262-280. ISBN 9780323375917
6. Bera C, Wong F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15:17562848221102679
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology.* 2018;69:406-460.
8. Flamm SL, Brown K, Wadei HM, et al. The Current Management of Hepatorenal Syndrome – Acute Kidney Injury in the United States and the Potential of Terlipressin. *Liver Transpl.* 2021 Aug;27(8):1191-1202.
9. Sanchez LO, Francoz C. Global strategy for the diagnosis and management of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J.* 2021 Mar; 9(2):220-228
10. Chanchaoentana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2019 July 28; 25(28):3684-3703.
11. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver International.* 2018;38:570-580.
12. Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2023;388:733-45.