



## 4

# ภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วย โรคตับเรื้อรังที่เกิด ตับวายแทรกซ้อน (Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure)

ต้องลักษณะ อธิษฐานดิพันธ์

## บทนำ

การดำเนินโรคในผู้ป่วยตับแข็งตามความรุนแรงทางคลินิกแบ่งเป็นระยะตั้งแต่ compensated cirrhosis, decompensated cirrhosis และ late decompensated cirrhosis หากในช่วงหนึ่งของการดำเนินโรคมีอันตรายที่เกิดขึ้นต่อตับและส่งผลให้การทำงานของตับแย่ลงอย่างรวดเร็ว เกิดอวัยวะต่าง ๆ ทำงานล้มเหลว และมีอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นสูง ภาวะนี้เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่มีลักษณะจำเพาะซึ่งเรียกว่า acute-on-chronic liver failure (ACLF) ที่มีความแตกต่างจากภาวะ acute decompensation (AD) หากผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมและทันท่วงทีอาจทำให้การทำงานของตับกลับมาสู่สภาวะเดิมได้ ด้วยเหตุนี้ ACLF จึงเป็นโรคที่แพทย์ทุกคนควรตระหนักถึงและให้ความสำคัญในการดูแลรักษา เทียบเท่ากับการดูแลผู้ป่วยวิกฤติภาวะอื่น ๆ

แม้ว่าแนวคิดของ ACLF จะเป็นที่เข้าใจกันมานานหลายปีแต่การให้นิยามยังมีความแตกต่างกันพอสมควรระหว่างกลุ่มประเทศที่ให้การดูแลผู้ป่วย โดยประเทศซีกตะวันออก นำโดย Asian pacific association for the study of the liver (APASL) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยจาก APASL ACLF research consortium (AARC) และให้นิยามในปี ค.ศ. 2019 ไว้ว่า “ACLF คือการที่ตับได้รับบาดเจ็บ แสดงอาการด้วยภาวะดีซ่าน (serum bilirubin  $\geq 5$  mg/dL) และมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (INR  $\geq 1.5$  หรือ prothrombin activity < ร้อยละ 40) ตามมาด้วยอาการท้องมานและ/หรือภาวะโรคสมองจากตับ (hepatic

encephalopathy; HE) ภายใน 4 สัปดาห์โดยเกิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังหรือตับแข็งซึ่งจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตสูงที่เวลา 28 วัน”<sup>(1)</sup> แต่สำหรับกลุ่มประเทศทางซีกตะวันตกนำโดย European association for the study of the liver-chronic liver failure (EASL-CLIF) consortium ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยจาก CLIF acute-on-chronic liver failure in cirrhosis (CANONIC) core Study ใน ค.ศ. 2013<sup>(2)</sup> และนิยาม ACLF ว่าเกิด acute decompensation ในผู้ป่วยตับแข็งทำให้เกิดระบบอวัยวะล้มเหลวและมีอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นสูง โดย EASL-CLIF consortium สร้างระบบคะแนนได้แก่ CLIF-c-ACLF และ CLIF-OF score มาเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยอวัยวะล้มเหลวซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของ ACLF<sup>(3)</sup> จากการศึกษาพบว่าไม่ว่าจะอาศัยเกณฑ์ใดก็ตาม ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) เป็นหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย ACLF มากที่สุด โดยอาจพบได้ตั้งแต่ต้นว่าเป็นอาการหนึ่งของ ACLF หรืออาจเป็นภาวะแทรกซ้อนของ ACLF ที่เกิดตามมาภายหลังก็ได้

### อุบัติการณ์และความชุกของภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF

จาก systematic review และ meta-analysis รวบรวมข้อมูลการศึกษาตั้งแต่ ค.ศ. 2011-2019 พบความชุกของ ภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF โดยรวมร้อยละ 41 โดยจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่ 1 เดือนเพิ่มขึ้น 3.98 เท่าและที่ 3 เดือนเพิ่มขึ้น 4.98 เท่าและอัตราการเสียชีวิตของ ACLF สูงขึ้นแปรตามความรุนแรงของไตวายและเมื่อเกิด hepatorenal syndrome (HRS) พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากระตุ้นหลอดเลือดมีเพียงร้อยละ 32 เท่านั้นซึ่งต่ำกว่าผู้ป่วย AD อย่างมาก<sup>(4)</sup> นอกจากความรุนแรงของภาวะไตวายแล้ว การดำเนินโรคก็มีผลต่อพยากรณ์โรคเช่นกัน โดยพบว่าผู้ป่วย ACLF ที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในสัปดาห์แรกของการนอนโรงพยาบาลจะมีการพยากรณ์โรคที่ดีและมีอัตราการรอดชีวิต 1 เดือนสูงถึงร้อยละ 80 ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นหากได้รับการรักษาจนการทำงานของไตหายเป็นปกติจะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วยที่การทำงานของไตไม่ดีขึ้น มีการศึกษาชนิด randomized controlled trial (RCT) ขนาดใหญ่พบว่าแม้ผู้ป่วยที่ creatinine ในเลือดดีขึ้นเพียงร้อยละ 20 จากระดับเดิมแต่จะส่งผลให้มีอัตราการรอดชีวิตจาก ACLF สูงขึ้นอย่างมาก<sup>(5)</sup> ผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแล้วการทำงานของไตไม่หายกลับเป็นปกติมีอัตราการเสียชีวิตที่ 1 เดือนประมาณร้อยละ 50 ส่วนผู้ป่วยที่การทำงานของไตแย่งเรื่อยๆ หรือเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามมาหลังจากนอนโรงพยาบาลและเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคแย่มากที่สุดโดยพบอัตราการเสียชีวิตที่ 1 เดือนสูงถึงร้อยละ 75<sup>(6)</sup>

จากการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงระหว่างปี ค.ศ. 2014-2019 (unpublished data) มีผู้ป่วย ACLF จำนวน 92 ราย ประกอบด้วย ACLF ระดับ 1 จำนวน 32 ราย, ACLF ระดับ 2 จำนวน 35 ราย และ ACLF ระดับ 3 จำนวน 25 ราย ในผู้ป่วย ACLF ทั้งหมดพบภาวะไตวายเฉียบพลันสูงถึง 51 รายซึ่งคิดเป็นร้อยละ 55.4 โดยผู้ป่วยที่เกิด ภาวะไตวายเฉียบพลันมีอัตราการเสียชีวิตที่ 3 เดือนสูงถึงร้อยละ 47.1

ล่าสุด สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยได้เก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยในประเทศไทย 9 แห่งในปี ค.ศ. 2020 มีผู้ป่วย ACLF ทั้งสิ้น 345 ราย พบว่าภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุด chez ผู้ป่วย ACLF ถึงร้อยละ 42.6 และเมื่อเทียบกับการเกิดอวัยวะล้มเหลวระบบอื่น พบว่าภาวะไตวายเฉียบพลันสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นมากที่สุด โดยผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันจะมีโอกาสเสียชีวิตมากขึ้น 4.7 เท่าที่ 1 เดือนและ 4.1 เท่าที่ 3 เดือน<sup>(7)</sup>

## ความแตกต่างระหว่าง AD และ ACLF

AD เกิดในผู้ป่วยโรคตับแข็งและมักจะระบุปัจจัยกระตุ้นได้ชัดเจนซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับตับหรือไม่สัมพันธ์กับตับก็ได้ อาการแสดงทางคลินิกมักเกิดภายใน 3 เดือนซึ่งเกิดได้ทั้งอาการทางตับเอง (ดีซ่าน, ท้องมาน และภาวะโรคสมองจากตับ) และอาการนอกตับ (variceal bleed, AKI, sepsis) โดยอาจมีอาการหลายอย่างเกิดร่วมกัน เช่น ภาวะโรคสมองจากตับร่วมกับท้องมาน, ภาวะโรคสมองจากตับร่วมกับดีซ่าน และติดเชื้อในกระแสเลือด, เลือดออกจากหลอดเลือดขดที่หลอดเลือดดำโป่งพองร่วมกับท้องมาน เป็นต้น ซึ่งอาการแสดงต่างๆ นี้เป็นภาวะแทรกซ้อนจากความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูงที่ทราบกันโดยทั่วไปในผู้ป่วยตับแข็ง เมื่อเกิด AD แล้วจะมีอัตราการเสียชีวิตโดยรวมร้อยละ 23 และร้อยละ 29 ที่ 1 เดือนและ 3 เดือนตามลำดับซึ่งต่ำกว่าผู้ป่วย ACLF มาก

ACLF เป็นกลุ่มอาการ hepatic decompensation (ดีซ่าน, การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ, ท้องมานและภาวะโรคสมองจากตับ) ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังซึ่งจะมีตับแข็งหรือไม่มีตับแข็งร่วมด้วยก็ได้ ปัจจัยกระตุ้นให้เกิด decompensation เป็นเฉพาะปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตับเท่านั้นและมักเกิดอาการทางคลินิกภายในเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วย ACLF มีการบาดเจ็บอย่างรุนแรงของเซลล์ตับ จึงกระตุ้นการทำงานของ hepatic stellate cell อย่างมากจนเกิด cytokine storm และทำให้มีการตายของเซลล์ตับเพิ่มมากขึ้น จึงทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลอย่างรุนแรงและรวดเร็ว ดังนั้นอาการแสดงของผู้ป่วยจึงมักมีดีซ่านร่วมกับการแข็งตัวของเลือดผิดปกติจาก hepatocellular injury และมีระบบอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลวจาก cytokine storm และ hemodynamic disturbance ส่วนภาวะท้องมาน เลือดออกจากภาวะหลอดเลือดในหลอดเลือดดำโป่งพองและภาวะโรคสมองจากตับ ซึ่งเป็นผลจากความดันหลอดเลือดพอร์ทัลที่สูงขึ้นอย่างเฉียบพลันจะเกิดตามมาในภายหลัง ผู้ป่วย ACLF ที่ได้รับการรักษาและแก้ไขไม่ทันท่วงทีจะมีอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นที่สูงมาก โดยอัตราการเสียชีวิต 3 เดือนโดยรวมคือร้อยละ 54 อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มี hepatic reserve คืออยู่เดิมร่วมกับได้รับการรักษาที่เหมาะสมและทันท่วงทีมักจะมีการทำงานของตับฟื้นฟูจนกลับใกล้เคียงภาวะเดิมและมีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวที่ดีกว่าผู้ป่วย AD<sup>(1)</sup> จากกลไกพยาธิกำเนิดของโรคพบว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจาก ACLF มักมี structural AKI จึงมีโอกาสเกิดไตวายเรื้อรังตามมาได้มากกว่าผู้ป่วย AD

## นิยามของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

โดยทั่วไปแล้วภาวะไตวายเฉียบพลันถูกนิยามไว้ว่ามีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine (sCr) มากกว่า 1.5 mg/dl หรือมากกว่า 2 เท่าจากค่าเดิม อย่างไรก็ตามยังมีภาวะไตวายที่เกิดจำเพาะในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังเรียกว่า hepatorenal syndrome (HRS)<sup>(8)</sup> ในอดีต HRS ถูกจำแนกเป็น 2 ชนิดได้แก่ 1. HRS type 1 (HRS-1) ซึ่งเป็นภาวะที่การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วทำให้ sCr > 2.5 mg/dl หรือ  $\geq$  ร้อยละ 50 จากระดับเดิม หรือมี 24-hour creatinine clearance ลดลงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 50 หรือ 20 ml/min ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ และ 2. HRS type 2 (HRS-2) เป็นภาวะที่การทำงานของไตลดลงอย่างช้า ๆ (sCr 1.5-2.5 mg/dl) มักพบในผู้ป่วยตับแข็งที่มี refractory ascites<sup>(9)</sup>

การกำหนดนิยามเดิมนี้อยู่บนบรรทัดฐานกลไกการเกิดโรคว่า HRS เกิดจากเลือดไปเลี้ยงไตลดลงอย่างมาก อันเป็นผลจากทั้งหลอดเลือดแดงใน splanchnic และ systemic มีการขยายตัวทำให้ effective circulating volume ลดลงร่วมกับ cardiac output ไม่เพียงพอต่อความต้องการ อย่างไรก็ตามการใช้นิยามเดิมนี้อาจมีข้อจำกัดที่สำคัญได้แก่ 1) ผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะ sarcopenia อาจตรวจพบ sCr ยังต่ำอยู่แม้จะมีการทำงานของไตเสื่อมลงอย่างรุนแรงแล้วก็ตาม และ 2) การยึดติดกับเกณฑ์ cut-off ที่เข้มงวดเกินไปจึงอาจทำให้เริ่มการรักษา HRS ช้ากว่าที่ควร หลังจากมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคมากขึ้นประกอบกับมีการศึกษาพบว่าแม้การทำงานของไตลดลงเพียงเล็กน้อยแต่อาจส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยตับแข็งลดลงอย่างมากได้ ปัจจุบันจึงมีการเปลี่ยนแปลงนิยามภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยตับแข็งขึ้นใหม่โดยเน้นที่การเปลี่ยนแปลงของระดับ sCr แทนที่การกำหนดระดับ cut-off ที่ตายตัว ทั้งนี้เพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น<sup>(9-11)</sup> จึงขอสรุปเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยตับแข็งดังแสดงในตารางที่ 1 โดยเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันนี้ใช้ทั้งกับผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่เกิด AD และ ACLF

ตารางที่ 1. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคตับแข็งตาม international club of ascites (ICA) 2015<sup>(1)</sup>

นิยามที่ควรทราบ	รายละเอียดของนิยาม
Baseline sCr	ค่าของ sCr ในช่วง 3 เดือนก่อนหน้า ในกรณีที่มีค่า sCr มากกว่า 1 ค่า แนะนำให้ใช้ค่าที่ใกล้เคียงกับค่า sCr ที่วัดแรกกับขณะนอนโรงพยาบาลมากที่สุด สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีมีค่า sCr มาก่อนเลยในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาให้ถือว่าค่า sCr แรกกับขณะนอนโรงพยาบาลเป็นค่า baseline
ภาวะไตวายเฉียบพลัน (AKI)	มีการเพิ่มขึ้นของ sCr $\geq 0.3$ mg/dl ภายใน 48 ชั่วโมงหรือมีการเพิ่มขึ้นของ sCr มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จากเดิม (baseline) โดยเป็นการเพิ่มขึ้นภายใน 7 วันที่ผ่านมา หรือมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 ml/kg/hour เป็นเวลา 6 ชั่วโมง
ระยะของภาวะไตวายเฉียบพลัน	ระยะที่ 1: มีการเพิ่มขึ้นของ sCr $\geq 0.3$ mg/dl หรือเพิ่มขึ้น $\geq 1.5$ -2 เท่าจากเดิม ระยะที่ 2: มีการเพิ่มขึ้นของ sCr $>2$ -3 เท่าจากเดิม Stage 3: มีการเพิ่มขึ้นของ sCr $>3$ เท่าจากเดิมหรือ sCr $\geq 4.0$ mg/dl ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของ sCr อย่างรวดเร็วมากกว่า 0.3 mg/dl หรือจำเป็นต้องได้รับวิธีการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT)
การตอบสนองต่อการรักษา	No response คือภาวะไตวายเฉียบพลันไม่ดีขึ้น Partial response คือมีความรุนแรงลดลงแต่ sCr ที่เหลือยังสูงกว่า 0.3 mg/dl เทียบกับระดับเดิม Full response คือ sCr กลับสู่ระดับภายใน 0.3 mg/dl เทียบกับระดับเดิม
นิยามของ HRS-AKI (เดิมชื่อว่า HRS type 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มีตับแข็งและภาวะท้องมาน</li> <li>- วินิจฉัยว่าเป็นไตวายเฉียบพลันตามเกณฑ์ของ ICA-AKI</li> <li>- ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการหยุดยาขับปัสสาวะร่วมกับการเพิ่มปริมาณพลาสมาด้วยการให้ albumin ขนาด 1 gm/kg เป็นเวลาติดต่อกัน 2 วัน</li> <li>- ไม่มีภาวะ shock</li> <li>- ไม่มีประวัติการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไต (ปัจจุบันหรือก่อนหน้านี้ไม่นาน)</li> <li>- ไม่มีอาการแสดงของ structural kidney injury ที่สามารถเห็นได้ด้วยตา ได้แก่ ไม่มีภาวะโปรตีนรั่วทางปัสสาวะ <math>&gt;500</math> mg/day, ไม่มีภาวะ microhematuria (<math>&gt;50</math> RBCs/HPF), ผลการตรวจไตด้วยวิธีการอัลตราซาวด์ได้ผลปกติ</li> </ul>

ความแตกต่างระหว่างไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วย ACLF กับ AD มีหลายประการตั้งแต่พยาธิกำเนิดโรค การพยากรณ์โรคและการรักษาโรค โดยสามารถสรุปลักษณะความแตกต่างดังตารางที่ 2

## ตารางที่ 2. เปรียบเทียบความแตกต่างของภาวะไตวายระหว่างผู้ป่วย ACLF กับ AD

ความผิดปกติของไต	ACLF	AD
อุบัติการณ์ของไตวายเฉียบพลัน	ร้อยละ 40	ร้อยละ 20
ระยะของไตวายเฉียบพลัน	ข้อมูลไม่ชัดเจน	ระยะ 1 ร้อยละ 52.5, ระยะ 2 ร้อยละ 16.4, ระยะ 3 ร้อยละ 31.1 และอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นตามระยะของภาวะไตวายเฉียบพลัน
Spectrum	Structural มากกว่า functional	Functional มากกว่า structural
พยาธิกำเนิดหลัก	Inflammation และ infection	Splanchnic vasodilatation
การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากระตุ้นหลอดเลือดบีบตัว	สัมพันธ์กับความรุนแรงของอวัยวะล้มเหลว (ทั้ง hepatic และ extra-hepatic) และอาจสัมพันธ์กับ tubular dysfunction	สัมพันธ์กับระดับบิลิรูบินสูง (>10 mg/dl), creatinine (>5mg/dl) และค่าเฉลี่ยแรงดันหลอดเลือดแดง
ได้ประโยชน์จาก artificial liver support	อาจได้ประโยชน์	ยังไม่แน่ใจ
พยาธิสภาพของไต	Cholemic nephrosis >> ATN	Glomerular (IgA, nephropathy, diabetic lesions), tubulointerstitial damage and vascular lesions (fibrous endarteritis, etc.)
Biomarker	Cystatin ดีกว่า creatinine ในการประเมิน glomerular function	Cystatin ไม่แตกต่างจาก creatinine
	NGAL อาจมีประโยชน์โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน HRS ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรีย	NGAL มีประโยชน์ในการแยก ATN กับ HRS
อัตราการเสียชีวิต	สูงกว่า	ต่ำกว่า

### กลไกการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF

ผู้ป่วย ACLF สามารถเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและ HRS-AKI ได้จากหลายกลไก โดยอาจมีสาเหตุจากกลไกหลักเพียงกลไกเดียวหรืออาจเกิดจากหลายกลไกร่วมกันได้ ผู้นิพนธ์ขอแบ่งกลไกการเกิด AKI, HRS-AKI ในผู้ป่วย ACLF ดังนี้ 1. circulatory dysfunction ซึ่งเป็นกลไกหลักของการเกิด HRS ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะ AD หรือ late decompensation และ 2. ACLF-specific mechanism ซึ่งเป็นกลไกอื่นๆ ที่เกิดเฉพาะตามพยาธิกำเนิดของ ACLF (ภาพที่ 1)

## 1. Circulatory dysfunction

เป็นพยาธิกำเนิดที่ทราบกันมานานโดยเป็น functional disorder ของไตซึ่งเป็นผลมาจากการมี portal hypertension นำไปสู่การทำงานผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิตและ renal vasoconstriction กลไกนี้พบได้ทั้งผู้ป่วย AD และ ACLF สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ได้ดังนี้

### 1.1 Splanchnic vasodilation

ในภาวะตับแข็งจะมีแรงดันของระบบพอร์ทัลที่เพิ่มมากขึ้นนำไปสู่การขยายตัวของระบบหลอดเลือด splanchnic ผ่านตัวกลางการอักเสบหลายชนิด เช่น nitric oxides, prostacyclin, carbon monoxide, epoxyeicosatrienoic acids, glucagon, endogenous cannabinoids และ adrenomedullin<sup>(10, 12)</sup> ส่งผลให้ความต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกายลดลง หัวใจจึงต้องทำงานเพิ่มมากขึ้น (increase cardiac output) เมื่อตับแข็งเป็นรุนแรงมาก (advanced cirrhosis) ส่งผลให้หลอดเลือด splanchnic ยืดขยายตัวรุนแรงจนกระทั่งหัวใจไม่สามารถทำงานชดเชยไหว (cardiac decompensation) จึงทำให้ effective circulatory volume ลดลง รวมถึงเลือดไปเลี้ยงไตลดลงเช่นเดียวกัน ภาวะที่เกิดขึ้นนี้จะไปกระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) และ vasopressin เพื่อช่วยปรับระดับประคอง circulating volume ไว้ อย่างไรก็ตามการกระตุ้น RAAS และ vasopressin จะทำให้เกิดหลอดเลือดไปเลี้ยงไตหดตัวและเลือดไปเลี้ยงไตลดลงมากขึ้นจนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>(10, 11)</sup>

จากกลไกที่กล่าวมาข้างต้นนำไปสู่แนวความคิดการรักษาด้วยการเพิ่ม circulating volume ด้วย albumin และให้ vasopressin เพื่อก่อให้เกิดหลอดเลือด splanchnic เกิดการหดตัว อย่างไรก็ตามจากการทำ meta-analysis พบว่าการให้การรักษาด้วยวิธีการดังกล่าวมีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 60 เท่านั้น<sup>(13)</sup> แสดงว่ายังมีอีกหลายกลไกในการเกิด ภาวะไตวายเฉียบพลันนอกเหนือไปจากการขยายตัวของหลอดเลือด splanchnic ในผู้ป่วยที่เกิด AD หรือ ACLF

### 1.2 Cardiac dysfunction

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งราวร้อยละ 50 จะมี blunted หรือ abnormal cardiac response ต่อ physiologic หรือ pathologic stress เรียกว่า “cirrhotic cardiomyopathy”<sup>(14)</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยตับแข็งยังได้รับยา nonselective beta-blocker ร่วมด้วยจึงยิ่งส่งผลให้ cardiac output ลดลงไปอีก<sup>(10)</sup>

### 1.3 Relative adrenal insufficiency

พบรายงานสูงถึงร้อยละ 25 ในผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรงโดยภาวะนี้จะไปลดการแสดงออกของ beta-adrenergic receptor ที่หัวใจและลดผลของ catecholamines ที่มีต่อหัวใจทำให้การบีบตัวลดลง รวมถึงไปลด vascular tone อีกด้วย<sup>10, 15</sup>

## 2. ACLF-associated mechanism

เป็นกลไกก่อให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF ซึ่งเพิ่มเติมจากกลไกความดันพอร์ทัลสูงในผู้ป่วย AD ประกอบด้วยกลไกต่างๆ ดังนี้

## 2.1 Excessive inflammatory response

โดยทั่วไปแล้วเมื่อมีเหตุการณ์กระตุ้นที่ทำให้ตับทำงานผิดปกติ (liver precipitating events) เช่น bacterial infection/translocation, HBV reactivation, gastrointestinal (GI) bleeding เป็นต้น จะเหนี่ยวนำให้เกิด inflammatory response ต่อการบาดเจ็บของตับ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่เกิด ACLF นั้นพบว่าเซลล์ตับที่ได้รับบาดเจ็บจะปล่อยสาร damage-associated molecular patterns (DAMPs) จำนวนมาก ร่วมกับมี gut immunity ที่ลดลงจนทำให้จุลชีพในทางเดินอาหารหลังสาร pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) เข้าสู่กระแสเลือดมากขึ้น ทั้ง DAMPs และ PAMPs จะไปเหนี่ยวนำสารสื่ออักเสบต่างๆ ในตับ เช่น Interleukin (IL)-1, IL-33, high-mobility group box-1 และ bile acid ร่วมกับเหนี่ยวนำการทำงานของเซลล์ Kupffer จึงยิ่งส่งผลให้ตับได้รับบาดเจ็บมากขึ้นกว่าเดิม<sup>(8, 10, 11)</sup>

ในผู้ป่วย ACLF นอกเหนือไปจากความไม่สมดุลของ inflammatory response ในตับแล้ว การอักเสบจะกระตุ้นให้เกิด systemic inflammatory response syndrome (SIRS) และการเกิดอักเสบที่รุนแรงมากเกินไป (inappropriate hyper-inflammation) ซึ่งก่อให้เกิดระบบอวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากตับทำงานล้มเหลวตามมา<sup>(9)</sup> มีการศึกษาพบว่าระดับสารสื่อการอักเสบและตัวชี้วัดอนุมูลอิสระต่างๆ ในผู้ป่วย ACLF สูงกว่าผู้ป่วย AD อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(1, 9)</sup> นอกจากนี้ ความรุนแรงของ ACLF และพยากรณ์โรครวมถึงอัตราการเสียชีวิตยังแปรไปตามปริมาณสารสื่อการอักเสบอีกด้วย ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นอีกหนึ่งอวัยวะหลักที่ได้รับผลกระทบจาก severe systemic inflammation การศึกษาที่สนับสนุนกลไกนี้พบว่าการทำงานของไตที่ผิดปกติในผู้ป่วย ACLF มีความสัมพันธ์ไปกับปริมาณสารสื่อการอักเสบเช่น interleukin (IL)-6 และ IL-8 และ oxidative stress ได้แก่ human nonmercaptalbumin โดยที่ไม่สัมพันธ์กับความเข้มข้นของ renin ในกระแสเลือด<sup>(10, 12)</sup> สนับสนุนว่าการทำงานของไตที่ผิดปกติใน ACLF เป็นผลมาจาก systemic inflammation มากกว่า hemodynamic disturbance

มีรายงานข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาทางพยาธิวิทยาภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF พบว่าอาจเกิดจาก acute tubular injury โดยมีการศึกษาในหนูทดลองที่เป็นต้นแข็งพบว่าเมื่อหนูทดลองได้รับ lipopolysaccharide และเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันพบว่ามี การแสดงออกของ toll-like receptor (TLR) 4 และ Caspase-3 เพิ่มมากขึ้นที่ renal tubule<sup>(16)</sup> ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาทางพยาธิวิทยาผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยพิษสุราที่เกิด ACLF<sup>(17)</sup> ดังนั้น พยาธิสภาพของไตใน ACLF อาจเกิดจาก proinflammatory cytokines และ lipopolysaccharides ไปกระตุ้นให้เกิด renal tubular cell apoptosis ผ่าน caspase-mediated pathway<sup>(10)</sup> อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยยังมีปริมาณจำกัด จึงอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปเพื่อยืนยันว่าพยาธิสภาพโรคไตใน ACLF คือ tubular injury เป็นหลักหรือมีพยาธิสภาพหลายตำแหน่งที่มีความสำคัญใกล้เคียงกัน

## 2.2 Bile acid-associated nephropathy

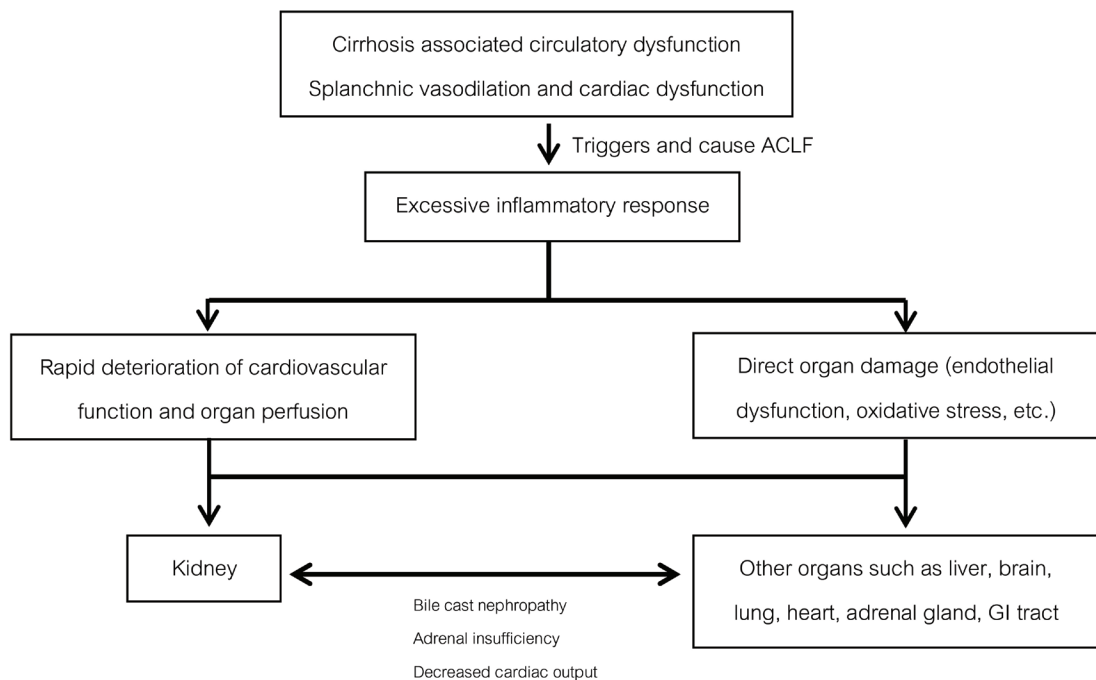
มีรายงานว่า ผู้ป่วย HRS-AKI ที่มี bilirubin ในเลือดสูงกว่า 10 mg/dl มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย terlipressin ร่วมกับ albumin ไม่ดีเท่าที่ควร<sup>(18)</sup> เนื่องจากผู้ป่วยที่มีระดับ bilirubin ในเลือดที่



สูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย ACLF จะก่อให้เกิด bile cast nephropathy หรืออีกชื่อหนึ่งคือ cholemic nephrosis ซึ่งวินิจฉัยได้จากการพบ intratubular bile cast ด้วย Hall histochemical staining โดย bile cast นี้จะก่อให้เกิด AKI ที่ไม่สามารถฟื้นฟูได้ (irreversible)<sup>(19)</sup> นอกจากนี้ bile acid เองก็มีความเป็นพิษโดยตรงต่อไตอยู่แล้วแม้จะตรวจไม่พบ bile cast ก็ตามโดยอาจก่อให้เกิด proximal renal tubular injury ซึ่งจะลอกเลียน (mimic) กับ Fanconi syndrome ได้<sup>(10, 12, 19)</sup>

### 2.3 Worsening of portal hypertension and cardiac function

เมื่อเกิด ACLF พบว่าจะมีแรงต้านทานหลอดเลือดในตับสูงขึ้นอย่างมากและทำให้เกิดความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูงมากตามจึงทำให้เสีย hepatorenal reflex ร่วมกับ ACLF ทำให้เกิดหลอดเลือดแดงขยายตัวทั้งใน splanchnic และ peripheral system ทำให้หัวใจต้องทำงานหนักชดเชยมากขึ้นและเมื่อหัวใจไม่สามารถทำงานชดเชยไหวจะทำให้ cardiac output ลดลง จึงยิ่งทำให้ภาวะไตวายเฉียบพลันรุนแรงขึ้น<sup>(12)</sup>



ภาพที่ 1. พยาธิกำเนิดของภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF

### การใช้ biomarkers ใน AKI

การวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันในปัจจุบันยังเน้นไปที่การวัดระดับ sCr ซึ่งยังมีข้อจำกัดหลายประการ โดยเฉพาะปัจจัยรบกวนต่าง ๆ หลายชนิด เช่น ยาบางชนิด

จะไปรบกวนกระบวนการ tubular creatinine secretion, การทานอาหารที่เปลี่ยนแปลงหรือการได้รับสารน้ำที่อาจไปเจือจางระดับ sCr, การมีปริมาณเซลล์กล้ามเนื้อน้อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะขาดสารอาหาร รวมถึงผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะบวมน้ำหรือท้องมานซึ่งจะทำให้ความแม่นยำในการวัด sCr ลดลง<sup>(20)</sup> นอกจากนี้ sCr ยังไม่ไวพอที่จะตรวจพบการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของตับที่มีความรุนแรงไม่มากในผู้ป่วยที่ยังมี functional reserve ของไตที่เพียงพออยู่ ดังนั้นค่า sCr จะเปลี่ยนแปลงให้เห็นจึงใช้เวลานาน 8-12 ชั่วโมงนับจากเวลาเริ่มต้นที่ไตได้รับการบาดเจ็บจึงอาจทำให้การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันล่าช้ากว่าที่ควร<sup>(21, 22)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย ACLF ซึ่งมีอาการเปลี่ยนแปลงที่รุนแรงรวดเร็วและจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีการนำตัวแปรต่างๆ มาเสริมจากการตรวจ sCr โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเพิ่มความไวและความจำเพาะในการตรวจภาวะไตวายเฉียบพลันให้มากขึ้น โดย biomarker ที่มีการศึกษาใน ACLF มีดังนี้

### 1. Urinary sodium

ในผู้ป่วยที่มี HRS-AKI จะมีการขับโซเดียมทางปัสสาวะลดลงจากเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลงแต่ reabsorption function จาก renal tubule ยังสามารถทำงานได้ปกติ จึงมีค่า fractional excretion ของโซเดียม (FENa) ในปัสสาวะน้อยกว่าร้อยละ 1 ในทางตรงข้ามหากมี tubular dysfunction จะทำให้การดูดซึมโซเดียมกลับลดลงจึงมีค่า FENa ร้อยละ 2-3 อย่างไรก็ตาม การใช้ FENa ในผู้ป่วยตับแข็งยังมีข้อจำกัดบางประการโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรงเนื่องจากผู้ป่วยมักมี physiological chronic renal hypoperfusion อยู่เดิมและอาจมีระดับโซเดียมในกระแสเลือดต่ำร่วมด้วยจึงทำให้อาจตรวจพบ FENa น้อยกว่าร้อยละ 1 ได้แม้จะไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลันก็ตาม<sup>(23)</sup> ดังนั้นในการศึกษาใหม่ๆ จึงมีการเสนอให้ใช้ค่า FENa ที่ระดับร้อยละ 0.2 ซึ่งมีความแม่นยำกว่าในการช่วยแยกภาวะ HRS-AKI ออกจาก ATN<sup>(22)</sup> ข้อจำกัดของการใช้ FENa อีกประการคือผู้ป่วยโรคตับแข็งอาจมีการใช้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วยทำให้การวัดค่า FENa ถูกรบกวนไป ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะใช้ค่า FE ของ urea ในปัสสาวะที่ระดับร้อยละ 35 อาจช่วยในการวินิจฉัยภาวะ HRS-AKI แยกจาก ATN ได้<sup>(10)</sup>

### 2. Biomarkers ชนิดใหม่

ในปัจจุบันมี biomarkers ที่ถูกค้นพบใหม่จำนวนมากได้แก่ serum cystatin C, urinary and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), urinary IL-18, kidney injury molecule (KIM)-1, liver-type fatty acid binding protein (LFAP), insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7), tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP-2), insulin-like growth factor (IGF) และ tissue inhibitor metalloproteinase (TIMP) โดยมีหลักการนำไปใช้ การแปลผล และข้อจำกัดในการใช้ที่แตกต่างกันออกไป ดังแสดงในตารางที่ 2<sup>(8, 24)</sup> โดย NGAL เป็น biomarker ชนิดใหม่ที่มีข้อมูลและได้รับการศึกษามากที่สุด

NGAL เป็นโปรตีนขนาดเล็ก (25 kDa) ผลิตโดย thick ascending และ collecting duct cell ของ renal tubule โดยจะมีปริมาณเพิ่มมากขึ้นเมื่อไตมีการขาดเลือดหรือได้รับปัจจัยกระตุ้นที่ก่อให้เกิด

การบาดเจ็บต่อไตต่าง ๆ ทำให้ตรวจพบปริมาณ NGAL สูงขึ้นทั้งในกระแสเลือดและในปัสสาวะ นอกจากนี้ NGAL ยังมีบทบาทใน innate immune system ผ่านกลไก iron sequestration และการควบคุม oxidative stress ซึ่ง NGAL จะมีปริมาณสูงขึ้นได้ตั้งแต่ 1-12 ชั่วโมงหลังจากที่ไตได้รับการบาดเจ็บ จึงสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันได้ดีและไวกว่า sCr อย่างไรก็ตาม NGAL สามารถพบได้ในเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลและเซลล์หลายชนิดในตับและระบบทางเดินอาหาร โดย NGAL ในกระแสเลือดอาจมีปริมาณสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคตับได้ ดังนั้นในการนำ NGAL มาใช้ในผู้ป่วย ACLF จึงควรตรวจด้วย NGAL ในปัสสาวะจะมีความแม่นยำกว่าการตรวจในกระแสเลือด อย่างไรก็ตาม มีข้อพึงระวังคือระดับ NGAL ในปัสสาวะอาจสูงในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะซึ่งอาจทำให้แปลผลผิดพลาดได้<sup>(10)</sup>

สำหรับการนำ NGAL ในปัสสาวะมาประยุกต์ใช้ในโรคตับแข็งนั้น พบว่าระดับ NGAL ในปัสสาวะจะสูงขึ้นตาม spectrum ของภาวะไตวายเฉียบพลันโดยจะมีระดับต่ำสุดใน pre-renal AKI และระดับสูงขึ้นกว่าเดิมเล็กน้อยให้ AKI-HRS และระดับสูงมากใน ATN-AKI โดยมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย ATN-AKI ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 86) มี NGAL ในปัสสาวะที่มากกว่า 220 ng/ml ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใน HRS-AKI (ร้อยละ 88) หรือ pre-renal AKI (ร้อยละ 93) จะมีค่า NGAL ในปัสสาวะที่ต่ำกว่า 220 ng/ml นอกเหนือไปจากการใช้เพื่อแยกสาเหตุระหว่าง tubular และ non-tubular AKI (pre-renal-AKI และ HRS-AKI) แล้ว NGAL ยังมีประโยชน์ในอีกหลายด้านในผู้ป่วย ACLF เช่น ในผู้ป่วย ACLF ที่มี sCr แรกรับอยู่ในเกณฑ์ปกติแต่มีระดับ NGAL ในปัสสาวะแรกรับที่สูงพบว่าสามารถทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามมาภายหลังได้<sup>(25)</sup>, การนำระดับ NGAL ในปัสสาวะมาใช้ร่วมกับ CLIF-SOFA score พบว่าสามารถเพิ่มความไวในการวินิจฉัย ACLF ได้มากขึ้น<sup>(21)</sup>, ระดับ NGAL ในปัสสาวะแรกรับที่สูงสามารถทำนายได้ว่าภาวะไตวายเฉียบพลันมีโอกาสแย่งและมีโอกาสที่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย terlipressin และ volume expansion ได้และยังสามารถทำนายความจำเป็นที่จะต้องได้รับการบำบัดด้วยไตทดแทนได้<sup>(26)</sup>, ระดับ NGAL ในปัสสาวะที่สูงสามารถนำมาใช้ทำนายอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นได้ ทั้งการใช้ NGAL เพียงอย่างเดียว<sup>(27)</sup>, NGAL ร่วมกับ MELD score<sup>(28)</sup> และ NGAL ร่วมกับ CLIF-SOFA score<sup>(21)</sup> นอกจากนี้การใช้ NGAL พบว่าสามารถทำนายพยากรณ์ผลการรักษาและการรอดชีวิตใน ACLF ได้ดีกว่าการใช้ serum cystatin C อีกด้วย<sup>(29)</sup>

จากการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงระหว่างปี ค.ศ. 2014-2015 ในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลด้วยอาการ liver decompensation จำนวน 77 ราย แบ่งเป็น ACLF จำนวน 32 รายและ AD 45 ราย พบว่าระดับ NGAL ในปัสสาวะที่สูงจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงมากขึ้น โดยระดับ NGAL ในปัสสาวะแรกรับที่สูงกว่า 56 ng/ml จะเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่ 1 เดือน 3.11 เท่าและเมื่อนำเกณฑ์ระดับ NGAL ในปัสสาวะนี้ร่วมกับ CLIF-SOFA score พบว่าสามารถเพิ่มความสามรถในการทำนายการเสียชีวิตได้มากกว่าการใช้ CLIF-SOFA score เพียงอย่างเดียว (odds ratio 4.03 เทียบกับ 3.28)<sup>(21)</sup>

ตารางที่ 3. biomarker ที่มีการศึกษาว่าสามารถใช้แยกภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่าง tubular injury กับ AKI จากสาเหตุอื่นๆ ได้

Biomarkers	Onset	การนำไปใช้และข้อจำกัดของการใช้
Serum (or urine) Cystatin C	12-24 h	เป็น structural protein of cysteine protease inhibitor family พบใน nucleated cell ทุกชนิด เป็นโปรตีนที่ถูก filter ผ่าน glomerulus และถูกดูดกลับที่ proximal tubule แต่มีข้อจำกัดคือค่าอาจสูงขึ้นในโรคไตวายเรื้อรัง
Urine (or serum) NGAL	1-12 h	Kidney tubular protein (thick ascending and collecting duct) ซึ่งจะถูกล่อยออกเมื่อเซลล์ได้รับการบาดเจ็บ มีข้อจำกัดคือมีค่าสูงขึ้นในภาวะมีการอักเสบร่วมด้วย เช่น การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ, ยังมีค่าที่ทับซ้อนกันระหว่าง AKI แต่ละกลุ่ม, ถูกผลิตจากตับและทางเดินอาหารได้ในปริมาณเล็กน้อย
Urine IL-18	1-12 h	Monocytes และ macrophage (proinflammatory) มีข้อจำกัดคือยังมีค่าที่ทับซ้อนกันระหว่าง AKI แต่ละกลุ่ม, มีค่าสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดหรือมีการอักเสบในร่างกายไม่ว่าจะจากกรณีใดก็ตาม, การนำมาใช้อาจไม่ตรงตามพยาธิกำเนิดที่แท้จริงเนื่องจาก acute tubular injury สามารถเกิดจากกลไกอื่นนอกเหนือจากการมี inflammatory cell infiltration ที่ tubule
Urine KIM-1	1-12 h	Kidney tubular transmembrane protein, up-regulated by injury มีข้อจำกัดคือ ยังมีค่าที่ทับซ้อนกันระหว่าง AKI แต่ละกลุ่มและข้อมูลที่ได้ยังไม่ชัดเจนว่าสามารถแยก HRS กับ tubular injury ได้ และ ปริมาณสูงใน clear cell carcinoma
Urine L-FABP	1-12 h	Proximal tubule up-regulated by cell injury มีข้อจำกัดคือปริมาณสูงขึ้นในไตวายเรื้อรังหรือมีการติดเชื้อในกระแสเลือด
Urine TIMP-2 และ IGFBP-7	<12 h	Response to cell injury repair process มีข้อจำกัดคือมีหลักฐานในการใช้ในผู้ป่วยตับแข็งไม่มาก
Serum or Urine Trefol factor 3		Epithelial cells มีข้อจำกัดคือปริมาณสูงขึ้นในไตวายเรื้อรังหรือมีการอักเสบในร่างกาย และ ยังมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับไม่เพียงพอ
Glutathione-S-transferase- $\pi$		Kidney tubular protein, release caused by cell damage to tubular epithelial cells มีข้อจำกัดคือยังมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับไม่เพียงพอ และ ใช้แยกระหว่าง HRS-AKI กับ acute tubular injury ไม่ได้
Urine TLR-4		Kidney tubular epithelium in cirrhosis มีข้อจำกัดคือแสดงผลเป็น semiquantitative และยังมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับไม่เพียงพอ

## การรักษา AKI ใน ACLF

### การดูแลรักษาทั่วไป

หัวใจสำคัญในการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF คือการวินิจฉัยที่รวดเร็วและพร้อมให้การรักษาอย่างทันเวลาที่เพื่อประคับประคองหรือป้องกันไม่ให้เกิดไตวายรวมถึงประคับประคองอวัยวะต่าง ๆ ไปพร้อมกัน และควรเลือกคัดกรองผู้ป่วย ACLF ที่มีความเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิตสูงเพื่อดูแลในห้องวิกฤติ (ICU) โดยอาจใช้การประเมินอาการทางคลินิกหรือใช้ prognostic scoring systems เพื่อช่วยประเมินความรุนแรงของโรคเช่น CLIF-c-ACLF หรือ AARC scores เป็นต้น จากนั้นแพทย์ผู้ดูแลควรสืบค้นปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิด ACLF เช่น การติดเชื้อแบคทีเรียในร่างกายนอก, เลือดออกในทางเดินอาหาร, ตับได้รับบาดเจ็บจากยา เป็นต้น และให้การรักษาเพื่อกำจัดปัจจัยกระตุ้นต่าง ๆ ที่เหมาะสม

ในการดูแลแบบประคับประคองนั้น การประเมินปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดเป็นขั้นตอนแรกซึ่งมีความยากและซับซ้อนมากพอสมควร เนื่องจากเมื่อเกิด ACLF แล้วพบว่าระบบไหลเวียนโลหิตในร่างกายนมีการเปลี่ยนแปลงที่รุนแรงและรวดเร็ว มี systemic vascular resistance ต่ำ การประเมินด้วย central venous pressure (CVP) ก็พบว่าค่า CVP ที่วัดได้อาจไม่สอดคล้องกับปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดที่แท้จริงของผู้ป่วยและไม่สอดคล้องกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย fluid challenge นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยมีภาวะท้องมานจะส่งผลให้ CVP สูงกว่าความเป็นจริงได้ ดังนั้นการประเมินภาวะสารน้ำในร่างกายนจึงอาจต้องใช้อาการทางคลินิกหรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือการใช้เครื่องมือวินิจฉัยต่าง ๆ หลายอย่างร่วมกัน<sup>(12)</sup>

สำหรับชนิดของสารน้ำทางหลอดเลือดนั้นแนะนำให้ crystalloids เป็นตัวเริ่มแรกสำหรับ fluid resuscitation และไม่ควรให้ hydroxyethyl starch เนื่องจากอาจทำให้ไตวายมากขึ้น<sup>(30)</sup> การ resuscitate ด้วย albumin นั้นแม้ข้อมูลในผู้ป่วยทั่วไปพบว่าการให้ crystalloids ได้ผลลัพธ์ไม่แตกต่างจากการให้ albumin<sup>(10)</sup> แต่สำหรับผู้ป่วย ACLF นั้นการให้ albumin อาจมีประโยชน์เพิ่มเติมนอกเหนือจาก oncotic effect โดยพบว่า albumin มีฤทธิ์เป็น antioxidant และ anti-inflammation ซึ่งอาจมีประโยชน์กว่าการให้ crystalloids<sup>(31)</sup> ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาขนาดใหญ่เพิ่มเติมถึงประโยชน์ของ albumin ในการ resuscitate ผู้ป่วย ACLF

นอกจากการให้สารน้ำทางหลอดเลือดแล้ว ผู้ป่วยโรคตับจำนวนมากอาจเกิดไตวายจากยาขับปัสสาวะปริมาณสูงเกินไป (diuretic-induced AKI) ดังนั้นแพทย์ควรพิจารณาหยุดยาขับปัสสาวะรวมถึงให้การดูแลความผิดปกติของระดับเกลือแร่ที่เหมาะสม ส่วนการดูแลรักษาอื่น ๆ เช่น การป้องกันเพื่อไม่ให้เกิดไตวายในผู้ป่วย ACLF หรือช่วยป้องกันไม่ให้เกิดไตเป็นรุนแรงมากขึ้น ได้แก่ การให้ albumin ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มี spontaneous bacterial peritonitis, ในผู้ป่วยที่มี serum bilirubin > 20 mg/dl มีความเสี่ยงต่อการเกิด bilirubin cast nephropathy อาจพิจารณา liver dialysis เป็นต้น<sup>(1, 9, 10, 12)</sup>

## การดูแลรักษาภาวะ HRS-AKI

หากผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันได้รับการดูแลรักษาด้วยการเพิ่มปริมาณสารน้ำในหลอดเลือด ร่วมกับหยุดปัจจัยเสี่ยงไตวายต่าง ๆ เช่น หยุดยาขับปัสสาวะแล้วพบว่าภาวะไตวายยังไม่ดีขึ้น ควรนึกถึงภาวะ HRS-AKI ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วเนื่องจาก HRS-AKI ส่งผลต่อพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี เพิ่มอัตราการเสียชีวิตระยะสั้น และการรักษาที่ไม่เพียงพอหรือช้าเกินไปอาจส่งผลให้การทำงานของไตไม่ฟื้นฟูและเกิดไตวายเรื้อรัง ในปัจจุบัน เป้าหมายของการรักษา HRS-AKI นั้นเพื่อต้องการให้ผู้ป่วยมี cardiac output และ mean arterial pressure (MAP) ที่เหมาะสม

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลระดับ MAP ที่แนะนำตายตัว จากการศึกษาในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการติดเชื้อในกระแสเลือดโดยที่ไม่มีภาวะตับแข็งมาก่อน พบว่าการรักษาเพื่อให้เป้าหมาย MAP สูง (80-85 มิลลิเมตรปรอท) ได้ผลลัพธ์ทางคลินิกไม่แตกต่างจากเป้าหมาย MAP ที่ต่ำกว่า (65-75 มิลลิเมตรปรอท)<sup>(32)</sup> สำหรับในผู้ป่วย ACLF นั้นแม้จะยังไม่มีการศึกษาโดยตรงถึงเป้าหมาย MAP ที่เหมาะสมสำหรับการ resuscitate หรือมีภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่มีการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่เข้ายา non-selective betablockers และมี MAP น้อยกว่า 65 มิลลิเมตรปรอทเมื่อเกิด ACLF จะเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มที่ MAP มากกว่าหรือเท่ากับ 65 มิลลิเมตรปรอท จึงแนะนำให้หยุดยาและรักษาระดับ MAP ให้สูงกว่า 65 มิลลิเมตรปรอท<sup>(9, 33)</sup> โดยการเพิ่ม cardiac output และ MAP นั้นสามารถทำได้ด้วยการเพิ่ม effective circulating volume ด้วยการให้ albumin ทางหลอดเลือดดำร่วมกับให้ยาเพื่อทำให้หลอดเลือดบีบตัวเพื่อดำเนินการขยายตัวของหลอดเลือดแดงจนเกิด blood pooling ในระบบ splanchnic

### การให้ albumin ทางหลอดเลือด

มีการศึกษาพบว่าการใช้ vasoconstrictor เพียงอย่างเดียวจะมีประสิทธิภาพในการรักษา HRS ต่ำกว่าการใช้ vasoconstrictor ควบคู่กับ albumin อย่างมาก<sup>(34)</sup> เนื่องจากการให้ albumin สามารถปรับระดับประคองหรือเพิ่ม cardiac output ได้ในผู้ป่วยตับแข็งทุกรายแต่ terlipressin ทำให้เกิด systemic vasoconstriction เพื่อเพิ่ม MAP แต่อาจทำให้เกิด reflex bradycardia ตามมา จึงพบว่าการใช้ terlipressin เพียงอย่างเดียวอาจมี cardiac output ที่ลดลงในผู้ป่วยบางราย<sup>(34, 35)</sup> ด้วยเหตุนี้การให้ albumin จึงเป็นการรักษาหลักใน HRS

สำหรับปริมาณที่ให้นั้นมีการทำ meta-analysis พบว่า HRS ตอบสนองต่อ cumulative dose ของ albumin ที่ให้ โดยพบว่าการอยู่รอดของผู้ป่วยจะเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทุก ๆ 100 กรัมของ albumin ที่ได้รับและสูงสุดที่ 600 กรัม โดยไม่ขึ้นกับระยะเวลาที่ให้ ระดับ MAP หรือชนิดของ vasoconstrictor ที่ได้รับ<sup>(36)</sup> ในปัจจุบันคำแนะนำของสมาคมโรคตับของยุโรป (EASL guideline) ในปี ค.ศ. 2018 แนะนำการใช้ albumin ขนาด 20-40 กรัมต่อวันร่วมกับการเฝ้าระวังไม่ให้มีปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดมากจนเกินไป (volume overload) จากการให้ albumin<sup>(9)</sup> นอกจากบทบาทการปรับระดับประคอง oncotic pressure แล้ว การศึกษาใหม่ๆ มีการค้นพบว่า albumin ยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (anti-oxidant) และ

ต้านการอักเสบ (anti-inflammation) อีกด้วย โดยพบว่า albumin จะไปจับกับ PAMPs, bioactive lipid metabolites, reactive oxygen species และ nitric oxide จึงเป็น scavenging function ช่วยลดการอักเสบได้<sup>(12, 22)</sup> อย่างไรก็ตามเพื่อให้ได้ผลการต้านการอักเสบอาจต้องให้ albumin ในปริมาณที่สูงกว่าปริมาณที่ให้เพื่อประคับประคอง oncotic pressure โดยมี RCT พบว่าการให้ albumin ขนาดสูงเป็นเวลา นาน (1.5 g/kg/week นาน 12 สัปดาห์) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะรุนแรงและ albumin ปริมาณสูงแต่ระยะเวลาสั้น (1.5 g/kg ในวันแรกและ 1 g/kg ที่วันที่ 3 ของการนอนโรงพยาบาลและติดตามผลที่ 7 วัน) ในผู้ป่วย ACLF จากการติดเชื้อในเยื่อช่องท้อง (spontaneous bacterial peritonitis) เมื่อวัด inflammatory biomarkers แล้วพบว่าการให้ albumin ขนาดสูงสามารถลด inflammatory biomarkers ได้อย่างมีนัยสำคัญรวมถึงยังช่วยให้อาการหัวใจบีบตัวดีขึ้นได้ทั้งสองกรณีอีกด้วย<sup>(37)</sup> ดังนั้นการนำ albumin มาใช้ด้วยวัตถุประสงค์ด้านการอักเสบจึงอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

### **การให้ vasoconstrictors ทางหลอดเลือด**

สำหรับชนิดของ vasoconstrictor ที่มีการศึกษาแล้วนั้น terlipressin เป็นยาที่ได้รับการศึกษามากที่สุดโดยเป็นยาที่สามารถจับกับตัวรับ (receptor) V1 ทั้งที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดทั้ง systemic และ splanchnic ได้มากกว่าตัวรับ V2 ที่อยู่ในไตทำให้หลอดเลือดหดตัวที่ระบบ splanchnic มากกว่าหลอดเลือดที่ไต รวมถึงช่วยลดปริมาณเลือดที่ไหลเข้าสู่ระบบพอร์ทัล, ลด portal-systemic shunting และช่วยขยายหลอดเลือดในตับทำให้ช่วยลดแรงต้านทานหลอดเลือดในตับได้<sup>(38)</sup> มีการศึกษา ระดับ meta-analysis<sup>(34, 38-40)</sup> พบว่า terlipressin สามารถช่วยทำให้การทำงานของไตดีขึ้นรวมถึงเพิ่มอัตราการรอดชีวิตแก่ผู้ป่วย HRS-AKI ได้ แต่มีข้อพึงระวังในเรื่องของผลข้างเคียงที่สำคัญคือ terlipressin อาจทำให้อวัยวะขาดเลือดได้ ซึ่งพบได้ประมาณ 5.8% ส่วนใหญ่มักไม่รุนแรงและเป็นชั่วคราว และสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับ อวัยวะที่เกิดการขาดเลือดได้ง่ายได้แก่ นิ้ว หัวใจ และลำไส้ รองลงมาคือ ผิวหนัง ลิ้น และ scrotum<sup>(41)</sup>

สำหรับ vasoconstrictor อื่น ๆ ที่มีการศึกษาใน HRS ได้แก่การใช้ noradrenaline หรือการใช้ octreotide ร่วมกับ midodrine โดยมี meta-analysis ขนาดใหญ่รวบรวมการศึกษาที่ทำในผู้ป่วย HRS โดยไม่จำแนกชนิดของตับวาย<sup>(42, 43)</sup> พบว่าการให้ norepinephrine ขนาด 0.5-3 mg/hour ร่วมกับ albumin มีประสิทธิภาพในการรักษาจนเกิดการฟื้นของ HRS (HRS reversal) และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 30 วัน ไม่แตกต่างจากการใช้ terlipressin ร่วมกับ albumin<sup>(44)</sup> แต่จาก RCT ล่าสุดในปี ค.ศ. 2020 ซึ่งทำในผู้ป่วย ACLF โดยเฉพาะพบว่า terlipressin plus albumin สามารถทำให้เกิดการฟื้นของ HRS ได้มากกว่า (ร้อยละ 40 เทียบกับร้อยละ 17) และลดความจำเป็นที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตได้มากกว่า (ร้อยละ 57 เทียบกับร้อยละ 87) และมีอัตราการรอดชีวิตระยะสั้นดีกว่าการรักษาด้วย noradrenaline ร่วมกับ albumin<sup>(45)</sup> สำหรับยาอีกชนิดที่มีการศึกษาคือ octreotide ร่วมกับ midodrine ร่วมกับ albumin ในการรักษา HRS-AKI นั้นมีเพียงข้อมูลจากการศึกษาชนิด prospective non-controlled trial ขนาดเล็ก<sup>(46)</sup> และ large retrospective trial<sup>(47)</sup> พบว่าการให้ยาทั้งสองชนิดนี้ช่วยให้การทำงานของไตใน HRS-AKI ดีขึ้น

อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามจาก RCT<sup>(48)</sup> พบว่า การใช้ terlipressin ร่วมกับ albumin สามารถทำให้การทำงานของไตกลับมาเป็นปกติได้มากกว่าการใช้ octreotide ร่วมกับ midodrine และ albumin (อัตราการตายจากภาวะไตวายเฉียบพลันคือร้อยละ 70.4 เทียบกับร้อยละ 28.6) และในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลของยาชนิดนี้ในกลุ่มผู้ป่วย ACLF อย่างจำเพาะ

จากการทำ systematic review และ meta-analysis จาก Cochrane database ในปี ค.ศ. 2019<sup>(49)</sup> ประกอบด้วย 23 การศึกษามีประชากรที่เป็น HRS-AKI ใน decompensated cirrhosis ทั้งหมด 1,185 รายพบว่าประสิทธิผลจากการรักษาเพื่อให้ออกจาก HRS สามารถสรุปได้ดังนี้ 1. การให้ albumin plus terlipressin หรือ albumin plus noradrenaline ช่วยให้ HRS reversal ดีกว่า albumin เพียงอย่างเดียว 2. การให้ albumin ร่วมกับ terlipressin หรือ albumin ร่วมกับ noradrenaline ช่วยให้ HRS reversal มากกว่า albumin ร่วมกับ midodrine ร่วมกับ octreotide 3. การให้ albumin ร่วมกับ terlipressin มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามากกว่า albumin ร่วมกับ noradrenaline อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มี การทำ meta-analysis ในการเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาด้วย albumin ร่วมกับ terlipressin เทียบกับ albumin ร่วมกับ noradrenaline โดยตรงในผู้ป่วย ACLF

นอกจากยาข้างต้นแล้ว ปัจจุบันยังมี vasoconstrictor ใหม่ที่กำลังมีการศึกษาคือ serelaxin ซึ่งเป็น recombinant form ของ human peptide relaxin-2 ซึ่งทำให้เกิดหลอดเลือดที่ไตขยายตัว พบว่ามีประสิทธิผลที่ดีในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง โดยมีรายงาน proof-of-concept (NJ Lachlan et al, Hepatology 62:345A) พบว่าผู้ป่วยตับแข็งที่ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลันเมื่อได้รับ serelaxin จะมีเลือดไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้นอย่างมากโดยไม่มีผลกระทบต่อความดันโลหิตรวมทั้งร่างกาย ยาชนิดนี้จึงเป็นยาใหม่ ที่อาจต้องรอผลการศึกษาในผู้ป่วย HRS-AKI และเป็น ACLF ต่อไป<sup>(41)</sup>

### **การรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT)**

ในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำถึงการให้ routine RRT หรือ early RRT ในผู้ป่วย HRS-AKI ใน ACLF เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยตับแข็งที่เกิด HRS-AKI นั้นการให้ routine RRT เมื่อเทียบกับ non-RRT (vasoconstrictor ร่วมกับ albumin) นอกจากไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตทั้งที่ระยะสั้น (30 วัน) และระยะยาว (180 วัน) แล้วยังเพิ่มระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลอีกด้วย<sup>(50)</sup> ดังนั้นการพิจารณาบำบัดทดแทนไตจึงแนะนำให้ทำเฉพาะในผู้ป่วย HRS-AKI ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ vasoconstrictor ร่วมกับ albumin แล้วและมีข้อบ่งชี้ซึ่งเป็นไปตามข้อบ่งชี้ทั่วไปของการล้างไตในโรคอื่น ๆ ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับผลของการบำบัดทดแทนไตในคนไข้ HRS-AKI ไม่มากและยังให้ผลขัดแย้งกันว่าการบำบัดทดแทนไตจะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้จริงหรือไม่<sup>(1, 9)</sup>

### **การทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS)**

TIPS เป็นการ shunt เลือดออกจากระบบหลอดเลือดพอร์ทัลดังนั้นจึงส่งผลให้มีการ redistribution ของ vascular resistance ใหม่ มีการศึกษาพบว่าการทำ TIPS สามารถลดปริมาณ endothelin-1 ซึ่งเป็นสารกระตุ้นหลอดเลือดไตให้บีบตัวที่รุนแรงและลดแรงดันภายในไต รวมถึงเพิ่ม diastolic blood



flow โดยรวมจึงสามารถเพิ่มเลือดไปเลี้ยงไตได้ จากการทำ meta-analysis ในผู้ป่วย HRS-AKI จาก decompensated cirrhosis พบว่า sCr, sodium, blood urea nitrogen, การขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ และปริมาณปัสสาวะดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังทำ TIPS<sup>(51)</sup> อย่างไรก็ตามเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของ TIPS คือ hepatic encephalopathy และ cardiac decompensation ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ทำ TIPS ในผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรง (late decompensation)

เนื่องจากพยาธิกำเนิดของ ACLF ที่มีประกอบทั้งความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิตและการอักเสบอย่างรุนแรง ดังนั้นประโยชน์และภาวะแทรกซ้อนจากการทำ TIPS ใน ACLF จึงอาจแตกต่างจากผู้ป่วย decompensated cirrhosis ซึ่งในปัจจุบันมีเพียงการศึกษาเดียวเท่านั้นในผู้ป่วย ACLF โดยเฉพาะ โดยเป็น international observational multi-center study ในกลุ่มประเทศยุโรปประกอบด้วยผู้ป่วย ACLF 2,138 รายที่มาด้วย variceal bleeding โดยจะได้รับ pre-emptive TIPS ภายใน 48-72 ชั่วโมงหลังการนอนโรงพยาบาล ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีผลตายร่วมด้วยถึงร้อยละ 42.9 แม้ว่าเป้าหมายของการศึกษาไม่ได้แสดงให้เห็นว่าการทำงานของไตดีขึ้นหรือไม่ รวมถึงภาวะแทรกซ้อนจากการทำ TIPS เป็นอย่างไร แต่ผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 1 เดือนและ 1 ปีสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ pre-emptive TIPS อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(52)</sup> ดังนั้นบทบาทของ TIPS มาใช้ในการรักษา HRS-AKI ใน ACLF จึงยังอาจเป็นแนวทางการรักษาหนึ่งที่ยังต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคต

### **การรักษาด้วย artificial liver support (ALS)**

ในผู้ป่วย ACLF นั้นจะมีสารสื่อการอักเสบต่างๆ ปริมาณมากมาย, toxin โมเลกุลเล็กต่างๆ และมี vasoactive substances จำนวนมากซึ่งจะไปเหนี่ยวนำให้เซลล์ตับเกิดการบาดเจ็บรุนแรงมากขึ้น นอกจากนี้ ผู้ป่วย ACLF จะมี endotoxins จำนวนมากเข้าสู่กระแสเลือดจากแบคทีเรียในลำไส้ สารเหล่านี้ นอกจากทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ตับแล้ว ยังไปกดกระบวนการซ่อมแซมเซลล์ตับและกระตุ้นให้เกิด systemic inflammation, สูญเสียการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทั้ง innate และ adaptive immunity ก่อให้เกิดอวัยวะต่างๆ ทำงานล้มเหลว<sup>(53)</sup> การรักษาด้วยวิธี ALS จึงเป็นการรักษาประคับประคองการทำงานของตับจนกว่าตับจะฟื้นฟูจนหายสนิทหรือผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ นอกจากนี้ยังอาจช่วยในการล้างสารสื่อการอักเสบออกได้อีกด้วย ในปัจจุบันจะสามารถแบ่ง ALS ออกเป็นสองประเภท

1. Non-cell based liver support system ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ประเภทย่อยได้แก่

#### 1.1 Plasma exchange

เป็นวงจรที่ดึงสารสื่อการอักเสบและ endotoxins ต่างๆ ออกจากพลาสมาโดย standard plasma exchange จะใช้ plasma fluid replacement ประมาณ 1.2 ลิตร จากการศึกษาพบว่า standard plasma exchange ไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย แต่ในกรณีของ high volume plasma exchange (HVP) ซึ่งใช้ปริมาณ fresh-frozen plasma ในปริมาณมาก (>10 ลิตรหรือร้อยละ 15-20 ของ ideal body weight) เพื่อแลกเปลี่ยนพลาสมาของผู้ป่วย จาก systematic review และ meta-analysis ในปี ค.ศ. 2020 พบว่า HVP สามารถทำให้ biochemical profiles (liver function tests และ MELD

score) ในผู้ป่วย ACLF ดีขึ้นและสามารถลดอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นที่ 30 วันและ 90 วันของผู้ป่วยได้<sup>(54, 55)</sup> นอกจากการลดอัตราการเสียชีวิตแล้ว plasma exchange อาจมีประสิทธิภาพในการช่วยฟื้นฟูอวัยวะและช่วยให้ไตวายดีขึ้นได้ด้วย โดยมี retrospective study ขนาดใหญ่ในผู้ป่วย HBV-ACLF จำนวน 898 รายในปี ค.ศ. 2020 พบว่าการทำ plasma perfusion ร่วมกับ standard plasma exchange พบว่า ALS นอกจากจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตแล้วยังสามารถทำให้อวัยวะต่างๆ ที่มีการทำงานล้มเหลวสามารถฟื้นฟูจนหายเป็นปกติ รวมถึงฟื้นฟูจาก HRS-AKI ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ standard medical therapy อีกด้วย<sup>(56)</sup>

## 1.2 Albumin dialysis

เป็นการใช้ albumin จับของเสียและสารพิษต่างๆ แล้วเคลื่อนที่ผ่านตัวกรองเพื่อนำ albumin-bound toxin ออกจากร่างกาย ในปัจจุบันมีหลายชนิด เช่น molecular adsorbent recirculating system (MARS), Prometheus, single pass albumin dialysis (SPAD)

มี RCT จำนวนมากที่ศึกษาในผู้ป่วย ACLF<sup>(57, 58)</sup> พบว่า MARS สามารถทำให้ HRS, HE, การทำงานของระบบไหลเวียนโลหิตและภาวะภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติสามารถดีขึ้นได้แต่ยังไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต<sup>(59-61)</sup> จากการทำ systemic review และ meta-analysis พบว่า albumin dialysis อาจมีประโยชน์ในการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย ACLF บางกลุ่ม เช่น ACLF ที่มี MELD score แรกรับสูง<sup>(62)</sup> แต่ผลจากการทำ systematic review นี้ก็ถูกโต้แย้งโดยการศึกษา multicenter RCTs ขนาดใหญ่ในยุโรปถึงสองการศึกษาใน ACLF ที่พบว่าการรักษาด้วย albumin dialysis ไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต<sup>(63)</sup> การศึกษาใน SPAD พบว่ามีเพียงข้อมูลใน case-control study<sup>(64)</sup> เฉพาะในผู้ป่วยตับวายจากยา (drug-induced liver failure) เท่านั้น ยังได้ข้อสรุปไม่ชัดเจนว่า SPAD ได้ประโยชน์จริงหรือไม่ สาเหตุที่ ALS ไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอาจมีหลายประการ เช่น เวลาในการตัดสินใจเริ่มให้การรักษาดังวิธี ALS ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าควรเริ่ม ALS เมื่อไร รวมถึงปริมาณการ dialysis ที่เหมาะสม

แม้ว่าการศึกษาก่อนหน้านี้มีแนวโน้มว่าการรักษาดัง albumin dialysis ไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย ACLF อย่างไรก็ตาม ในช่วงปี ค.ศ. 2019-2020 มีการศึกษาที่เริ่มแสดงว่าอาจมีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต โดยมีการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วย HBV-ACLF พบว่า ALS สามารถลดอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นที่ 28 และ 90 วันได้ แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิตที่ระยะกลางและระยะยาว<sup>(65, 66)</sup> มี RCT ล่าสุดในปีค.ศ. 2020 พบว่าการทำ high-intensity albumin dialysis ( $\geq 4$  sessions) ในผู้ป่วย ACLF อาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นได้<sup>(67)</sup> มีการศึกษา retrospective study ในผู้ป่วย ACLF รุนแรง (ระดับ 2-3) ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันพบว่าการทำ intermittent high-flux single-pass albumin dialysis (SPAD) ร่วมกับการทำ continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) สามารถทำให้การทำงานของไตฟื้นฟูได้ร้อยละ 53.8 และช่วยลดอัตราการเสียชีวิตระยะสั้นเหลือร้อยละ 56.2 และร้อยละ 53.8 ที่ 1 เดือนและ 3 เดือนได้<sup>(68)</sup> ดังนั้นการเลือกวิธีการ dialysis และผู้ป่วยที่เหมาะสม อาจสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและไตวายฟื้นฟูได้ แต่จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

## 2. Cell-based liver support system

ALS ที่ผ่านมาจะเน้นในเรื่องของการกำจัดของเสียและสารพิษแต่ยังไม่ได้พิจารณาถึงการเพิ่ม liver synthetic function ดังนั้น ALS รุ่นใหม่จึงมี living hepatocyte อยู่ในระบบร่วมด้วยซึ่งเรียกว่า bioartificial liver support ซึ่งมี preliminary report ถึงประสิทธิภาพของเครื่องมือนี้ใน HBV-ACLF พบว่ามีความปลอดภัยและทำให้ผู้ป่วยมีการทำงานของตับดีขึ้น แต่อัตราการรอดชีวิต, การฟื้นฟูของไตและทำให้ MELD score ดีขึ้นได้ไม่แตกต่างจากการรักษาด้วย therapeutic plasma exchange<sup>(1, 69)</sup>

### การผ่าตัดเปลี่ยนตับ

การผ่าตัดเปลี่ยนตับเป็นการรักษาที่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้มาก แต่ปัญหาสำคัญในการตัดสินใจผ่าตัดเปลี่ยนตับในผู้ป่วย ACLF คือระยะเวลาและเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม หากผู้ป่วยเจ็บป่วยรุนแรงมากตั้งแต่แรกและไม่สามารถรอให้ตับฟื้นฟูเองได้ก็จำเป็นต้องได้รับการเปลี่ยนตับที่ทันท่วงที หากผู้ป่วยยังสามารถฟื้นฟูการทำงานของตับได้แต่ต้องใช้เวลามากก็ควรได้รับการ monitor ที่เหมาะสมก่อนที่การทำงานของตับจะแยลงจนเกินแก้ไข

สำหรับเกณฑ์การตัดสินใจส่งผู้ป่วยเปลี่ยนตับในปัจจุบันยังไม่ตายตัว มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ MELD score มากกว่า 28 หรือ AARC score มากกว่า 10 หรือมี hepatic encephalopathy ระดับรุนแรง โดยที่ไม่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดหรือมีอวัยวะล้มเหลวหลายระบบควรได้รับการเปลี่ยนตับตั้งแต่ระยะเนิ่น ๆ (early liver transplantation)<sup>(70)</sup> บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วย ACLF ที่แรกเริ่ม MELD score มากกว่า 27-30 ร่วมกับ hepatic encephalopathy หรือ bilirubin มากกว่า 22 mg/dl ร่วมกับ INR มากกว่า 2.5 และ hepatic encephalopathy ระดับ 3-4 ที่ไม่ดีขึ้นเกิน 4 วันจะมีอัตราการเสียชีวิตเกือบร้อยละ 100 ดังนั้นจึงควรทำการเปลี่ยนตับตั้งแต่ 4-7 วันแรกของการนอนโรงพยาบาล<sup>(71)</sup> อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่อาการรุนแรงเกินไปอาจไม่เหมาะสมสำหรับการเปลี่ยนตับ ได้แก่ 1. การติดเชื้อในกระแสเลือดที่ไม่สามารถควบคุมได้หรือมีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับระบบอวัยวะล้มเหลวตั้งแต่ 2 ระบบขึ้นไป 2. การหายใจล้มเหลวหรือ hepatic encephalopathy ที่ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจเป็นเวลานานกว่า 72 ชั่วโมง 3. อวัยวะล้มเหลวตั้งแต่ 4 ระบบขึ้นไป 4. active gastrointestinal bleeding 5. การทำงานของหัวใจหลอดเลือดล้มเหลวที่ไม่คงที่และต้องได้รับ noradrenaline ตั้งแต่ขนาด 3 mg/hr ขึ้นไป<sup>(1, 72)</sup> สำหรับภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF พบว่าผู้ป่วยไตวายรุนแรง เช่น sCr มากกว่า 4 mg/dl หรือ เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 300 จากระดับเดิมหรือจำเป็นต้องได้รับการบำบัดไตทดแทนมีอัตราการเสียชีวิตหลังผ่าตัดเปลี่ยนตับมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีไตวายที่ต้องได้รับการบำบัดไตทดแทนอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 15 เทียบกับร้อยละ 4 ที่ 3 เดือน) จึงถือเป็นข้อห้ามสำหรับการเปลี่ยนตับ อย่างไรก็ตาม มีแพทย์หลายท่านให้ความเห็นว่าอัตราการเสียชีวิตนี้เป็นที่ยอมรับได้ ดังนั้นการพิจารณาเปลี่ยนตับในผู้ป่วย ACLF ที่มีการทำงานของไตเสื่อมอย่างรุนแรงจึงอาจต้องมีการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป<sup>(73)</sup>

## การรักษาใหม่ที่ยังอยู่ในการศึกษาวิจัย

จากกลไกเกิดโรคของ ACLF ซึ่งมีการอักเสบของอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันรวมถึงอวัยวะอื่น ๆ ใน ACLF นอกจากการประคับประคองระบบหัวใจหลอดเลือด ดังเช่นการให้ terlipressin และ albumin แล้วจึงควรให้ความสำคัญต่อภาวะ systemic inflammation ด้วย โดยยืนยันได้จากการศึกษาที่พบว่ายิ่ง ACLF รุนแรงผู้ป่วย HRS-AKI จะยิ่งตอบสนองต่อการรักษาด้วย terlipressin ร่วมกับ albumin น้อยลง<sup>(5, 74, 75)</sup> ปัจจุบันจึงมีหลายการศึกษาเพื่อลดระดับการอักเสบในผู้ป่วย ACLF ดังนี้

1. การปลูกถ่าย mesenchymal stem cells โดยมีการศึกษา open-label non-controlled trial ขนาดเล็กที่ทำในผู้ป่วย HBV-ACLF พบว่าสามารถลด systemic inflammation, มีค่าการทำงานของตับที่ดีขึ้น, MELD score ที่ดีขึ้น รวมถึงมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มควบคุม<sup>(76)</sup>

2. การให้ granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) เนื่องจากในผู้ป่วย ACLF พบว่า จะมีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดลดลง มีหลาย RCT ให้ G-CSF เพื่อไปกระตุ้น innate immunity (ทำให้ความสามารถในการ phagocytosis ดีขึ้น, ช่วยกระตุ้นให้ CD34+ progenitor cells เข้าไปในตับ)<sup>(77)</sup> พบว่าหลังให้ G-CSF ขนาด 5 µg/kg/day นาน 6 วันทำให้ผู้ป่วยมีการทำงานของตับดีขึ้น ค่า MELD score และ Child-Pugh score ดีขึ้น รวมถึงการให้ G-CSF มีผลช่วยป้องกันการเกิด HRS-AKI ได้ และทำให้มีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้น<sup>(78)</sup> โดยผลการศึกษาที่พบว่าการใช้ G-CSF ได้ประโยชน์ในผู้ป่วยทั้งหมดทำในกลุ่มประเทศในทวีปเอเชีย<sup>(1, 79)</sup> อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาแรกจากกลุ่มประเทศในทวีปยุโรปซึ่งเป็น multicenter RCT กลับพบว่าการใช้ G-CSF ไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วันในผู้ป่วย ACLF เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน<sup>(80)</sup> ดังนั้นประโยชน์จากการใช้ G-CSF ในผู้ป่วย ACLF ในปัจจุบันจึงยังได้ข้อสรุปที่ไม่แน่ชัด

3. Macrophage directed therapy ผ่านทาง immunomodulators เช่น glucocorticoids, N-acetylcysteine ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาในโรค immune-related liver diseases อื่นๆ แต่ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วย ACLF<sup>(81)</sup>

4. การรักษาเพื่อยับยั้งการกระตุ้นเซลล์ Kupffer เพื่อลดการเกิด systemic inflammation ในผู้ป่วย ACLF ตั้งแต่ระยะแรกๆ สามารถลดสัญญาณกระตุ้นการอักเสบจากการกระตุ้นเซลล์ Kupffer โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะไปยับยั้งการปล่อยสาร DAMPs โดยในปัจจุบันมีการศึกษาแนวคิดนี้ในหนูทดลองแล้ว<sup>(82)</sup>

จากหลักฐานในการรักษาต่างๆ ผู้เขียนจึงสรุปออกเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF ได้ดังนี้ (รวบรวมและดัดแปลงจาก AASLD guidelines 2012<sup>(83)</sup>, EASL guidelines 2018<sup>(9)</sup> และ APASL guidelines 2019<sup>(11)</sup> และ APAS- AARC consensus 2020)

1. พยาธิกำเนิดของไตวายเฉียบพลันใน ACLF ประกอบด้วยภาวะเลือดมาเลี้ยงไตลดลง, การได้รับบาดเจ็บโดยตรงต่อ renal tubule, ภาวะ microvascular dysfunction และ systemic inflammation ดังนั้นการป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันและการรักษาจึงควรแก้ไขในทุกปัจจัยเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพที่

ดีที่สุด

2. การป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่เกิด ACLF ประกอบด้วยการระบุปัจจัยเสี่ยง และให้การป้องกันและรักษาที่เหมาะสม โดยปัจจัยที่พบบ่อยได้แก่ การใช้ยาที่เป็นอันตรายต่อไต การฉีดสารทึบแสงทางหลอดเลือด ภาวะ refractory ascites ไชเดียมในกระแสเลือดต่ำ รวมถึงการให้ยาปฏิชีวนะแบบ prophylaxis ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น นอกจากนี้ การดูแลระดับประคอง hemodynamic ให้คงที่ด้วย parameter ต่างๆ ได้แก่ การใช้ขนาดของหลอดเลือดดำ inferior vena cava, การวัดค่า central venous pressure และประเมิน systemic vascular resistance มีประโยชน์ในการช่วยป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF

3. ข้อมูลการใช้ vasoconstrictor สำหรับภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF ยังมีจำกัด การให้ terlipressin ทางหลอดเลือดด้วยวิธีการ infusion ดีกว่าการใช้ noradrenaline ในการรักษา HRS-AKI ใน ACLF จึงควรพิจารณาให้ terlipressin ร่วมกับ albumin เป็นการรักษาลำดับแรกใน HRS-AKI และควรเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ terlipressin อย่างระมัดระวัง

3.1 การให้ terlipressin สามารถให้ทางหลอดเลือดด้วยวิธีการ bolus เริ่มด้วยขนาด 1 mg ทุก 4-6 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม การให้ terlipressin ด้วยวิธีการ infusion ขนาด 2 mg/day จะช่วยลดอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จึงทำให้สามารถลดปริมาณการใช้ยาต่อวันในผู้ป่วยได้ ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจาก 2 วัน (sCr ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 25 นับจากค่าสูงสุด) ควรเพิ่มปริมาณ terlipressin เป็นลำดับขั้นจนกระทั่งได้ขนาดสูงสุดที่ 12 mg/day

3.2 ให้ 20% albumin solution ขนาด 20-40 mg/day และควรเฝ้าติดตามระดับ CVP เป็นระยะๆ หรือใช้วิธีการอื่นเพื่อประเมินปริมาณ central blood volume จะช่วยป้องกันสภาวะน้ำในหลอดเลือดมากเกินไปได้และยังช่วยในการปรับขนาดการให้ albumin แก่ผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

3.3 สามารถให้ noradrenaline เป็นทางเลือกแทน terlipressin ได้แต่ข้อมูลยังมีจำกัด นอกจากนี้ การให้ noradrenaline จำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนด้วย

3.4 Midodrine ร่วมกับ octreotide อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในกรณีที่ไม่สามารถให้ terlipressin หรือ noradrenaline ได้แต่ประสิทธิภาพต่ำกว่าการให้ terlipressin มาก

4. ความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน, MELD score และระดับความรุนแรงของ ACLF จะเป็นตัวช่วยทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย terlipressin ร่วมกับ albumin ในผู้ป่วย ACLF ที่มี HRS-AKI

5. ให้การรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตอย่างเร่งด่วนหากผู้ป่วยมีภาวะ volume overload, มีภาวะแทรกซ้อนจาก uremia, hyperkalemia, hypernatremia และ metabolic acidosis ที่เป็นรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย conservative management และเนื่องจากภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF เป็นอวัยวะหนึ่งในหลายระบบอวัยวะที่มีการทำงานล้มเหลว ดังนั้น threshold ในการเริ่มให้รักษา

ด้วยการบำบัดทดแทนไตควรต่ำกว่าภาวะไตวายเฉียบพลันในภาวะอื่นที่ไม่ใช่ ACLF ซึ่งจะมีส่วนในการประคับประคองการทำงานของอวัยวะอื่นด้วย

5.1 การบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดชนิดต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT) ทำให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดีกว่าการฟอกเลือดเป็นช่วง (intermittent hemodialysis) เนื่องจากวิธี CCRT ทำให้ภาวะการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดเสถียรมากกว่า, ช่วยแก้ไขภาวะไตเสื่อมต่ำในกระแสเลือดอย่างค่อยเป็นค่อยไปมากกว่า และทำให้ระดับความดันในโพรงศีรษะมีความผันผวนน้อยกว่าการรักษาด้วยการฟอกเลือดเป็นช่วง

6. อาจใช้ biomarker สำหรับ tubular damage เช่น NGAL ในปัสสาวะเพื่อประกอบการแยกระหว่าง HRS และ ATN รวมถึงอาจใช้ประกอบการพิจารณาเริ่ม early RRT หรือ artificial liver support

7. Plasma exchange เป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการประคับประคองการทำงานของตับในผู้ป่วย ACLF จนกว่าผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับหรือหายจาก ACLF ด้วยตัวเอง

8. การรักษาวิธีใหม่ๆ เพื่อช่วยแก้ไขภาวะไตวายเฉียบพลันใน ACLF นอกเหนือไปจากการประคับประคองการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิตจะมุ่งเน้นไปที่การลด systemic inflammation เช่น G-CSF, mesenchymal stem cells transplantation, glucocorticoids, Kupffer cells activation รวมถึง therapeutic plasma exchange ซึ่งยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัยถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย

9. ควรพิจารณาการผ่าตัดเปลี่ยนตับตั้งแต่วัยเริ่มๆ (early liver transplantation) ในผู้ป่วย ACLF ซึ่งจะสามารถลดภาวะแทรกซ้อนจาก ACLF ต่างๆ ได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีเกณฑ์การเลือกผู้ป่วยในการส่งทำผ่าตัดเปลี่ยนตับที่ชัดเจนว่าผู้ป่วยรายใดจะได้รับประโยชน์จาก early liver transplantation สำหรับผู้ป่วยที่มีไตวายรุนแรงจะต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตอาจไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดเปลี่ยนตับเนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตหลังผ่าตัดสูง

## สรุป

ภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดขึ้นบ่อยในผู้ป่วย ACLF ซึ่งส่งผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง เนื่องด้วยพยาธิกำเนิดใน ACLF อันประกอบด้วย circulatory dysfunction และ systemic inflammation ทำให้ตอบสนองต่อการรักษาด้วย volume expansion และ vasoconstriction ได้ผลไม่ดีเท่าที่ควรเมื่อเทียบกับผู้ป่วย acute decompensation ในปัจจุบันมีแนวทางการรักษาใหม่ได้รับการศึกษาพัฒนาเพิ่มขึ้นอย่างมากมาตามความรู้ความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของโรคที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งผลการศึกษาล่าสุดได้ผลลัพธ์ที่น่าพอใจ อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกมาก เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการรักษาด้วยวิธีการใหม่ๆ ดังนั้น การรักษาหลัก คือการดูแลประคับประคองการทำงานของทุกอวัยวะไปพร้อมกัน ให้เพียงพอและทัน่วงทีซึ่งยังเป็นการรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบัน

## เอกสารอ้างอิง

1. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatology* 2019; 13:353-90.
2. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144:1426-37, 37.e1-9.
3. Jalan R, Perricone G, Moreau R, Arroyo V, Williams R. Acute-on-Chronic Liver Failure: A New Disease or an Old One Hiding in Plain Sight? *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020; 15(Suppl 1):S45-s51.
4. Jiang W, Hu Y, Sun Y, Shen Y, Xun Y. Prevalence and short-term outcome of acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure: A meta-analysis. *J Viral Hepat* 2020; 27:810-7.
5. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology* 2016; 150:1579-89.e2.
6. Maiwall R, Sarin SK, Kumar S, Jain P, Kumar G, Bhadoria AS, et al. Development of predisposition, injury, response, organ failure model for predicting acute kidney injury in acute on chronic liver failure. *Liver Int* 2017; 37:1497-507.
7. Nitiwarangoon N TT, Treeprasertsuk S, Chirapongsathorn S, Chamroonkul N, Bunchorntavakul C, Siramolpiwat S, Chainuvati S, Sobhonslidsuk A, Leerapun A, Piratvisuth T, Sukeepaisarnjaroen W, Tanwandee T, Suttichaimongkol T. Difference in Characteristics and Clinical Outcomes among Six Organ Failure of Cirrhotic Patients Hospitalized with an Acute Decompensation with and without Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) Abstract presentation on the Asia Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2021.
8. Maiwall R, Sarin SK, Moreau R. Acute kidney injury in acute on chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 10:245-57.
9. Corrigendum to "EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis" [*J Hepatol* 69 (2018) 406-460]. *J Hepatol* 2018; 69:1207.
10. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, Agarwal B, Jalan R. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney International* 2017; 92:1058-70.
11. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62:968-74.
12. Chanchaoenthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2019; 25:3684-703.
13. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:935-44.
14. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 59:105-10.
15. Theocharidou E, Krag A, Bendtsen F, Møller S, Burroughs AK. Cardiac dysfunction in cirrhosis - does adrenal function play a role? A hypothesis. *Liver Int* 2012; 32:1327-32.
16. Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F, Habtesion A, Davies NA, Jover-Cobos M, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol* 2012; 56:1047-53.

17. Jo SK, Cha DR, Cho WY, Kim HK, Chang KH, Yun SY, et al. Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce Fas-mediated apoptosis in renal tubular cells. *Nephron* 2002; 91:406-15.
18. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahí M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51:219-26.
19. van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int* 2013; 84:192-7.
20. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Seminars in Nephrology* 2019; 39:17-30.
21. Teerasartipan T TK, Thanapirom K, Chaiteerakij R, Komolmit P, Tangkijvanich P, Treeprasertsuk S. CLIF-SOFA and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Score for the Diagnosis of Acute-on-Chronic Liver Failure and as a Prognostic Tool for Mortality Prediction. *J Med Assoc Thai* 2018; 101:1487-94.
22. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019; 71:811-22.
23. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2012; 16:R23.
24. Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2020.
25. Treeprasertsuk S, Wongkamjana A, Jaruvongvanich V, Sallapant S, Tiranathanagul K, Komolmit P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury (AKI) in hospitalized cirrhotic patients with AKI-prone conditions. *BMC Gastroenterol* 2015; 15:140.
26. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Riso A, Moreira R, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* 2019; 70:319-33.
27. Ariza X, Graupera I, Coll M, Solà E, Barreto R, García E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 65:57-65.
28. Lu J, Lin L, Ye C, Tao Q, Cui M, Zheng S, et al. Serum NGAL Is Superior to Cystatin C in Predicting the Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Ann Hepatol* 2019; 18:155-64.
29. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:438-45.e5.
30. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *New England Journal of Medicine* 2012; 367:1901-11.
31. Valerio C, Theocharidou E, Davenport A, Agarwal B. Human albumin solution for patients with cirrhosis and acute on chronic liver failure: Beyond simple volume expansion. *World J Hepatol* 2016; 8:345-54.
32. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583-93.
33. Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, et al. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50:696-706.
34. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134:1352-9.
35. Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, Kimura Y, Atsukawa M, Katakura T, et al. Effects of terlipressin on



- systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:1791-7.
36. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015;15:167.
  37. Fernández J, Clària J, Amorós A, Aguilar F, Castro M, Casulleras M, et al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157:149-62.
  38. Dobre M, Demirjian S, Sehgal AR, Navaneethan SD. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2011; 43:175-84.
  39. Hiremath SB, Srinivas LD. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome: a meta-analysis. *Indian J Pharmacol* 2013; 45:54-60.
  40. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Cd005162.
  41. Ginès P. Management of Hepatorenal Syndrome in the Era of Acute-on-Chronic Liver Failure: Terlipressin and Beyond. *Gastroenterology* 2016; 150:1525-7.
  42. Nassar Junior AP, Farias AQ, LA DA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e107466.
  43. Mattos Â Z, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28:345-51.
  44. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012; 56:1293-8.
  45. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, et al. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology* 2020; 71:600-10.
  46. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29:1690-7.
  47. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52:742-8.
  48. 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; 62:567-74.
  49. Best LM, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Tng EL, Csenar M, et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9:Cd013103.
  50. Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N, Cai CX. Role of renal replacement therapy in patients with type 1 hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin. *J Crit Care* 2015; 30:969-74.
  51. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, 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.
  52. Jonel Trebicka WG, Luis Ibáñez-Samaniego, Virginia Hernández-Gea, Carla Pitarch, Elisabet Garcia, Bogdan Procopet, Álvaro Giráldez, Lucio Amitrano, Candid Villanueva, Dominique Thabut, Gilberto Silva-Junior,

- Javier Martinez, Joan Genescà, Christophe Bureau, Elba Llop, Wim Laleman, Jose Maria Palazon, Jose Castellote, Susanag Rodrigues, Liselotte Gluud, Carlos Noronha Ferreira, Rafael Barcelo, Nuria Cañete, Manuel Rodriguez, Arnulf Ferlitsch, Jose Luis Mundi, Henning Gronbaek, Manuel Hernández-Guerra, Romano Sassatelli, Alessandra Dell’Era, Marco Senzolo, Juan G. Abraldes, Manuel Romero-Gómez, Alexander Zipprich, Meritxell Casas, Helena Masnou, Massimo Primignani, Emmanuel Weiss, Maria-Vega Catalina, Hans-Peter Erasmus, Frank Erhard Uschner, Martin Schulz, Maximilian J. Brol, Michael Praktijn, Johannes Chang, Aleksander Krag, Frederik Nevens, Jose Luis Calleja, Marie Angèle Robic, Irene Conejo, Agustin Albillos, Marika Rudler, Edilmar Alvarado, María Anna Guardascione, Marcel Tantau, Jaime Bosch, Ferran Torres, Marco Pavesi, Juan Carlos Garcia-Pagán, Christian Jansen, Rafael Bañares. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol* 2020;1-10.
53. Gustot APT. New concepts in acute on chronic liver failure: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2017; 23:234-43.
  54. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016; 64:69-78.
  55. Tan EX, Wang MX, Pang J, Lee GH. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2020; 26:219-45.
  56. Yang Z, Zhang Z, Cheng Q, Chen G, Li W, Ma K, et al. Plasma perfusion combined with plasma exchange in chronic hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure patients. *Hepatol Int* 2020; 14:491-502.
  57. Guo LM, Liu JY, Xu DZ, Li BS, Han H, Wang LH, et al. Application of Molecular Adsorbents Recirculating System to remove NO and cytokines in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Liver Int* 2003; 23 Suppl 3:16-20.
  58. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *Jama* 2003; 289:217-22.
  59. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6:277-86.
  60. Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincón D, Clemente G, et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Int* 2003; 23 Suppl 3:39-43.
  61. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 2006; 10:R108.
  62. Atienza Merino G. [Evaluation of extracorporeal liver support systems in the treatment of liver failure. A systematic review]. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33:352-62.
  63. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57:1153-62.
  64. Churchwell MD, Pasko DA, Smoyer WE, Mueller BA. Enhanced clearance of highly protein-bound drugs by albumin-supplemented dialysate during modeled continuous hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:231-8.
  65. Xiao L-L, Xu X-W, Huang K-Z, Zhao Y-L, Zhang L-J, Li L-J. Artificial Liver Support System Improves Short-Term Outcomes of Patients with HBV-Associated Acute-on-Chronic Liver Failure: A Propensity Score Analysis. *BioMed Research International* 2019; 2019:3757149.
  66. Huang K, Ji F, Xie Z, Wu D, Xu X, Gao H, et al. Artificial liver support system therapy in acute-on-chronic

- hepatitis B liver failure: Classification and regression tree analysis. *Sci Rep* 2019; 9:16462.
67. Bañares R, Ibáñez-Samaniego L, Torner JM, Pavesi M, Olmedo C, Catalina MV, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12:1756284819879565.
  68. Niewinski G, Raszeja-Wyszomirska J, Hrenczuk M, Rozga A, Malkowski P, Rozga J. Intermittent high-flux albumin dialysis with continuous venovenous hemodialysis for acute-on-chronic liver failure and acute kidney injury. *Artif Organs* 2020; 44:91-9.
  69. Hong-ling L, Shao-li Y, Bing Z, Yi-hui R, Hong Z, Wan-shu L, et al. Preliminary Research of Off-Line Bio-artificial Liver on Patients with HbvRelated Acute-On-Chronic Liver Failure. *Journal of Infectious Diseases and Therapy* 2016;4:1-8.
  70. Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, Sharma MK, Sharma BC, Pamecha V, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatol Int* 2017; 11:461-71.
  71. Bahirwani R, Shaked O, Bewtra M, Forde K, Reddy KR. Acute-on-chronic liver failure before liver transplantation: impact on posttransplant outcomes. *Transplantation* 2011; 92:952-7.
  72. Chok K, Chan SC, Fung JY, Cheung TT, Chan AC, Fan ST, et al. Survival outcomes of right-lobe living donor liver transplantation for patients with high Model for End-stage Liver Disease scores. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12:256-62.
  73. Reverter E, Escorsell A, Fernández J. Renal replacement therapy in critically ill cirrhotic patients: A challenging balance between efficacy and futility. *Liver International* 2017; 37:817-9.
  74. Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014; 60:955-61.
  75. 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; 16:1792-800.e3.
  76. Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1:725-31.
  77. Rolando N, Clapperton M, Wade J, Wendon J. Administering granulocyte colony-stimulating factor to acute liver failure patients corrects neutrophil defects. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:1323-8.
  78. Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; 142:505-12.e1.
  79. Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic Liver Failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18(12):61.
  80. Oral Abstracts (Abstracts 1–288). *Hepatology* 2019; 70:1-187.
  81. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol* 2017; 17:306-21.
  82. Li X, Wang LK, Wang LW, Han XQ, Yang F, Gong ZJ. Blockade of high-mobility group box-1 ameliorates acute on chronic liver failure in rats. *Inflamm Res* 2013; 62:703-9.
  83. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57:1651-3.

