



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Β. ΤΣΙΑΝΟΣ

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΙΣ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ**

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΚΑΛΑΜΠΟΚΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα. Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2.



ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 30/10/2002

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: Συν. 489^A /4-2-2003

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΜΕΛΗ

Μωυσής Ελισάφ

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 5/5/2003

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 25/10/2006

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΕΠΙΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μωυσής Ελισάφ

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αλέξανδρος Δρόσος

Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αγαθοκλής Τσατσούλης

Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ανδρέας Φωτόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντίνος Κατωπόδης

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Άριστα



Η Γραμματεία της Σχολής

Αγγελία Τσαγγαλά



Στην σύζυγό μου Θεοδώρα και τον υιό μου Νικόλαο

Στον Καθηγητή μου



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής έγινε μετά την εκπαίδευσή μου στην διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με κίρρωση του ήπατος. Η καθοδήγηση μου από τον κ. Επαμεινώνδα Τσιάνο, Καθηγητή Παθολογίας, Διευθυντή της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και Πρόεδρο της Ιατρικής Σχολής, αποτέλεσε τον ακρογωνιαίο λίθο για την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση αυτού του έργου, για την διδασκαλία του στην κατανόηση και αντιμετώπιση της κίρρωσης του ήπατος, για την διαμόρφωση των πρωτοκόλλων της μελέτης, για τις υποδείξεις του όσον αφορά την ανάλυση των αποτελεσμάτων και τέλος για την διόρθωση του κειμένου.

Ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής κ. Ανδρέα Φωτόπουλο και τον Επιμελητή Β΄ Πυρηνικής Ιατρικής κ. Jihad Al Bokgarhi για την άριστη φιλοξενία τους και για την πολύτιμη συμβολή τους στην διεξαγωγή ενός μεγάλου μέρους των πειραμάτων στο Εργαστήριο της Πυρηνικής Ιατρικής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επιμελητή Α΄ Καρδιολογίας κ. Κωνσταντίνο Παπιά, τον Ειδικευόμενο Καρδιολογίας κ. Χρήστο Παπιά, τον Επιμελητή Α΄ Ακτινολογίας κ. Κωνσταντίνο Παπαδημητρίου, και την Επιμελήτρια Β΄ Ακτινολογίας κ. Παρασκευή Κώστα για την πολύτιμη βοήθεια τους στην πραγματοποίηση μέρους των πειραμάτων στην Καρδιολογική Κλινική και το Εργαστήριο Ακτινολογίας.

Θα ήθελα ιδιαίτερος να ευχαριστήσω τον Λέκτορα Παθολογίας κ. Μιχάλη Οικονόμου για την ενεργή συμβολή του στην εξέλιξη της ερευνητικής μου εργασίας και τις πολύτιμες υποδείξεις του.

Ευχαριστώ επίσης τους Καθηγητές Παθολογίας κ. Μωσή Ελισάφ και Νεφρολογίας κ. Κωνσταντίνο Σιαμόπουλο, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για την παρακολούθηση της προόδου και την συμβουλευτική παρουσία τους στην διάρκεια των μελετών.

Για την σημαντική βοήθεια της στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης ευχαριστώ θερμά την Στατιστικολόγο κ. Αφροδίτη Κατσαράκη.



Ευχαριστώ επίσης τους ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό της Α΄ Παθολογικής Κλινικής για την υιοθέτηση των ερευνητικών πρωτοκόλλων και την συνεργασία τους.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, πολλοί από τους οποίους δεν είναι πια εν ζωή, οι οποίοι έδωσαν πρόθυμα την συγκατάθεση τους για την συμμετοχή τους στην μελέτη.

Τέλος οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην σύζυγό μου Θεοδώρα γιατί χωρίς την πολύτιμη ηθική της στήριξη θα ήταν αδύνατο να ολοκληρώσω την διδακτορική μου διατριβή.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή	17
2. Διαταραχές της συστηματικής κυκλοφορίας, των νευροορμονικών συστημάτων και της νεφρικής λειτουργίας στην κίρρωση του ήπατος	21
2.1 Διαταραχές της συστηματικής κυκλοφορίας	22
2.2 Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας	23
2.3 Νευροορμονικές διαταραχές	23
2.3.1 Εξωνεφρικά συστήματα	23
2.3.2 Ενδονεφρικά συστήματα	24
3. Προηγούμενες θεωρίες για την παθογένεση των διαταραχών της συστηματικής κυκλοφορίας και της νεφρικής λειτουργίας στην κίρρωση του ήπατος	27
3.1 Θεωρία της μειωμένης πλήρωσης του ενδαγγειακού χώρου (Underfilling theory)	27
3.2 Θεωρία της αυξημένης πλήρωσης (Overflow theory)	19
4. Η υπόθεση της περιφερικής αγγειοδιαστολής για την παθογένεση των διαταραχών της συστηματικής κυκλοφορίας και της νεφρικής λειτουργίας στην κίρρωση του ήπατος	21
5. Εντόπιση της αρτηριακής αγγειοδιαστολής	33
6. Αίτια της αρτηριακής αγγειοδιαστολής στην κίρρωση του ήπατος	37
6.1 Ο ρόλος του NO στην αρτηριακή αγγειοδιαστολή	37
6.2 Ο ρόλος της γλυκαγόνης στην αρτηριακή αγγειοδιαστολή	38
6.3 Μειωμένη αρτηριακή αντίδραση στην δράση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων στην κίρρωση του ήπατος	39
6.4 Τοπικοί μηχανισμοί σπλαγγχικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής	40
7. Χρονική εξέλιξη και συσχέτιση των συστηματικών αιμοδυναμικών και νεφρικών διαταραχών στην κίρρωση του ήπατος	43
7.1 Φάση 1: Υποκλινική διαταραχή του μεταβολισμού του νατρίου	43



7.2 Φάση 2: Κλινικά σημαντική κατακράτηση νατρίου χωρίς ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος	43
7.3 Φάση 3: Διέγερση ενδογενών αγγειοδραστικών συστημάτων με σχετική διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας	44
7.4 Φάση 4: Ανάπτυξη του ηπατονεφρικού συνδρόμου	45
8. Αντιμετώπιση του ασκίτη και των διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο	39
8.1 Κατάκλιση και διαίτα πτώχη σε νάτριο	49
8.2 Διουρητικά	49
8.3 Θεραπευτικές παρακεντήσεις	53
9. Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη	45
9.1 Ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο	55
9.2 Ασθενείς χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο	56
9.2.1 Σωματοστατίνη και οκτρεοτίδη	57
9.2.2 Παράγωγα βαζοπρεσίνης	59
9.2.3 α-αδρενεργικοί αγωνιστές	60
9.2.4 Αναστολείς δραστηριότητας NO	61
10. Σκοπός	63
 B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Υλικό και Μεθοδολογία	67
1.1 Ασθενείς	67
1.2 Χαρακτηριστικά των χορηγηθέντων φαρμακευτικών παραγόντων	67
1.3 Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού - σχεδιασμός μελετών	71
1.4 Μετρήσεις και μεθοδολογία	82
1.4.1 Παράγοντες της συστηματικής αιμοδυναμικής	82
1.4.2 Παράγοντες της νεφρικής αιμοδυναμικής και λειτουργίας	83
1.4.3 Παράγοντες της πυλαίας αιμοδυναμικής	84



1.4.4 Ενδογενείς αγγειοδραστικοί παράγοντες	85
2. Στατιστική ανάλυση	87
3. Αποτελέσματα	89
4. Συζήτηση	129
5. Συμπεράσματα	145
6. Περίληψη	147
7. Περίληψη στην Αγγλική γλώσσα	153
Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	159
Δημοσιεύσεις	185
Βραβεία	187



A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



1. Εισαγωγή

Η κίρρωση του ήπατος ήταν η 11^η αιτία θανάτου στην Αμερική το έτος 1994 προσβάλλοντας περίπου 3.000.000 Αμερικανών (1) ενώ το έτος 2000 ήταν υπεύθυνη για περισσότερους από 25000 θανάτους (2).

Η κίρρωση του ήπατος προκαλεί σημαντικές δομικές ανωμαλίες που οδηγούν σε σοβαρές διαταραχές της ενδοηπατικής κυκλοφορίας. Η προοδευτική εναπόθεση κολλαγόνου και ο σχηματισμός των κίρρωτικών οζιδίων (ΕΙΚΟΝΑ 1) αλλάζουν την φυσιολογική αγγειακή αρχιτεκτονική του ήπατος και αυξάνουν την αντίσταση στην ηπατική ροή του αίματος προκαλώντας την ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασεως. Η πυλαία υπέρταση είναι υπεύθυνη για τις πιο σημαντικές επιπλοκές της κίρρωσης του ήπατος, όπως τον ασκίτη (ΕΙΚΟΝΑ 2) και την αιμορραγία από την ρήξη των γαστροισοφαγικών κισών (3-6). Ο ασκίτης αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή της κίρρωσης του ήπατος και ένα κομβικό σημείο στην φυσική ιστορία της νόσου (3,7,8). Η δημιουργία του συνδέεται άρρηκτα με την σημαντική κατακράτηση νατρίου που παρουσιάζεται ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου (9). Περίπου 50% των ασθενών με κίρρωση του ήπατος θα αναπτύξουν ασκίτη μέσα σε 10 έτη παρακολούθησης και περίπου 50% αυτών θα αποβιώσουν σε 2 έτη από την εμφάνιση του ασκίτη (7,8). Επιπρόσθετα ο ασκίτης συνδέεται με την ανάπτυξη απειλητικών για την ζωή επιπλοκών, όπως η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα και το ηπατονεφρικό σύνδρομο, που αποτελεί λειτουργική νεφρική διαταραχή λόγω σημαντικής νεφρικής αγγειοσπασίας (7-9).

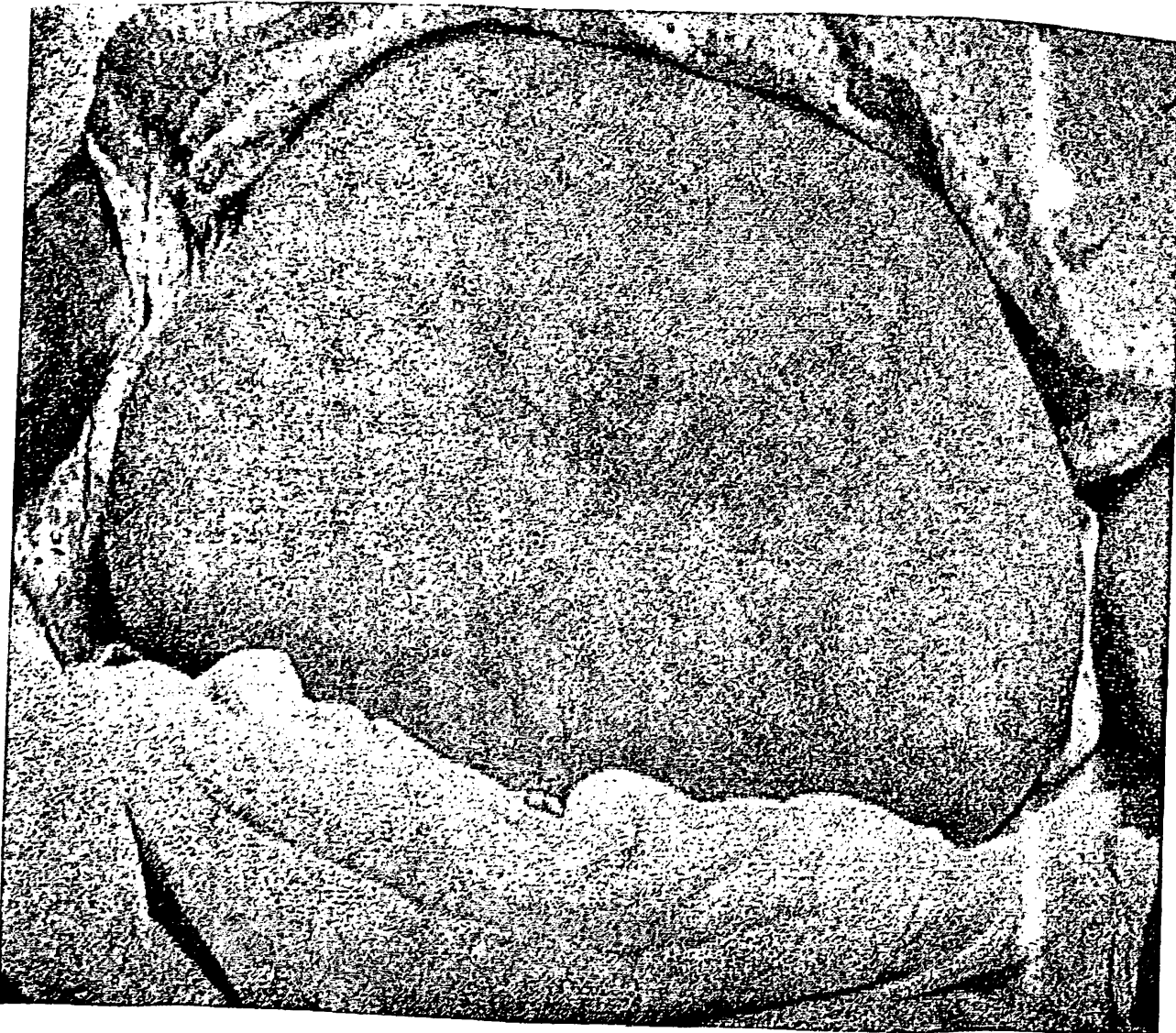
Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της πυλαίας υπέρτασεως και η θεραπευτική αντιμετώπιση της κιστικής αιμορραγίας έχουν μελετηθεί εκτεταμένα στην διεθνή βιβλιογραφία. Ωστόσο, η πυλαία υπέρταση η σχετιζόμενη με την κίρρωση του ήπατος, συνδέεται με την ανάπτυξη αιμοδυναμικών διαταραχών που οδηγούν σε κυκλοφορική και νεφρική δυσλειτουργία, και αποτελούν την βάση για την ανάπτυξη κατακράτησης νατρίου, ασκίτη, και ηπατονεφρικού συνδρόμου (9,10). Παρά το γεγονός ότι οι αιμοδυναμικές διαταραχές της κίρρωσης του ήπατος και οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί τους έχουν αποτελέσει ερευνητικά θέματα μεγάλου ενδιαφέροντος τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η θεραπευτική τους αντιμετώπιση εξακολουθεί να βασίζεται στην συμπτωματική χορήγηση



νατριουρητικών φαρμάκων (9,10). Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματεύεται μια νέα φαρμακευτική παρέμβαση για τις αιμοδυναμικές διαταραχές της κίρρωσης του ήπατος βασισμένη στα νεότερα δεδομένα για το παθοφυσιολογικό υπόβαθρό τους.



Εικόνα 1. Κιρρωτική απεικόνιση ήπατος στο βιοπτικό παρασκεύασμα



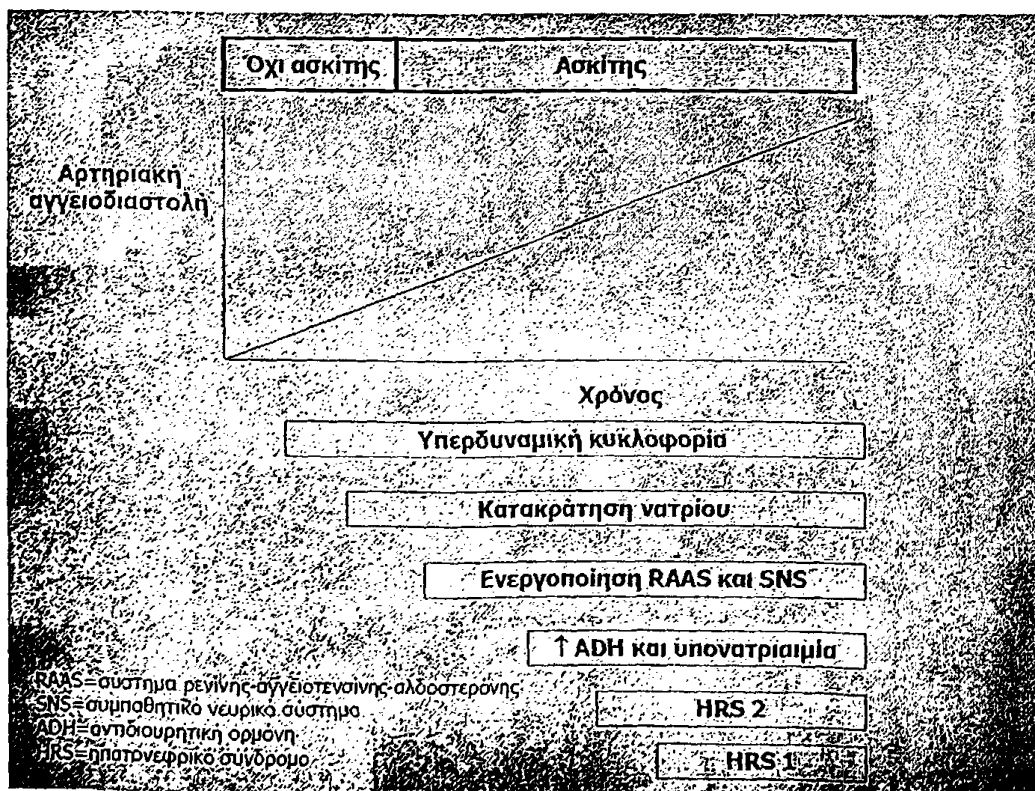
Εικόνα 2. Ασκίτης σε ασθενή με κίρρωση του ήπατος



2. Διαταραχές της συστηματικής κυκλοφορίας, των νευροορμονικών συστημάτων και της νεφρικής λειτουργίας στην κίρρωση του ήπατος

2.1 Διαταραχές της συστηματικής κυκλοφορίας

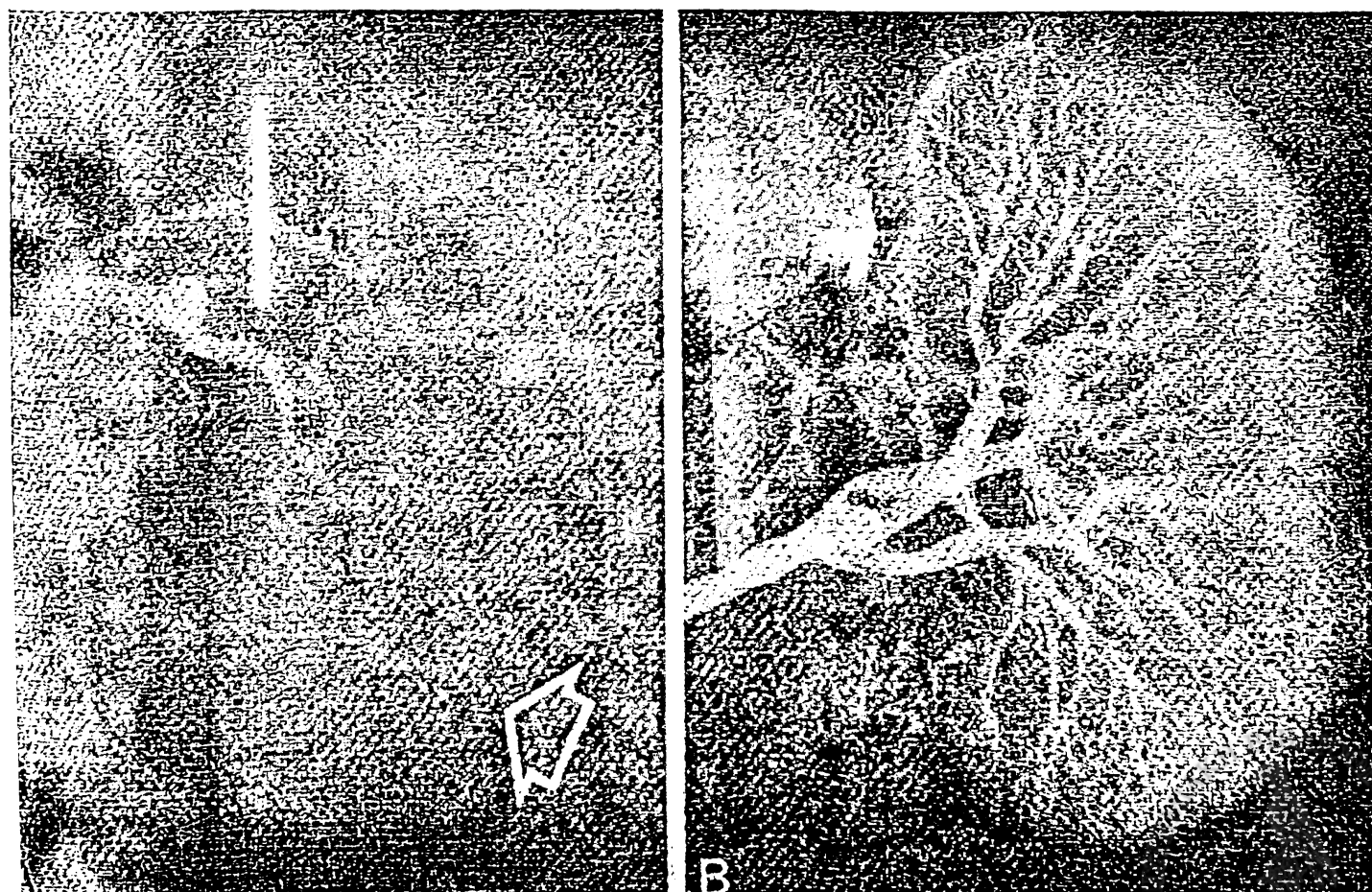
Οι κίρρωτικοί ασθενείς παρουσιάζουν υπερδυναμική κυκλοφορία, που συνίσταται σε μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και της αρτηριακής πίεσης και αύξηση της καρδιακής παροχής. Η υπερδυναμική κυκλοφορία παρατηρείται επίσης σε πειραματικά μοντέλα κίρρωσης, ενώ υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι αναπτύσσεται πριν την εμφάνιση του ασκίτη (ΣΧΗΜΑ 1) και επιδεινώνεται με την πρόοδο της νόσου (11). Πράγματι, στα πρώιμα στάδια της κίρρωσης έχουν αναφερθεί αύξηση της καρδιακής παροχής και μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, χωρίς ωστόσο διαταραχή της αρτηριακής πίεσης (11,12). Οι μεταβολές στην καρδιακή παροχή και την συστηματική αγγειακή αντίσταση είναι πιο προφανείς στην όρθια θέση (13).



ΣΧΗΜΑ 1. Χρονική σειρά εμφάνισης των διαταραχών της συστηματικής κυκλοφορίας, των νευροορμονικών συστημάτων και της νεφρικής λειτουργίας στην κίρρωση του ήπατος

2.2 Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας

Η κίρρωση του ήπατος χαρακτηρίζεται από προοδευτική μείωση της νεφρικής απέκκρισης νατρίου και ύδατος, της νεφρικής αιμάτωσης, και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η μειωμένη νεφρική απέκκριση νατρίου είναι η πρώτη λειτουργική νεφρική διαταραχή που παρατηρείται στην κίρρωση του ήπατος και οδηγεί στην κατακράτηση νατρίου και την δημιουργία του ασκίτη. Η υπονατρίαμια από αραιώση (οριζόμενη σαν συγκέντρωση νατρίου ορού μικρότερη από 130 mmol/l) ακολουθεί χρονικά την νεφρική κατακράτηση νατρίου και είναι το κλινικό επακόλουθο της διαταραχής απέκκρισης του ύδατος (ΣΧΗΜΑ 1). Η νεφρική αγγειοσύσπαση συμβαίνει τελευταία, είναι πιο έντονη στον φλοιό του νεφρού (ΕΙΚΟΝΑ 3), και οδηγεί σε μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (9,14), και ηπατονεφρικό σύνδρομο.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Έντονη νεφρική αγγειοσύσπαση του φλοιού σε ασθενή με κίρρωση του ήπατος και ηπατονεφρικό σύνδρομο πριν (Α) και μετά την θεραπεία (Β)

2.3 Νευρορμονικές διαταραχές

2.3.1 Εξωνεφρικά συστήματα

Η δραστηριότητα τριών σημαντικών αγγειοδραστικών συστημάτων, του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, και της αντιδιουρητικής ορμόνης, είναι αυξημένη σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη (9,10,15). Η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην νεφρική κατακράτηση νατρίου στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Ωστόσο άλλοι, μη γνωστοί έως τώρα, αντινατριουρητικοί μηχανισμοί είναι πιθανό να συμμετέχουν καθώς κατακράτηση νατρίου έχει διαπιστωθεί σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη χωρίς ενεργοποίηση αυτών των συστημάτων (16,17). Πραγματικά, σε περίπου 20% των ασθενών με κίρρωση του ήπατος, ασκίτη, και κατακράτηση νατρίου, τα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης πλάσματος είναι φυσιολογικά (10). Η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην κίρρωση του ήπατος σχετίζεται άμεσα με την δραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Κίρρωτικοί ασθενείς με φυσιολογική ρενίνη πλάσματος παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα νορεπινεφρίνης (18). Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι ιδιαίτερα έντονη σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο, γεγονός που υποδηλώνει την συμμετοχή των δύο αυτών συστημάτων στην νεφρική αγγειοσύσπαση (9,10). Η αντιδιουρητική ορμόνη είναι ένας άλλος αγγειοσυσπαστικός παράγοντας που είναι αυξημένος σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη και οδηγεί σε αύξηση της επαναρρόφησης ύδατος στα αθροιστικά σωληνάκια και την ανάπτυξη υπονατρίαμίας από αραίωση (19,20). Η φαρμακολογική αναστολή της δράσης των 3 ανωτέρω συστημάτων σε ασθενείς και πειραματόζωα με κίρρωση του ήπατος οδηγεί σε σημαντική αρτηριακή υπόταση γεγονός που υποδηλώνει την ομοιοστατική ενεργοποίηση αυτών των συστημάτων για την διατήρηση της αρτηριακής πίεσης (21,22).

Τα επίπεδα ενδοθηλίνης ορού, ενός πεπτιδίου παραγόμενου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα με σημαντικές αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες, είναι επίσης αυξημένα σε κίρρωτικούς ασθενείς (23) πιθανώς λόγω αυξημένης παραγωγής από

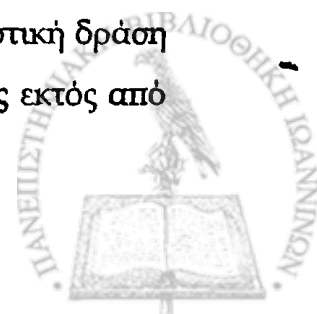


την ηπατική και/ή την σπλαγχνική κυκλοφορία (24). Αν και ο παθοφυσιολογικός ρόλος της υπερενδοθηλιαίας στην κίρρωση του ήπατος δεν είναι πλήρως διεκρινισμένος, είναι πιθανό να συμμετέχει στην νεφρική αγγειοσπασση (25). Επιπρόσθετα, η αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης από τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα μπορεί να συμμετέχει στην αυξημένη ενδοηπατική αγγειακή αντίσταση (26). Αν και είναι παράδοξο για κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη κατακράτηση νατρίου, τα επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου είναι αυξημένα σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη (27,28). Είναι πιθανόν οι παράγοντες αυτοί να αυξάνονται ομοιοστατικά για να ανταγωνιστούν την νεφρική δραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (29) όπως έδειξε η πειραματική χορήγηση αναστολέα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου σε κίρρωτικά ποντίκια (30).

2.3.2 Ενδονεφρικά συστήματα

Οι νεφρικές προσταγλανδίνες φαίνεται να ασκούν προστατευτικό ρόλο έναντι της νεφρικής αγγειοσυσπαστικής δράσης των εξωνεφρικών αγγειοδραστικών συστημάτων που ενεργοποιούνται στην κίρρωση του ήπατος. Κίρρωτικοί ασθενείς με ασκίτη χωρίς λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια παρουσιάζουν αυξημένη νεφρική παραγωγή αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών, ιδιαίτερα PGE₂ και PGI₂, σε σύγκριση με υγιή άτομα ή κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη (31,32). Η αυξημένη παραγωγή των ανωτέρω προσταγλανδινών συντελεί στην διατήρηση της νεφρικής αγγειοδιαστολής. Αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σε κίρρωτικούς ασθενείς οδηγεί σε μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και της σπειραματικής διήθησης, η οποία είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με εντονότερη ενεργοποίηση των αγγειοσυσπαστικών συστημάτων (33,34).

Προηγούμενες μελέτες υποστήριξαν ότι η αγγειοτενσίνη II παράγεται ενδονεφρικά, καθώς όλα τα συστατικά για την σύνθεσή της υπάρχουν στους νεφρούς (35,36) και ασκεί τοπική αντινατριουρητική και αγγειοσυσπαστική δράση (15). Η αδενοσίνη είναι ένας ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας εκτός από



τους πνεύμονες και τους νεφρούς όπου προκαλεί αγγειοσύσπαση. Στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι πιθανόν η αδενοσίνη να συμβάλλει στην κατακράτηση νατρίου και την νεφρική αγγειοσύσπαση όπως έδειξε προηγούμενη μελέτη μετά την χορήγηση διπυριδαμόλης που αναστέλλει την κυτταρική πρόσληψη αδενοσίνης (15,37).



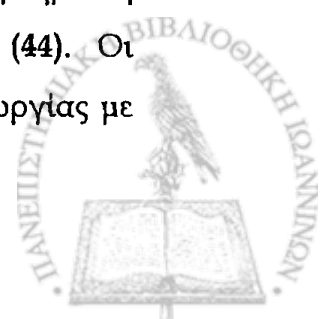
3. Προηγούμενες θεωρίες για την παθογένεση των διαταραχών της συστηματικής κυκλοφορίας και της νεφρικής λειτουργίας στην κίρρωση του ήπατος

3.1 Θεωρία της μειωμένης πλήρωσης του ενδαγγειακού χώρου (Underfilling theory)

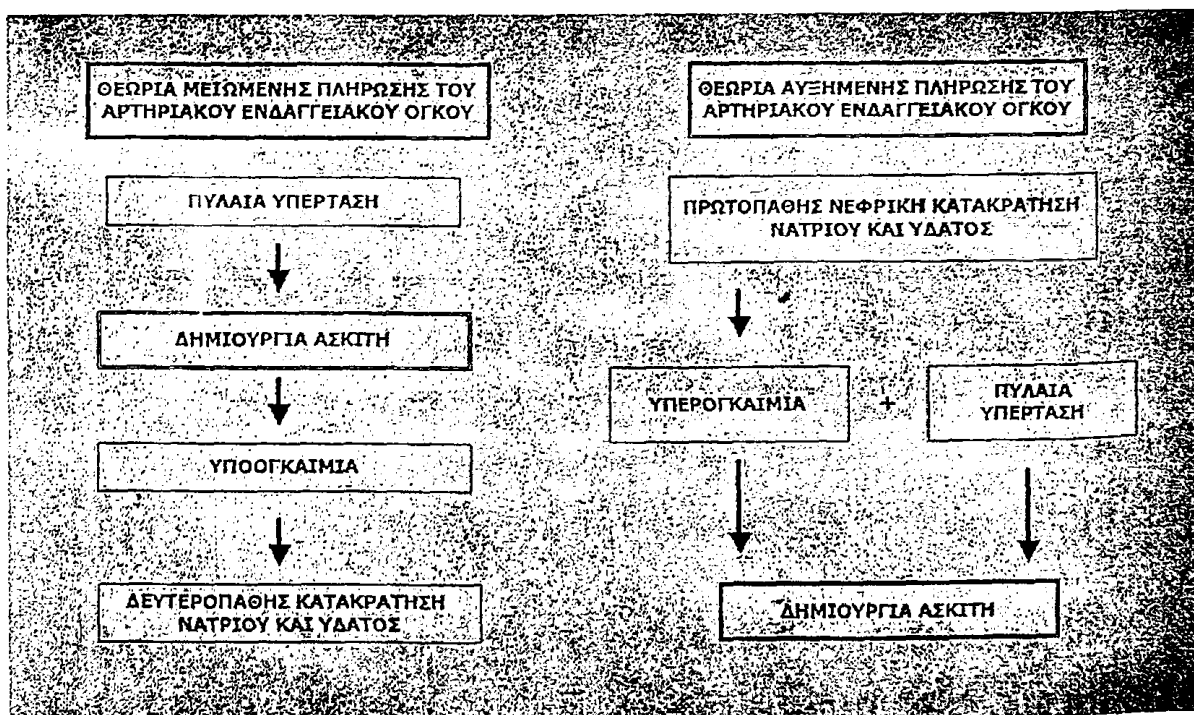
Αρχικά είχε θεωρηθεί ότι η πυλαία υπέρταση και ο ασκίτης ήταν πρωταρχικά γεγονότα με την κυκλοφοριακή και νεφρική δυσλειτουργία να είναι δευτερεύοντα φαινόμενα (ΣΧΗΜΑ 2). Σύμφωνα με την θεωρία αυτή η πυλαία υπέρταση και η υπαλβουμιναιμία οδηγούν σε αύξηση της υδροστατικής και μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης, αντίστοιχα, στην σπλαγχνική μικροκυκλοφορία προκαλώντας αυξημένη σπλαγχνική παραγωγή λέμφου (38,39). Όταν η πυλαία υπέρταση είναι μικρού βαθμού η αυξημένη σπλαγχνική παραγωγή λέμφου αντιρροπείται από την αυξημένη επαναρρόφηση λέμφου διαμέσου του θωρακικού πόρου. Όταν η πυλαία υπέρταση είναι σημαντικού βαθμού, η παραγωγή λέμφου υπερβαίνει την επαναρρόφηση, προκαλώντας εξαγγείωση υγρού στον διάμεσο σπλαγχνικό χώρο και την περιτοναϊκή κοιλότητα ενώ η ανάπτυξη υποογκαιμίας οδηγεί δευτεροπαθώς σε υπερδυναμική κυκλοφορία και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (40). Σύμφωνα με την θεωρία αυτή, ο όγκος πλάσματος και η καρδιακή παροχή θα έπρεπε να είναι μειωμένα και η συστηματική αγγειακή αντίσταση αυξημένη. Στην συνέχεια ωστόσο διαπιστώθηκε ότι ωστόσο η κίρρωση του ήπατος χαρακτηρίζεται από αυξημένο όγκο πλάσματος (41), χαμηλή καρδιακή παροχή, και μειωμένη συστηματική αγγειακή αντίσταση (11).

3.2 Θεωρία της αυξημένης πλήρωσης (Overflow theory)

Σύμφωνα με την θεωρία αυτή η κίρρωση του ήπατος χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθή νεφροσκληρωτική κατακράτηση νατρίου (42). Η τελευταία οδηγεί σε αύξηση του όγκου πλάσματος, και ακολούθως σε ομοιοστατικές αιμοδυναμικές αλλαγές, όπως αύξηση της καρδιακής παροχής και μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (43). Η πυλαία υπέρταση σε συνδυασμό με την αρτηριακή υπερογκαιμία οδηγούν σε δημιουργία ασκίτη από υπερπλήρωση (44). Οι μηχανισμοί που προτάθηκαν για την συσχέτιση της ηπατικής δυσλειτουργίας με



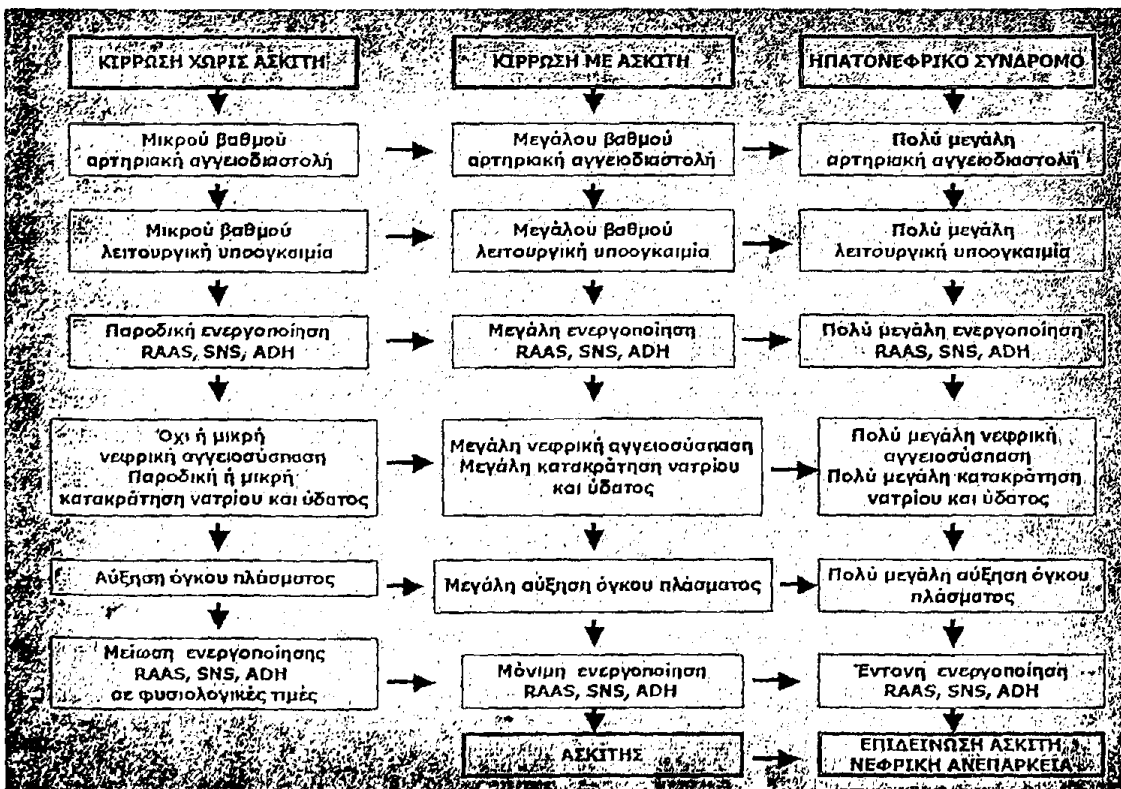
την νεφρική κατακράτηση νατρίου περιλαμβάνουν μειωμένη κάθαρση νατριοκατακρατητικών παραγόντων, μειωμένη σύνθεση νατριουρητικών παραγόντων, και ύπαρξη ηπατικών τασεουποδοχέων που ενεργοποιούνται από την αυξημένη πίεση στα ηπατικά κολποειδή (ηπατονεφρικό αντανακλαστικό) (45-49). Ωστόσο, παρά την αύξηση της καρδιακής παροχής και του όγκου πλάσματος ο αποτελεσματικός αρτηριακός όγκος αίματος και η αρτηριακή πίεση μειώνονται στην κίρρωση του ήπατος, όπως έδειξαν μετέπειτα μελέτες (50-52). Επιπρόσθετα, οι αιμοδυναμικές διαταραχές συμβαίνουν παρά την ενεργοποίηση των νευροορμονικών συστημάτων γεγονός που υποδηλώνει ότι θα ήταν πιο έντονες αν τα συστήματα αυτά δεν είχαν ενεργοποιηθεί. Αυτό αποδείχθηκε με την χορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II σε κίρρωτικούς ασθενείς (53,54) και αναστολέων της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος (55).



ΣΧΗΜΑ 2. Προηγούμενες θεωρίες για την δημιουργία του ασκίτη στην κίρρωση του ήπατος

4. Η υπόθεση της περιφερικής αγγειοδιαστολής για την παθογένεση των διαταραχών της συστηματικής κυκλοφορίας και της νεφρικής λειτουργίας στην κίρρωση του ήπατος

Το 1988 οι Schrier et al διατύπωσαν μία τρίτη υπόθεση για να εξηγήσουν τις συστηματικές αιμοδυναμικές και νεφρικές διαταραχές που συνοδεύουν την κίρρωση του ήπατος (56). Η υπόθεση αυτή έχει χαρακτηριστικά των δύο προηγούμενων θεωριών, χωρίς ωστόσο να θεωρεί την κατακράτηση νατρίου και ύδατος αποτέλεσμα υποογκαιμίας ή πρωτοπαθές γεγονός οφειλόμενο στην παρουσία "ηπατονεφρικού αντανακλαστικού". Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, η οποία ονομάστηκε 'Θεωρία της περιφερικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής', η παρουσία περιφερικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής είναι το αίτιο για την εμφάνιση συστηματικών και νεφρικών διαταραχών που οδηγούν στην ανάπτυξη υπερδυναμικής κυκλοφορίας και την κατακράτηση νατρίου και ύδατος στην κίρρωση του ήπατος (ΣΧΗΜΑ 3).

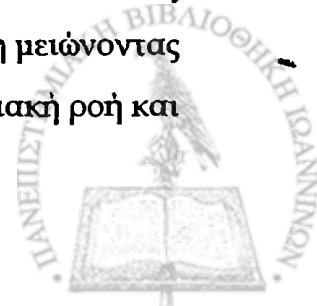


ΣΧΗΜΑ 3. Η θεωρία της περιφερικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής για την εμφάνιση των συστηματικών αιμοδυναμικών και νεφρικών διαταραχών της κίρρωσης του ήπατος



Σύμφωνα με την θεωρία αυτή η περιφερική αρτηριακή αγγειοδιαστολή εμφανίζεται ήδη από τα πρώιμα στάδια της κίρρωσης του ήπατος ως επακόλουθο της ανάπτυξης της πυλαίας υπερτάσεως και οδηγεί σε μειωμένη πλήρωση του ενδαγγειακού χώρου όχι λόγω υποογκαιμίας αλλά λόγω διεύρυνσης του ενδαγγειακού χώρου. Αυτή η θεωρία συμβαδίζει με τον ορισμό του 'αποτελεσματικού ενδαγγειακού αρτηριακού όγκου αίματος', σύμφωνα με τον οποίο η σχέση μεταξύ καρδιακής παροχής και περιφερικής αγγειακής αντίστασης καθορίζει την πληρότητα του αρτηριακού αγγειακού διαμερίσματος, και συνεπώς την ρύθμιση της απέκκρισης νατρίου στις οιδηματογενείς διαταραχές. Κατ'αυτόν τον τρόπο, η μείωση της καρδιακής παροχής μειώνει τον αποτελεσματικό αρτηριακό ενδαγγειακό όγκο στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η περιφερική αρτηριακή αγγειοδιαστολή μειώνει τον αποτελεσματικό αρτηριακό ενδαγγειακό όγκο αίματος στην κίρρωση του ήπατος (57).

Η περιφερική αρτηριακή αγγειοδιαστολή και η μείωση της πλήρωσης της αρτηριακής κυκλοφορίας και συνεπώς του καρδιακού μεταφόρπιου στα πρώιμα στάδια της κίρρωσης του ήπατος οδηγούν αντιρροπιστικά σε αύξηση της καρδιακής παροχής (50). Πραγματικά, μετά την χορήγηση ραδιοσημασμένης αλβουμίνης αποδείχτηκε ότι οι ασθενείς στα πρώιμα στάδια της κίρρωσης παρουσιάζουν μείωση του κεντρικού ενδαγγειακού όγκου, δηλαδή στην καρδιά, την πνευμονική κυκλοφορία και την αορτή (58). Επιπρόσθετα, η μείωση του αποτελεσματικού ενδαγγειακού όγκου προκαλεί παροδική κατακράτηση ύδατος και νατρίου (50,59). Οι ασθενείς αυτοί δεν παρουσιάζουν κλινικά σημεία κατακράτησης νατρίου και ύδατος. Ωστόσο, παρουσιάζουν διαταραχές της ομοιοστασίας του νατρίου που είναι συμβατές με την παρουσία περιφερικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής. Πραγματικά, σε αντίθεση με τα υγιή άτομα αρκετοί ασθενείς στα πρώιμα στάδια κίρρωσης του ήπατος δεν "διαφεύγουν" από την εξωγενή χορήγηση αλατοκορτικοειδών και αναπτύσσουν περιφερικό οίδημα και ασκίτη (60,61). Στα υγιή άτομα η χορήγηση αλατοκορτικοειδών προκαλεί αύξηση του ενδαγγειακού όγκου η οποία οδηγεί σε αυξημένη απόδοση νατρίου και ύδατος στα άπω νεφρικά σωληνάρια αυξάνοντας το διηθούμενο φορτίο και/ή μειώνοντας την επαναρρόφηση τους στα εγγύς σωληνάρια. Η αυξημένη σωληναριακή ροή και



απόδοση νατρίου στα άπω σωληνάρια ξεπερνά την νατριοκατακρατητική δράση της αλδοστερόνης στα αθροιστικά σωληνάρια προκαλώντας έτσι "διαφυγή από τα αλατοκορτικοειδή" (62). Σύμφωνα με την θεωρία της περιφερικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής, η μειωμένη πλήρωση της αρτηριακής κυκλοφορίας μπορεί να περιορίσει την απόδοση νατρίου και ύδατος στα άπω σωληνάρια και κατά συνέπεια την διαφυγή από τα αλατοκορτικοειδή σε ένα ποσοστό ασθενών με κίρρωση αρχικών σταδίων. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν κατακράτηση νατρίου μετά οξεία ενδοφλέβια φόρτιση με χλωριούχο νάτριο (63) ή μετά χορήγηση διαίτας που περιέχει 200 mmol νατρίου/ημέρα για 1 εβδομάδα (64). Ένα άλλο χαρακτηριστικό των ασθενών αυτών είναι ότι κατακρατούν νάτριο στην όρθια θέση σε συνδυασμό με αύξηση του ολικού ενδαγγειακού όγκου και της καρδιακής παροχής και μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (13,65). Σύμφωνα με την θεωρία της περιφερικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν παροδική ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών στην όρθια θέση με συνέπεια την κατακράτηση νατρίου στην θέση αυτή. Πραγματικά σε αυτούς τους ασθενείς έχουν αναφερθεί ημερήσιες διακυμάνσεις των επιπέδων ρενίνης πλάσματος και των κατεχολαμινών των ούρων (66). Αντιθέτως όταν αυτοί οι ασθενείς επανέρχονται στην ύπτια θέση, η ανακατανομή του αίματος οδηγεί σε αύξηση του κεντρικού όγκου αίματος και ακολούθως σε καταστολή των νευροορμονικών μηχανισμών και αύξηση της νατριούρησης (67,68). Είναι πιθανόν επίσης ότι η μειωμένη πλήρωση του αρτηριακού ενδαγγειακού χώρου να προκαλεί ενεργοποίηση του ενδονεφρικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σαν απάντηση στην αρνητική πίεση του κατωφερέστερου μέρους του σώματος στην όρθια θέση, χωρίς αύξηση των επιπέδων ρενίνης και αγγειοτενσίνης του ορού, όπως προτάθηκε από τους Wong et al (69). Ωστόσο, η νατριούρηση στην ύπτια θέση δεν αποκαθίσταται πλήρως εν αντιθέσει με τα υγιή άτομα, γεγονός που δηλώνει ότι ο ενδαγγειακός όγκος παραμένει αυξημένος στην ύπτια θέση επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη της αρτηριακής αγγειοδιαστολής (70).

Στην πορεία της κίρρωσης του ήπατος επιδεινώνεται η αρτηριακή αγγειοδιαστολή (ΣΧΗΜΑ 1) και η μείωση της πλήρωσης του αρτηριακού ενδαγγειακού χώρου με περαιτέρω αύξηση της καρδιακής παροχής και μείωση του



κεντρικού ενδαγγειακού όγκου. Στα προχωρημένα στάδια της κίρρωσης του ήπατος η παροδική κατακράτηση ύδατος και νατρίου δεν επαρκεί για να διατηρηθεί ο αποτελεσματικός αρτηριακός όγκος αίματος. Στην μείωση του αποτελεσματικού αρτηριακού όγκου αίματος συμβάλλει επίσης και η μείωση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης λόγω μειωμένης ηπατικής σύνθεσης αλβουμίνης. Λόγω της μειωμένης πλήρωσης του ενδαγγειακού χώρου ενεργοποιείται ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (71), το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (72) και η έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (73) με αποτέλεσμα την συνεχή και έντονη κατακράτηση ύδατος και νατρίου και την νεφρική αγγειοσύσπαση. Πραγματικά, η χορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης (53,54), αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (74), και α-αδρενεργικών αναστολέων (75) συνδυάστηκε με πτώση της αρτηριακής πίεσης, γεγονός που υποδηλώνει την αντιρροπιστική ενεργοποίηση των ενδογενών αγγειοσυσπαστικών μηχανισμών για την διατήρηση κυκλοφορικής ομοιόστασης. Η μείωση νεφρικών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων που προκαλούν νεφρική αρτηριακή αγγειοδιαστολή, όπως είναι οι προσταγλανδίνες PGE2 και PGI2, μπορεί επίσης να συμβάλλει στην νεφρική αγγειοσύσπαση σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση του ήπατος (31,76,77). Ωστόσο, αρκετοί κίρρωτικοί ασθενείς με κλινικά εμφανή κατακράτηση νατρίου και ύδατος δεν παρουσιάζουν σημαντική αύξηση της ρενίνης (78), της νορεπινεφρίνης (79), ή της αντιδιουρητικής ορμόνης (80) πιθανώς λόγω λιγότερο έντονης αγγειοδιαστολής. Παρά το γεγονός αυτό, η χορήγηση ανταγωνιστών της αλδοστερόνης σε αυτούς τους ασθενείς αυξάνει την νατριούρηση σε αντίθεση με υγιείς εθελοντές (81), γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη ευαισθησία των νεφρικών σωληναρίων στην δράση της αλδοστερόνης. Παρόμοια αυξημένη ευαισθησία των νεφρικών σωληναρίων στην δράση της αγγειοτενσίνης ή της νορεπινεφρίνης δεν μπορεί επίσης να αποκλειστεί. Σύμφωνα με την θεωρία της περιφερικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής, η σημαντική επιδείνωση της αγγειοδιαστολής στην πορεία της κίρρωσης του ήπατος οδηγεί σε έντονη νεφρική αγγειοσύσπαση και την ανάπτυξη του ηπατονεφρικού συνδρόμου.

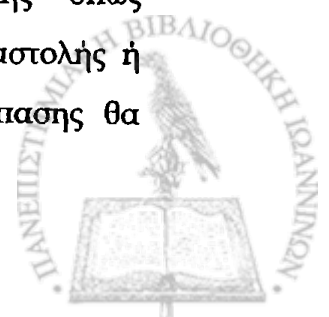


5. Εντόπιση της αρτηριακής αγγειοδιαστολής

Σε πειραματικά μοντέλα κίρρωσης του ήπατος η πυλαία υπέρταση σχετίζεται με την ανάπτυξη σπλαγγνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής (82,83). Είναι ωστόσο ενδιαφέρον ότι σπλαγγνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή έχει επίσης παρατηρηθεί και σε πειραματικά μοντέλα πυλαίας υπέρτασης χωρίς την παρουσία κίρρωσης του ήπατος (84,85) γεγονός που υποδηλώνει τον σημαντικό ρόλο που παίζει η ύπαρξη αυξημένης πίεσης στην πυλαία κυκλοφορία για την δημιουργία της αρτηριακής αγγειοδιαστολής. Επιπρόσθετα, πρόσφατες υπερηχογραφικές μελέτες σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς κλινική εικόνα κατακράτησης νατρίου έδειξαν αυξημένη ροή αίματος στην άνω μεσεντέριο αρτηρία και φυσιολογική ροή αίματος στην μηριαία αρτηρία σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα. Αυτή η παρατήρηση δείχνει ότι η σπλαγγνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή ξεκινάει από τα πρώιμα στάδια της κίρρωσης του ήπατος (65). Η σπλαγγνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή με την σειρά της αυξάνει την ηπατική ροή αίματος και έτσι διατηρείται αυξημένη η πίεση στην πυλαία κυκλοφορία παρά την ανάπτυξη σημαντικής παράπλευρης κυκλοφορίας (10).

Παρά την αύξηση της σπλαγγνικής αρτηριακής ροής, αιμοδυναμικές μελέτες έδειξαν ότι η αρτηριακή ροή σε άλλες περιοχές είναι φυσιολογική ή μειώνεται στα τελικά στάδια της κίρρωσης. Πράγματι, η νεφρική αρτηριακή ροή αίματος έχει αναφερθεί φυσιολογική ή αυξημένη στα αρχικά στάδια της κίρρωσης του ήπατος (3,86) ενώ μειώνεται λόγω νεφρικής αγγειοσυσπάσης στα προχωρημένα στάδια (87-89). Παρομοίως, η αρτηριακή ροή αίματος των άνω άκρων είναι φυσιολογική σε ασθενείς με νόσο αρχικών σταδίων (90,91) ενώ είναι μειωμένη σε ασθενείς με ασκίτη (52). Η εγκεφαλική αρτηριακή αιματική ροή είναι επίσης φυσιολογική ή αυξημένη αρχικά (92) ενώ φυσιολογική ή μειωμένη ροή έχει διαπιστωθεί στα προχωρημένα στάδια της κίρρωσης (93).

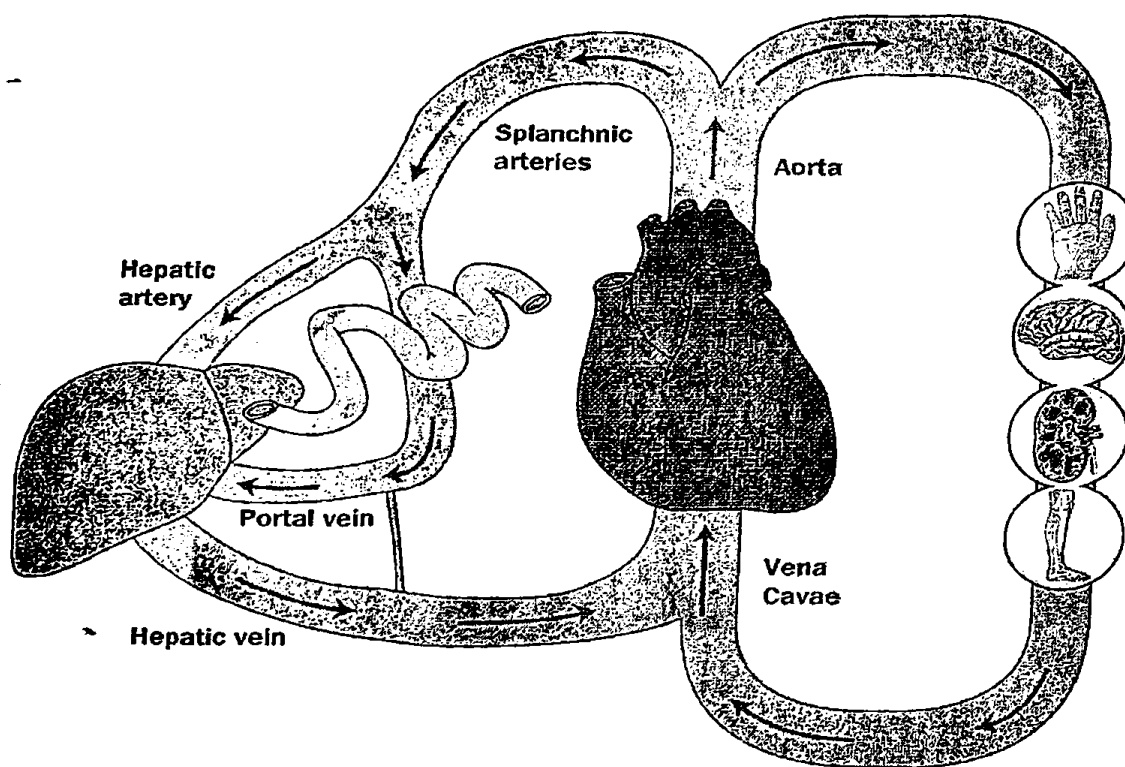
Συνοπώς η αρτηριακή αγγειοδιαστολή στην κίρρωση του ήπατος αφορά κατά κύριο λόγο την σπλαγγνική κυκλοφορία και όχι την περιφερική κυκλοφορία. Ωστόσο η μη ύπαρξη περιφερικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής όπως περιγράφεται από την θεωρία της περιφερικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής ή ακόμη περισσότερο η παρουσία περιφερικής αρτηριακής αγγειοσυσπάσης θα



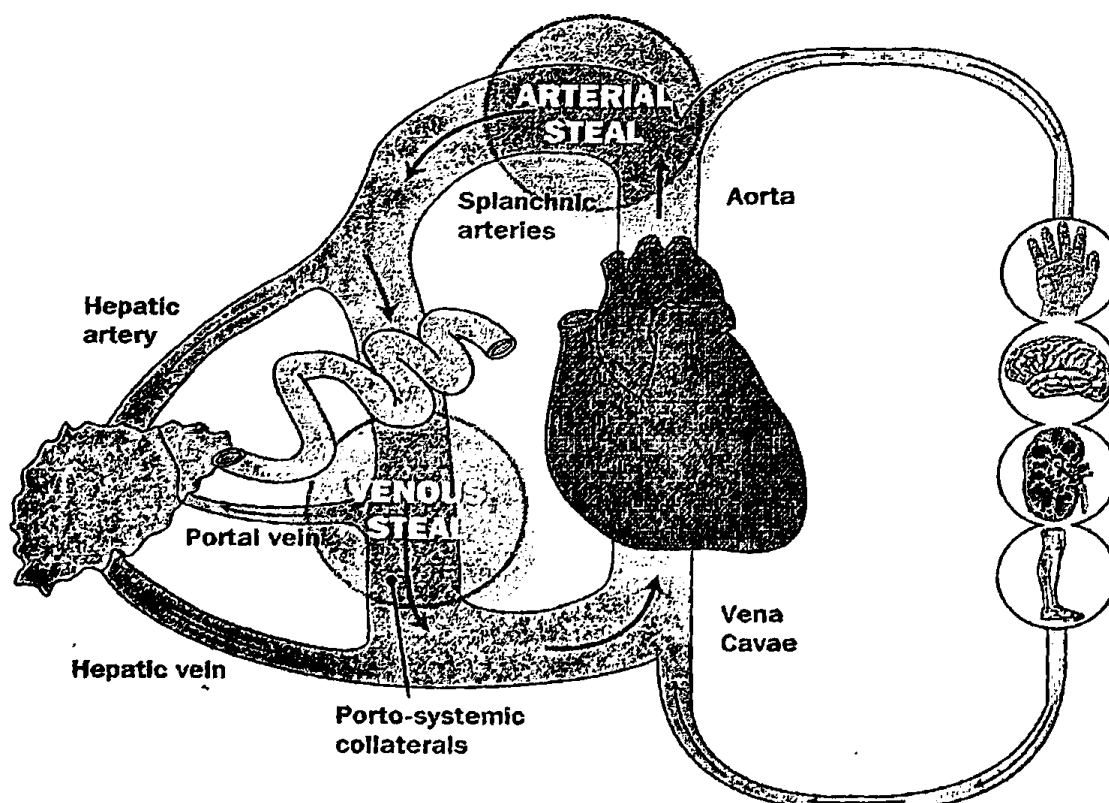
ερχόταν σε αντίθεση με την υπερδυναμική κυκλοφορία που παρατηρείται στην κίρρωση του ήπατος. Για τον λόγο αυτό οι Newby και Hayes διατύπωσαν την υπόθεση της σπλαγγνικής διαφυγής αίματος (ΣΧΗΜΑ 4). Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, η σπλαγγνική αγγειοδιαστολή οδηγεί σε σπλαγγνική αρτηριακή υπεραϊμία και υπέρταση και ακολούθως την διαφυγή αίματος από την πυλαία κυκλοφορία στην συστηματική κυκλοφορία διαμέσου των πυλαιοσυστηματικών αναστομώσεων (94). Η προοδευτική αύξηση των πυλαιοσυστηματικών αναστομώσεων οδηγεί σε μείωση της ηπατικής ροής και επίταση της διαφυγής. Σε αυτό το μοντέλο διαφυγής συμμετέχει το αρτηριακό και το φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Συγκεκριμένα αρτηριακή διαφυγή συμβαίνει από την συστηματική κυκλοφορία στην σπλαγγνική αρτηριακή κυκλοφορία ενώ φλεβική διαφυγή συμβαίνει από την πυλαία κυκλοφορία στις πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις. Η φλεβική διαφυγή επιδεινώνεται στα προχωρημένα στάδια της κίρρωσης όπου η πυλαία ροή αίματος μπορεί να αντιστραφεί. Πραγματικά, η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σχετίζεται με αύξηση της καρδιακής παροχής και της ροής αίματος στην άζυγο φλέβα (δείκτης πυλαιοσυστηματικής ροής) (95), και με μείωση της ηπατικής αιμάτωσης (96).

Σύμφωνα με τους Newby και Hayes η ομοιοστατική ενεργοποίηση αγγειοσυσπαστικών μηχανισμών λόγω της σπλαγγνικής αγγειοδιαστολής οδηγεί σε περιφερική αγγειοσύσπαση. Πραγματικά, αναστολή της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ή του συμπαθητικού συστήματος επιδεινώνει την υπόταση σε κίρρωτικούς ασθενείς, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο τόνος της περιφερικής κυκλοφορίας είναι διαρκώς αυξημένος παρά την συστηματική υπόταση και την μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (53,54,74,75). Αυτό επίσης μπορεί να εξηγήσει την μειωμένη απάντηση της περιφερικής κυκλοφορίας σε εξωγενώς χορηγούμενους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, όπως η νοραδρεναλίνη και η αγγειοτενίνη II (90,97), καθώς ο βασικός αρτηριακός τόνος των περιφερικών αρτηριών είναι ήδη αυξημένος.





NORMAL



LIVER CIRRHOSIS AND PORTAL HYPERTENSION

ΣΧΗΜΑ 4. Η υπόθεση της σπλαγγικής διαφυγής αίματος για την ανάπτυξη της υπερδυναμικής κυκλοφορίας στην κίρρωση του ήπατος



Το φαινόμενο της σπλαγχνικής διαφυγής συμβαδίζει με την συστηματική αιμοδυναμική απάντηση σε δύο θεραπευτικούς χειρισμούς στην κίρρωση του ήπατος. Η εισαγωγή διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης σε ασθενείς με κίρρωση, προκαλεί αύξηση της καρδιακής παροχής και της περιφερικής αγγειοσύσπασης και μείωση της ηπατικής αιμάτωσης (98). Αντιθέτως, η χορήγηση του αναλόγου της βαζοπρεσίνης, τερλιπρεσίνη, σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο προκαλεί εκλεκτική σπλαγχνική αρτηριακή αγγειοσύσπαση και αυξάνει την συστηματική αντίσταση και ακολούθως την νεφρική λειτουργία μειώνοντας την σπλαγχνική διαφυγή (99).



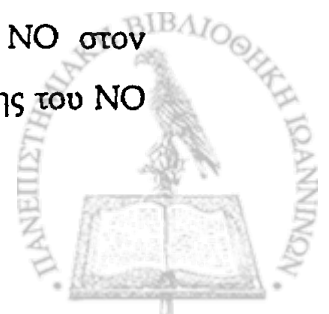
6. Αίτια της αρτηριακής αγγειοδιαστολής στην κίρρωση του ήπατος

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η πυλαία υπέρταση στην κίρρωση του ήπατος προκαλεί αρτηριακή αγγειοδιαστολή δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Αν και ο ρόλος ενός μεγάλου αριθμού αγγειοδιασταλτικών παραγόντων έχει μελετηθεί σε κίρρωτικούς ασθενείς και σε πειραματικά μοντέλα κίρρωσης, οι περισσότερες μελέτες έχουν εστιάσει στον ρόλο του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της γλυκαγόνης σαν πιθανοί διαμεσολαβητές της αρτηριακής αγγειοδιαστολής. Επιπρόσθετα η μειωμένη αρτηριακή αντίδραση στην δράση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων και τοπικοί σπλαχνικοί μηχανισμοί αρτηριακής αγγειοδιαστολής φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο.

6.1 Ο ρόλος του NO στην αρτηριακή αγγειοδιαστολή

Το NO είναι ένας πολύ ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που παράγεται στο αγγειακό ενδοθήλιο από το αμινοξύ L-αργινίνη με την επίδραση του ενζύμου συνθετάσης του NO. Το NO παράγεται τονικά σε φυσιολογικές καταστάσεις στα αγγεία και πιστεύεται ότι παίζει ρόλο στην διατήρηση ενεργού κατάστασης αγγειοδιαστολής στην αρτηριακή κυκλοφορία (100,101). Οι ελεύθερες ρίζες του NO ενεργοποιούν την διαλυτή γουανυλική κυκλάση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και αυξάνουν τα επίπεδα του δεύτερου διαμεσολαβητή κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη προκαλώντας έτσι αγγειοδιαστολή (102).

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η σύνθεση του NO είναι αυξημένη σε πειραματικά μοντέλα κίρρωσης (102-104) και σε κίρρωτικούς ασθενείς (105-107) και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αρτηριακής αγγειοδιαστολής και την ανάπτυξη υπερδυναμικής κυκλοφορίας (108). Η δραστηριότητα της συνθετάσης του NO, όπως εκτιμήθηκε από την *in vitro* παραγωγή NO από τον αγγειακό ιστό ή από την συγκέντρωση κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης σε αρτηριακό ιστό, είναι αυξημένη σε πειραματόζωα με κίρρωση και ασκίτη (102,103). Επιπρόσθετα, οι κίρρωτικοί ασθενείς με ασκίτη παρουσιάζουν υψηλότερη συγκέντρωση NO σε δείγματα αίματος από περιφερική φλέβα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές και ασθενείς χωρίς ασκίτη (107) και αύξηση του NO στον εκπνεόμενο αέρα (109). Είναι ενδιαφέρον ότι ενώ η αύξηση της σύνθεσης του NO



έχει σχετισθεί με αρτηριακή αγγειοδιαστολή, η σύνθεση του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των ηπατικών κολποειδών του κίρρωτικού ήπατος είναι μειωμένη συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση της ενδοηπατικής αγγειακής αντίστασης (110). Η αυξημένη παραγωγή του NO στην κίρρωση του ήπατος έχει σχετισθεί με την παρουσία βακτηριακής λιποσακχαριδικής ενδοτοξιναιμίας (111), η οποία διεγείρει την σύνθεση NO στα περιφερικά αγγεία άμεσα ή μέσω παραγωγής κυτταροκινών (112).

Ενδονεφρική παραγωγή του NO έχει επίσης αναφερθεί και, αν και ο ρόλος της δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, πιθανόν να συμμετέχει στην ρύθμιση του τόνου των νεφρικών αρτηριολίων ανταγωνιζόμενη την αγγειοσυσπαστική δράση της ενδονεφρικής παραγωγής αγγειοτενσίνης II (113). Προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι η ενδονεφρική παραγωγή του NO στην κίρρωση του ήπατος είναι ιδιαίτερα αυξημένη (114).

6.2 Ο ρόλος της γλυκαγόνης στην αρτηριακή αγγειοδιαστολή

Η συγκέντρωση της γλυκαγόνης στο ορό πειραματόζων και ασθενών με κίρρωση του ήπατος είναι αυξημένη (115-118), πιθανόν λόγω διαταραχής ηπατικής κάθαρσης, έκκρισης, και μειωμένης ευαισθησίας των αγγειακών υποδοχέων (119,120). Σε αυτούς τους ασθενείς η αύξηση της γλυκαγόνης έχει σχετισθεί με την πρόκληση σπλαγγνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής (117,118,121). Πραγματικά, μελέτες σε πειραματικά μοντέλα χρόνιας πυλαίας υπέρτασης έδειξαν ότι η γλυκαγόνη μπορεί να προκαλέσει σπλαγγνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή με άμεσο μηχανισμό (122) ή ελαττώνοντας την ευαισθησία της σπλαγγνικής κυκλοφορίας σε ενδογενείς αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (116,123). Η εξωγενής χορήγηση γλυκαγόνης σε κίρρωτικούς ασθενείς συνοδεύτηκε από σημαντική σπλαγγνική υπεραιμία και αύξηση της αιματικής ροής και της πίεσης στην πυλαία φλέβα, ενώ αντιθέτως η χορήγηση αντιορού γλυκαγόνης σε πειραματόζωα με πυλαία υπέρταση μείωσε την ροή αίματος στην πυλαία φλέβα (117,118,123). Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι η έκκριση γλυκαγόνης αυξάνεται μεταγευματικά καθώς επίσης σε συνθήκες κίρρωσης, λόγω παρουσίας αίματος στον αυλό του στομάχου, σε κίρρωτικούς ασθενείς και σε πειραματόζωα με πυλαία

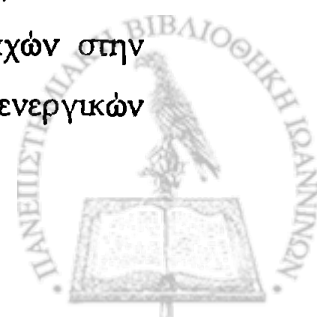


υπέρταση προκαλώντας αύξηση της σπλαγγνικής ροής αίματος και της πίεσης στην πυλαία φλέβα (124,125).

6.3 Μειωμένη αρτηριακή αντίδραση στην δράση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων στην κίρρωση του ήπατος.

Σημαντικό ρόλο στην δημιουργία και διατήρηση της αρτηριακής αγγειοδιαστολής στην κίρρωση του ήπατος φαίνεται να παίζει η μειωμένη ευαισθησία στους ενδογενείς αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες. Πραγματικά, οι συγκεντρώσεις της νοραδρεναλίνης, της αγγειοτενσίνης και της βαζοπρεσίνης αυξάνονται με την πρόοδο της νόσου (9) παράλληλα με την επιδείνωση της αρτηριακής αγγειοδιαστολής (126). Η χορήγηση ενδοθηλίνης, ενός ισχυρού αγγειοδραστικού πεπτιδίου που παράγεται από το αγγειακό ενδοθήλιο, σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη συνοδεύτηκε από πρόκληση αγγειοσυστολής αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Αντιθέτως, σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη η χορήγηση ενδοθηλίνης συνοδεύτηκε από την πρόκληση αγγειοδιαστολής (127). Η δράση της ενδοθηλίνης στο αγγειακό ενδοθήλιο ασκείται μέσω δύο διαφορετικών υποδοχέων, ET_A και ET_B, που είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση αγγειοσυστολής και αγγειοδιαστολής, αντίστοιχα, με την αγγειοσυσταλτική δράση σε φυσιολογικές συνθήκες να υπερτερεί και να συντελεί στην διατήρηση του αγγειακού τόνου (128-130). Η μεταμόσχευση ήπατος αποκαθιστά την φυσιολογική αρτηριακή απάντηση στην χορήγηση ενδοθηλίνης αναδεικνύοντας την άμεση σχέση κίρρωσης του ήπατος και μειωμένης αρτηριακής αγγειοσύσπασης (127). Επιπρόσθετα, η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων σε πειραματικά μοντέλα πυλαίας υπέρτασης, όπως η μεθοξαμίνη (131), η νοραδρεναλίνη (132), η αγγειοτενσίνη II (133), και η φαινυλεφρίνη (134) συνοδεύτηκε από μειωμένη αρτηριακή αγγειοσύσπαση της σπλαγγνικής κυκλοφορίας.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι στα προχωρημένα στάδια της κίρρωσης υπάρχει μειωμένη απάντηση στους α1-αδρενεργικούς παράγοντες (135) πιθανόν λόγω αρνητικής αυτορρύθμισης των α1 υποδοχέων ή λόγω διαταραχών στην μεταβίβαση του ενδοκυττάριου σήματος μετά την σύνδεση των αδρενεργικών



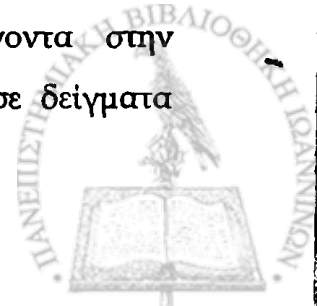
αγωνιστών με τους υποδοχείς τους (136). Επιπρόσθετα, η διατήρηση της σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής παρά τα αυξημένα επίπεδα αγγειοσπαστικών παραγόντων σε αντίθεση με την περιφερική αρτηριακή αγγειοσύσπαση υποδηλώνει την διαφορετική αντίδραση διαφορετικών αρτηριακών περιοχών στα αγγειοσπαστικά ερεθίσματα (12).

Είναι ενδιαφέρον ότι η μείωση της γλυκαγόνης μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης (116) καθώς και η αναστολή της συνθέσεως του NO συνοδεύονται από αύξηση της αγγειοσπαστικής αντίδρασης σε αγγειοσπαστικούς παράγοντες (106) υποδγκνείοντας την συμβολή της υπεργλυκαγοναιμίας και των αυξημένων επιπέδων του NO στην διαταραχή της αρτηριακής αγγειοσύσπασης στην κίρρωση του ήπατος.

6.4 Τοπικοί μηχανισμοί σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η χρόνια πυλαία υπέρταση προκαλεί πολύ μεγαλύτερη αύξηση της εντερικής τριχοειδικής πίεσης και της λυμφατικής ροής από ότι η οξεία αύξηση της πίεσης της πυλαίας φλέβας του ίδιου μεγέθους (137). Το γεγονός αυτό έχει αποδοθεί σε απώλεια των φυσιολογικών αυτορρυθμιστικών μηχανισμών της σπλαγχνικής μικροκυκλοφορίας. Η οξεία αύξηση της φλεβικής πίεσης στο εντερικό τοίχωμα προκαλεί έντονη αγγειοσπαστική αντίδραση των αρτηριακών λείων μυϊκών ινών, που οδηγεί σε μείωση της αιματικής ροής. Ο μηχανισμός αυτός ο οποίος προστατεύει το έντερο από την δημιουργία οίδηματος δεν λειτουργεί ικανοποιητικά στην χρόνια πυλαία υπέρταση και οι αντίσταση των αρτηριολίων μειώνεται αντί να αυξάνεται (138). Πραγματικά, οι κίρρωτικοί ασθενείς παρουσιάζουν πολύ έντονο το οίδημα του βλεννογόνου, του μυϊκού και του ορογόνου χιτώνα του εντέρου (139).

Επιπρόσθετα, η εντόπιση της αρτηριακής αγγειοδιαστολής κατά κύριο λόγο στην σπλαγχνική κυκλοφορία υποδηλώνει ότι η μείωση της συστηματικής αντίστασης στην κίρρωση του ήπατος δεν οφείλεται πιθανόν μόνο στην συστηματική κυκλοφορία αγγειοδιασταλτικών παραγόντων αλλά και σε τοπικό μηχανισμό (π.χ. αυξημένη έκκριση αγγειοδιασταλτικού παράγοντα στην σπλαγχνική κυκλοφορία). Πραγματικά, η συγκέντρωση του NO σε δείγματα



αίματος από την πυλαία φλέβα ήταν υψηλότερα από τα αντίστοιχα δείγματα περιφερικής φλέβας (115), υποδεικνύοντας ότι η παραγωγή NO είναι ιδιαίτερα αυξημένη στην σπλαγχνική κυκλοφορία. Το NO έχει παρακρινική δράση και είναι πιθανόν να παράγεται τοπικά στην σπλαγχνική κυκλοφορία από το αγγειακό ενδοθήλιο ή το αυτόνομο νευρικό σύστημα (10). Το μη αδρενεργικό - μη χολινεργικό σύστημα είναι ένα άλλο αισθητήριο σύστημα που όταν διεγείρεται, απελευθερώνει στους τελικούς νευρώνες διάφορους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων NO. Το σύστημα αυτό έχει έντονη παρουσία στα λεία μυϊκά κύτταρα των σπλαγχνικών αγγείων όπως και σε άλλες αγγειακές περιοχές (140). Συνεπώς, είναι πιθανόν οι μεταβολές του εντερικού τοιχώματος λόγω του διάμεσου οιδήματος να διεγείρουν την δραστηριότητα του μη αδρενεργικού - μη χολινεργικού συστήματος και την απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών.



7. Χρονική εξέλιξη και συσχέτιση των συστηματικών αιμοδυναμικών και νεφρικών διαταραχών που συμβαίνουν στην κίρρωση του ήπατος

7.1 Φάση 1: Υποκλινική διαταραχή του μεταβολισμού του νατρίου

Η υποκλινική διαταραχή της απέκκρισης του νατρίου είναι χρονικά η πρώτη νεφρική διαταραχή που συμβαίνει στην κίρρωση του ήπατος. Σε αυτή την φάση της νόσου οι ασθενείς παρουσιάζουν φυσιολογική νεφρική αιμάτωση, σπειραματική διήθηση και κάθαρση νερού και μπορούν να απεκκρίνουν την συνήθη ποσότητα του νατρίου της τροφής (9). Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, εμφανίζουν αρνητικό ισοζύγιο νατρίου μετά οξεία φόρτιση με χλωριούχο νάτριο και δεν μπορούν να διαφύγουν από την νατριοκατακρατητική δράση των αλατοκορτικοειδών ή παρουσιάζουν κατακράτηση νατρίου στην όρθια θέση (62-64). Επιπρόσθετα οι ασθενείς στην φάση αυτή αυτοί εμφανίζουν αυξημένο όγκο πλάσματος (78), που συνηγορεί υπέρ της κατακράτησης νατρίου, χωρίς ωστόσο να αναπτύσσουν οίδημα ή ασκίτη. Ασκίτης μπορεί να αναπτυχθεί μετά την χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων, όπως νιτρώδη (141) και α-ανταγωνιστές (142).

7.2 Φάση 2: Κλινικά σημαντική κατακράτηση νατρίου χωρίς ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος

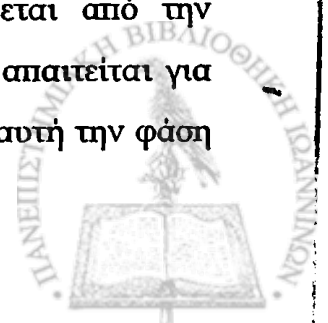
Στην πορεία της κίρρωσης του ήπατος οι ασθενείς παρουσιάζουν προοδευτικά επιδεινούμενη κατακράτηση νατρίου στον άπω νεφρώνα και αδυναμία απέκκρισης του νατρίου της τροφής. Αυτό οδηγεί στην κατακράτηση νατρίου και ύδατος στην περιτοναϊκή κοιλότητα και την εμφάνιση του ασκίτη. Η απέκκριση του νατρίου των ούρων αν και μειωμένη είναι συνήθως >10 mmol/ημέρα και σε μερικές περιπτώσεις $>50-90$ mmol/ημέρα. Στην φάση αυτή, η νεφρική αιμάτωση και η σπειραματική διήθηση είναι φυσιολογικές ενώ δεν υπάρχει ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, των δύο κυριότερων γνωστών αντινατριουρητικών συστημάτων (9). Οι συγκεντρώσεις του κοιλπικού και του εγκεφαλικού νατριουρητικού παράγοντα του πλάσματος είναι αυξημένα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κατακράτηση νατρίου δεν οφείλεται σε μειωμένη σύνθεση



αυτών των παραγόντων (27,28). Έχει υποστηριχθεί ότι η συστηματική αιμοδυναμική δυσλειτουργία σε αυτή την φάση αν και μεγαλύτερη από ότι στην κίρρωση χωρίς ασκίτη, δεν είναι αρκετά έντονη για να διεγείρει την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ωστόσο, είναι πιθανό ότι διεγείρει ακόμη άγνωστους, εξαιρετικά ευαίσθητους, νατριοκατακρατητικούς παράγοντες (10,78). Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι η κατακράτηση νατρίου σε αυτή την φάση της νόσου μπορεί να σχετίζεται και με άλλους μηχανισμούς, όπως την αυξημένη ευαισθησία των νεφρικών σωληναρίων στην αλδοστερόνη ή τις κατεχολαμίνες (78,143) ή στην ύπαρξη ηπατονεφρικού αντανεκλαστικού (48). Αν και οι μηχανισμοί αυτοί δεν μπορούν να αποκλειστούν, η συνεχής κατακράτηση νατρίου χωρίς την ύπαρξη αρτηριακής αγγειοδιαστολής θα οδηγούσε σε αρτηριακή υπέρταση, ενώ στην πραγματικότητα οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μειωμένη αρτηριακή πίεση.

7.3 Φάση 3: Διέγερση ενδογενών αγγειοδραστικών συστημάτων με σχετική διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας

Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από σημαντική κατακράτηση του νατρίου (νάτριο ούρων < 10 mmol/ημέρα) υψηλές συγκεντρώσεις ρενίνης, αλδοστερόνης, και νορεπινεφρίνης πλάσματος (9). Η αλδοστερόνη αυξάνει την επαναρρόφηση του νατρίου στα άπω και τα αθροιστικά σωληνάρια (144), ενώ η νεφρική συμπαθητική δραστηριότητα διεγείρει την επαναρρόφηση του νατρίου στα εγγύς σωληνάρια, την αγκύλη του Henle και τα άπω σωληνάρια (145). Κατά συνέπεια, η κατακράτηση του νατρίου σε αυτούς τους ασθενείς οφείλεται σε αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου σε όλο τον νεφρώνα. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, άγνωστοι έως τώρα νατριοκατακρατητικοί παράγοντες είναι πιθανόν να παίζουν ρόλο στην αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση νατρίου στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη που παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα ρενίνης, αλδοστερόνης πλάσματος και νορεπινεφρίνης (10). Η συστηματική αιμοδυναμική δυσλειτουργία στην φάση αυτή είναι πιο έντονη όπως φαίνεται από την εντονότερη ενεργοποίηση αγγειοδραστικών παραγόντων η οποία απαιτείται για να διατηρηθεί η κυκλοφορική ομοιόσταση. Η αρτηριακή πίεση σε αυτή την φάση



εξαρτάται από την δραστηριότητα των ενδογενών αγγειοδραστικών συστημάτων. Πραγματικά, η χορήγηση φαρμάκων που ανταγωνίζονται αυτά τα συστήματα οδηγεί σε αρτηριακή υπόταση και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (53-55,74,75). Παρά το γεγονός ότι η αγγειοτενσίνη II, η νορεπινεφρίνη, και η αντιδιουρητική ορμόνη σχετίζονται με νεφρική αρτηριακή αγγειοσυσπασση, η νεφρική αιμάτωση και η σπειραματική διήθηση σε αυτή την φάση δεν μειώνονται σημαντικά επειδή η δράση τους στην νεφρική κυκλοφορία ανταγωνίζεται από ενδονεφρικούς αγγειοδιασταλτικούς μηχανισμούς, ιδιαίτερα τις προσταγλανδίνες PGE₂ και PGI₂ (31,32,76,77). Πραγματικά, σημαντική λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αναπτυχθεί σε αυτή την φάση από την χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων που αναστέλλουν την παραγωγή προσταγλανδινών (33,34). Το NO (146) και τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι επίσης πιθανόν να συμμετέχουν στην διατήρηση της νεφρικής αγγειοδιαστολής σε αυτή τη φάση (30,147). Η νεφρική ικανότητα απέκκρισης ύδατος είναι συνήθως μειωμένη σε αυτή την φάση της νόσου λόγω αύξησης της αντιδιουρητικής ορμόνης (73). Ωστόσο, λίγοι ασθενείς αναπτύσσουν σημαντική υπονατρίαμια (148) επειδή η δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης ανταγωνίζεται από αύξηση της νεφρικής παραγωγής PGE₂ (149).

7.4 Φάση 4: Ανάπτυξη του ηπατονεφρικού συνδρόμου

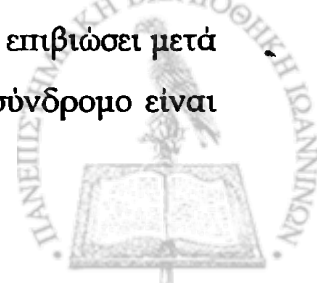
Το ηπατονεφρικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια λόγω έντονης αγγειοσυσπασσης της νεφρικής αρτηριακής κυκλοφορίας προκαλούμενη από σημαντική αύξηση της σπλαγχνικής αγγειοδιαστολής και μείωση του αποτελεσματικού αρτηριακού ενδαγγειακού όγκου. Υπάρχουν δύο τύποι ηπατονεφρικού συνδρόμου (τύπος 1 και τύπος 2) ανάλογα με την ταχύτητα εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας (ΠΙΝΑΚΑΣ). Το τύπου 2 ηπατονεφρικό σύνδρομο αναπτύσσεται χαρακτηρίζεται από μετρίου βαθμού αλλά σταθερή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε απουσία άλλων εκλυτικών παραγόντων. Αντιθέτως, το τύπου 1 ηπατονεφρικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από σημαντική και γρήγορη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (10,150). Αν και μπορεί να συμβεί αυτομάτως, συχνά σχετίζεται χρονικά με κάποιο εκλυτικό παράγοντα, όπως



σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη (συχνά αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα), οξεία ηπατίτιδα (ισχαιμική, τοξική, αλκοολική, ιογενή) σε ασθενείς με κίρρωτικό ήπαρ, μείζων χειρουργείο ή μαζική γαστρεντερική αιμορραγία (150). Ασθενείς με τύπου 2 ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς να αναπτύξουν τύπου 1 ηπατονεφρικό σύνδρομο, αν και μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με φυσιολογική κρεατινίνη ορού (151). Οι ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο παρουσιάζουν σημαντική υπόταση παρά τα πολύ υψηλά επίπεδα ρενίνης, αλδοστερόνης, νορεπινεφρίνης, και αντιδιουρητικής ορμόνης (152). Η αρτηριακή αντίσταση σε αυτούς τους ασθενείς είναι αυξημένη όχι μόνο στους νεφρούς (51) αλλά επίσης τον εγκέφαλο (93), τους μύες και το δέρμα (52).

Εκτός από την συστηματική αιμοδυναμική δυσλειτουργία η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο φαίνεται να σχετίζεται και με μεταβολές σε ενδονεφρικούς αγγειοδραστικούς μηχανισμούς. Όπως προαναφέρθηκε οι νεφροί παράγουν αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες όπως προσταγλανδίνες (31,32) και NO (113,114) που μειώνουν την επίδραση των ενδογενών αγγειοσυσπαστικών συστημάτων στην νεφρική αιμάτωση και την σπειραματική διήθηση. Ο ρυθμός επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι πιθανόν, σχετίζεται με την αυξημένη ή μειωμένη ενδονεφρική παραγωγή αυτών των παραγόντων (153). Επιπρόσθετα, η σημαντική μείωση της νεφρικής αιμάτωσης είναι πιθανόν να διεγείρει την ενδονεφρική παραγωγή αγγειοσυσπαστικών παραγόντων όπως είναι η αγγειοτενσίνη II (154) και η αδενοσίνη (155) δημιουργώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο που επιτείνει και διαιωνίζει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο παρουσιάζουν έντονη κατακράτηση νατρίου, λόγω σημαντικής μείωσης του διηθούμενου νατρίου και αυξημένης επαναρρόφησης στο εγγύς σωληνάριο (156). Η κάθαρση του ελεύθερου ύδατος είναι επίσης μειωμένη και πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική υπονατρίαμία από αραίωση (148).

Το 50% των ασθενών με τύπου 2 ηπατονεφρικό σύνδρομο θα επιβιώσει 5 μήνες μετά την έναρξη της νεφρικής ανεπάρκειας ενώ μόνο 20% θα επιβιώσει μετά το 1^ο έτος. Η πρόγνωση των ασθενών με τύπου 1 ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι



επίσης εξαιρετικά φτωχή και το 80% των ασθενών πεθαίνουν σε λιγότερο από 2 εβδομάδες από την έναρξη της νεφρικής ανεπάρκειας (10).



8. Αντιμετώπιση του ασκίτη και των διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο

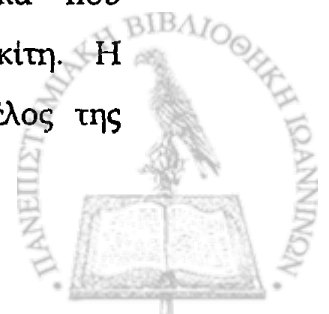
8.1 Κατάκλιση και διαίτα πτωχή σε νάτριο

Η όρθια στάση (17) και η άσκηση (157) σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη προκαλεί έντονη διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Συνεπώς, από θεωρητικής απόψεως, η κατάκλιση μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με μειωμένη ανταπόκριση στα διουρητικά. Εφόσον το νατριουρητικό αποτέλεσμα της φουροσεμίδης ξεκινά σύντομα μετά την λήψη της και εξαφανίζεται σε περίπου 2-3 ώρες, η κατάκλιση θα μπορούσε να προσαρμοστεί σε αυτό το χρονικό πλαίσιο. Η επίδραση της σπειρονολακτόνης διαρκεί περισσότερο από 1 ημέρα και συνεπώς δεν επηρεάζει τον σχεδιασμό της κατάκλισης (158).

Κινητοποίηση του ασκίτη συμβαίνει όταν επιτευχθεί αρνητικό ισοζύγιο νατρίου. Στο 10% των ασθενών που παρουσιάζει φυσιολογική αλδοστερόνη και νορεπινεφρίνη πλάσματος και σχετικά υψηλή απέκκριση νατρίου στα ούρα (>50 mmol/ημέρα), αυτό μπορεί να επιτευχθεί μειώνοντας την πρόσληψη νατρίου σε 60-90 mmol/ημέρα. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις η νεφρική απέκκριση νατρίου είναι πολύ χαμηλή και αρνητικό ισοζύγιο νατρίου δεν μπορεί να επιτευχθεί χωρίς την χορήγηση διουρητικών (10,159). Ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις, ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου είναι σημαντικός γιατί μειώνει τις ανάγκες σε διουρητική αγωγή ή αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα (160). Ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου είναι απαραίτητος σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην διουρητική αγωγή (10). Η πρόσληψη υγρών θα πρέπει να περιορίζεται μόνο σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπονατριαιμία από αραιώση (περίπου 1000 ml/ημέρα) (159).

8.2 Διουρητικά

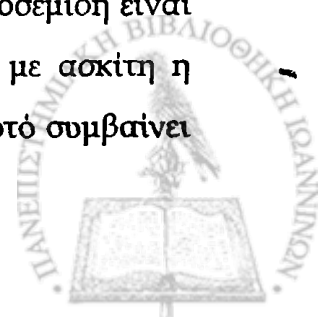
Η φουροσεμίδα και η σπειρονολακτόνη είναι τα διουρητικά που χρησιμοποιούνται πιο συχνά στην θεραπεία του κίρρωτικού ασκίτη. Η φουροσεμίδα αναστέλλει την επαναρρόφηση νατρίου στο ανιόν σκέλος της



αγκύλης του Henle αλλά δεν δρα στον άπω νεφρώνα. Απορροφάται ταχύτατα από το έντερο, συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος, και εκκρίνεται σε ενεργό μορφή στα ούρα από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Όταν φθάνει στον σωληναριακό αυλό, μεταφέρεται στην αγκύλη του Henle όπου αναστέλλει την αντλία $\text{Na}^+\text{2Cl}^-\text{K}^+$. Το 30-50% του διηθούμενου νατρίου επαναρροφάται στην αγκύλη του Henle χρησιμοποιώντας αυτό το μεταφορικό σύστημα γεγονός που υποδηλώνει την υψηλή νατριουρητική ικανότητα της φουροσεμίδης. Η έναρξη της δράσης της φουροσεμίδης αρχίζει περίπου 30 λεπτά από την από του στόματος λήψη. Η μέγιστη δράση της εμφανίζεται σε 1-2 ώρες και η συνολική διάρκεια δράσης 3-4 ώρες από την χορήγησή της (158).

Η σπιρονολακτόνη δρα ανταγωνιζόμενη την δράση της αλδοστερόνης στον άπω νεφρώνα (158). Η αλδοστερόνη διεγείρει την σύνθεση καναλιών νατρίου στον σωληναριακό αυλό και δρα στον σύστημα της Na-K-ATPάσης που ενεργοποιεί την έξοδο του νατρίου από τον ενδοκυττάριο στον περισωληναριακό χώρο (161). Έτσι συνολικά η αλδοστερόνη προκαλεί κατακράτηση νατρίου και καλιούρηση. Η σπιρονολακτόνη μεταβολίζεται σε διάφορα ενεργά συστατικά, το σπουδαιότερο από τα οποία είναι η κανρενόνη. Αυτοί οι μεταβολίτες συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος και απελευθερώνονται αργά στους νεφρούς. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των μεταβολιτών της σπιρονολακτόνης είναι παρατεταμένος προκαλώντας μία καθυστέρηση 2-3 ημερών μεταξύ της έναρξης ή της διακοπής της θεραπείας και την έναρξη ή τον τερματισμό της νατριούρησης, αντίστοιχα (158). Η κάθαρση των μεταβολιτών της σπιρονολακτόνης είναι μειωμένη στην κίρρωση του ήπατος (162). Για τον λόγο αυτό, η νατριουρητική δράση του φαρμάκου επιμένει για μεγαλύτερο διάστημα σε κίρρωτικούς ασθενείς σε σχέση με τα υγιή άτομα μετά την διακοπή του. Επειδή το ποσοστό του νατρίου που επαναρροφάται στα αθροιστικά σωληνάρια είναι σχετικά μικρό (περίπου 5% του διηθούμενου φορτίου νατρίου), η νατριουρητική ικανότητα της σπιρονολακτόνης είναι μικρότερη εκείνης της φουροσεμίδης.

Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει σε υγιή άτομα στα οποία η φουροσεμίδα είναι πιο δραστική από την σπιρονολακτόνη, σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη η σπιρονολακτόνη είναι πιο δραστική από την φουροσεμίδα (164). Αυτό συμβαίνει



γιατί υπάρχει αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια με αποτέλεσμα λιγότερο νάτριο να μεταφέρεται στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και γιατί η επαναρρόφηση του νατρίου στον άπω νεφρώνα είναι σημαντικά αυξημένη λόγω της ύπαρξης υπεραλδοστερονισμού (144,165). Οι ασθενείς χωρίς ή με μικρή αύξηση της αλδοστερόνης πλάσματος ανταποκρίνονται σε χαμηλές δόσεις σπιρονολακτόνης (100-150 mg/ημέρα) ενώ σε ασθενείς με σημαντικό υπεραλδοστερονισμό μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις (300-400 mg/ημέρα). Υπάρχουν δύο διαφορετικά σχήματα διουρητικής αγωγής σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Η πρώτη θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει την χορήγηση σπιρονολακτόνης σε αυξανόμενες δόσεις κάθε 4 ημέρες αναλόγως του νατρίουρρητικού αποτελέσματος (100→200→400 mg/ημέρα). Αν δεν υπάρχει απάντηση στην σπιρονολακτόνη χορηγείται επιπλέον και φουροσεμίδα σε αυξανόμενες δόσεις κάθε 2 ημέρες (40→80→120→160 mg/ημέρα). Η δεύτερη προσέγγιση περιλαμβάνει την ταυτόχρονη χορήγηση σπιρονολακτόνης και φουροσεμίδης και ενδείκνυται ιδιαίτερα σε ασθενείς με σημαντικό ασκίτη. Αρχικά χορηγούνται 100 mg/ημέρα σπιρονολακτόνης και 40 mg/ημέρα φουροσεμίδης. Αν η διουρητική απάντηση είναι ανεπαρκής αυξάνεται προοδευτικά η δόση της σπιρονολακτόνης και της φουροσεμίδης ανά 4 ημέρες έως 400 mg/ημέρα και 160 mg/ημέρα αντιστοίχως. Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αυτές τις δόσεις είναι απίθανο ότι θα ανταποκριθούν σε υψηλότερες δόσεις. Όταν επιτευχθεί σημαντική διουρητική απάντηση μπορεί να μειωθεί η δόση της φουροσεμίδης (10,159).

Σε αρκετές περιπτώσεις η θεραπεία με διουρητικά συνοδεύεται από επιπλοκές, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις. Περίπου 20% των ασθενών αναπτύσσουν νεφρικές διαταραχές, όπως αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης. Οι τελευταίες είναι συνήθως μετρίου βαθμού και υποχωρούν με την μείωση ή την διακοπή της διουρητικής αγωγής. Αυτό οφείλεται συνήθως σε ανισορροπία μεταξύ της διούρησης και της επαναρρόφησης του ασκίτικου υγρού, η οποία διαφέρει σημαντικά σε κάθε ασθενή. Ασθενείς με περιφερικό οίδημα και ασκίτη αναπτύσσουν λιγότερο συχνά νεφρική διαταραχή από τα διουρητικά διότι δεν υπάρχει περιορισμός στην επαναρρόφηση του περιφερικού οιδήματος. Για τον



λόγο αυτό στόχος της θεραπείας είναι μείωση του σωματικού βάρους κατά 0.3-0.5 kg/ημέρα σε ασθενείς χωρίς περιφερικό οίδημα και 0.7-1 kg/ημέρα σε ασθενείς με οίδημα. Όταν ο ασκίτης κινητοποιηθεί οι δόσεις των διουρητικών μπορούν να μειωθούν. Υπονατριαιμία λόγω μείωσης της νεφρικής ικανότητας για απέκκριση ύδατος συμβαίνει περίπου στο 20% των ασθενών και οφείλεται σε μείωση του ενδαγγειακού όγκου, η οποία αυξάνει την έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, και σε μείωση παραγωγής ύδατος στην αγκύλη του Henle από την δράση της φουροσεμίδης. Η πιο σημαντική επιπλοκή της διουρητικής θεραπείας είναι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η οποία παρατηρείται περίπου στο 20% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο με ασκίτη υπό τάση και λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών. Η τελευταία αυτή επιπλοκή συνδέεται επίσης με μείωση του ενδαγγειακού όγκου η οποία αυξάνει την νεφρική παραγωγή αμμωνίας ενώ ταυτόχρονα μειώνει τη νεφρική απέκκρισή της. Άλλες επιπλοκές είναι η υπερκαλιαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν σπιρονολακτόνη, η υποκαλιαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις φουροσεμίδης και καθόλου ή μικρές δόσεις σπιρονολακτόνης, γυναικομαστία σε ασθενείς που λαμβάνουν σπιρονολακτόνη λόγω της αντιανδρογονικής ιδιότητας των περισσότερων μεταβολιτών της, και μυϊκές κράμπες (10,159).

Ως ανθεκτικός θεωρείται ο ασκίτης που δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρόωμη επανεμφάνισή του δεν μπορεί να αποφευχθεί με τις μέγιστες δόσεις της διουρητικής αγωγής ή αναπτύσσονται επιπλοκές από τα διουρητικά που δεν επιτρέπουν αποτελεσματικές δόσεις διουρητικής αγωγής. Ο ανθεκτικός ασκίτης παρατηρείται στο 10% των κίρρωτικών ασθενών που εισάγονται με ασκίτη υπό τάση. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν τύπου 2 ηπατονεφρικό σύνδρομο ή σημαντική μείωση της σπειραματικής διήθησης (κρεατινίνη ορού 1.2-1.5 mg/dl) (10,150,159). Η παθογένεση του ανθεκτικού ασκίτη περιλαμβάνει την μειωμένη πρόσβαση των διουρητικών στα νεφρικά σωληνάρια λόγω μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης και μειωμένη απόδοση του νατρίου των ούρων στην αγκύλη του Henle και τον άπω νεφρώνα λόγω αυξημένης επαναρρόφησης νατρίου στο εγγύς σωληνάριο (10).

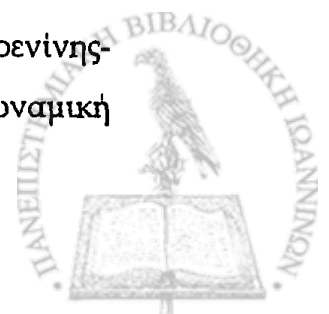


8.3 Θεραπευτικές παρακεντήσεις

Οι θεραπευτικές παρακεντήσεις μεγάλου όγκου είναι μία γρήγορη και αποτελεσματική θεραπεία του κίρρωτικού ασκίτη. Θεωρείται ως η θεραπεία εκλογής για τον ασκίτη υπό τάση. Ολική παρακέντηση (πλήρη αφαίρεση του υγρού με μία μόνο παρακέντηση) συνοδεύεται από μικρότερο ποσοστό επιπλοκών σε σχέση με επαναλαμβανόμενες μεγάλου όγκου παρακεντήσεις. Σε ασθενείς με περιφερικό οίδημα, το τελευταίο υποχωρεί γρήγορα μετά την κινητοποίηση του ασκίτη και το περισσότερο υγρό μετακινείται στην περιτοναϊκή κοιλότητα σαν ασκίτης. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως χρειάζονται μία δεύτερη παρακέντηση (10,159).

Αμέσως μετά την θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη παρατηρείται σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής, μείωση των καρδιοπνευμονικών πιέσεων και καταστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτές οι αλλαγές παραμένουν για 12 ώρες και σχετίζονται με την μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης και την αύξηση της φλεβικής επιστροφής λόγω κινητοποίησης του ασκίτικου υγρού. Ωστόσο αργότερα παρατηρείται μείωση της καρδιακής παροχής σε επίπεδα παρόμοια με αυτά πριν την παρακέντηση και σημαντική ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε σύγκριση με την δραστηριότητα των συστημάτων αυτών πριν την παρακέντηση. Η νεφρική λειτουργία επίσης βελτιώνεται τις πρώτες ώρες μετά την παρακέντηση και μπορεί να επιδεινωθεί 24-48 ώρες αργότερα (10,165). Η διαταραχή της συστηματικής αιμοδυναμικής και της νεφρικής λειτουργίας στο άμεσο μετά την παρακέντηση διάστημα δεν οφείλεται σε μείωση του αποτελεσματικού ενδαγγειακού όγκου αλλά σε επίταση της υπάρχουσας αρτηριακής αγγειοδιαστολής με άγνωστο μηχανισμό (166).

Ωστόσο, 1 εβδομάδα μετά την θεραπευτική παρακέντηση παρατηρείται αυτόματη και σημαντική μείωση του αποτελεσματικού ενδαγγειακού όγκου στο 10-20% των κίρρωτικών ασθενών με μεγάλου μεγέθους ασκίτη, όπως εκτιμάται από την σημαντική αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (μεταπαρακεντησιακό σύνδρομο). Η αιμοδυναμική



αυτή διαταραχή μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, υπονατρίαζμία, μεγαλύτερες δόσεις διουρητικών για να εμποδίσουν την επανεμφάνιση του ασκίτη, και μειωμένη επιβίωση (167). Το μεταπαρακεντησιακό σύνδρομο συμβαίνει στο 60-70% των ασθενών που παρακεντούνται χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση κολλοειδωσμητικού παράγοντα, στο 30-40% των ασθενών που παρακεντούνται με ταυτόχρονη λήψη συνθετικού κολλοειδωσμητικού παράγοντα (dextran 70, polygeline), και μόνο στο 18% των ασθενών που παρακεντούνται με ταυτόχρονη λήψη αλβουμίνης (8 g/l ασκίτικού υγρού). Το μεταπαρακεντησιακό σύνδρομο εξαρτάται επίσης από το ποσό του ασκίτικού υγρού που αφαιρείται. Σε ασθενείς που λαμβάνουν συνθετικό κολλοειδωσμητικό παράγοντα μετά την παρακέντηση, το μεταπαρακεντησιακό σύνδρομο συμβαίνει στο 18, 30, και 54% όταν το αφαιρούμενο ασκίτικό υγρό είναι <5 l, 5-9 l, και >9 l, αντίστοιχα. Αντιθέτως, οι αντίστοιχες τιμές για τους ασθενείς που έλαβαν αλβουμίνη ως κολλοειδωσμητικό παράγοντα είναι 16%, 19%, και 21%, αντίστοιχα. Συνεπώς, το μεταπαρακεντησιακό σύνδρομο συμβαίνει συχνά σε ασθενείς με σημαντική ποσότητα ασκίτικού υγρού, προλαμβάνεται μερικώς με ταυτόχρονη λήψη συνθετικού κολλοειδωσμητικού παράγοντα και σημαντικά με ταυτόχρονη χορήγηση αλβουμίνης (166,167). Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση 3mg τερλιπρεσσίνης την ημέρα της παρακέντησης μπορεί να είναι το ίδιο αποτελεσματική με την αλβουμίνη (168). Η προοπτική αυτή παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον με δεδομένο το υψηλό κόστος της αλβουμίνης.

Οι θεραπευτικές παρακεντήσεις μεγάλου όγκου θα πρέπει να ακολουθούνται από χορήγηση διουρητικών για την αποφυγή επανεμφάνισης του ασκίτη ενώ αποτελούν, μαζί με την διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση, την μόνη αντιμετώπιση του ανθεκτικού ασκίτη πριν την μεταμόσχευση ήπατος (10,159).



9. Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη

9.1 Ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο

Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 15 έτη σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο και είναι αποτελεσματικοί σε περίπου 2/3 των ασθενών (9,159,169). Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων όπως τα παράγωγα της βαζοπρεσίνης ορνιπρεσίνη (170) και τερλιπρεσίνη (171,172), και οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές μιδοδρίνη (173) και νοραδρεναλίνη (174), για 7-15 ημέρες σε συνδυασμό με αλβουμίνη βελτιώνουν την νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1 ή 2, αυξάνουν την αρτηριακή πίεση και την συστηματική αγγειακή αντίσταση, και μειώνουν την δραστηριότητα των ενδογενών αγγειοσυσπαστικών και νατριοκατακρατητικών συστημάτων (9,159,169). Η οκτρεοτίδη είναι αναποτελεσματική όταν χορηγείται μόνη της (175) ενώ έχει αναφερθεί ότι μπορεί να αυξήσει την δραστηριότητα άλλων αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όπως η μιδοδρίνη (173,176). Επανεμφάνιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου είναι ασυνήθης μετά την διακοπή της αγγειοσυσπαστικής θεραπείας. Επιπρόσθετα, ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην χορήγηση τερλιπρεσίνης παρουσίασαν υψηλότερη επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους δεν βελτιώθηκε σημαντικά η νεφρική λειτουργία, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αγγειοσυσπαστική θεραπεία μπορεί να λειτουργήσει ως «γέφυρα» προς την μεταμόσχευση ήπατος (9,159,169). Τα θεραπευτικά οφέλη της χορήγησης αναλόγων βαζοπρεσίνης και α-αγωνιστών σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο επιβεβαιώνουν τον σημαντικό ρόλο της αρτηριακής αγγειοδιαστολής στην ανάπτυξη συστηματικών αιμοδυναμικών και νεφρικών διαταραχών. Αντίθετα με τα ανάλογα βαζοπρεσίνης και τους α-αγωνιστές η χορήγηση του παράγοντα L-NMA (N^G-monomethyl-L-arginine-acetate), ο οποίος αναστέλλει την δραστηριότητα της συνθετάσης του NO, σε κίρρωτικούς ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο αύξησε την αρτηριακή πίεση αλλά δεν βελτίωσε την πειραματική διήθηση ή την διούρηση (177).



Οι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες που μελετήθηκαν στην βιβλιογραφία σε αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνουν την σωματοστατίνη, την οκτρεοτίδη, την τερλιπρεσσίνη, τους α-αδρενεργικούς αγωνιστές, και τους αναστολείς δραστηριότητας του NO.

9.2.1 Σωματοστατίνη και οκτρεοτίδη

Η σωματοστατίνη και η οκτρεοτίδη έχουν θεωρηθεί ότι προκαλούν εκλεκτική αγγειοσύσπαση στην σπλαγχνική αρτηριακή κυκλοφορία μέσω μείωσης της παραγωγής ενδογενών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων και κυρίως της γλυκαγόνης (178,179). Προηγούμενες μελέτες υποστήριξαν ότι η μείωση της γλυκαγόνης μπορεί να οδηγήσει σε σπλαγχνική αρτηριακή αγγειοσύσπαση με άμεσο μηχανισμό (122) ή αυξάνοντας την αντίδραση της σπλαγχνικής αρτηριακής κυκλοφορίας σε αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (116,123). Αν και οι Chatila et al ανέφεραν ότι η οκτρεοτίδη μπορεί να προκαλέσει αγγειοσύσπαση με άμεσο μηχανισμό (180), άμεση αγγειοσυσπαστική δράση της σωματοστατίνης ή της οκτρεοτίδης δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους ερευνητές (181,182).

Ωστόσο, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα μελετών στις οποίες χορηγήθηκε σωματοστατίνη ή οκτρεοτίδη σε κιρρωτικούς ασθενείς, η αγγειοσυσπαστική δράση των ανωτέρω παραγόντων είναι μάλλον παροδική. Πραγματικά, σε προηγούμενες μελέτες η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση σωματοστατίνης σε κιρρωτικούς ασθενείς 125-500 μg/ώρα δεν συνοδεύτηκε από σημαντική μεταβολή της μέσης αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής παροχής, και της συστηματικής αντίστασης 30-90 λεπτά μετά την έναρξη της χορήγησης ή προκάλεσε μόνο πρόσκαιρη σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης τα πρώτα 10 λεπτά από την έναρξη της χορήγησης (183-186). Επιπρόσθετα, η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 25 μg οκτρεοτίδης προκάλεσε μία παροδική σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας σε συνδυασμό με μία παροδική σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης για 3 λεπτά μετά από την έναρξη της χορήγησης (187). Αντιθέτως, καμία μεταβολή των ανωτέρω

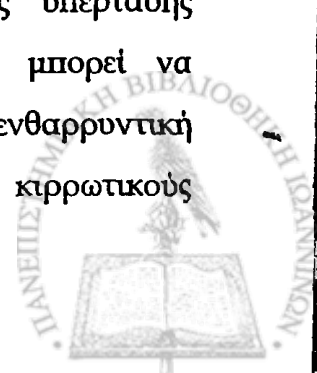


παραμέτρων δεν σημειώθηκε 30 και 60 λεπτά μετά την υποδόρια χορήγηση 200 μg οκτρεοτιδης (188) και 30 λεπτά μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 50 μg του ίδιου παράγοντα (189). Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση οκτρεοτιδης 100 μg/ώρα προκάλεσε μία παροδική σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης για 10 λεπτά από την έναρξη της χορήγησης (190), ενώ αντιθέτως η συνεχής χορήγηση 25-100 μg/ώρα για 30-120 λεπτά επίσης δεν προκάλεσε καμία μεταβολή των συστηματικών αιμοδυναμικών παραγόντων (186,187,190, 191-196).

Επιπρόσθετα, σε μία διπλή τυφλή αιμοδυναμική μελέτη από τον Cirera et al η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σωματοστατίνης 250 μg προκάλεσε μία παροδική σημαντική μείωση της πυλαίας υπέρτασεως στα 15 λεπτά από την έναρξη της χορήγησης ενώ αντιθέτως η συνεχής έγχυση σωματοστατίνης 250 μg/ώρα δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στην πυλαία αιμοδυναμική, ενδεικτικό μίας παροδικής αγγειοσυσπαστικής δράσης της σωματοστατίνης στην σπλαγχνική αρτηριακή κυκλοφορία (197). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί μετά την χορήγηση οκτρεοτιδης σε κιρρωτικούς ασθενείς (198). Είναι ενδιαφέρον ότι η συνεχής έγχυση της οκτρεοτιδης συνοδεύτηκε από μία τάση μείωσης της μέσης αρτηριακής πίεσης, της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και της καρδιακής παροχής (190,193).

Η υποδόρια χορήγηση οκτρεοτιδης για 4-10 ημέρες σε πειραματόζωα με πυλαία υπέρταση συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αντίστασης και σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής (199,200). Ωστόσο, διαφορετικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε δύο μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε υποδορίως οκτρεοτιδη 500 μg/ημέρα για 5 ημέρες σε κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Πραγματικά, οι Rodriguez et al διαπίστωσαν αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης σε 12 ασθενείς (201) ενώ αντιθέτως στην μελέτη των Sabat et al η ίδια αγωγή δεν προκάλεσε μεταβολές στην μέση αρτηριακή πίεση σε 10 ασθενείς (202).

Προηγούμενες μελέτες με πειραματικά μοντέλα πυλαίας υπέρτασης υποστήριξαν ότι η συνεχής υποδόρια χορήγηση οκτρεοτιδης μπορεί να προκαλέσει αύξηση της νατριούρησης (199,200) δημιουργώντας μία ενθαρρυντική προοπτική για ενδεχόμενη χρόνια χορήγηση της οκτρεοτιδης σε κιρρωτικούς



ασθενείς με ασκίτη. Ωστόσο, στην μελέτη των Gines et al η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση σωματοστατίνης συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της νεφρικής ροής πλάσματος και της σπειραματικής διήθησης σε κίρρωτικούς ασθενείς με και χωρίς ασκίτη, και σε σημαντική μείωση της νατριούρησης σε ασθενείς με ασκίτη (185). Επιπρόσθετα, η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση οκτρεοτίδης σε κίρρωτικούς ασθενείς συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής ροής πλάσματος (194). Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των 2 προηγούμενων μελετών, οι Mountokalakis et al διαπίστωσαν αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης και του όγκου των ούρων μετά την συνεχή ενδοφλέβια έγχυση οκτρεοτίδης σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη (192). Η δράση της συνεχούς υποδόριας χορήγησης οκτρεοτίδης στην νεφρική λειτουργία σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη εκτιμήθηκε σε 3 μελέτες. Στην μελέτη των Rodriguez et al η χορήγηση οκτρεοτίδης 500 μg/ημέρα για 5 ημέρες αύξησε σημαντικά την κάθαρση κρεατινίνης (201). Ωστόσο, στην μελέτη των Sabat et al η ίδια αγωγή δεν προκάλεσε μεταβολές στην κάθαρση κρεατινίνης και την νατριούρηση (202) ενώ στην μελέτη των Malesci et al η χορήγηση οκτρεοτίδης 300 μg/ημέρα δεν προκάλεσε μεταβολές της νεφρικής ροής πλάσματος, της σπειραματικής διήθησης, της νατριούρησης ή της διούρησης (203).

Μείωση της δραστηριότητας ρενίνης και της αλδοστερόνης έχει αναφερθεί μετά την συνεχή υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης σε πειραματόζωα με πυλαία υπέρταση (199,200) και μετά την οξεία ενδοφλέβια (194) ή συνεχή υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (201,202).

9.2.2 Παράγωγα βαζοπρεσίνης

Σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης σε συνδυασμό με σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας παρατηρήθηκε 30-60 λεπτά από την εφάπαξ χορήγηση 1-3 mg τερλυπρεσίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς με ή χωρίς ασκίτη χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο (196,204-209). Η δράση της τερλυπρεσίνης στην νεφρική λειτουργία σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο εκτιμήθηκε σε 2 μελέτες. Στην μελέτη των Therapondos et al η νατριούρηση και η διούρηση δεν

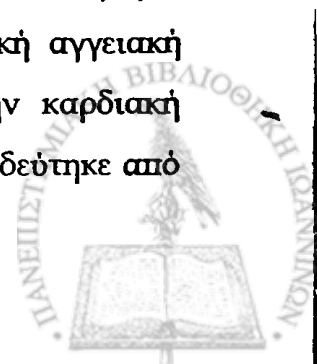


βελτιώθηκε 1 ώρα μετά την εφάπαξ χορήγηση 2 mg τερλιπρεσσίνης σε κιρρωτικούς ασθενείς με μη ανθεκτικό ασκίτη (209). Στην δεύτερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Gadiano et al η εφάπαξ χορήγηση 1-2 mg τερλιπρεσσίνης για 1 ώρα σε κιρρωτικούς ασθενείς με ανθεκτικό ασκίτη αύξησε σημαντικά την νεφρική ροή αίματος χωρίς ωστόσο να μεταβάλλει την πειραματική διήθηση, την νατριούρηση και την διούρηση (207).

9.2.3 α-αδρενεργικοί αγωνιστές

Η χορήγηση α-αδρενεργικών αγωνιστών σε κιρρωτικούς ασθενείς χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο δεν έχει μελετηθεί αρκετά στην βιβλιογραφία. Η χορήγηση μεταραμινόλης (210) και νοραδρεναλίνης (211) σε κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη σε μελέτες που δημοσιεύτηκαν το 1963 και το 1965, αντίστοιχα, αύξησε σημαντικά την απέκκριση νατρίου. Είναι ενδιαφέρον ότι η χορήγηση της νοραδρεναλίνης στην δεύτερη μελέτη συνδυάστηκε με μείωση της αλδοστερόνης. Οι Shapiro et al (212) και οι Nicholls et al (213) το 1985 και το 1986, αντίστοιχα, έδειξαν ότι ο συνδυασμός συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης νοραδρεναλίνης και αύξησης όγκου πλάσματος βελτιώνει την νατριούρηση και την διούρηση σε συνδυασμό με σημαντική μείωση της δραστηριότητας ρενίνης και της αντιδιουρητικής ορμόνης, γεγονός που υποδηλώνει βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής. Επιπρόσθετα, η χορήγηση μεθοξαμίνης σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής (214). Αντιθέτως στην μελέτη των Badalamenti et al η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση νοραδρεναλίνης δεν βελτίωσε την νατριούρηση σε κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη και σημαντική κατακράτηση νατρίου παρά την αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (215).

Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη από τους Angeli et al η εφάπαξ χορήγηση 15 mg μιδοδρίνης σε κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο, αύξησε σημαντικά την μέση αρτηριακή πίεση και την συστηματική αγγειακή αντίσταση ενώ μείωσε σημαντικά την καρδιακή παροχή και την καρδιακή συχνότητα (216). Η βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής συνοδεύτηκε από



σημαντική μείωση της δραστηριότητας ρενίνης, της αλδοστερόνης, της αντιδιουρητικής ορμόνης και του κοιλιακού νατριουρητικού παράγοντα. Επιπρόσθετα, η χορήγηση μιδοδρίνης συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της πειραματικής διήθησης, της νεφρικής αιμάτωσης, και της νατριούρησης. Είναι ενδιαφέρον ότι η κλασματική απέκκριση νατρίου δεν μεταβλήθηκε υποδηλώνοντας ότι η αύξηση της νατριούρησης συνδέεται εξολοκλήρου με την αύξηση της πειραματικής διήθησης. Στην ίδια μελέτη η αρτηριακή αντίσταση των άνω και κάτω άκρων δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, γεγονός που υποδηλώνει μία εκλεκτική δράση της μιδοδρίνης για την σπλαγχνική αρτηριακή κυκλοφορία. Πράγματι, σε πειραματόζωα η χορήγηση μιδοδρίνης συνοδεύτηκε από μεγαλύτερη αύξηση της αρτηριακής αντίστασης στην σπλαγχνική κυκλοφορία από ότι στην νεφρική κυκλοφορία (217).

9.2.4 Αναστολείς δραστηριότητας NO

Σε κιρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη η χορήγηση 9 mg/kg του αναστολέα συνθετάσης του NO L-NMMA αύξησε σημαντικά την μέση αρτηριακή πίεση και μείωσε σημαντικά την καρδιακή παροχή ενώ αυξήθηκαν σημαντικά η νεφρική ροή αίματος, η πειραματική διήθηση και η απέκκριση νατρίου (218). Αυτοί οι ασθενείς είχαν φυσιολογικά επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσίνης II, τα οποία δεν μεταβλήθηκαν στην διάρκεια της έγχυσης του L-NMMA. Τα ανωτέρω αποτελέσματα είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε κιρρωτικά ποντίκια με ασκίτη στα οποία η χορήγηση του L-NMMA αύξησε σημαντικά την αρτηριακή πίεση και την συστηματική αγγειακή αντίσταση ενώ μείωσε σημαντικά την καρδιακή παροχή. Η βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της ρενίνης, της αλδοστερόνης και της αντιδιουρητικής ορμόνης και από σημαντική αύξηση της απέκκρισης νατρίου και ύδατος (104,219).

Ωστόσο σε κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση ήπιοδευτικά αυξανόμενων δόσεων L-NMMA συνδυάστηκε με μείωση της νεφρικής ροής πλάσματος, της πειραματικής διήθησης, της απέκκρισης νατρίου και της διούρησης παρά το γεγονός ότι αυξήθηκε σημαντικά η μέση αρτηριακή πίεση και μειώθηκε σημαντικά η καρδιακή συχνότητα. Επιπρόσθετα, σημαντική



μείωση της ενεργού ρενίνης πλάσματος και της αγγειοτενσίνης II παρατηρήθηκε κατά την χορήγηση των υψηλότερων δόσεων του L-NMMA (220).

Το μπλέ του μεθυλενίου είναι ένας οξειδωτικός παράγοντας που δρα σαν αναστολέας της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης καθώς επίσης και σαν ειδικός αναστολέας της συνθετάσης του NO (221,222). Προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με σηπτικό shock, όπου η αυξημένη παραγωγή NO έχει σχετισθεί με αγγειοδιαστολή και μειωμένη αρτηριακή απάντηση στους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, έδειξαν ότι η χορήγηση μπλέ του μεθυλενίου μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (223,224). Ακολούθως, οι Schenk et al μελέτησαν την δράση του μπλε μεθυλενίου σε κιρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη που παρουσίαζαν ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (225), το οποίο χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υποξαιμία και δύσπνοια στην όρθια θέση λόγω σημαντικής πνευμονικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής (226). Η οξεία χορήγηση 3 mg/kg μπλέ του μεθυλενίου σε αυτούς τους ασθενείς συνδυάστηκε με σημαντική βελτίωση της υποξαιμίας σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής. Η συνολική παρακολούθηση των ασθενών διήρκεσε 10 ώρες, ενώ τα πιο σημαντικά συστηματικά αιμοδυναμικά αποτελέσματα καταγράφηκαν μεταξύ 3 και 5 ωρών από την χορήγηση του μπλέ του μεθυλενίου ενώ στο τέλος της παρακολούθησης όλες οι τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων δεν διέφεραν σημαντικά από τις αρχικές τιμές. Σε μία άλλη περίπτωση, η εφάπαξ χορήγηση 3 mg/kg μπλε του μεθυλενίου σε ένα κιρρωτικό ασθενή με ασκίτη και πολυοργανική ανεπάρκεια προκάλεσε σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης η οποία διήρκεσε περίπου 60 λεπτά σε συνδυασμό με αύξηση της αρτηριακής αγγειοσυσπαστικής δράσης της νοραδρεναλίνης (227). Είναι ενδιαφέρον ότι η χορήγηση 3 mg/kg μπλέ του μεθυλενίου σε ένα μη κιρρωτικό ασθενή με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια και σοβαρή υπερδυναμική κυκλοφορία αύξησε σημαντικά την μέση αρτηριακή πίεση και την συστηματική αγγειακή αντίσταση σε χρονική περίοδο παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε από τους Schenk et al (228).



10. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να εκτιμηθεί η δράση της πολυήμερης χορήγησης μιδοδρίνης, οκτρεοτίδης, του συνδυασμού οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης, και του συνδυασμού οκτρεοτίδης και διουρητικών, καθώς επίσης της εφάπαξ χορήγησης σωματοστατίνης, τερλιπρεσσίνης, του συνδυασμού σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης, και του μπλέ του μεθυλενίου στην συστηματική αιμοδυναμική και την νεφρική λειτουργία σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο. Επιπρόσθετα, μελετήθηκε η δράση της σωματοστατίνης, της τερλιπρεσσίνης, του συνδυασμού σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης, και του μπλέ του μεθυλενίου στην πύλα αιμοδυναμική.



1. Υλικό και Μεθοδολογία

1.1 Ασθενείς

Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην Α΄ Παθολογική Κλινική, το Ηπατογαστρεντερολογικό τμήμα, το Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, την Καρδιολογική Κλινική, και το Εργαστήριο της Ακτινολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 87 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος οι οποίοι εισήχθησαν στην Α΄ Παθολογική Κλινική ή παρακολουθούνταν στο Εξωτερικό Ηπατογαστρεντερολογικό Ιατρείο το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2003 έως τον Ιανουάριο του 2005. Από αυτούς, 50 ασθενείς είχαν ασκίτη διαπιστωμένο με υπέρηχο κοιλίας και ελάμβαναν φουροσεμίδη, σπιρονολακτόνη ή συνδυασμό των δύο διουρητικών πριν την είσοδο στις μελέτες. Η παρουσία κίρρωσης διαπιστώθηκε με βιοψία ήπατος σε 45 ασθενείς και συμβατά κλινικά, εργαστηριακά και υπερηχογραφικά ευρήματα σε 42 ασθενείς. Η ύπαρξη κιστών οισοφάγου διαπιστώθηκε με γαστροσκόπηση σε 55 ασθενείς.

1.2 Χαρακτηριστικά των χορηγηθέντων φαρμακευτικών παραγόντων

Οι παράγοντες που χορηγήθηκαν στις μελέτες της παρούσας διδακτορικής διατριβής έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια επί πολλά έτη στην αντιμετώπιση διάφορων νοσημάτων αλλά και των επιπλοκών της κίρρωσης.

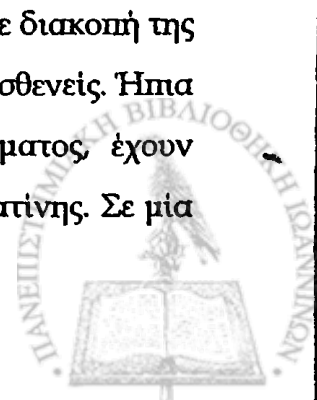
Η μιδοδρίνη είναι ένας α1 αδρενεργικός αγωνιστής ο οποίος χορηγείται στην αντιμετώπιση της ορθοστατικής υπόθεσης καθώς και άλλων δευτεροπαθών υποτασικών διαταραχών, όπως η υπόταση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μετά τις συνεδρίες αιμοκαθάρσεως. Οι συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις είναι 10-40 mg. Απορροφάται πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση και υφίσταται ενζυματική υδρόλυση στο ήπαρ για να σχηματίσει τον ενεργό μεταβολίτη δεσγλυμιδοδρίνη. Τα υψηλότερα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη επιτυγχάνονται σε 1 ώρα από την χορήγηση της μιδοδρίνης και ο χρόνος ημίσειας ζωής, όπως υπολογίστηκε σε ασθενείς με ορθοστατική υπόταση και άλλες δευτεροπαθείς αιτίες υποτάσεως είναι 3 ώρες. Σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη τα υψηλότερα επίπεδα και ο χρόνος ημίσειας ζωής του μεταβολίτη είναι



περίπου 2 και 4½ ώρες, αντίστοιχα. Η απέκκριση του ενεργού μεταβολίτη γίνεται με την νεφρική οδό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγηση μιδοδρίνης είναι ασυνήθεις και σαφώς λιγότερο συχνές σε σχέση με άλλους α-αδρενεργικούς αγωνιστές και περιλαμβάνουν ανόρθωση των τριχών, ήπιες παραισθησίες των άκρων, και κατακράτηση ούρων (229-231).

Η φυσική σωματοστατίνη παράγεται από τα D κύτταρα του παγκρέατος και η δράση της εξασκείται μέσω 5 ειδών υποδοχέων οι οποίοι κατανέμονται σε διάφορους ιστούς όπως, το πάγκρεας, όπου αναστέλλει την παραγωγή ορμονών όπως η γλυκαγόνη, το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο, η γαστρίνη, και η ινσουλίνη, ο βλεννογόνος όλου του γαστρεντερικού σωλήνα, τα νεφρά, η καρδιά, ο εγκέφαλος, και η πρόσθια υπόφυση (232,233). Η συνθετική σωματοστατίνη είναι ένα δεκατετραπεπτίδιο που έχει περίπου την ίδια χημική συγγένεια για τους υποδοχείς της φυσικής σωματοστατίνης. Έχει σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής (2-3 λεπτά σε υγιή άτομα), καθώς μεταβολίζεται ταχέως από πεπτιδάσες του πλάσματος και των ιστών, και για τον λόγο αυτό χορηγείται ενδοφλεβίως. Οι νεφροί πιθανόν να είναι η πιο σημαντική θέση μεταβολισμού της σωματοστατίνης καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ενώ είναι ο ίδιος με τα υγιή άτομα σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (234,235). Η σωματοστατίνη χορηγείται στην παγκρεατίτιδα, χωρίς ωστόσο η αποτελεσματικότητά της να έχει αποδειχθεί επαρκώς (236), και σε περιπτώσεις αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού, κυρίως από ρήξη γαστροοισοφαγικών κισμών (179). Στην τελευταία περίπτωση το συνήθες δασολογικό σχήμα περιλαμβάνει εφάπαξ χορήγηση 250 μg και ακολούθως συνεχή έγχυση 250-500 μg/ώρα (179).

Η σωματοστατίνη όταν χορηγείται για σύντομο χρονικό διάστημα είναι εξαιρετικά ασφαλής χωρίς να προκαλεί σημαντικές παρενέργειες. Γρήγορη ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό άλγος, διάρροια και αίσθημα ζέστης στο πρόσωπο, συνήθως μικρής έντασης χωρίς να οδηγήσουν σε διακοπή της χορήγησής της σε καμία από τις μελέτες που έγιναν σε κίρρωτικούς ασθενείς. Ήπια υπογλυκαιμία και ακολούθως αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης αίματος, έχουν περιγραφεί σε φυσιολογικά άτομα μετά την οξεία έγχυση σωματοστατίνης. Σε μία



μετα-ανάλυση μελετών όπου χορηγήθηκε σωματοστατίνη σε κιρρωτικούς ασθενείς με κίρσορραγία μικρής βαρύτητας επιπλοκές αναφέρθηκε στο 6.5% των ασθενών (179).

Η οκτρεοτίδη είναι ένα συνθετικό οκταπεπτιδίο που μοιράζεται την ίδια αλληλουχία των 4 αμινοξέων που καθορίζουν την δράση της σωματοστατίνης (233). Ωστόσο δρα κυρίως στους υποδοχείς 2 και 5 και λιγότερο στον 3, που κατανέμονται στο λεπτό έντερο, το πάγκρεας, τους νεφρούς, την καρδιά, και τον εγκέφαλο, ενώ δεν ασκεί καμία δράση στους άλλους υποδοχείς (234). Είναι ανθεκτική στην ενζυματική αποδόμηση με χρόνο ημίσειας ζωής 1-2 ώρες και για τον λόγο αυτό είναι κατάλληλη για ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση. Τα μέγιστα επίπεδα οκτρεοτίδης στο πλάσμα σημειώνονται 20-30 λεπτά από την χορήγησή της. Η οκτρεοτίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ποσοστό 30-40% και απεκκρίνεται αναλλοίωτη στην χολή κατά το μεγαλύτερο μέρος της, ενώ το 10-30% απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα (237,238). Στους κιρρωτικούς ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής της οκτρεοτίδης μπορεί να αυξηθεί έως 4 ώρες (239). Μία νέα μικροσφαιριδιακή μορφή οκτρεοτίδης για υποδόρια χορήγηση έχει χρόνο ημίσειας ζωής 7 ημέρες και χορηγείται εφάπαξ μηνιαίως (240). Στην μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε την μορφή της οκτρεοτίδης που είναι κατάλληλη για ημερήσια χορήγηση.

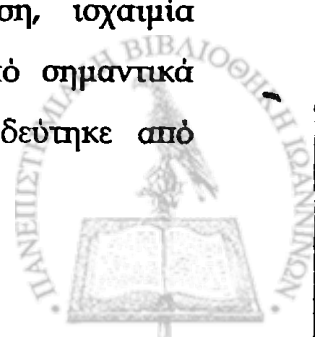
Επιπλέον της σωματοστατίνης, άλλες σημαντικές ενδείξεις χορήγησης οκτρεοτίδης είναι η μεγαλακρία, τα υποφυσιακά αδενώματα, οι όγκοι του παγκρέατος, και οι καρκινοειδείς όγκοι (233). Το σύνηθες δασολογικό σχήμα της οκτρεοτίδης σε ασθενείς με κίρσορραγία περιλαμβάνει εφάπαξ χορήγηση 50-100 μg και ακολούθως συνεχή έγχυση 50-100 μg/ώρα (179). Η ενδοφλέβια χορήγηση οκτρεοτίδης μικρής διάρκειας προκαλεί παρόμοιες επιπλοκές ως προς το είδος και την έντασή με την χορήγηση σωματοστατίνης. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η οκτρεοτίδη έχει σχετισθεί με ηπατοτοξικότητα, χολόσταση και παραλυτικό ειλεό. Ήπια υπογλυκαιμία και ακολούθως αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης αίματος, έχουν περιγραφεί σε φυσιολογικά άτομα μετά την οξεία έγχυση οκτρεοτίδης. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με κίρσορραγία 2 μελέτες ανέφεραν μεγαλύτερο αριθμό



ασθενών με υπογλυκαιμία στους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo (179).

Σε ασθενείς με μεγαλακρία η υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης μπορεί να προκαλέσει ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσαπορρόφηση λίπους και μετεωρισμό. Τα συμπτώματα αυτά αρχίζουν μέσα σε ώρες από την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου, η έντασή τους είναι δόσοεξαρτώμενη, και υποχωρούν αυτομάτως σε 10-14 ημέρες παρά την συνέχιση της θεραπείας. Η χρόνια χορήγηση οκτρεοτίδης μπορεί επίσης να προκαλέσει διαταραχή ανοχής στην γλυκόζη ή και υπεργλυκαιμία. Η μακρά χορήγηση οκτρεοτίδης (>1μήνα) συνδέεται με αυξημένη επίπτωση χοληστερινικών χολολίθων (20-30%). Για τον λόγο αυτό, σε ασθενείς με κίρρωση που συχνά παρουσιάζουν χοληστερινικούς λίθους η χρόνια χορήγηση παραγώνων σωματοστατίνης θα απαιτούσε στενή παρακολούθηση (233).

Η τερλιπρεσσίνη (τριγλυκυλ-λυσίνη-βαζοπρεσσίνη) είναι ένα συνθετικό ανάλογο της βαζοπρεσσίνης που σε αντίθεση με την βαζοπρεσσίνη δεν προκαλεί κατακράτηση ύδατος καθώς ασκεί πολύ πιο ισχυρή δράση στους V1a υποδοχείς της βαζοπρεσσίνης που εκφράζονται στην επιφάνεια των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων από ότι στους V2 νεφρικούς υποδοχείς της βαζοπρεσσίνης. Επιπρόσθετα, σε αντίθεση με την βαζοπρεσσίνη και άλλα συνθετικά ανάλογα αυτής η προκαλούμενη αγγειοσυσπασση αφορά κατά κύριο λόγο την σπλαγχνική κυκλοφορία (241). Η τερλιπρεσσίνη στην αρχική της μορφή είναι ανενεργός αλλά μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη της λυσίνη-βαζοπρεσσίνη με την δράση ιστικών ενδο και εξωπεπτιδασών. Εξαιτίας αυτού του μεταβολισμού η τερλιπρεσσίνη έχει παρατεταμένο χρόνο ημιζωής 2-10 ώρες όπως υπολογίστηκε σε υγιή άτομα που επιτρέπει την χορήγησή της σε εφάπαξ δόσεις αντί για συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση (242,243). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση της τερλιπρεσσίνης είναι 2-6 mg ημερησίως (169). Σε αντίθεση με την χορήγηση βαζοπρεσσίνης, η οποία στο παρελθόν συνοδεύτηκε από σημαντικές παρενέργειες που σχετιζόνταν με την έντονη σπλαγχνική αγγειοσυσπασση (π.χ. ισχαιμία του εντέρου) και την συστηματική αγγειοσυσπασση (π.χ. υπέρταση, ισχαιμία μυοκαρδίου) (244), η χορήγηση τερλιπρεσσίνης συνοδεύεται από σημαντικά λιγότερες παρενέργειες. Η χορήγηση της τερλιπρεσσίνης συνοδεύτηκε από



ανεπιθύμητες ενέργειες στο 23% των ασθενών με ηπατονεφρικό σύνδρομο σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη. Ωστόσο διακοπή της θεραπείας απαιτείται στο 15% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό είναι κυάνωση των άκρων (3%), ισχαιμία των άνω άκρων (2%), υπέρταση (2%), αρρυθμίες (5%) και άλγος στο στήθος (1%). Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διάρροια (5%), κοιλιακό άλγος (3%), ναυτία και εμετό (2%), βρογχόσπασμο και δύσπνοια (3%), δερματική λεμφαγγειίτιδα (2%), αύξηση των τρανσαμινασών (1%) (169,172).

Το μπλε του μεθυλενίου έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά έτη με μεγάλη ασφάλεια στην θεραπεία της συμπτωματικής μεθαιμοσφαιριναιμίας και ως χρωστική σε διάφορες διαγνωστικές πράξεις. Επιπρόσθετα, έχει χρησιμοποιηθεί ως τοπικό αντισηπτικό του ουροποιογεννητικού και σε συνδυασμό με την βιταμίνη C για την αντιμετώπιση της ουρολιθίασης (245). Πρόσφατα, το μπλε του μεθυλενίου χρησιμοποιείται πειραματικά στο σηπτικό σοκ, όπου το NO έχει ενοχοποιηθεί σαν ένας από τους σημαντικότερους διαμεσολαβητές της αγγειοδιαστολής και της μειωμένης αντίδρασης στους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, με σκοπό να αναστείλει την NO-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή και να αυξήσει την αρτηριακή πίεση και την συστηματική αγγειακή αντίσταση (223,224). Η συνιστώμενη θεραπευτική δόση του μπλε του μεθυλενίου είναι 1-3 mg/kg ενδοφλέβια χορήγηση σε 5-10 λεπτά. Το μπλε του μεθυλενίου μεταβολίζεται στους περιφερικούς ιστούς σε λευκο-μπλε του μεθυλενίου από την ερυθροκυτταρική μεθαιμοσφαιρινική ρεδουκτάση. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται όταν χορηγούνται δόσεις > 4 mg/kg. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ο μπλε-πράσινος αποχρωματισμός των πτυέλων, των ούρων και των κοπράνων ενώ πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με έλλειψη G6PD και φωτοτοξικότητα είναι σπάνιες (245).

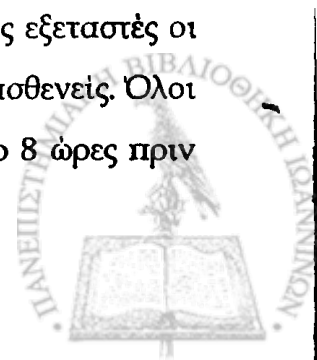
1.3 Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού - σχεδιασμός μελετών

Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 5 διαδοχικές μελέτες. Στις 2 τελευταίες μελέτες συμπεριλήφθησαν ασθενείς που είχαν συμμετάσχει στις προηγούμενες 3 μελέτες.



Η 1^η μελέτη αφορά την επίδραση της πολυήμερης θεραπείας με μιδοδρίνη στην συστηματική αιμοδυναμική, και τη νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία, σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς και με ασκίτη Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν: α) απουσία αιμορραγίας γαστρεντερικού, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ή λοίμωξης τις 2 εβδομάδες πριν από την είσοδο στην μελέτη β) απουσία ανθεκτικού ασκίτη ή ηπατονεφρικού συνδρόμου σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια (ΠΙΝΑΚΕΣ 1 και 2) (150) γ) όχι θεραπεία με διουρητικά ή άλλα φάρμακα με γνωστές επιδράσεις στην συστηματική αιμοδυναμική και την νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία τις 7 ημέρες πριν την είσοδο στην μελέτη δ) θετικό ισοζύγιο νατρίου μετά 7 ημέρες περιορισμό νατρίου τροφής (80 meq/ημέρα) ε) απουσία σακχαρώδους διαβήτη, οργανικής νεφροπάθειας, καρδιοπάθειας, αρτηριακής υπέρτασης στ) απουσία ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή θρόμβωσης πυλαίας φλέβας.

Στην 1^η μελέτη συμπεριλήφθησαν 39 κίρρωτικοί ασθενείς, 19 χωρίς ασκίτη και 20 με ασκίτη. Η κίρρωση διαπιστώθηκε ιστολογικά σε 26 ασθενείς. Μετά την είσοδο στην μελέτη οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μιδοδρίνη (23 ασθενείς, 11 χωρίς ασκίτη και 12 με ασκίτη) ή εικονικό φάρμακο (16 ασθενείς, 8 ασθενείς χωρίς ασκίτη και 8 με ασκίτη). Για κάθε 3 ασθενείς που ελάμβαναν μιδοδρίνη ορίστηκε να αναλογούν 2 ασθενείς που θα ελάμβαναν εικονική αγωγή. Ένας ασθενής χωρίς ασκίτη που τυχαιοποιήθηκε να λάβει μιδοδρίνη αποσύρθηκε οικειοθελώς από την μελέτη πριν την χορήγηση της αγωγής. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 8 ημέρες. Εκτιμήθηκαν η μέση αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, η καρδιακή παροχή, η συστηματική αγγειακή αντίσταση, η πειραματική διήθηση, η νεφρική ροή πλάσματος, η νεφρική αγγειακή αντίσταση, το κλάσμα διήθησης, ο όγκος ούρων, η κλασματική απέκκριση νατρίου, το νάτριο ορού και ούρων, η ουρία και η κρεατινίνη ορού, το σωματικό βάρος, η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, η αλδοστερόνη, η αντιδιουρητική ορμόνη και ο κολπικός νατριουρητικός παράγοντας πλάσματος, και τα νιτρώδη/νιτρικά ορού ως δείκτης της συγκέντρωσης του NO. Το πρωτόκολλο της μελέτης απεικονίζεται στον ΠΙΝΑΚΑ 3. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από τους ίδιους εξεταστές οι οποίοι δεν είχαν γνώση του είδους της θεραπείας που ελάμβαναν οι ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν νήστιδες και σε ύπια θέση για τουλάχιστο 8 ώρες πριν



την έναρξη των εξετάσεων καθόλη την διάρκεια των οποίων οι ασθενείς παρέμειναν σε ύπια θέση εκτός για να ουρήσουν.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ορισμοί και διαγνωστικά κριτήρια του ανθεκτικού ασκίτη όπως προτάθηκαν από το International Ascites Club

Ανθεκτικός ασκίτης

Ασκίτης ο οποίος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρόωμη επανεμφάνισή του (π.χ. μετά από θεραπευτικές παρακεντήσεις δεν μπορεί να εμποδιστεί ικανοποιητικά με την φαρμακευτική θεραπεία. Στον ορισμό του ανθεκτικού ασκίτη περιλαμβάνονται 2 κατηγορίες ασκίτη

Ασκίτης που δεν ανταποκρίνεται στην διουρητική θεραπεία

Ασκίτης ο οποίος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρόωμη επανεμφάνισή του (π.χ. μετά από θεραπευτικές παρακεντήσεις δεν μπορεί να εμποδιστεί λόγω έλλειψης ανταπόκρισης στον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου (50 mEq/ημέρα) και την διουρητική θεραπεία (μέση απώλεια σωματικού βάρους μικρότερη από 200 mg/ημέρα κατά την διάρκεια έντονης διουρητικής θεραπείας [400 mg/ημέρα σπιρονολακτόνη και 160 mg/ημέρα φουροσεμίδη] και νεφρική απέκκριση νατρίου μικρότερη από 50 mEq/ημέρα)

Ασκίτης στον οποίο η διουρητική θεραπεία είναι αναποτελεσματική λόγω ανάπτυξης επιπλοκών

Ασκίτης ο οποίος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί ή η πρόωμη επανεμφάνισή του (π.χ. μετά από θεραπευτικές παρακεντήσεις δεν μπορεί να εμποδιστεί λόγω ανάπτυξης επιπλοκών με την χορήγηση της διουρητικής αγωγής* που δεν επιτρέπουν την χορήγηση αποτελεσματικής διουρητικής αγωγής.

***Επιλοκές από την χορήγηση διουρητικής αγωγής**

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε έλλειψη άλλων εκλυτικών παραγόντων

Νεφρική ανεπάρκεια (αύξηση κρεατινίνης >100% σε τιμή >2 mg/dl) σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στην διουρητική θεραπεία

Υπονατρίαζία (αύξηση της συγκέντρωσης νατρίου περισσότερο από 10 mEq/L σε επίπεδα > 125 mEq/L.

•Υπό- ή υπερκαλιαιμία (<3 mEq/L ή >6 mEq/L)



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κριτήρια για την διάγνωση του ηπατονεφρικού συνδρόμου

Μείζονα κριτήρια

Κρεατινίνη >1.5 mg/dl ή κάθαρση κρεατινίνης <40 ml/min

Απουσία καταπληξίας, συνεχιζόμενης βακτηριακής λοίμωξης, απώλειας υγρών, και θεραπείας με νεφροτοξικούς παράγοντες

Μη διατηρούμενη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (μείωση κρεατινίνης σε ≤ 1.5 mg/dl) μετά διακοπή των διουρητικών και χορήγηση 1.5 L παράγοντα που αυξάνει τον όγκο πλάσματος

Απουσία πρωτεινουρίας (>500 mg/ημέρα) ή αιματουρίας (<50 ερυθρά/οπτικό πεδίο)

Απουσία υπερηχογραφικών ενδείξεων αποφρακτικής ουροπάθειας ή παρεγχυματικής νεφρικής νόσου

*Επιπρόσθετο κριτήριο**

Νεφρική απέκκριση νατρίου <10 mmol/L

Τύποι ηπατονεφρικού συνδρόμου

Τύπος 1

Ταχέως επιδεινούμενη διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας οριζόμενη ως διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού σε επίπεδα >2.5 mg/dl σε λιγότερο από 2 εβδομάδες

Τύπος 2

Σταθερή ή αργά εξελισσόμενη διαταραχή νεφρικής λειτουργίας που να μην πληρεί τα κριτήρια του τύπου 1 ηπατονεφρικού συνδρόμου

* Δεν είναι απαραίτητο για την διάγνωση αλλά είναι υποστηρικτικό στοιχείο



ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Πρωτόκολλο της μελέτης

	Προ	Μιδοδρίνη 10 mg, από του στόματος, τρεις			
	θεραπείας	ημερησίως ή εικονικής αγωγής*			
	Ημέρα -1	Ημέρα 0†	Ημέρες 1, 3, 5	Ημέρα 7‡	Ημέρα 8
Συστηματική αιμοδυναμική		X	X	X	
Κάθαρση κρεατινίνης	X	X	X	X	
Σπειραματική διήθηση		X			X
Νεφρική ροή πλάσματος	X			X	
Αγγειοδραστικοί παράγοντες		X	X	X	
Σωματικό βάρος, βασικές εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και ούρων§	X	X			

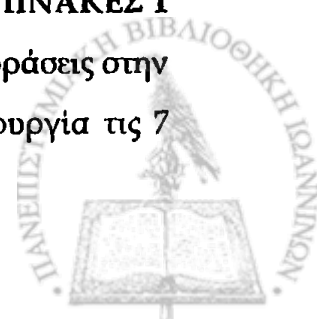
*Στις 08:00, 16:00 και 24:00

†Η πρώτη δόση της μιδοδρίνης χορηγήθηκε στις 12:30 μετά την εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

‡Η πρώτη δόση της μιδοδρίνης χορηγήθηκε στις 09:15 μετά την εκτίμηση της νεφρικής ροής πλάσματος.

§Βιοχημικές εξετάσεις ηπατικής βιολογίας, ουρία, κρεατινίνη και νάτριο ορού, νάτριο και κρεατινίνη ούρων 24ώρου, όγκος ούρων 24ώρου.

Η 2^η μελέτη αφορά την επίδραση της πολυήμερης θεραπείας με οκτρεοτίδη και του συνδυασμού οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης στην συστηματική αιμοδυναμική, και τη νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία, σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν: α) απουσία αιμορραγίας γαστρεντερικού, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ή λοίμωξης τις 2 εβδομάδες πριν από την είσοδο στην μελέτη β) απουσία ανθεκτικού ασκίτη ή ηπατονεφρικού συνδρόμου σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια (150) (ΠΙΝΑΚΕΣ 1 και 2) γ) όχι θεραπεία με διουρητικά ή άλλα φάρμακα με γνωστές επιδράσεις στην συστηματική αιμοδυναμική και την νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία τις 7



ημέρες πριν την είσοδο στην μελέτη δ) θετικό ισοζύγιο νατρίου μετά 7 ημέρες περιορισμό νατρίου τροφής (80 meq/ημέρα) ε) απουσία σακχαρώδους διαβήτη, οργανικής νεφροπάθειας, καρδιοπάθειας, αρτηριακής υπέρτασης στ) απουσία ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή θρόμβωσης πυλαίας φλέβας. Κριτήριο αποκλεισμού ήταν η μη ύπαρξη ασκίτη.

Στην 2^η μελέτη συμπεριλήφθησαν 25 κίρρωτικοί ασθενείς με ασκίτη. Η κίρρωση διαπιστώθηκε ιστολογικά σε 16 ασθενείς. Μετά την είσοδο στην μελέτη οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν οκτρεοτίδη υποδορίως 300 μg, 2 φορές ημερησίως (12 ασθενείς) ή τον συνδυασμό οκτρεοτίδης υποδορίως 300, μg 2 φορές ημερησίως και υδροχλωρικής μιδοδρίνης από του στόματος 7.5 mg, 3 φορές ημερησίως (13 ασθενείς). Ένας ασθενής που τυχαιοποιήθηκε να λάβει οκτρεοτίδη αποσύρθηκε οικειοθελώς από την μελέτη πριν από την έναρξη της αγωγής. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 11 ημέρες. Εκτιμήθηκαν το σωματικό βάρος, η μέση αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, η καρδιακή παροχή, η συστηματική αγγειακή αντίσταση, η πειραματική διήθηση, η νεφρική ροή πλάσματος, η νεφρική ροή αίματος, η νεφρική αγγειακή αντίσταση, το κλάσμα διήθησης, ο όγκος ούρων, το νάτριο ούρων και ορού, η ουρία και η κρεατινίνη ορού, ο αιματοκρίτης, η ενεργός ρενίνη πλάσματος, η αλδοστερόνη, η γλυκαγόνη, η αντιδιουρητική ορμόνη, και ο κολπικός νατριουρητικός παράγοντας πλάσματος και τα νιτρώδη/νιτρικά ορού ως δείκτης συγκεντρώσεως του NO. Το πρωτόκολλο της μελέτης απεικονίζεται στον ΠΙΝΑΚΑ 4. Οι μετρήσεις έγιναν από τους ίδιους εξεταστές οι οποίοι δεν είχαν γνώση του είδους της θεραπείας που ελάμβαναν οι ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν νήστιδες και σε ύπτια θέση για τουλάχιστο 8 ώρες πριν την έναρξη των εξετάσεων καθόλη την διάρκεια των οποίων οι ασθενείς παρέμειναν σε ύπτια θέση εκτός για να ουρήσουν.



ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

	Προ θεραπείας	Οκτρεοτίδη 300 μg υποδορίως, δις ημερησίως* ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μιδοδρίνη 7.5 mg από του στόματος, τρις ημερησίως†					
	Ημέρα 0	Ημέρα 1‡	Ημέρα 2	Ημέρα 5	Ημέρα 8	Ημέρα 11§	Ημέρα 12
Συστηματική αιμοδυναμική	X¶	X				X	
Πειραματική διήθηση		X					X
Νεφρική ροή πλάσματος	X					X	
Ορμονικοί παράγοντες		X				X	
Σωματικό βάρος,		X	X	X	X	X	
Βασικός εργαστηριακός έλεγχος αίματος και ούρων#							

*Στις 08:00 και στις 20:00.

†Στις 08:00, στις 16:00 και στις 24:00.

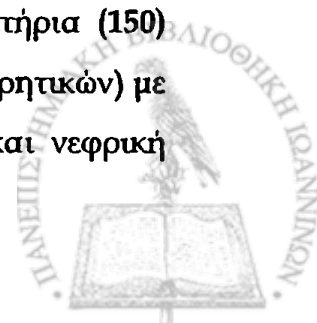
‡Η πρωινή δόση της οκτρεοτίδης και της μιδοδρίνης δόθηκε στις 12:30 μετά τον προσδιορισμό της πειραματικής διήθησης.

§Η πρωινή δόση της οκτρεοτίδης και της μιδοδρίνης δόθηκε στις 09:15 μετά τον προσδιορισμό της νεφρικής ροής πλάσματος.

¶Την ημέρα 0 μόνο η μέση αρτηριακή πίεση εκτιμήθηκε.

#Αιματοκρίτης, ουρία, κρεατινίνη και νάτριο ορού, βιοχημικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, κρεατινίνη και άτριο ούρων, και διούρηση.

Η 3^η μελέτη αφορά την επίδραση της πολυήμερης θεραπείας με διουρητικά, οκτρεοτίδη ή συνδυασμό αυτών στην συστηματική αιμοδυναμική και τη νεφρική λειτουργία, σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν α) απουσία αιμορραγίας γαστρεντερικού, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ή λοίμωξης τις 2 εβδομάδες πριν από την είσοδο στην μελέτη β) απουσία ανθεκτικού ασκίτη ή ηπατονεφρικού συνδρόμου σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια (150) (ΠΙΝΑΚΕΣ 1 και 2) γ) όχι θεραπεία με άλλα φάρμακα (πλην των διουρητικών) με γνωστές επιδράσεις στην συστηματική και νεφρική αιμοδυναμική και νεφρική



λειτουργία τις 7 ημέρες πριν την είσοδο στην μελέτη δ) απουσία σακχαρώδους διαβήτη, οργανικής νεφροπάθειας, καρδιοπάθειας, αρτηριακής υπέρτασης ε) απουσία ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή θρόμβωσης πυλαίας φλέβας. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η μη ύπαρξη ασκίτη και μη λήψη διουρητικών στις ίδιες δόσεις για τουλάχιστο 1 μήνα και την ίδια ώρα της ημέρας για τουλάχιστο 10 ημέρες από την είσοδο στην μελέτη.

Στην μελέτη συμπεριλήφθησαν 20 κίρρωτικοί ασθενείς με ασκίτη. Η κίρρωση διαπιστώθηκε ιστολογικά σε 9 ασθενείς. Μετά την είσοδο στην μελέτη 10 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να διακόψουν την διουρητική αγωγή για 7 ημέρες (ομάδα 1) για να ελαχιστοποιηθεί η υπολειμματική δράση της σπιρονολακτόνης στην νεφρική απέκκριση νατρίου (158). Στην συνέχεια όλοι οι ασθενείς έλαβαν οκτρεοτίδη υποδορίως 300 μg, 2 φορές ημερησίως για 5 ημέρες. Οι ασθενείς της ομάδας 1 εκτιμήθηκαν πριν και μετά την διακοπή των διουρητικών, και μετά την λήψη οκτρεοτίδης. Οι υπόλοιποι 10 ασθενείς (ομάδα 2) διατηρήθηκαν στην συνήθη δόση διουρητικών σε όλη την διάρκεια της μελέτης και εκτιμήθηκαν πριν και 7 ημέρες μετά την είσοδο στην μελέτη, ενώ ελάμβαναν μόνο διουρητική αγωγή για να εκτιμηθούν οι αυτόματες διακυμάνσεις των προσδιοριζόμενων παραγόντων, και μετά την λήψη οκτρεοτίδης. Εκτιμήθηκαν η μέση αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, η καρδιακή παροχή, η συστηματική αγγειακή αντίσταση, η σπειραματική διήθηση, η κάθαρση κρεατινίνης, ο όγκος ούρων, το νάτριο ούρων και ορού, η ουρία και η κρεατινίνη ορού, το σωματικό βάρος, η ενεργός ρενίνη πλάσματος, η αλδοστερόνη και η γλυκαγόνη πλάσματος, και τα νιτρώδη/νιτρικά ορού ως δείκτης συγκεντρώσεως του NO. Το πρωτόκολλο της μελέτης απεικονίζεται στον ΠΙΝΑΚΑ 5. Οι μετρήσεις έγιναν από τους ίδιους εξεταστές οι οποίοι δεν είχαν γνώση του είδους της θεραπείας που ελάμβαναν οι ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν νήστιδες και σε ύπτια θέση για τουλάχιστο 8 ώρες πριν την έναρξη των εξετάσεων καθόλη την διάρκεια των οποίων οι ασθενείς παρέμειναν σε ύπτια θέση εκτός για να ουρήσουν.



ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Πρωτόκολλο της μελέτης

	Ομάδα 1* and Ομάδα 2†		
	Ημέρα 1	Ημέρα 9‡	Ημέρα 14‡
Συστηματική αιμοδυναμική	X	X	X
Σωματικό βάρος, βασικός εργαστηριακός έλεγχος αίματος και ούρων§	X	X	X
Κάθαρση κρεατινίνης	X	X	
Σπειραματική διήθηση		X	X
Ενδογενείς αγγειοδραστικοί παράγοντες	X	X	X

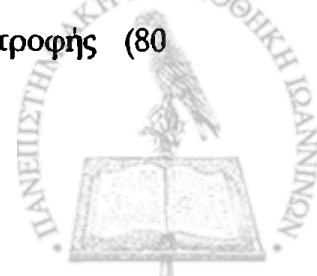
*Οκτρεοτίδη 300μg, υποδορίως, δις ημερησίως (στις 08:00 και στις 20:00) χορηγήθηκε από την ημέρα 9 έως την ημέρα 14. Η διουρητική αγωγή διακόπηκε από την ημέρα 2.

†Οκτρεοτίδη 300μg, υποδορίως, δις ημερησίως (στις 08:00 και στις 20:00) χορηγήθηκε από την ημέρα 9 έως την ημέρα 14. Η διουρητική αγωγή δεν διακόπηκε σε όλη την διάρκεια της μελέτης.

‡Οι πρώτες δόσεις της οκτρεοτίδης και των διουρητικών χορηγήθηκαν στις 12:30 μετά την εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης.

§Ουρία, κρεατινίνη και νάτριο ορού, νάτριο και κρεατινίνη ούρων 24ώρου, όγκος ούρων 24ώρου και ρυθμός διούρησης

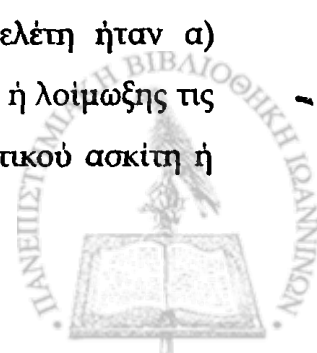
Η 4^η μελέτη αφορά την επίδραση της εφάπαξ χορήγησης σωματοστατίνης, τερλιπρεσσίνης, και του συνδυασμού αυτών στην συστηματική και πυλαία αιμοδυναμική και την νατριούρηση σε κίρρωτικούς ασθενείς με και χωρίς ασκίτη. Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν α) απουσία αιμορραγίας γαστρεντερικού, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ή λοίμωξης τις 2 εβδομάδες πριν από την είσοδο στην μελέτη β) απουσία ανθεκτικού ασκίτη ή ηπατονεφρικού συνδρόμου σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια (150) (ΠΙΝΑΚΕΣ 1 και 2) γ) όχι θεραπεία με διουρητικά ή άλλα φάρμακα με γνωστές επιδράσεις στην συστηματική και νεφρική αιμοδυναμική και νεφρική λειτουργία τις 7 ημέρες πριν την είσοδο στην μελέτη δ) θετικό ισοζύγιο νατρίου μετά 7 ημέρες περιορισμό νατρίου τροφής (80



mg/ημέρα) ε) απουσία σακχαρώδους διαβήτη, οργανικής νεφροπάθειας, καρδιοπάθειας, αρτηριακής υπέρτασης στ) απουσία ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή θρόμβωσης πυλαίας φλέβας. Κριτήριο αποκλεισμού ήταν η απουσία κισών οισοφάγου διαπιστωμένη με ενδοσκόπηση.

Στην μελέτη συμπεριλήφθησαν 24 κίρρωτικοί ασθενείς με οισοφαγικούς κισούς. Η κίρρωση διαπιστώθηκε ιστολογικά σε 9 ασθενείς. Μετά την είσοδο στην μελέτη 6 ασθενείς με οισοφαγικούς κισούς 1^{ου} βαθμού, 10 ασθενείς με οισοφαγικούς κισούς 2^{ου} βαθμού και 8 ασθενείς με οισοφαγικούς κισούς 3^{ου} βαθμού τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες των 12 ασθενών έκαστη. Μετά την αρχική εκτίμηση της συστηματικής και πυλαίας αιμοδυναμικής, και της νατριούρησης, στην μία ομάδα ασθενών χορηγήθηκε διάλυμα γλυκόζης 5% ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση 2 ml/min ως εικονική αγωγή, και στην άλλη ομάδα ασθενών χορηγήθηκε σωματοστατίνη ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση 250 μg/ώρα αφού πρώτα έλαβαν εφάπαξ ενδοφλεβίως σωματοστατίνη 250 μg. Όλοι οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν 60 λεπτά μετά την χορήγηση του εικονικού φαρμάκου ή της σωματοστατίνης. Στην συνέχεια έλαβαν εφάπαξ ενδοφλεβίως τερλιπρεσσίνη 2 mg, ενώ συνεχίστηκε η ενδοφλέβια χορήγηση της σωματοστατίνης ή του εικονικού φαρμάκου, και εκτιμήθηκαν εκ νέου 30 λεπτά μετά την χορήγηση της τερλιπρεσσίνης. Προσδιορίστηκαν η μέση αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, η καρδιακή παροχή, η συστηματική αγγειακή αντίσταση, η ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα, όγκος αίματος στην πυλαία φλέβα, και η κλασματική απέκκριση νατρίου. Οι μετρήσεις έγιναν από τους ίδιους εξεταστές οι οποίοι δεν είχαν γνώση του είδους της θεραπείας που λάμβαναν οι ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν νήστιδες και σε ύπια θέση για τουλάχιστο 8 ώρες πριν την έναρξη των εξετάσεων καθόλη την διάρκεια των οποίων οι ασθενείς παρέμειναν σε ύπια θέση εκτός για να ουρήσουν.

Η 5^η μελέτη αφορά την επίδραση της χορήγησης μπλε του μεθυλενίου στην συστηματική αιμοδυναμική, και τη νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία, σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν α) απουσία αιμορραγίας γαστρεντερικού, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ή λοίμωξης τις 2 εβδομάδες πριν από την είσοδο στην μελέτη β) απουσία ανθεκτικού ασκίτη ή



ηπατονεφρικού συνδρόμου σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια (150) (ΠΙΝΑΚΕΣ 1 και 2) γ) όχι θεραπεία με διουρητικά ή άλλα φάρμακα με γνωστές επιδράσεις στην συστηματική και νεφρική αιμοδυναμική και νεφρική λειτουργία τις 7 ημέρες πριν την είσοδο στην μελέτη δ) θετικό ισοζύγιο νατρίου μετά 7 ημέρες περιορισμό νατρίου τροφής (80 meq/ημέρα) δ) απουσία σακχαρώδους διαβήτη, οργανικής νεφροπάθειας, καρδιοπάθειας, αρτηριακής υπέρτασης ε) απουσία ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή θρόμβωσης πυλαίας φλέβας. Κριτήριο αποκλεισμού ήταν η μη ύπαρξη ασκίτη.

Στην μελέτη συμπεριλήφθησαν 20 κίρρωτικοί ασθενείς με ασκίτη. Η κίρρωση διαπιστώθηκε ιστολογικά σε 8 ασθενείς. Μετά την είσοδο στην μελέτη 10 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ενδοφλεβίως μπλε του μεθυλενίου 3 mg/kg διαλυμένο σε 100 ml ενέσιμο ύδωρ, σε 20 λεπτά, ενώ 10 ασθενείς έλαβαν 100 ml ενέσιμο ύδωρ σε 20 λεπτά εικονική αγωγή. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν πριν την χορήγηση μπλε του μεθυλενίου ή της εικονικής αγωγής και σε 2 διαδοχικά διαστήματα των 4 ωρών. Προσδιορίστηκαν η μέση αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, η καρδιακή παροχή, η συστηματική αγγειακή αντίσταση, η ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα, ο όγκος αίματος στην πυλαία φλέβα, η σπειραματική διήθηση, η νεφρική ροή πλάσματος, ο όγκος ούρων, το νάτριο ούρων και ορού, η κλασματική απέκκριση νατρίου, η ουρία ορού και η κρεατινίνη ορού, η ενεργός ρενίνη πλάσματος, η αλδοστερόνη και η αντιδιουρητική ορμόνη πλάσματος, και τα νιτρώδη/νιτρικά ορού, ως δείκτης της συγκέντρωσης του NO. Το πρωτόκολλο της μελέτης απεικονίζεται στον ΠΙΝΑΚΑ 6. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν νήστιδες και σε ύπτια θέση για τουλάχιστο 8 ώρες πριν την έναρξη των εξετάσεων καθόλη την διάρκεια των οποίων οι ασθενείς παρέμειναν σε ύπτια θέση εκτός για να ουρήσουν.



ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 5
Νεφρική ροή πλάσματος	B*	MB/PL*		
Σπειραματική διήθηση			B†	MB/PL†
Συστηματική αιμοδυναμική		B, MB/PL‡		
Πυλαία αιμοδυναμική				B, MB/PL‡
Ορμονικοί παράγοντες		B, MB/PL§		
Βασικός εργαστηριακός έλεγχος αίματος και ούρων	B#	B, MB/PL¶		

B, τιμές προ της χορηγήσεως μπλε μεθυλενίου ή placebo; MB/PL, τιμές μετά την έγχυση μπλε μεθυλενίου (MB; 3 mg/kg) ή εικονικής αγωγής (PL) σε διάστημα 20 λεπτών (05:40 - 06:00)

*Το ^{99m}Tc-MAG3 χορηγήθηκε στις 09:40 και η νεφρική ροή πλάσματος εκτιμήθηκε μεταξύ 10:00 και 12:00. Η τιμή της νεφρικής ροής πλάσματος αντιστοιχεί σε περίπου 250 λεπτά μετά την χορήγηση μπλε μεθυλενίου ή εικονικής αγωγής την ημέρα 2.

† Το ^{99m}Tc-DTPA χορηγήθηκε στις 07:00 και η σπειραματική διήθηση εκτιμήθηκε μεταξύ 09:00 και 11:00. Η τιμή της νεφρικής ροής πλάσματος αντιστοιχεί σε περίπου 4 ώρες μετά την χορήγηση μπλε μεθυλενίου ή εικονικής αγωγής την ημέρα 5.

‡ Εκτίμηση 4 και 8 ώρες μετά την χορήγηση μπλε μεθυλενίου ή εικονικής αγωγής.

§ Εκτίμηση 4 ώρες μετά την χορήγηση μπλε μεθυλενίου ή εικονικής αγωγής.

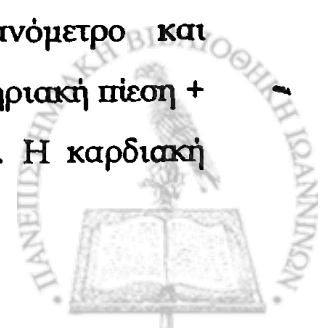
#Την ημέρα 1 τα ούρα συλλέχθηκαν μεταξύ 06:00 και 10:00.

¶Την ημέρα 2 δείγματα ούρων και αίματος συλλέχθηκαν στις 06:00, στις 10:00 και στις 14:00.

1.4 Μετρήσεις και μεθοδολογία

1.4.1 Παράγοντες της συστηματικής αιμοδυναμικής

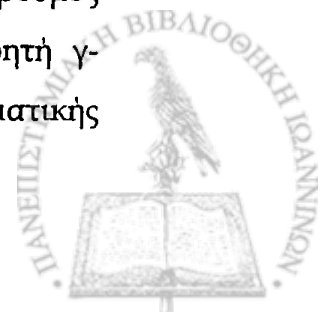
Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο και υπολογίστηκε η μέση αρτηριακή πίεση (mmHg) ως διαστολική αρτηριακή πίεση + [(συστολική αρτηριακή πίεση - διαστολική αρτηριακή πίεση)/3]. Η καρδιακή



συχνότητα (σφύξεις/min) μετρήθηκε δια ψηλαφήσεως του σφυγμού. Η καρδιακή παροχή (ml/min) εκτιμήθηκε με duplex-Doppler υπερηχογραφική συσκευή από τον προσδιορισμό της αορτικής ροής αίματος. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν 3 μετρήσεις σε κάθε ασθενή από τον ίδιο εξεταστή και υπολογίστηκε ο μέσος όρος. Η υπερηχογραφική εκτίμηση της καρδιακής παροχής σε κίρρωτικούς ασθενείς έχει χρησιμοποιηθεί στην διεθνή βιβλιογραφία και τα αποτελέσματα συσχετίζονται σημαντικά με αυτά που λαμβάνονται από τον καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας, η οποία θεωρείται ως η μέθοδος εκλογής (65,216,246). Οι μεταβολές στην εκτίμηση της καρδιακής παροχής στον ίδιο ασθενή από τον ίδιο εξεταστή με Doppler συσκευή έχουν υπολογιστεί σε 8-11% (65). Η συστηματική αρτηριακή αντίσταση ($\text{dynes} \times \text{sec}/\text{cm}^5$) υπολογίστηκε ως μέση αρτηριακή πίεση/καρδιακή παροχή.

1.4.2 Παράγοντες της νεφρικής αιμοδυναμικής και λειτουργίας

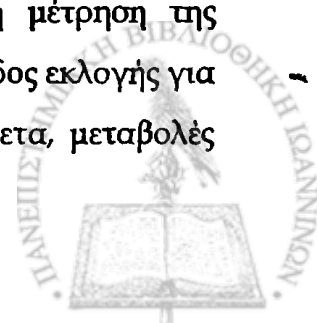
Η εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης (ml/min) και της νεφρικής ροής πλάσματος (ml/min) έγινε με ραδιενεργούς παράγοντες. Αρχικά τοποθετήθηκε ένας φλεβοκαθετήρας σε κάθε άνω άκρο για λήψη δειγμάτων αίματος και χορήγηση των ραδιενεργών παραγόντων. Στη συνέχεια, οι ασθενείς έλαβαν 250 ml νερού από το στόμα και 30 λεπτά αργότερα τους ζητήθηκε να ουρήσουν. Αμέσως μετά χορηγήθηκε ενδοφλεβίως διάλυμα γλυκόζης 5% 2 ml/min έως την ολοκλήρωση των εξετάσεων για την διατήρηση της διούρησης, και εφάπαξ ενδοφλέβια 1mCi Tc99m-DTPA όταν επρόκειτο να προσδιοριστεί η σπειραματική διήθηση ή 1mCi Tc99m-MAG3 όταν επρόκειτο να προσδιορισθεί η νεφρική ροή πλάσματος. Οι ραδιενεργοί παράγοντες προετοιμάστηκαν προσεκτικά 30 λεπτά πριν την χορήγηση σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας. Για τον προσδιορισμό της σπειραματικής διήθησης ελήφθησαν δείγματα αίματος 120, 180 και 240 λεπτά μετά την χορήγηση Tc99m-DTPA ενώ για τον προσδιορισμό της νεφρικής ροής πλάσματος ελήφθησαν δείγματα αίματος 20, 30 και 40 λεπτά μετά την χορήγηση Tc99m-MAG3. Στην συνέχεια υπολογίστηκε ο ρυθμός απομάκρυνσης των ραδιενεργών παραγόντων από το πλάσμα με μετρητή γ-ακτινοβολίας (Packard crystal II 5400 series). Η εκτίμηση της σπειραματικής



διήθησης έγινε 24 ώρες μετά την εκτίμηση της νεφρικής ροής πλάσματος για να αποφευχθεί αλληλεπίδραση μεταξύ των ραδιενεργών παραγόντων δεδομένου ότι το Tc99m-MAG3 απομακρύνεται γρήγορα από την κυκλοφορία σε λίγες ώρες ενώ το Tc99m-DTPA καθυστερεί 24 - 36 ώρες. Πρέπει να σημειωθεί ότι η εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης με Tc99m-DTPA και της νεφρικής ροής πλάσματος με Tc99m-MAG3 συσχετίζεται σημαντικά με την εκτιμώμενη από την κάθαρση της ινουλίνης και του παρααμινοουπουρικού οξέος, αντίστοιχα, που αποτελούν την μέθοδο εκλογής. Επιπρόσθετα, η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας τους ανωτέρω ραδιενεργούς παράγοντες είναι εξαιρετικά αναπαραγωγίμη όταν μελετάται ο ίδιος ασθενής σε διαφορετικές περιπτώσεις (247-249). Η νεφρική ροή αίματος (ml/min) προσδιορίστηκε ως νεφρική ροή πλάσματος/(1-αιματοκρίτης). Η νεφρική αγγειακή αντίσταση (mmHg X min/ml) υπολογίστηκε ως μέση αρτηριακή πίεση/νεφρική ροή αίματος. Το κλάσμα διήθησεως υπολογίστηκε ως ρυθμός σπειραματικής διήθησης/ρυθμός νεφρικής ροής πλάσματος. Η κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) υπολογίστηκε ως κρεατινίνη ούρων X όγκος ούρων/κρεατινίνη ορού X 1440. Η κλασματική απέκκριση νατρίου υπολογίστηκε ως νάτριο ούρων X κρεατινίνη ορού/νάτριο ορού X κρεατινίνη ούρων.

1.4.3 Παράγοντες της πυλαίας αιμοδυναμικής

Προσδιορίστηκαν η ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα (cm/sec) και όγκος αίματος στην πυλαία φλέβα (ml/min). Η ταχύτητα αγωγής αίματος και η επιφάνεια διατομής της πυλαίας φλέβας προσδιορίστηκαν με έγχρωμο Doppler. Συγκεκριμένα, ο ηχοβολέας τοποθετήθηκε κάτω από το πλευρικό τόξο στο σημείο διασταύρωσης με την ηπατική αρτηρία και σε γωνία <60 και υπολογίστηκε ο μέσος όρος 3 διαδοχικών μετρήσεων. Ο όγκος αίματος στην πυλαία φλέβα υπολογίστηκε ως ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα X επιφάνεια διατομής της πυλαίας φλέβας. Η υπερηχογραφική εκτίμηση της πυλαίας αιμοδυναμικής σε κίρρωτικούς ασθενείς έχει χρησιμοποιηθεί στην βιβλιογραφία και οι μετρήσεις έχουν βρεθεί να συσχετίζονται σημαντικά με την επεμβατική μέτρηση της διαφοράς πίεσης στις ηπατικές φλέβες, η οποία θεωρείται ως η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα (250-251). Επιπρόσθετα, μεταβολές



στην πύλα αιμοδυναμική μετά χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων μπορούν αξιόπιστα να εκτιμηθούν υπερηχογραφικά (251).

1.4.4 Ενδογενείς αγγειοδραστικοί παράγοντες

Η ενεργός ρενίνη πλάσματος προσδιορίστηκε με μέθοδο ανοσοχημειοφωτάτευσης χρησιμοποιώντας ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA). Η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος προσδιορίστηκε με ειδική ραδιοανοσολογική μέθοδο (Rianen assay system Angiotensin kit, Dupont Company, Wilmington, Delaware, USA). Η αλδοστερόνη πλάσματος προσδιορίστηκε είτε με μέθοδο ανοσοχημειοφωτάτευσης χρησιμοποιώντας ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA), ή με ειδική ραδιοανοσολογική μέθοδο (Coat-A-count Aldosterone kit, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, USA). Ειδικές ραδιοανοσολογικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της γλυκαγόνης πλάσματος (Euro-Diagnostica AB, Malmo, Sweden), της αντιδιουρητικής ορμόνης πλάσματος (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA) και του κοιλιακού νατριουρητικού παράγοντα πλάσματος (Euro-Diagnostica BV, Arnhem, the Netherlands). Η ενδογενής παραγωγή του NO εκτιμήθηκε μέσω της συγκέντρωσης των νιτρικών/νιτρικών ανιόντων ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$). Αρχικά απομακρύνθηκαν οι πρωτεΐνες από τα δείγματα του ορού και στην συνέχεια επεξεργάστηκαν με 35% σουλφοσαλικυλικό οξύ και προσδιορίστηκε η συγκέντρωση των $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ στο υπερκείμενο του ιζήματος υγρό χρησιμοποιώντας διαδικασία 2 σταδίων: το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει μετατροπή του νιτρικού ανιόντος σε νιτρώδες ανιόν χρησιμοποιώντας νιτρική ρεδοκτάση και στο δεύτερο στάδιο προστίθεται το αντιδραστήριο του Griess το οποίο μετατρέπει το νιτρώδες ανιόν σε ένα βαθύ κόκκινο σύμπλεγμα αζώτου. Στη συνέχεια η φωτομετρική ανάλυση της απορρόφησης στα 540 nm προσδιορίζει ακριβώς την συγκέντρωση του νιτρώδους ανιόντος.



2. Στατιστική ανάλυση

Για την στατιστική ανάλυση όλων των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα STATISTICA 6.0. Το όριο της στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις δοκιμασίες τέθηκε στο $p < 0.05$.

Στην 1^η μελέτη όλα τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) \pm μία σταθερή απόκλιση (SEM). Η σύγκριση των τιμών των παραμέτρων πριν και μετά την χορήγηση θεραπείας έγινε με την δοκιμασία Student's t test και την δοκιμασία Bonferroni test. Η σύγκριση των τιμών των παραμέτρων που εκτιμήθηκαν κατέπανάληψη έγινε με την δοκιμασία ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

Στην 2^η μελέτη οι τιμές των παραμέτρων προ της ενάρξεως θεραπείας εκφράζονται ως ενδιάμεση τιμή (median) - εύρος (range). Η σύγκριση των τιμών των παραμέτρων με μη κανονική κατανομή πριν και μετά την χορήγηση θεραπείας έγινε με την δοκιμασία Wilcoxon matched paired test και τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ενδιάμεση τιμή (median) - percentiles (25th percentile - 75th percentile). Η σύγκριση των ενδιαμέσων τιμών της κάθε παραμέτρου πριν και μετά την θεραπεία μεταξύ των 2 ανεξάρτητων ομάδων ασθενών της μελέτης έγινε με την δοκιμασία two-way repeated measures ANOVA.

Στην 3^η μελέτη οι τιμές των παραμέτρων προ της ενάρξεως θεραπείας εκφράζονται ως ενδιάμεση τιμή (median) - εύρος (range). Η σύγκριση των τιμών των παραμέτρων με μη κανονική κατανομή πριν και μετά την χορήγηση θεραπείας έγινε με την δοκιμασία Wilcoxon matched paired test και τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ενδιάμεση τιμή (median) - percentiles (25th percentile - 75th percentile). Η σύγκριση των ενδιαμέσων τιμών των παραμέτρων με μη κανονική κατανομή έγινε με την δοκιμασία Mann-Whitney U test για σύγκριση μεταξύ δύο ανεξάρτητων ομάδων.

Στην 4^η μελέτη οι τιμές των παραμέτρων προ της ενάρξεως θεραπείας εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) \pm μία σταθερή απόκλιση (SEM). Η σύγκριση των τιμών των παραμέτρων με μη κανονική κατανομή πριν και μετά την χορήγηση θεραπείας έγινε με την δοκιμασία Wilcoxon matched paired test και τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ενδιάμεση τιμή (median) - εύρος (range). Η



σύγκριση των ενδιαμέσων τιμών των παραμέτρων με μη κανονική κατανομή έγινε με την δοκιμασία Mann-Whitney U test για σύγκριση μεταξύ δύο ανεξάρτητων ομάδων.

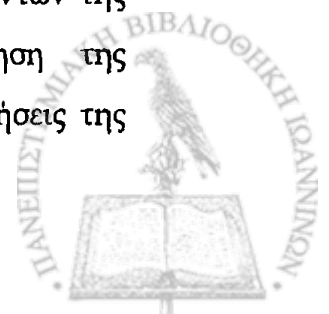
Στην 5^η μελέτη οι τιμές των παραμέτρων προ της ενάρξεως θεραπείας εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) \pm μία σταθερή απόκλιση (SEM). Η σύγκριση των τιμών των παραμέτρων με μη κανονική κατανομή πριν και μετά την χορήγηση θεραπείας έγινε με την δοκιμασία Wilcoxon matched paired test και τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ενδιάμεση τιμή (median) - εύρος (range).



3. Αποτελέσματα

Τα βασικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην 1^η μελέτη, απεικονίζονται στον ΠΙΝΑΚΑ 7. Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μιδοδρίνη ολοκλήρωσαν την μελέτη. Η χορήγηση μιδοδρίνης δεν συνδυάστηκε με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία από τις δύο ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν. Στην ομάδα των ασθενών χωρίς ασκίτη το σωματικό βάρος δεν μεταβλήθηκε σημαντικά από την χορήγηση εικονικού φαρμάκου ή μιδοδρίνης. Στην ομάδα των ασθενών με ασκίτη το σωματικό βάρος αυξήθηκε σημαντικά σε αυτούς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (από 72 ± 3.1 σε 74.1 ± 2.6 kg, $p < 0.01$), ενώ μειώθηκε, αν και όχι σημαντικά, στους ασθενείς που έλαβαν μιδοδρίνη (από 71.6 ± 3 σε 71 ± 4 kg). Επιδείνωση του ασκίτη και του περιφερικού οιδήματος διαπιστώθηκε με την κλινική εξέταση και τον υπερηχογραφικό έλεγχο κοιλίας σε όλους τους ασθενείς με ασκίτη που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν μιδοδρίνη. Η χορήγηση μιδοδρίνης συνδυάστηκε με υποχώρηση του ασκίτη σε 4 ασθενείς. Δεν σημειώθηκαν αλλαγές στις παραμέτρους της ηπατικής βιολογίας, όπως χολερυθρίνη, τρανσαμινάσες, και χρόνος προθρομβίνης σε όλες τις ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν. Θεραπευτική παρακέντηση και χορήγηση αλβουμίνης δεν πραγματοποιήθηκαν σε κανένα από τους ασθενείς που μελετήθηκαν.

Οι ασθενείς με ασκίτη είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης, συστηματικής αγγειακής αντίστασης, πειραματικής διήθησης, νεφρικής ροής πλάσματος, νεφρικής ροής αίματος, νατριούρησης, κλασματικής απέκκρισης νατρίου, όγκου ούρων και σημαντικά υψηλότερες τιμές νεφρικής αγγειακής αντίστασης, δραστηριότητας ρενίνης, αλδοστερόνης, κοιλιακού νατριουρητικού παράγοντα, και NO σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ασκίτη. Σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης σε συνδυασμό με σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας παρατηρήθηκαν μετά την χορήγηση μιδοδρίνης στους ασθενείς χωρίς (ΠΙΝΑΚΑΣ 8) και με ασκίτη (ΠΙΝΑΚΑΣ 9). Οι μεταβολές των παραγόντων της συστηματικής αιμοδυναμικής συνδυάστηκαν με σημαντική αύξηση της νατριούρησης στους ασθενείς χωρίς και με ασκίτη και σημαντικές αυξήσεις της



σπειραματικής διήθησης, του κλάσματος διηθήσεως, της κάθαρσης κρεατινίνης, του νατρίου των ούρων, και του όγκου των ούρων στους ασθενείς με ασκίτη. Παρά την αύξηση της νατριούρησης η κλασματική απέκκριση νατρίου παρουσίασε μία μικρή αλλά στατιστικά μη σημαντική μείωση στους ασθενείς χωρίς ασκίτη ενώ ενώ μία τάση αύξησης, χωρίς ωστόσο η μεταβολή να γίνει στατιστικά σημαντική ($p=0.06$), παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ασκίτη. Σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των μεταβολών της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και της νατριούρησης στους ασθενείς χωρίς ασκίτη (ΣΧΗΜΑ 6) καθώς επίσης μεταξύ των μεταβολών της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και των μεταβολών της σπειραματικής διήθησης και της νατριούρησης στους ασθενείς με ασκίτη (ΣΧΗΜΑ 7). Σημαντική ήταν επίσης η συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών της δραστηριότητας ρενίνης και της αλδοστερόνης και των μεταβολών της νατριούρησης (ΣΧΗΜΑ 8). Είναι ενδιαφέρον ότι οι προαναφερθείσες σημαντικές μεταβολές απέκτησαν στατιστική σημαντικότητα 1 και 3 ημέρες μετά την χορήγηση μιδοδρίνης στους ασθενείς χωρίς ασκίτη και με ασκίτη, αντίστοιχα, και παρέμειναν σημαντικές έως την ολοκλήρωση της μελέτης (ΠΙΝΑΚΑΣ 10). Η νεφρική ροή πλάσματος, η νεφρική ροή αίματος, και η νεφρική αγγειακή αντίσταση δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά σε όλες τις ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν. Δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές της δραστηριότητας ρενίνης, της αλδοστερόνης, της αντιδιουρητικής ορμόνης, του κοιλιακού νατριουρητικού παράγοντα, και του NO στους ασθενείς χωρίς ασκίτη που έλαβαν μιδοδρίνη. Αντιθέτως, σημαντική μείωση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος και της αλδοστερόνης χωρίς μεταβολή των υπολοίπων ορμονών σημειώθηκε 3 ημέρες μετά την έναρξη της μιδοδρίνης και παρέμεινε σημαντική έως την ολοκλήρωση της μελέτης. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές του νατρίου ορού, της κρεατινίνης ορού και της ουρίας και στις δύο ομάδες ασθενών που έλαβαν μιδοδρίνη. Η χορήγηση του εικονικού φαρμάκου δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές σε κανέναν από τους παράγοντες που εκτιμήθηκαν.



ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των κίρρωτικών ασθενών με και χωρίς ασκίτη που έλαβαν μιδοδρίνη ή εικονική αγωγή κατά την είσοδο στην μελέτη

	Κίρρωτικοί χωρίς ασκίτη (n=19)		Κίρρωτικοί με ασκίτη (n=20)	
	Μιδοδρίνη (n=11)	Εικονική αγωγή (n=8)	Μιδοδρίνη (n=12)	Εικονική αγωγή (n=8)
Ηλικία (έτη)	52±8	54±10	58±9	57±12
Φύλο (άρσεν/θήλυ)	7/4	3/5	6/6	5/3
Αίτιο κίρρωσης (αλκοόλ/ΗΒV/ΗCV)	6/5	5/3	8/4	4/4
Child-Pugh class (A/B/C)	8/3/0	6/2/0	0/5/7	0/3/5
Μέγεθος ασκίτη (1/2) †			5/7	3/5
Αμινοτρανσφεράση αλανίνης (U/L)	32 ± 7	37 ± 6	41 ± 10	43 ± 9
INR	1.1 ± 0.1	1 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.2
Χολερυθρίνη ορού (mg/dl)	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.2	2 ± 0.6	2.3 ± 0.8
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	3 ± 0.3	3.1 ± 0.2	2.7 ± 0.4	2.6 ± 0.4

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) ± μία σταθερή απόκλιση (SEM).

† Σύμφωνα με τον ορισμό που προτάθηκε από τον Arroyo et al (3).



ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Μεταβολές συστηματικής αιμοδυναμικής, νεφρικής αιμοδυναμικής και λειτουργίας, και ενδογενών αγγειοδραστικών παραγόντων μετά την χορήγηση μιδοδρίνης ή εικονικής αγωγής σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασ

	Μιδοδρίνη (n=11)			Εικονική αγωγή (n=8)		
	Προ θεραπείας	Ημέρα 7	p	Προ θεραπείας	Ημέρα 7	p
<i>Συστηματική αιμοδυναμική</i>						
Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg)	89.1 ± 12.7	92.7 ± 11.1	<0.05	90.6 ± 10.1	90 ± 13.2	NS
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	77 ± 5	70 ± 5	<0.01	75 ± 8	76 ± 7	NS
Καρδιακή παροχή (L/min)	6.4 ± 1.3	5.8 ± 1.3	<0.05	6.2 ± 1.1	6.3 ± 1.3	NS
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dyn/sec/cm ⁵)	1477 ± 299	1624 ± 258	<0.01	1505 ± 266	1462 ± 313	NS
<i>Νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία</i>						
Νεφρική ροή πλάσματος (ml/min) *	557 ± 51	569 ± 56	NS	571 ± 50	560 ± 38	NS
Νεφρική ροή αίματος (ml/min)	740 ± 62	753 ± 45	NS	798 ± 54	784 ± 48	NS
Νεφρική αγγειακή αντίσταση (mmHg/ml/min)	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01	NS	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.01	NS
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ml/min) †	96.1 ± 25	100 ± 28.9	NS	97.3 ± 21.6	95 ± 19	NS
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	103 ± 12.1	110 ± 10.7	NS	108 ± 14.6	113 ± 12.6	NS
Κλάσμα διήθησεως	0.17 ± 0.05	0.18 ± 0.04	NS	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.03	NS
Νάτριο ούρων (mmol/day)	76 ± 17.8	90.2 ± 22.9	<0.05	70.4 ± 20	75.1 ± 16.5	NS
Όγκος ούρων (ml/min)	1.3 ± 0.39	1.32 ± 0.35	NS	1.35 ± 0.28	1.33 ± 0.25	NS
<i>Ενδογενείς αγγειοδραστικοί παράγοντες</i>						
Δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ng/ml/h)	2.1 ± 1.12	1.89 ± 1.06	NS	2.18 ± 1.09	2.03 ± 0.94	NS
Αλδοστερόνη πλάσματος (pg/ml)	111 ± 52	101 ± 54	NS	119 ± 58	126 ± 44	NS
Αντιδιουρητική ορμόνη (pg/ml)	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.4	NS	1.6 ± 0.2	1.8 ± 0.2	NS
Κολπικός νατριουρητικός παράγοντας (pg/ml)	52 ± 8	50 ± 6	NS	48 ± 6	46 ± 7	NS
Παράγωγα μονοξειδίου του αζώτου (μmol/l)	34 ± 12	31 ± 10	NS	39 ± 9	41 ± 7	NS

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) ± μία σταθερή απόκλιση (SEM).

*Η νεφρική ροή πλάσματος εκτιμήθηκε τις ημέρες -1 and 7.

†Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης εκτιμήθηκε τις ημέρες 0 and 8.



ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Μεταβολές συστηματικής αιμοδυναμικής, νεφρικής αιμοδυναμικής και λειτουργίας, και ενδογενών αγγειοδραστικών παραγόντων μετά την χορήγηση μιδοδρίνης ή εικονικής αγωγής σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη

	Μιδοδρίνη (n=12)			Εικονική αγωγή (n=8)		
	Προ θεραπείας	Ημέρα 7	p	Προ θεραπείας	Ημέρα 7	p
<i>Συστηματική αιμοδυναμική</i>						
Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg)	84.4 ± 11.9	90.2 ± 10	<0.01	82.8 ± 10.5	84.1 ± 9.8	NS
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	81 ± 9	73 ± 9	<0.01	79 ± 7	78 ± 10	NS
Καρδιακή παροχή (L/min)	7 ± 1.2	6.1 ± 1.3	<0.01	6.8 ± 1.4	6.9 ± 1.2	NS
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dyn/sec/cm ⁵)	1182 ± 240	1406 ± 301	<0.01	1252 ± 272	1296 ± 215	NS
<i>Νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία</i>						
Νεφρική ροή πλάσματος (ml/min) *	452 ± 43	460 ± 56	NS	465 ± 62	476 ± 68	NS
Νεφρική ροή σιματος (ml/min)	646 ± 38	680 ± 46	NS	682 ± 59	690 ± 45	NS
Νεφρική αγγειακή αντίσταση (mmHg/ml/min)	0.11 ± 0.01	0.12 ± 0.01	NS	0.11 ± 0.01	0.1 ± 0.02	NS
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ml/min) †	79.7 ± 23.2	92.2 ± 26.9	<0.01	83.2 ± 25.7	79 ± 22.1	NS
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	84.4 ± 14.3	101 ± 12.6	<0.05	89.5 ± 12.9	93.5 ± 11	NS
Κλάσμα διήθησεως	0.17 ± 0.03	0.21 ± 0.04	<0.05	0.18 ± 0.05	0.17 ± 0.05	NS
Νάτριο ούρων (mmol/day)	29.6 ± 14.8	48.8 ± 15.9	<0.05	23.7 ± 15	28.2 ± 16.7	NS
Όγκος ούρων (ml/min)	0.98 ± 0.26	1.15 ± 0.34	<0.05	0.93 ± 0.41	0.9 ± 0.32	NS
<i>Ενδογενείς αγγειοδραστικοί παράγοντες</i>						
Δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ng/ml/h)	8.55 ± 4.24	5.57 ± 3.14	<0.05	8.2 ± 3.98	7.81 ± 3.25	NS
Αλδοστερόνη πλάσματος (pg/ml)	398 ± 101	223 ± 96	<0.05	340 ± 83	318 ± 83	NS
Αντιδιουρητική ορμόνη (pg/ml)	2.1 ± 0.5	1.7 ± 0.5	NS	1.9 ± 0.5	2 ± 0.3	NS
Κολπικός νατριουρητικός παράγοντας (pg/ml)	70 ± 5	67 ± 6	NS	66 ± 8	65 ± 4	NS
Παράγωγα μονοξειδίου του αζώτου (μmol/l)	63 ± 11	58 ± 7	NS	57 ± 9	55 ± 11	NS

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) ± μία σταθερή απόκλιση (SEM).

*Η νεφρική ροή πλάσματος εκτιμήθηκε τις ημέρες -1 and 7.

†Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης εκτιμήθηκε τις ημέρες 0 and 8.



ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Διαδοχικές μετρήσεις παραγόντων της συστηματικής αιμοδυναμικής και της νεφρικής λειτουργίας, και ενδογενών αγγειοδραστικών παραγόντων σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς και με ασκίτη. 94

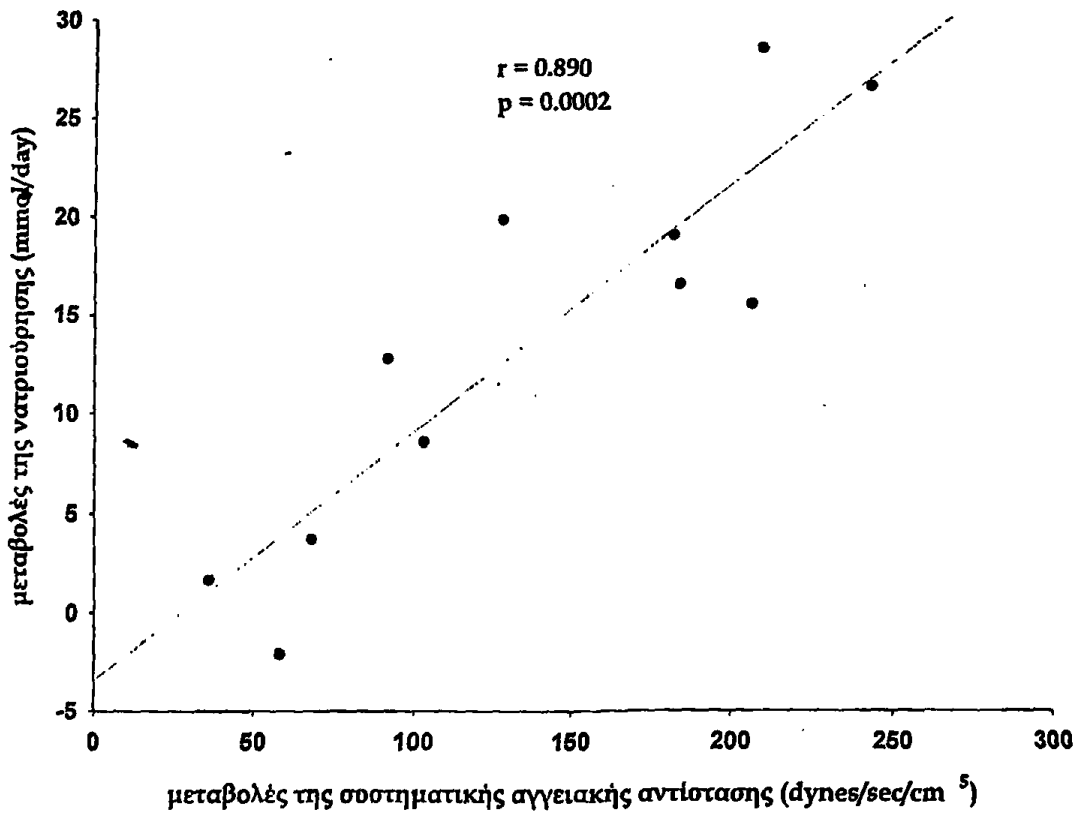
	Ημέρες χορήγησης μιδοδρίνης					ANOVA
	Προ θεραπείας	1	3	5	7	
Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg)						
Κίρρωτικοί χωρίς ασκίτη	89.1 ± 12.7	92.6 ± 11.8*	92.2 ± 10.5*	92.8 ± 10.7*	92.7 ± 11.1*	p < 0.05
Κίρρωτικοί με ασκίτη	84.4 ± 11.9	84.5 ± 10.3	87.4 ± 12.2*	88.9 ± 13.1†	90.2 ± 10†	p < 0.01
Καρδιακή συχνότητα (beats/min)						
Κίρρωτικοί χωρίς ασκίτη	77 ± 5	72 ± 6*	72 ± 8*	73 ± 6*	70 ± 5†	p < 0.01
Κίρρωτικοί με ασκίτη	81 ± 9	80 ± 7	75 ± 10*	73 ± 7†	73 ± 9†	p < 0.01
Καρδιακή παροχή (ml/min)						
Κίρρωτικοί χωρίς ασκίτη	6.4 ± 1.3	6 ± 1.1*	5.9 ± 1.2*	5.8 ± 0.9*	5.8 ± 1.1*	p < 0.01
Κίρρωτικοί με ασκίτη	7 ± 1.2	6.9 ± 0.9	6.5 ± 1*	6.4 ± 1.1*	6.1 ± 1.3†	p < 0.01
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dynes/sec/cm⁵)						
Κίρρωτικοί χωρίς ασκίτη	1477 ± 299	1588 ± 310*	1602 ± 232*	1613 ± 266*	1624 ± 258†	p < 0.01
Κίρρωτικοί με ασκίτη	1182 ± 240	1205 ± 275	1329 ± 309*	1342 ± 288*	1406 ± 301†	p < 0.01
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)						
Κίρρωτικοί χωρίς ασκίτη	103 ± 12.1	100 ± 9.7	107 ± 14.3	105 ± 15.2	110 ± 10.7	NS
Κίρρωτικοί με ασκίτη	84.4 ± 14.3	86.8 ± 15	100 ± 13.7*	98.5 ± 11.8*	101 ± 12.6*	p < 0.01
Νάτριο ούρων (mmol/day)						
Κίρρωτικοί χωρίς ασκίτη	76 ± 17.8	88.5 ± 14.6*	86 ± 15.5*	93.3 ± 20*	90.2 ± 22.9*	p < 0.01
Κίρρωτικοί με ασκίτη	29.6 ± 14.8	27.2 ± 11	47.4 ± 12.9*	44.2 ± 17.3*	48.8 ± 15.9*	p < 0.01
Όγκος ούρων (ml/min)						
Κίρρωτικοί χωρίς ασκίτη	1.3 ± 0.39	1.28 ± 0.43	1.31 ± 0.33	1.32 ± 0.29	1.32 ± 0.35	NS
Κίρρωτικοί με ασκίτη	0.98 ± 0.26	0.98 ± 0.28	1.08 ± 0.25*	1.16 ± 0.36*	1.15 ± 0.34*	p < 0.01
Δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ng/ml/h)						
Κίρρωτικοί χωρίς ασκίτη	2.1 ± 1.12	2.25 ± 1.34	1.98 ± 1.56	2.04 ± 1.98	1.89 ± 1.06	NS
Κίρρωτικοί με ασκίτη	8.55 ± 4.24	8.1 ± 3.27	5.69 ± 3.01*	5.76 ± 3.43*	5.57 ± 3.14*	p < 0.01
Αλδοστερόνη πλάσματος (pg/ml)						
Κίρρωτικοί χωρίς ασκίτη	111 ± 52	120 ± 37	115 ± 41	108 ± 45	101 ± 54	NS
Κίρρωτικοί με ασκίτη	398 ± 101	344 ± 115	255 ± 96*	238 ± 124*	223 ± 96*	p < 0.01

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) ± μία σταθερή απόκλιση (SEM).

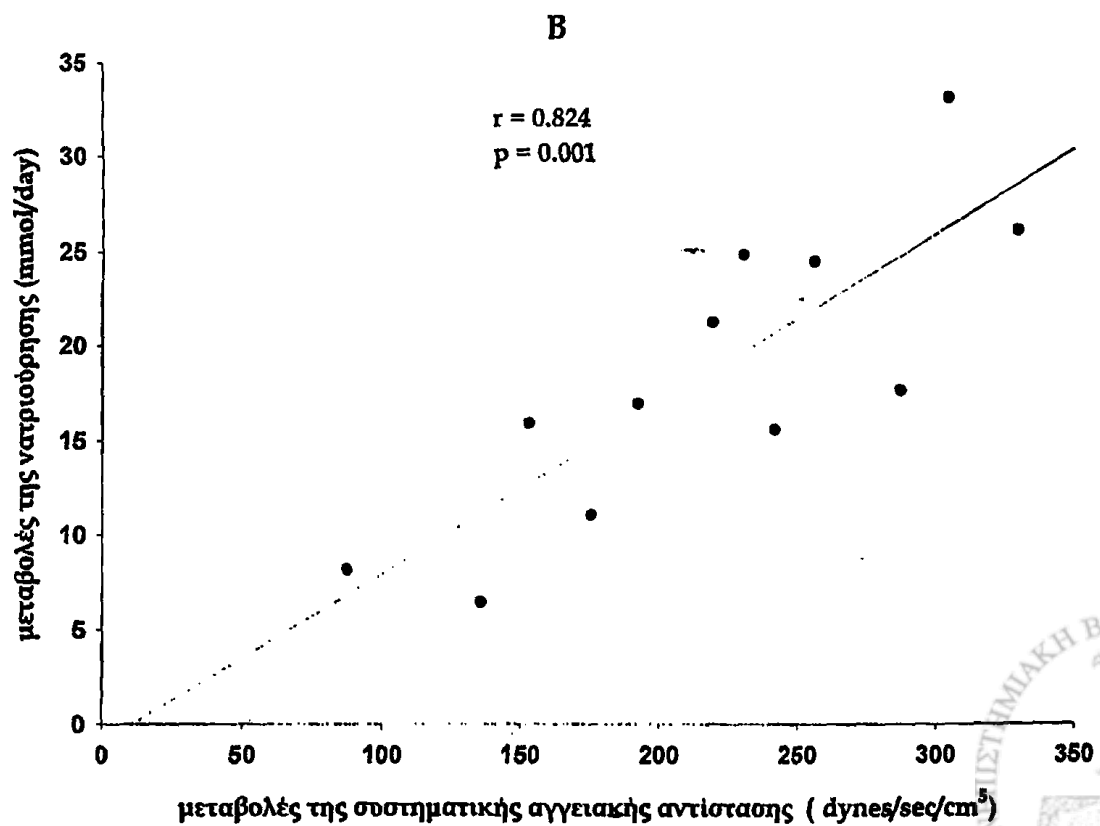
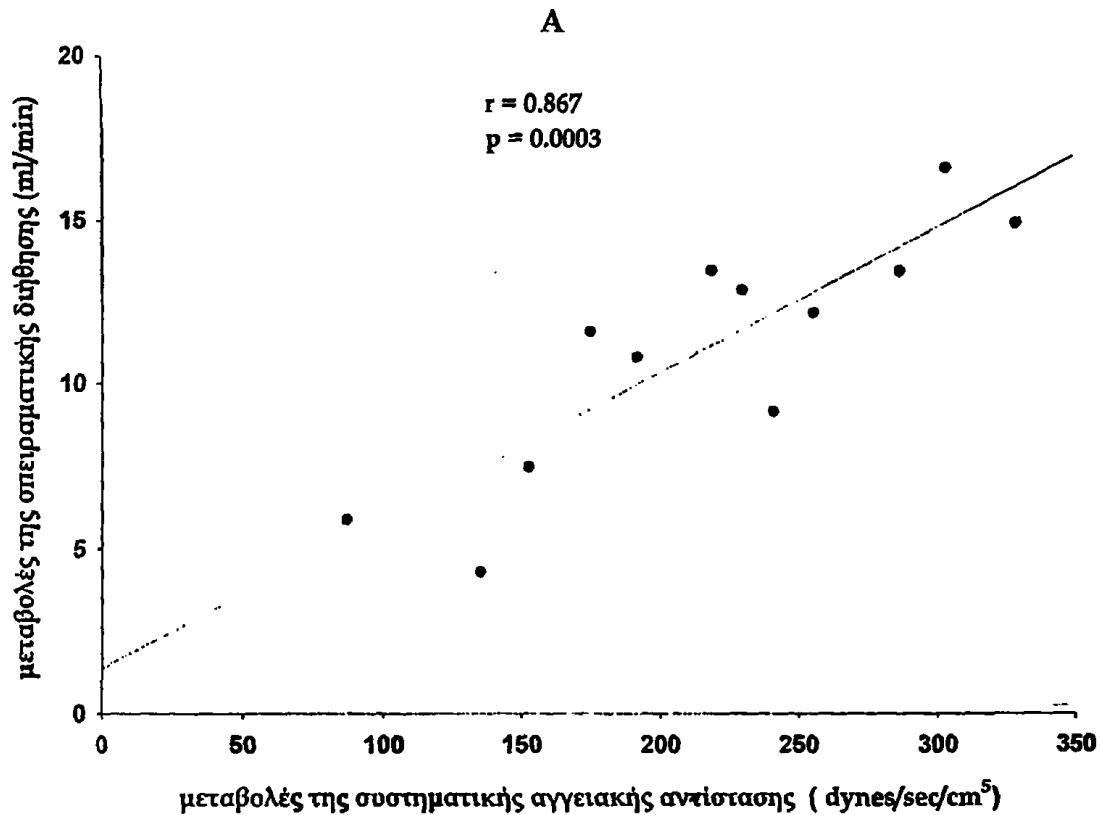
*p < 0.05 σε σύγκριση με τις τιμές προ θεραπείας; †p < 0.01 σε σύγκριση με τις τιμές προ θεραπείας.



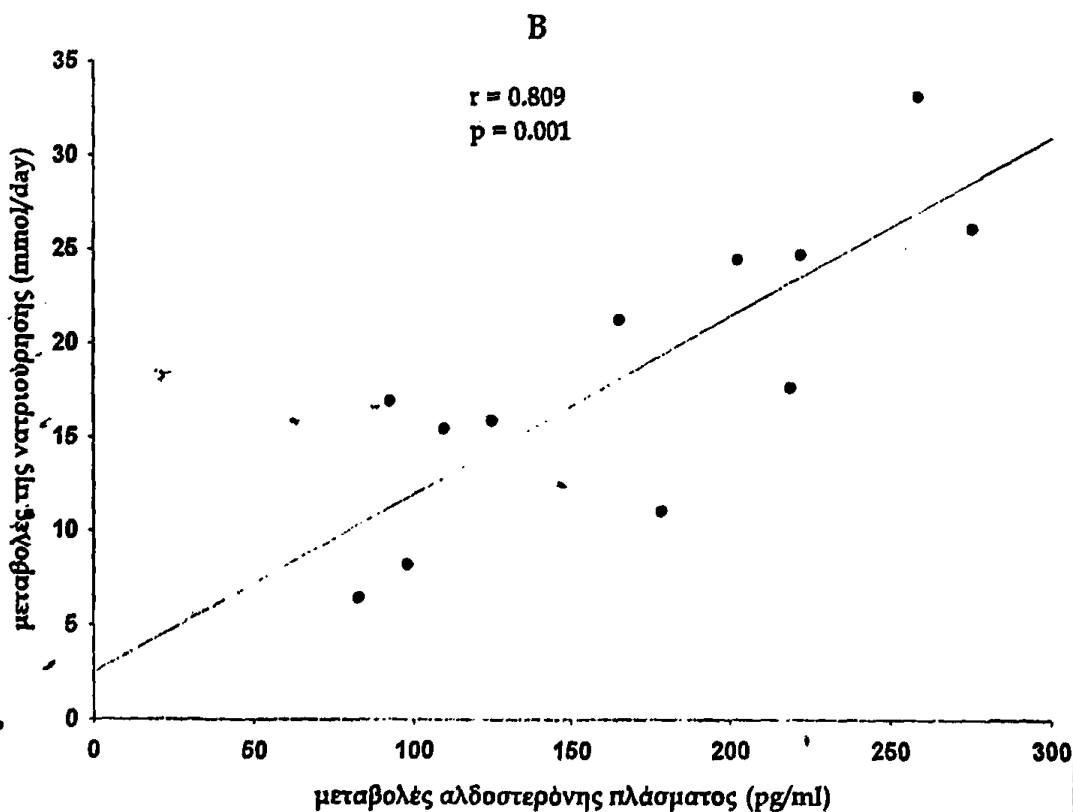
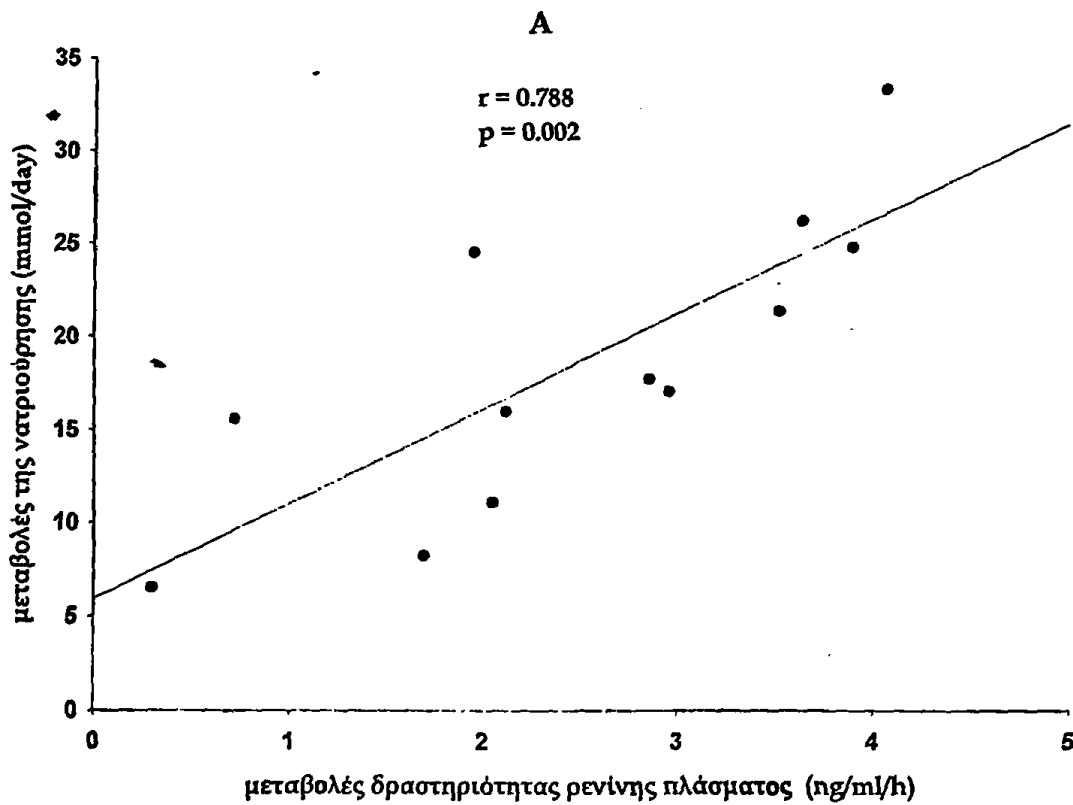
ΣΧΗΜΑ 6. Συσχέτιση μεταξύ μεταβολών της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και μεταβολών της νατριούρησης μετά την χορήγηση μιδοδρίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη



ΣΧΗΜΑ 7. Συσχέτιση των μεταβολών της πειραματικής διήθησης (A) και της νατριούρησης (B) με τις μεταβολές της συστηματικής αγγειακής αντίστασης σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη



ΣΧΗΜΑ 8. Συσχέτιση των μεταβολών της νατριούρησης με τις μεταβολές της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος (A) και της αλδοστερόνης (B) σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη



Τα βασικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην 2^η μελέτη, απεικονίζονται στον (ΠΙΝΑΚΑ 11). Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη ή οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη ολοκλήρωσαν την μελέτη. Η χορήγηση οκτρεοτίδης και του συνδυασμού οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης δεν συνδυάστηκε με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία από τις δύο ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν. Επιδείνωση του ασκίτη και του περιφερικού οιδήματος διαπιστώθηκε με την κλινική εξέταση και τον υπερηχογραφικό έλεγχο κοιλίας σε 5 και 6 ασθενείς, αντίστοιχα, που έλαβαν μόνο οκτρεοτίδη και σε κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν τον οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη. Ο ασκίτης υποχώρησε σε 3 ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν μόνο οκτρεοτίδη. Το σωματικό βάρος αυξήθηκε στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.05$) στους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη ενώ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη (ΠΙΝΑΚΑΣ 12). Ωστόσο, το σωματικό βάρος αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές στις εξετάσεις ηπατικής βιολογίας, όπως τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, και χρόνο προθρομβίνης σε καμία από τις δύο ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν. Μία σημαντική πτώση του αιματοκρίτη σημειώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν μόνο οκτρεοτίδη. Θεραπευτική παρακέντηση και χορήγηση αλβουμίνης δεν πραγματοποιήθηκαν σε κανένα από τους ασθενείς που μελετήθηκαν.

Η χορήγηση οκτρεοτίδης προκάλεσε μία σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής, ενώ η μέση αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, και η συστηματική αγγειακή αντίσταση δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά (ΠΙΝΑΚΑΣ 13). Αντιθέτως η χορήγηση οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης συνδυάστηκε με σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής, και μείωση της καρδιακής συχνότητας στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.05$). Η μέση αρτηριακή πίεση αυξήθηκε στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.05$) ενώ η συστηματική αγγειακή αντίσταση και η καρδιακή παροχή αυξήθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που



έλαβαν οκτρεοτίδη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη.

Δεν σημειώθηκαν σημαντικές μεταβολές του νατρίου ορού, της ουρίας ορού, της κρεατινίνης ορού, του όγκου ούρων, και του νατρίου των ούρων στην ομάδα των ασθενών που έλαβε οκτρεοτίδη. Η χορήγηση της οκτρεοτίδης μείωσε την νεφρική αγγειακή αντίσταση στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.05$) σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος και της νεφρικής ροής αίματος. Παρά την αύξηση της νεφρικής αιμάτωσης η χορήγηση οκτρεοτίδης συνδυάστηκε με σημαντική μείωση της σπειραματικής διήθησης και του κλάσματος διήθησεως. Είναι ενδιαφέρον ότι η αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος και η μείωση της σπειραματικής διήθησης διαπιστώθηκαν σε 11 και 10 ασθενείς, αντίστοιχα, που έλαβαν οκτρεοτίδη. Δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική μεταβολή στις παραμέτρους της νεφρικής αιμοδυναμικής και λειτουργίας στην ομάδα των ασθενών που έλαβε οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη. Η νεφρική αγγειακή αντίσταση και το κλάσμα διήθησεως αυξήθηκαν στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.05$) ενώ η νεφρική ροή πλάσματος και η νεφρική ροή αίματος μειώθηκαν σημαντικά και η σπειραματική διήθηση αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη.

Η χορήγηση οκτρεοτίδης καθώς και του συνδυασμού οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης προκάλεσε σημαντική μείωση της ενεργού ρενίνης, της αλδοστερόνης, και της γλυκαγόνης (ΠΙΝΑΚΑΣ 14). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές μεταβολές της αντιδιουρητικής ορμόνης, του κολπικού νατριουρητικού παράγοντα, και του NO σε καμία από τις ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν.



ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των κίρρωτικών ασθενών που έλαβαν οκτρεοτίδη (ομάδα 1) ή τον συνδυασμό οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης (ομάδα 2)

	Ομάδα 1 (n=12)	Ομάδα 2 (n=13)
Ηλικία (έτη)	56 (43-75)	54 (40-77)
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	6/6	7/6
Αίτιο κίρρωσης (αλκοόλ/ΗΒV/ΗCV)	6/3/3	8/2/3
Child-Pugh class (B/C)	4/8	6/7
Περιφερικό οίδημα (ναι/όχι)	6/6	5/8
Αμινοτρανοφεράση αλανίνης (U/L)	36 (15-65)	43 (22-89)
INR	1.39 (1.08-2.06)	1.38 (1.02-1.99)
Χολερυθρίνη ορού (mg/dl)	2.8 (0.9-9.9)	3.4 (1-11.5)
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	2.8 (2-3.6)	2.8 (1.8-3.5)

Οι τιμές εκφράζονται ως ενδιάμεσες τιμές και εύρος



ΠΑΝΑΚΑΣ 12. Επίδραση οκτρεοτίδης (ομάδα 1) ή του συνδυασμού οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης (ομάδα 2) στο σωματικό βάρος, την αιματοκρίτη και την συστηματική αιμοδυναμική

	Ομάδα 1 (n=12)			Ομάδα 2 (n=13)			
	Προ θεραπείας	10 ημέρες	p*	Προ θεραπείας	10 ημέρες	p*	p†
Σωματικό βάρος (kg)	70.5 (69.5-78)	72 (71-78.5)	0.05	68 (65-84)	67.5 (65-79)	0.09	0.005
Αιματοκρίτης (%)	33.5 (32.1-35.6)	32.1 (31.3-34.7)	0.04	34.1 (33.2-36.2)	34.3 (33.4-35.9)	0.3	0.1
Πίεση αρτηριακή (mm Hg)	79.4 (74-82.6)	80.6 (70.7-83.3)	0.3	79.9 (70.4 - 86.2)	82.1 (77.5-94.3)	0.0009	0.05
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	72 (64-88)	72 (68-86)	0.7	80 (62-88)	68 (64-78)	0.05	0.2
Καρδιακή παροχή (l/min)	6 (5.8-6.2)	6.8 (6.4-7.2)	0.02	6.2 (5.8-6.9)	6 (5.2-6.2)	0.004	0.00001
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dyn/sec/cm ⁵)	1254 (1215-1308)	1154 (1033-1343)	0.3	1222 (1181-1258)	1476 (1439-1513)	0.0006	0.00003

αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και percentils

* σύγκριση με τις τιμές προ θεραπείας

† σύγκριση των μεταβολών προ και μετά θεραπείας μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών με two-way repeated measures ANOVA



ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Επίδραση οκτρεοτιδης (ομάδα 1) ή του συνδυασμού οκτρεοτιδης και μιδοδρίνης (ομάδα 2) στην νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία

	Ομάδα 1 (n=12)			Ομάδα 2 (n=13)			p*
	Προ θεραπείας	10 ημέρες	p*	Προ θεραπείας	10 ημέρες	p*	
Νάτριο ορού (mmol/L)	135 (132-138)	136 (131-138)	0.5	136 (131-138)	138 (135-140)	0.6	
Ουρία ορού (mg/dl)	39 (26-46)	40 (25-46)	0.6	28 (23-28)	25 (18-36)	0.4	
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	0.9 (0.7-1)	0.9 (0.7-1.1)	0.4	0.8 (0.7-1)	0.8 (0.7-1.1)	0.1	
Όγκος ούρων (ml/min)	0.97 (0.79-1.11)	0.83 (0.76-0.93)	0.6	0.86 (0.6-1.05)	1.11 (0.76-1.59)	0.1	
Νάτριο ούρων (mmol/day)	22 (16.5-40.2)	17.1 (11-45.9)	0.08	21 (14-48.6)	28.7 (18.5-47.3)	0.3	
Νεφρική ροή πλάσματος (ml/min)	511 (418-608)	707 (468-940)	0.01	458 (376-556)	452 (431-620)	0.3	
Νεφρική ροή αίματος (ml/min)	753 (564-871)	1087 (695-1296)	0.01	598 (551-829)	691 (597-884)	0.2	
Νεφρική αγγειακή αντίσταση (mmHg.min/ml)	0.1 (0.08-0.12)	0.08 (0.05-0.12)	0.05	0.12 (0.1-0.14)	0.12 (0.09-0.14)	0.6	
Σπειραματική διήθηση (ml/min)‡	95.5 (67-141.5)	79.5 (54.5-101.5)	0.02	83 (70-117)	91 (77-127)	0.4	
Κλάσμα διηθήσεως	0.18 (0.17-0.2)	0.12 (0.1-0.14)	0.007	0.19 (0.17-0.21)	0.19 (0.15-0.2)	0.3	

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και percentils

*Σε σύγκριση με τις τιμές προ θεραπείας

‡Σύγκριση των μεταβολών προ και μετά θεραπείας μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών με two-way repeated measures ANOVA

‡Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης εκτιμήθηκε 11 ημέρες μετά την κάθε θεραπεία



ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Επίδραση οκτρεοτίδης (ομάδα 1) ή του συνδυασμού οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης (ομάδα 2) σε γγειοδραστικούς παράγοντες

	Ομάδα 1 (n=12)			Ομάδα 2 (n=13)			
	Προ θεραπείας	10 ημέρες	p*	Προ θεραπείας	10 ημέρες	p*	p†
νεργός ρενίνη πλάσματος (IU/ml)	109.9 (81.3-183.8)	26.8 (17.3-110.9)	0.007	66 (22-148.8)	31.8 (6.7-64.8)	0.02	0.4
αλδοστερόνη πλάσματος (g/dl)	82.5 (40.3-144)	19.9 (17.6-100.6)	0.02	39.4 (15.3-91.9)	11.1 (3.1-47.7)	0.002	0.7
επικαρόνη (pmol/l)	94 (66-106)	51 (44-58)	0.007	92 (56-150)	49 (38-150)	0.03	0.4
ακτιδιουρητική ορμόνη (g/ml)	5.9 (3.8-7.6)	3.9 (3.2-6.2)	0.4	4.4 (3.5-5.3)	3.7 (3.5-5.2)	0.1	0.4
αλπικός νατριουρητικός παράγοντας (pg/ml)	68 (60.4-75.3)	73.6 (67.4-79.2)	0.3	63.3 (52.2-73.5)	66.5 (52-78.7)	0.3	0.6
οξείδιο του μονοξειδίου του αζώτου (μmol/l)	72 (51-74)	66 (50-70)	0.1	66 (56-79)	67 (54-76)	0.2	0.3

αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και percentils

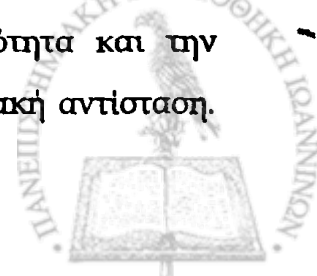
σύγκριση με τις τιμές προ θεραπείας

σύγκριση των μεταβολών προ και μετά θεραπείας μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών με two-way repeated measures ANOVA



Τα βασικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην 3^η μελέτη, απεικονίζονται στον ΠΙΝΑΚΑ 15. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την μελέτη. Η διακοπή των διουρητικών συνδυάστηκε με μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης και αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.05$) (ΠΙΝΑΚΑΣ 16). Επιπρόσθετα σημειώθηκε σημαντική μείωση της ενεργού ρενίνης και της αλδοστερόνης ενώ δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά η γλυκαγόνης και το NO. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές του νατρίου ορού, της ουρίας ορού, και της κρεατινίνης ορού ενώ αντιθέτως η κάθαρση κρεατινίνης μειώθηκε στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.05$) σε συνδυασμό με μία σημαντική μείωση του όγκου των ούρων και της νατριούρησης και μία σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους (ΠΙΝΑΚΑΣ 17). Η χορήγηση της οκτρεοτίδης μετά την διακοπή των διουρητικών προκάλεσε μία σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής, χωρίς σημαντικές μεταβολές της μέσης αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (ΠΙΝΑΚΑΣ 16). Επιπρόσθετα σημειώθηκε σημαντική μείωση της ενεργού ρενίνης, της αλδοστερόνης, της γλυκαγόνης, καθώς και της σπειραματικής διήθησης (ΠΙΝΑΚΑΣ 17). Άλλες παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά αν και παρατηρήθηκε μία τάση μείωσης της νατριούρησης και του σωματικού βάρους ($p=0.06$). Οι ατομικές μεταβολές της νατριούρησης, της διούρησης, και της σπειραματικής διήθησης πριν και μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης στους ασθενείς που διέκοψαν την διουρητική αγωγή απεικονίζεται στο ΣΧΗΜΑ 9. Είναι ενδιαφέρον ότι η μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης ως δείκτη της σπειραματικής διήθησης υπερεκτίμησε την σπειραματική διήθηση η οποία υπολογίστηκε με την ραδιενεργό μέθοδο κατά 28%.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους που εκτιμήθηκαν κατά την διάρκεια της συνέχισης της διουρητικής θεραπείας στην ομάδα των ασθενών που έλαβε τον συνδυασμό οκτρεοτίδης και διουρητικών (ΠΙΝΑΚΑΣ 18). Η προσθήκη οκτρεοτίδης δεν μετέβαλλε σημαντικά την μέση αρτηριακή πίεση, ενώ μείωσε σημαντικά την καρδιακή συχνότητα και την καρδιακή παροχή, και αύξησε σημαντικά την συστηματική αγγειακή αντίσταση.



Σημαντική μείωση της ενεργού ρενίνης, της αλδοστερόνης, και της γλυκαγόνης σημειώθηκε μετά την προσθήκη της οκτρεοτίδης στην διουρητική αγωγή ενώ το ΝΟ δεν μεταβλήθηκε. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός οκτρεοτίδης και διουρητικών αύξησε σημαντικά την πειραματική διήθηση (ΠΙΝΑΚΑΣ 19), η οποία υπερεκτιμήθηκε κατά 23% από την κάθαρση κρεατινίνης, τον όγκο ούρων, και το νάτριο ούρων, ενώ μείωσε σημαντικά το σωματικό βάρος. Οι ατομικές μεταβολές της νατριούρησης, της διούρησης, και της πειραματικής διήθησης πριν και μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης στους ασθενείς που συνέχισαν την διουρητική αγωγή απεικονίζεται στο ΣΧΗΜΑ 9. Είναι ενδιαφέρον ότι το μέγεθος της μείωσης της ενεργού ρενίνης και της αλδοστερόνης πλάσματος μετά την προσθήκη της οκτρεοτίδης στην διουρητική αγωγή δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά από το μέγεθος της μείωσης των αντίστοιχων ορμονών που σημειώθηκε μετά την χορήγηση μόνο οκτρεοτίδης ή την διακοπή των διουρητικών (ΠΙΝΑΚΑΣ 20).



ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των κίρρωτικών ασθενών με ασκίτη που έλαβαν μονοθεραπεία με οκτρεοτίδη μετά την διακοπή της διουρητικής θεραπείας (ομάδα 1) ή συνδυασμό οκτρεοτίδης και διουρητικών (ομάδα 2) κατά την είσοδο στην μελέτη

	Ομάδα 1 (n=10)	Ομάδα 2 (n=10)
Ηλικία (έτη)	55 (39-72)	58 (45-75)
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	6/4	4/6
Αίτιο κίρρωσης (αλκοόλ/ΗΒV/ΗCV)	5/2/3	4/4/2
Child-Pugh class (B/C)	5/5	4/6
Αμινοτρανσφεράση αλανίνης (U/L)	39 (30-72)	45 (28-97)
INR	1.33 (1.01-1.85)	1.28 (1.05-1.78)
Χολερυθρίνη ορού (mg/dl)	2.8 (1.1-7.4)	2.6 (1-6.5)
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	2.7 (2.2-3.8)	2.6 (2.2-3.4)
Σπιρονολακτόνη (mg/day)	125 (50-300)	125 (50-250)
Φουροσεμίδα (mg/day)	50 (20-120)	60 (40-100)

Οι τιμές εκφράζονται ως ενδιάμεσες τιμές και εύρος



ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Μεταβολές της συστηματικής αιμοδυναμικής και των ενδογενών αγγειοδραστικών παραγόντων μετά τη διακοπή της διουρητικής αγωγής και την μονοθεραπεία με οκτρεοτίδη σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη

	Λήψη διουρητικών* (Ημέρα 1)	7 ημέρες μετά την διακοπή των διουρητικών	5 ημέρες μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης	P†	P‡
<i>Συστηματική αιμοδυναμική</i>					
Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg)	85.8 (83.3, 92.5)	80 (77, 86.3)	81.8 (73.7, 85)	0.05	0.2
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	72 (68, 88)	74 (64, 88)	72 (68, 76)	0.4	0.5
Καρδιακή παροχή (L/min)	6.5 (4.9, 7.2)	6.2 (5.5, 6.4)	6.7 (6.1, 7)	0.8	0.03
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dyn/sec/cm ⁵)	1421 (1256, 1588)	1275 (1194, 1382)	1205 (1088, 1315)	0.04	0.5
<i>Ενδογενείς αγγειοδραστικοί παράγοντες</i>					
Ενεργός ρενίνη πλάσματος (μU/ml)	244 (133, 1394)	109 (76, 810)	47 (17, 360)	0.01	0.03
Αλδοστερόνη πλάσματος (ng/dl)	50 (36, 144)	40 (21, 82)	19 (12, 21)	0.04	0.03
Γλυκαγόνη (pmol/l)	77 (58, 113)	88 (63, 115)	55 (42, 92)	0.7	0.02
Παράγωγα μονοξειδίου του αζώτου (μmol/l)	69 (58, 78)	73 (51, 78)	68 (50, 72)	0.5	0.3

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και percentils (25th percentile, 75th percentile)

*φουροσεμίδη και σπιρονολακτόνη

†Σύγκριση τιμών μετά την διακοπή της διουρητικής αγωγής με τιμές κατά την λήψη των διουρητικών

‡Σύγκριση τιμών μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης με τιμές μετά την διακοπή της διουρητικής αγωγής



ΠΙΝΑΚΑΣ 17. Μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας και του σωματικού βάρους μετά την διακοπή της διουρητικής αγωγής και την μονοθεραπεία με οκτρεοτίδη σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη

	Λήψη διουρητικών* (Ημέρα 1)	7 ημέρες μετά την διακοπή των διουρητικών	5 ημέρες μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης	P†	P‡
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	84 (72, 109)	91 (84, 119)		0.05	
Σπειραματική διήθηση (ml/min)		79 (63, 110)	72 (59, 97)		0.03
Νάτριο ορού (mmol/L)	135 (131, 139)	136 (130, 138)	135 (131, 137)	0.5	0.3
Ουρία ορού (mg/dl)	36 (24, 47)	36 (32, 39)	38 (28, 44)	0.6	0.4
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	0.9 (0.7, 1)	0.8 (0.7, 1)	0.8 (0.8, 1.1)	0.2	0.4
Όγκος ούρων (ml/min)	1.5 (0.93, 1.52)	0.89 (0.68, 0.9)	0.76 (0.65, 0.82)	0.009	0.3
Νάτριο ούρων (mmol/min)	91.3 (55, 153)	29.5 (25, 52.2)	18.5 (14, 42.6)	0.005	0.06
Σωματικό βάρος (kg)	73 (66.1, 78.5)	74.2 (68.2, 80.5)	75.2 (70, 79)	0.005	0.06

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και percentils (25th percentile, 75th percentile)

*φουροσεμίδη και σπιρονολακτόνη

† Σύγκριση τιμών μετά την διακοπή της διουρητικής αγωγής με τιμές κατά την λήψη των διουρητικών

‡ Σύγκριση τιμών μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης με τιμές μετά την διακοπή της διουρητικής αγωγής



ΠΙΝΑΚΑΣ 18. Μεταβολές της συστηματικής αιμοδυναμικής και των ενδογενών αγγειοδραστικών παραγόντων μετά την συνέχιση της διουρητικής αγωγής και την χορήγηση συνδυασμού οκτρεοτίδης και διουρητικών σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη

	Λήψη διουρητικών* (Ημέρα 1)	Λήψη διουρητικών (Ημέρα 9)	5 ημέρες μετά την προσθήκη οκτρεοτίδης	P†	P‡
Συστηματική αιμοδυναμική					
Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg)	88.4 (81.4, 96.6)	90 (84.2, 94.6)	94.2 (85.3, 100.1)	NS	0.9
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	75 (72, 88)	78 (72, 84)	70 (62, 74)	NS	0.009
Καρδιακή παροχή (L/min)	7 (6.2, 8.1)	6.8 (6.2, 7.9)	5.7 (5.1, 6.5)	NS	0.02
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dyn/sec/cm ⁵)	1297 (1201, 1496)	1248 (1189, 1467)	1551 (1478, 1802)	NS	0.04
Ενδογενείς αγγειοδραστικοί παράγοντες					
Ενεργός ρενίνη πλάσματος (μU/ml)	254 (133, 740)	268 (150, 765)	148 (70, 383)	NS	0.02
Αλδοστερόνη πλάσματος (ng/dl)	64 (16, 161)	61 (20, 175)	37 (16, 48)	NS	0.02
Γλυκαγόνη (pmol/l)	86 (67, 126)	90 (70, 135)	58 (41, 106)	NS	0.01
Παράγωγα μονοξειδίου του αζώτου (μmol/l)	65 (58, 73)	63 (56, 75)	68 (54, 73)	NS	0.9

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και percentils (25th percentile, 75th percentile)

*φουροσεμίδη και σπιρονολακτόνη

†Σύγκριση τιμών μεταξύ ημέρας 9 και ημέρας 1 της διουρητικής θεραπείας

‡Σύγκριση τιμών μετά την προσθήκη οκτρεοτίδης με τιμές κατά την λήψη της διουρητικής αγωγής την ημέρα 9



ΠΙΝΑΚΑΣ 19. Μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας κατά την συνέχιση της διουρητικής αγωγής και τη χορήγηση συνδυασμού οκτρεοτίδης και διουρητικών σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη

	Λήψη διουρητικών* (Ημέρα 1)	Λήψη διουρητικών (Ημέρα 9)	5 ημέρες μετά την προσθήκη οκτρεοτίδης	P†	P‡
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	86 (75, 103)	88 (76, 110)		NS	
Σπειραματικής διήθηση (ml/min)		72 (56, 87)	88.5 (59, 104)	NS	0.03
Νάτριο ορού (mmol/L)	135 (133, 138)	134 (133, 137)	136 (133, 137)	NS	0.4
Ουρία ορού (mg/dl)	33 (18, 43)	31 (21, 39)	31 (28, 33)	NS	0.4
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	0.9 (0.8, 1)	0.9 (0.9, 1)	0.8 (0.8, 1.1)	NS	0.2
Όγκος ούρων (ml/min)	1.5 (1.04, 1.9)	1.53 (1.1, 1.67)	1.79 (1.55, 2.91)	NS	0.03
Νάτριο ούρων (mmol/min)	79.5 (55, 180)	83.8 (60.1, 205)	175 (147, 310)	NS	0.01
Σωματικό βάρος (kg)	76.8 (66, 82.2)	76.9 (66.1, 82.6)	76.1 (65.4, 80.6)	NS	0.01

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και percentils (25th percentile, 75th percentile)

*φουροσεμίδη και σπιρονολακτόνη

†Σύγκριση τιμών μεταξύ ημέρας 9 και ημέρας 1 της διουρητικής αγωγής

‡ Σύγκριση τιμών μετά την προσθήκη οκτρεοτίδης με τιμές κατά την λήψη της διουρητικής αγωγής την ημέρα 9



ΠΙΝΑΚΑΣ 20. Μεταβολές των ενδογενών αγγειοδραστικών παραγόντων στην διάρκεια της μελέτης

	Διακοπή των διουρητικών	Οκτρεοτίδη - μονοθεραπεία	Συνδυασμός οκτρεοτίδης - διουρητικών	p*	p†	p‡
<i>Αλλαγές (%) σε</i>						
Ενεργός ρενίνη πλάσματος (μU/ml)	-54 (-83, -31)	-64 (-84, -17)	-51 (-76, -27)	0.4	0.7	0.4
Αλδοστερόνη πλάσματος (ng/dl)	-18 (-58, -0.3)	-29 (-48, -0.4)	-23 (-40, -8.7)	0.6	0.3	0.4

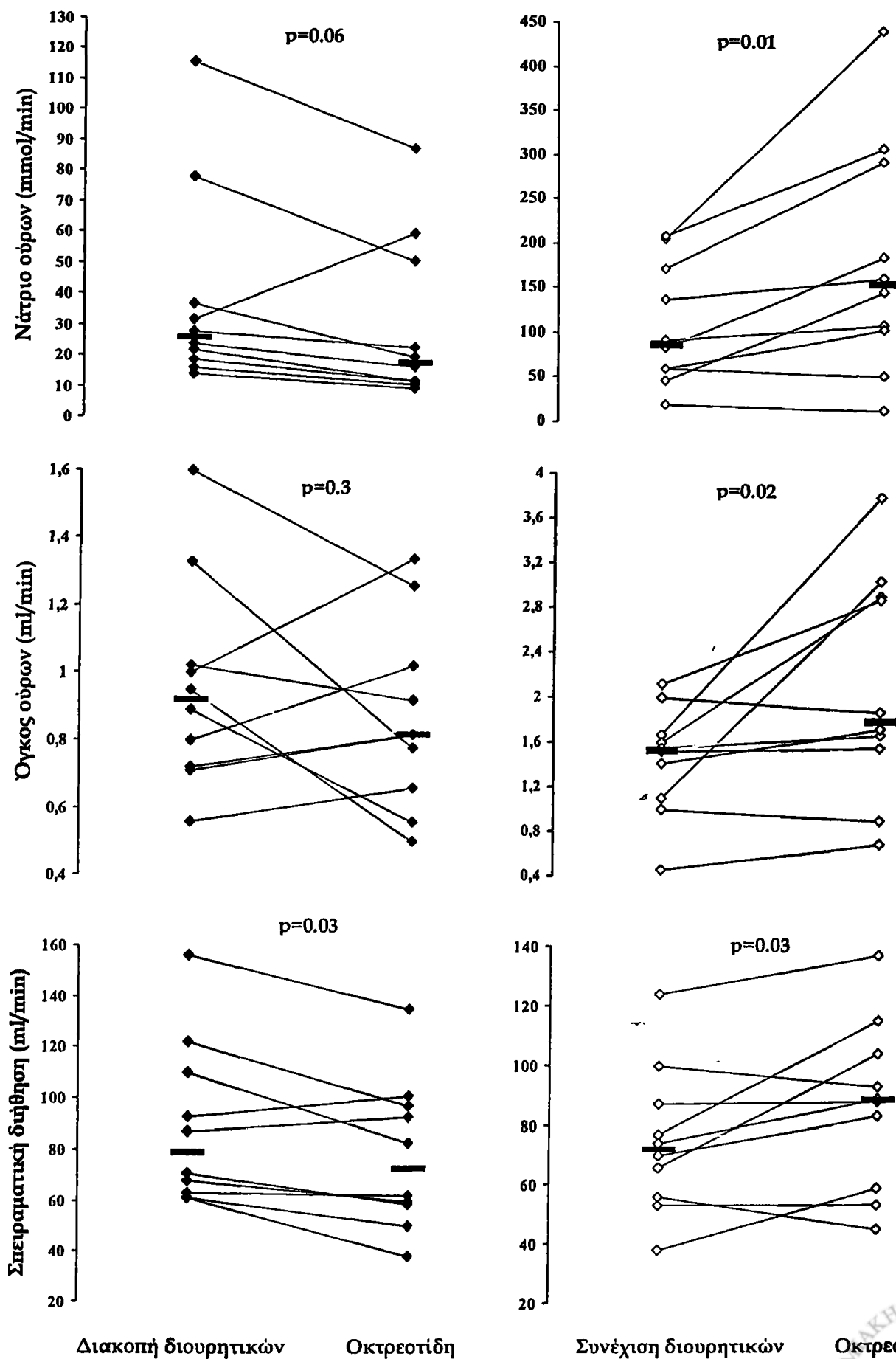
Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και percentils (25th percentile, 75th percentile). Αλλαγές με αρνητικό πρόσημο υποδηλώνουν μείωση.

*Σύγκριση μεταβολών μετά την χορήγηση μονοθεραπείας με οκτρεοτίδη με τιμές μετά την διακοπή της διουρητικής αγωγής.

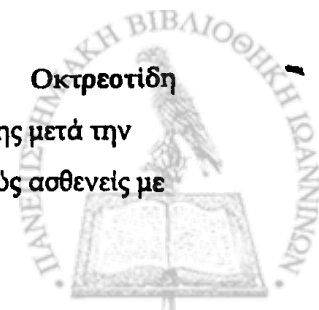
†Σύγκριση μεταβολών μετά την χορήγηση συνδυασμού οκτρεοτίδης και διουρητικών με τιμές μετά την διακοπή της διουρητικής αγωγής.

‡Σύγκριση μεταβολών μετά την χορήγηση συνδυασμού οκτρεοτίδης και διουρητικών με τιμές μετά την χορήγηση μονοθεραπείας με οκτρεοτίδη.





ΣΧΗΜΑ 9. Μεταβολές της νατριούρησης, του όγκου ούρων, και της σπειραματικής διήθησης μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης και του συνδυασμού οκτρεοτίδης και διουρητικών στους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη που μελετήθηκαν



- Τα βασικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη αυτή, απεικονίζονται στον ΠΙΝΑΚΑ 21. Η χορήγηση του εικονικού φαρμάκου δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές των αιμοδυναμικών παραμέτρων που μελετήθηκαν (ΠΙΝΑΚΑΣ 22) ή την κλασματική απέκκριση νατρίου (ΠΙΝΑΚΑΣ 23). Αντιθέτως 30 λεπτά μετά την χορήγηση τερλιπρεσσίνης σημειώθηκε μία σημαντική μείωση της ταχύτητας αγωγής και του όγκου αίματος στην πυλαία φλέβα. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας σε συνδυασμό με μία σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Η κλασματική απέκκριση νατρίου αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς χωρίς ασκίτη που έλαβαν τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και τερλιπρεσσίνης ενώ μία μη σημαντική αύξηση σημειώθηκε στους ασθενείς με ασκίτη.

Η χορήγηση σωματοστατίνης δεν μετέβαλλε σημαντικά την ταχύτητα αγωγής και τον όγκο αίματος στην πυλαία φλέβα (ΠΙΝΑΚΑΣ 24). Αντιθέτως παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής χωρίς σημαντική μεταβολή της συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Η κλασματική απέκκριση νατρίου δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στους ασθενείς χωρίς ασκίτη που έλαβαν σωματοστατίνη ενώ μειώθηκε σημαντικά στους ασθενείς με ασκίτη (ΠΙΝΑΚΑΣ 23). Τριάντα λεπτά μετά την προσθήκη τερλιπρεσσίνης, η ταχύτητα αγωγής και ο όγκος αίματος στην πυλαία φλέβα μειώθηκαν σημαντικά σε σύγκριση με τις βασικές τιμές και τις τιμές που σημειώθηκαν μετά την χορήγηση σωματοστατίνης. Η μέση αρτηριακή πίεση δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε σύγκριση με την βασική της τιμή αλλά αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με την τιμή που σημειώθηκε μετά την χορήγηση σωματοστατίνης. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης προκάλεσε μία σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας και μία σημαντική αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης σε σχέση με τις βασικές τους τιμές και τις τιμές που σημειώθηκαν μετά την χορήγηση σωματοστατίνης. Η προσθήκη της τερλιπρεσσίνης αύξησε σημαντικά την κλασματική απέκκριση νατρίου στους ασθενείς χωρίς ασκίτη σε σχέση με την



βασική της τιμή και την τιμή που σημειώθηκε μετά την χορήγηση σωματοστατίνης ενώ δεν μετέβαλλε σημαντικά την κλασματική απέκκριση νατρίου στους ασθενείς με ασκίτη. Οι ατομικές μεταβολές της κλασματικής απέκκρισης νατρίου μετά την χορήγηση εικονικού φαρμάκου ή τερλιπρεσσίνης και ακολούθως σωματοστατίνης απεικονίζονται στο ΣΧΗΜΑ 10.

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην σύγκριση των μεταβολών της ταχύτητας αγωγής και του όγκου αίματος στην πυλαία φλέβα μεταξύ των βασικών τους τιμών και 60 λεπτά μετά την χορήγηση εικονικού φαρμάκου ή σωματοστατίνης (ΣΧΗΜΑ 11). Αντίθετα, οι μεταβολές της μέσης αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, και της καρδιακής παροχής ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς που έλαβαν σωματοστατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (-6.5% έναντι -0.8%, -11.4% έναντι -0.3% και -10.9% έναντι -0.8%, αντίστοιχα). Η μείωση της ταχύτητας αγωγής και του όγκου αίματος στην πυλαία φλέβα μετά την χορήγηση τερλιπρεσσίνης ήταν υψηλότερη, αν και όχι στατιστικά σημαντικά, στους ασθενείς που έλαβαν σωματοστατίνη και τερλιπρεσσίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και τερλιπρεσσίνη (-44% έναντι -42.2%, και -51.5% έναντι -47% αντίστοιχα). Η αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και τερλιπρεσσίνη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν σωματοστατίνη και τερλιπρεσσίνη (15% έναντι 5.3%), ενώ η μείωση της καρδιακής παροχής ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν σωματοστατίνη και τερλιπρεσσίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και τερλιπρεσσίνη (-28.5% έναντι -20.9%).



ΠΙΝΑΚΑΣ 21. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των κίρρωτικών ασθενών που έλαβαν εικονική αγωγή ή σωματοστατίνη

	Ομάδα 1 (n=12)	Ομάδα 2 (n=12)	p
Ηλικία (έτη)	57±10.2	57±11	NS
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	7/5	8/4	NS
Αίτιο κίρρωσης (αλκοόλ/ΗΒV/ΗCν)	6/3/3	8/2/2	NS
Child-Pugh class (A/B/C)	4/8	5/7	NS
Κίρσοι οισοφάγου (I/II/III)	3/5/4	3/5/4	NS
Προηγούμενο επεισόδιο κίρσορραγίας	4	6	NS
Ασκήτης	5	4	
Αμινοτρανσφεράση αλανίνης (U/L)	38.3±12.9	41.3±18.3	NS
INR	1.29±0.28	1.33±0.34	NS
Χολερυθρίνη ορού (mg/dl)	3.1±2.4	3.5±2.7	NS
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	2.7±0.6	2.8±0.8	NS

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) ± μία σταθερή απόκλιση (SEM).



ΠΙΝΑΚΑΣ 22. Μεταβολές της συστηματικής και πυλαίας αιμοδυναμικής μετά την χορήγηση placebo, του συνδυασμού εικονικής αγωγής και τερλιπρεσσίνης

	Προ θεραπείας	60 λεπτά μετά την χορήγηση εικονικής αγωγής	30 λεπτά μετά την χορήγηση τερλιπρεσσίνης
<i>Συστηματική αιμοδυναμική</i>			
Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg)	91.3 (58-106.6)	89.9 (60.3-104)	103.3 (78-123.3)*,**
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	74 (53-117)	74 (58-119)	64 (51-103)*,**
Καρδιακή παροχή (L/min)	7.9 (4.9-13.9)	7.6 (4.8-13.4)	6.4 (4.2-11.2)*,**
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dyn/sec/cm ⁵)	1090 (544-1995)	1108 (573-1985)	1541 (879-2957)*,**
<i>Πυλαία αιμοδυναμική</i>			
Ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα (m/sec)	0.15 (0.07-0.24)	0.15 (0.08-0.26)	0.09 (0.05-0.14)*,**
Ροή αίματος στην πυλαία φλέβα (L/min)	1.01 (0.3-2.3)	1 (0.34-2.28)	0.56 (0.12-1.03)*,**

Οι τιμές εκφράζονται ως ενδιάμεσες τιμές και εύρος. Η χορήγηση εικονικής αγωγής συνεχίστηκε μετά την χορήγηση της τερλιπρεσσίνης.

* $p < 0.05$, σύγκριση με τιμές προ θεραπείας.

** $p < 0.05$, σύγκριση με τιμές 60 λεπτά μετά την χορήγηση εικονικής αγωγής.



ΠΙΝΑΚΑΣ 23. Μεταβολές της συστηματικής και πυλαίας αιμοδυναμικής μετά την χορήγηση σωματοστατίνης και του συνδυασμού σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης

	Προ θεραπείας	60 λεπτά μετά την χορήγηση σωματοστατίνης	30 λεπτά μετά την χορήγηση τερλιπρεσσίνης
<i>Συστηματική αιμοδυναμική</i>			
Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg)	98.6 (80-113.3)	86.9 (70.6-117.3)*	100.3 (80.6-121.3)**
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	73 (59-93)	65 (51-87)*	63 (52-72)*,**
Καρδιακή παροχή (L/min)	9.1 (6.6-11.1)	8.4 (5.8-9.3)*	6.8 (4.8-7.8)*,**
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dyn/sec/cm ⁵)	1067 (576-1413)	1121 (602-1534)	1507 (1000-2384)*,**
<i>Πυλαία αιμοδυναμική</i>			
Ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα (m/sec)	0.16 (0.05-0.24)	0.14 (0.04-0.31)	0.09 (0.03-0.16)*,**
Ροή αίματος στην πυλαία φλέβα (L/min)	0.7 (0.27-2.31)	0.72 (0.23-2.82)	0.4 (0.06-1.39)*,**

Οι τιμές εκφράζονται ως ενδιάμεσες τιμές και εύρος. Η χορήγηση σωματοστατίνης συνεχίστηκε μετά την χορήγηση της τερλιπρεσσίνης.

* $p < 0.05$, σύγκριση με τιμές προ θεραπείας.

** $p < 0.05$, σύγκριση με τιμές 60 λεπτά μετά την χορήγηση σωματοστατίνης.



ΠΙΝΑΚΑΣ 24. Μεταβολές της κλασματικής απέκκρισης νατρίου μετά την χορήγηση εικονικής αγωγής, του συνδυασμού placebo και τερλιπρεσσίνης, σωματοστατίνης και του συνδυασμού σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς με και χωρίς ασκίτη

	Προ θεραπείας	60 λεπτά μετά την χορήγηση εικονικής αγωγής ή σωματοστατίνης	30 λεπτά μετά την χορήγηση τερλιπρεσσίνης†
<i>Ομάδα 1</i>			
Σύνολο ασθενών	0.35 (0.1-1)	0.38 (0.1-0.96)	0.64 (0.31-1.3)*/**
Ασθενείς με ασκίτη (n=5)	0.55 (0.23-1)	0.59 (0.2-0.96)	0.98 (0.32-1.3)
Ασθενείς χωρίς ασκίτη (n=7)	0.14 (0.1-0.45)	0.16 (0.1-0.48)	0.43 (0.31-0.87)*/**
<i>Ομάδα 2</i>			
Σύνολο ασθενών	0.3 (0.04-1.6)	0.15 (0.04-1.37)	0.39 (0.09-1.6) */**
Ασθενείς με ασκίτη (n=6)	0.23 (0.04-1.6)	0.13 (0.04-0.9)*	0.19 (0.09-1.2)
Ασθενείς χωρίς ασκίτη (n=6)	0.35 (0.08-1.52)	0.35 (0.12-1.37)	0.59 (0.36-1.6)*/**

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ενδιάμεσες τιμές και εύρος. Η χορήγηση εικονικής αγωγής και σωματοστατίνης συνεχίστηκε μετά την χορήγηση της τερλιπρεσσίνης.

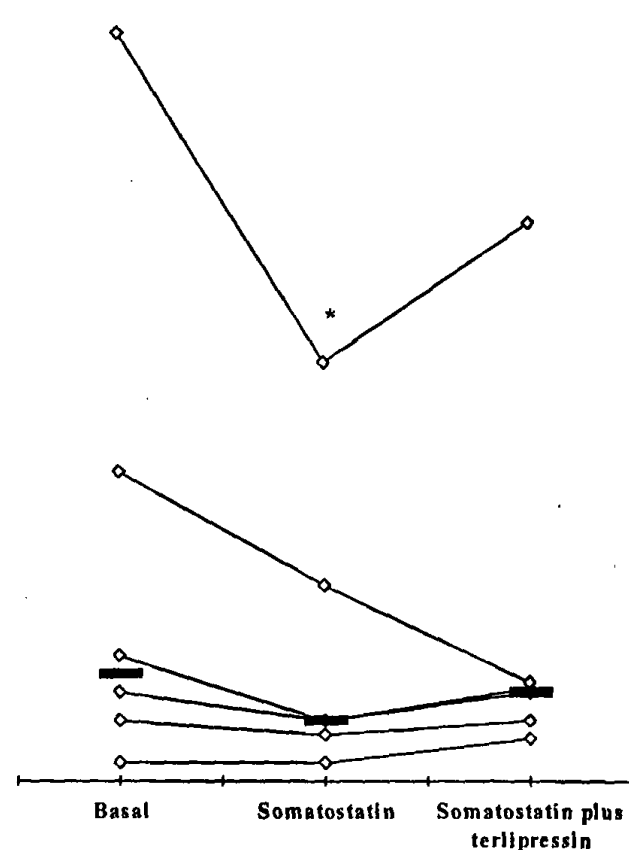
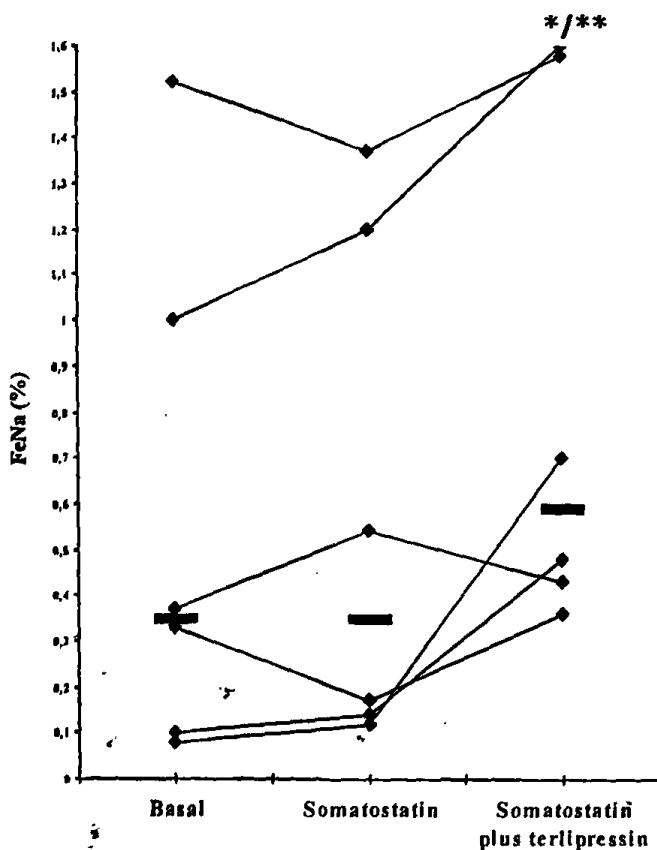
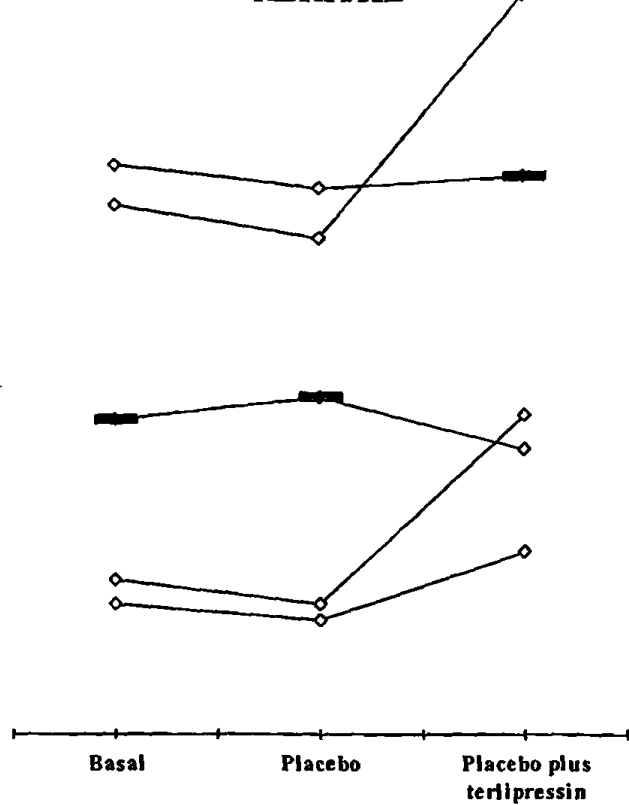
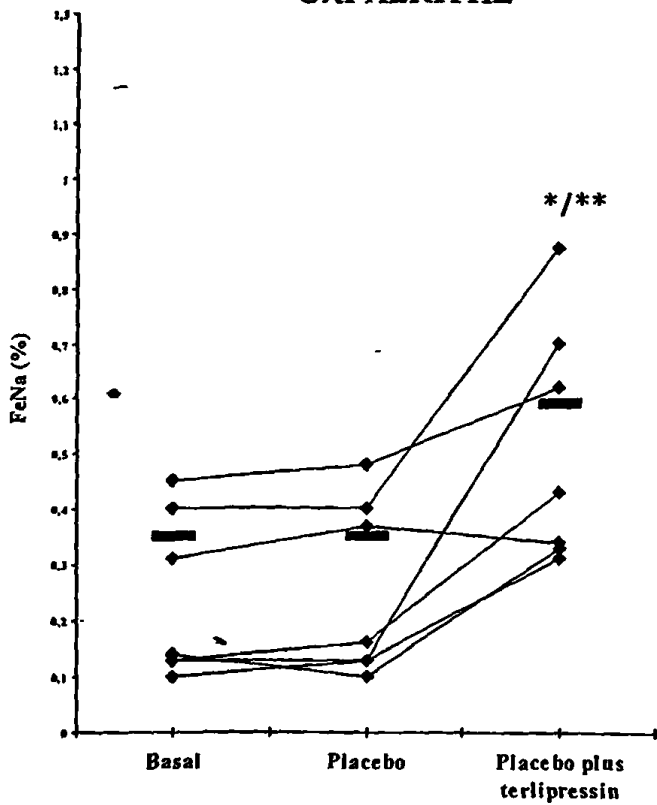
*P<0.05 σε σύγκριση με τις τιμές προ θεραπείας

**P<0.05 σε σύγκριση με τις τιμές 60 λεπτά μετά την χορήγηση σωματοστατίνης

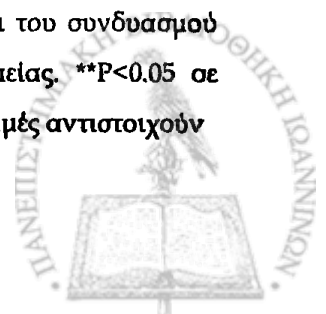


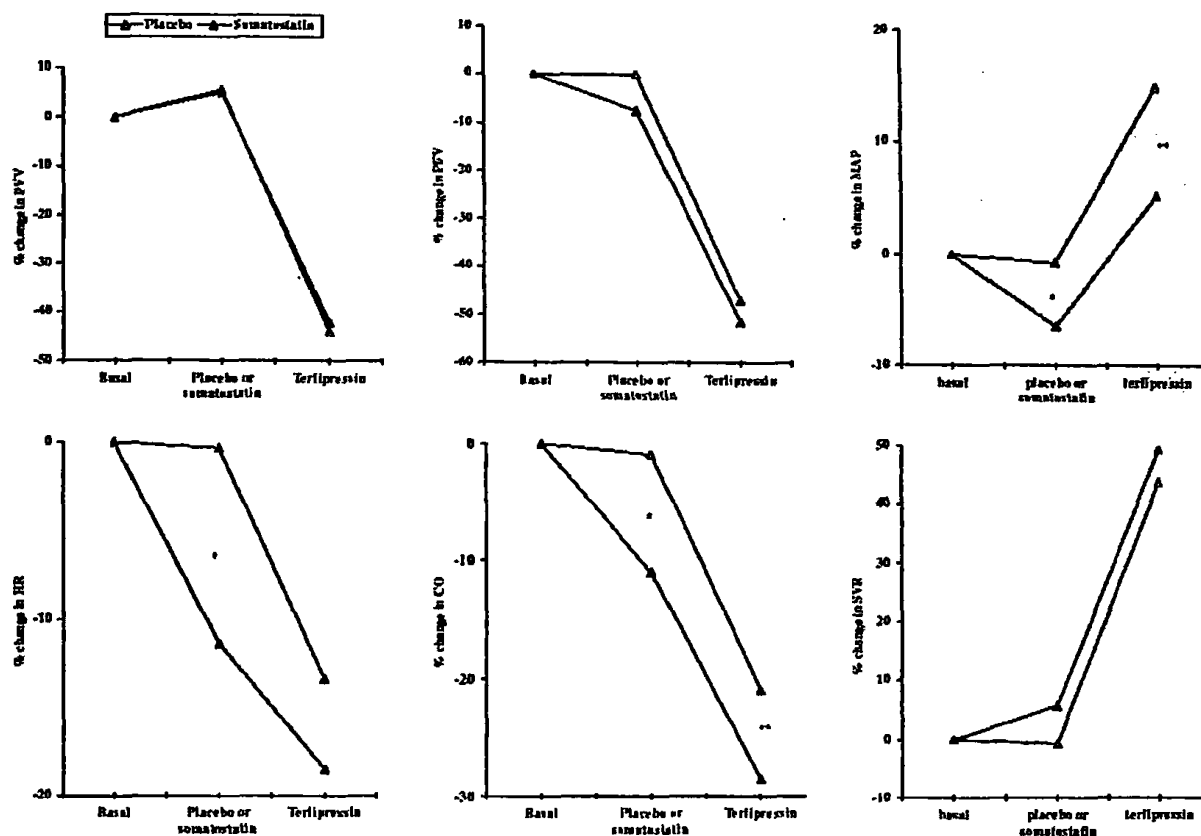
ΟΧΙ ΑΣΚΙΤΗΣ

ΑΣΚΙΤΗΣ



ΣΧΗΜΑ 11. Ατομικές μεταβολές της κλασματικής απέκκρισης νατρίου(FeNa) σε ασθενείς με και χωρίς ασκίτη μετά την χορήγηση placebo, του συνδυασμού placebo και terlipρεσσίνης και του συνδυασμού σώματοστατίνης και terlipρεσσίνης. *P<0.05 σε σύγκριση με τις τιμές προ θεραπείας. **P<0.05 σε σύγκριση με τις τιμές μετά την χορήγηση placebo ή σωματοστατίνης. Οι οριζόντιες γραμμές αντιπροσωπεύουν τις ενδιάμεσες τιμές.





ΣΧΗΜΑ 12. Σύγκριση μεταβολών (%) παραγόντων της πυλαίας και της συστηματικής αιμοδυναμικής μετά την χορήγηση placebo ή τερλιπρεσίνης και ακολούθως σωματοστατίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς με πυλαία υπέρταση

- Τα βασικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην 5^η μελέτη, απεικονίζονται στον ΠΙΝΑΚΑ 25. Η καρδιακή παροχή, η μέση αρτηριακή πίεση, και η συστηματική αγγειακή αντίσταση δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από την χορήγηση εικονικού φαρμάκου (ΠΙΝΑΚΑΣ 26) ή μπλέ του μεθυλενίου (ΠΙΝΑΚΑΣ 27). Επιπρόσθετα, δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά η σπειραματική διήθηση, η νεφρική ροή πλάσματος, η ενεργός ρενίνη, η αλδοστερόνη, η αντιδιουρητική ορμόνη, η κρεατινίνη ορού, η ουρία ορού, και το νάτριο ορού (ΠΙΝΑΚΕΣ 28 και 29). Αντιθέτως, 4 ώρες μετά την χορήγηση του μπλέ του μεθυλενίου σημειώθηκε σημαντική μείωση του νατρίου των ούρων, της κλασματικής απέκκρισης νατρίου, και του NO για να επανέρθουν στα βασικά τους επίπεδα τις επόμενες 4 ώρες. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία τάση μείωσης του όγκου των ούρων 4 ώρες μετά την χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου χωρίς ωστόσο η μεταβολή να αποκτήσει στατιστική σημαντικότητα ($p=0.06$). Οι ατομικές μεταβολές της διούρησης, της κλασματικής απέκκρισης νατρίου, και των επιπέδων του NO του ορού μετά την χορήγηση εικονικής αγωγής ή μπλε του μεθυλενίου απεικονίζονται στο ΣΧΗΜΑ 13.



ΠΙΝΑΚΑΣ 25. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των κίρρωτικών ασθενών που έλαβαν μπλε του μεθυλενίου ή εικονική αγωγή

	Μπλε μεθυλενίου (n=10)	Εικονική αγωγή (n=10)
Ηλικία (έτη)	57 ± 10	57 ± 11
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	6/4	4/6
Αίτιο κίρρωσης (αλκοόλ/ΗΒV/ΗCν)	4/3/3	5/2/3
Child-Pugh class (A/B/C)	2/5/3	1/6/3
Περιφερικό οίδημα (ναι/όχι)	4/6	3/7
Αμινοτρανσφεράση αλανίνης (U/L)	39.2 ± 14.9	43.3 ± 12.9
INR	1.49 ± 0.31	1.39 ± 0.34
Χολερυθρίνη ορού (mg/dl)	3.3 ± 1.41	4 ± 2.7
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	2.8 ± 0.4	2.7 ± 0.4

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) ± μία σταθερή απόκλιση (SEM).



ΠΙΝΑΚΑΣ 26. Μεταβολές της συστηματικής αιμοδυναμικής και των ενδογενών αγγειοδραστικών παραγόντων μετά την χορήγηση εικονικής αγωγής

	Πριν την εικονική αγωγή	4 ώρες	8 ώρες
Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg)	83 (65-116)	83 (60-110)	80 (68-112)
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	71 (66-79)	76 (70-88)	75 (70-82)
Καρδιακή παροχή (L/min)	7 (3.5-10.5)	7.2 (3.6-9.9)	7.2 (3.5-10.2)
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dyn/sec/cm ⁵)	1155 (932-2275)	1112 (946-2164)	1162 (962-2206)
Ενεργός ρενίνη πλάσματος (μU/ml)	71 (22-295)	77 (33-210)	
Αλδοστερόνη πλάσματος (ng/dl)	60 (11-109)	65 (14-122)	
Αντιδιουρητική ορμόνη (pg/ml)	4.4 (3.2-7.8)	3.8 (2.3-8.3)	
Παράγωγα μονοξειδίου του αζώτου (μmol/l)	47.5 (26-85)	45 (23-78)	45.5 (23-83)

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και εύρος



ΠΙΝΑΚΑΣ 27. Μεταβολές της συστηματικής αιμοδυναμικής και των ενδογενών αγγειοδραστικών παραγόντων μετά την χορήγηση μπλε του μεθυλενίου

	Πριν την χορήγηση μπλε του μεθυλενίου	4 ώρες	8 ώρες
Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg)	80 (63-105)	90 (66-100)	82 (68-98)
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	77 (54-95)	73 (62-88)	78 (65-98)
Καρδιακή παροχή (L/min)	7.6 (3.8-9.2)	7.7 (3.7-8.9)	7.6 (3.6-10.2)
Συστηματική αγγειακή αντίσταση (dyn/sec/cm ⁵)	1069 (866-2408)	1175 (738-2569)	1092 (822-2310)
Ενεργός ρενίνη πλάσματος (μU/ml)	88 (10-400)	97 (11-467)	
Αλδοστερόνη πλάσματος (ng/dl)	53 (7-102)	80 (9-156)	
Αντιδιουρητική ορμόνη (pg/ml)	5.7 (3.7-8.8)	5.6 (4.7-8.5)	
Παράγωγα μονοξειδίου του αζώτου (μmol/l)	55 (21-93)	40 (13-72)*	53 (17-80)§

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και εύρος

*P<0.05 σύγκριση με τις προ θεραπείας τιμές

§P<0.05 σύγκριση με τις τιμές 4 ώρες μετά την χορήγηση μπλε του μεθυλενίου



ΠΙΝΑΚΑΣ 28. Μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας και της πυλαίας αιμοδυναμικής μετά την χορήγηση εικονικής αγωγής (n=10)

	Πριν την εικονική αγωγή	4 ώρες	8 ώρες
Σπειραματική διήθηση (ml/min)‡	91 (56-165)	87 (60-150)	
Νεφρική ροή πλάσματος (ml/min)	658 (563-915)	652 (517-1071)	
Νάτριο ορού (mmol/L)	135 (127-140)	137 (132-140)	136 (133-143)
Ουρία ορού (mg/dl)	42.5 (18-75)	39 (20-72)	39 (22-69)
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	0.8 (0.6-1.4)	0.8 (0.6-1.1)	0.9 (0.7-1.2)
Όγκος ούρων (ml/min)	0.83 (0.63-1.3)	0.88 (0.55-1.32)	0.86 (0.55-1.87)
Νάτριο ούρων (mmol/min)	28.9 (5.8-85.3)	33.2 (6.5-77.4)	35.1 (4.9-75.2)
Κλασματική απέκκριση νατρίου (%)	0.12 (0.03-0.82)	0.11(0.03-0.81)	0.11 (0.05-0.78)
Ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα (cm/sec)	0.14 (0.1-0.2)	0.15 (0.1-0.25)	0.15 (0.12-0.24)
Ροή αίματος στην πυλαία φλέβα (ml/min)	0.71 (0.37-3.85)	0.73 (0.32-4.02)	0.69 (0.39-3.67)

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και εύρος



ΠΙΝΑΚΑΣ 29. Μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας και της πυλαίας αιμοδυναμικής μετά την χορήγηση μπλε του μεθυλενίου (n=10)

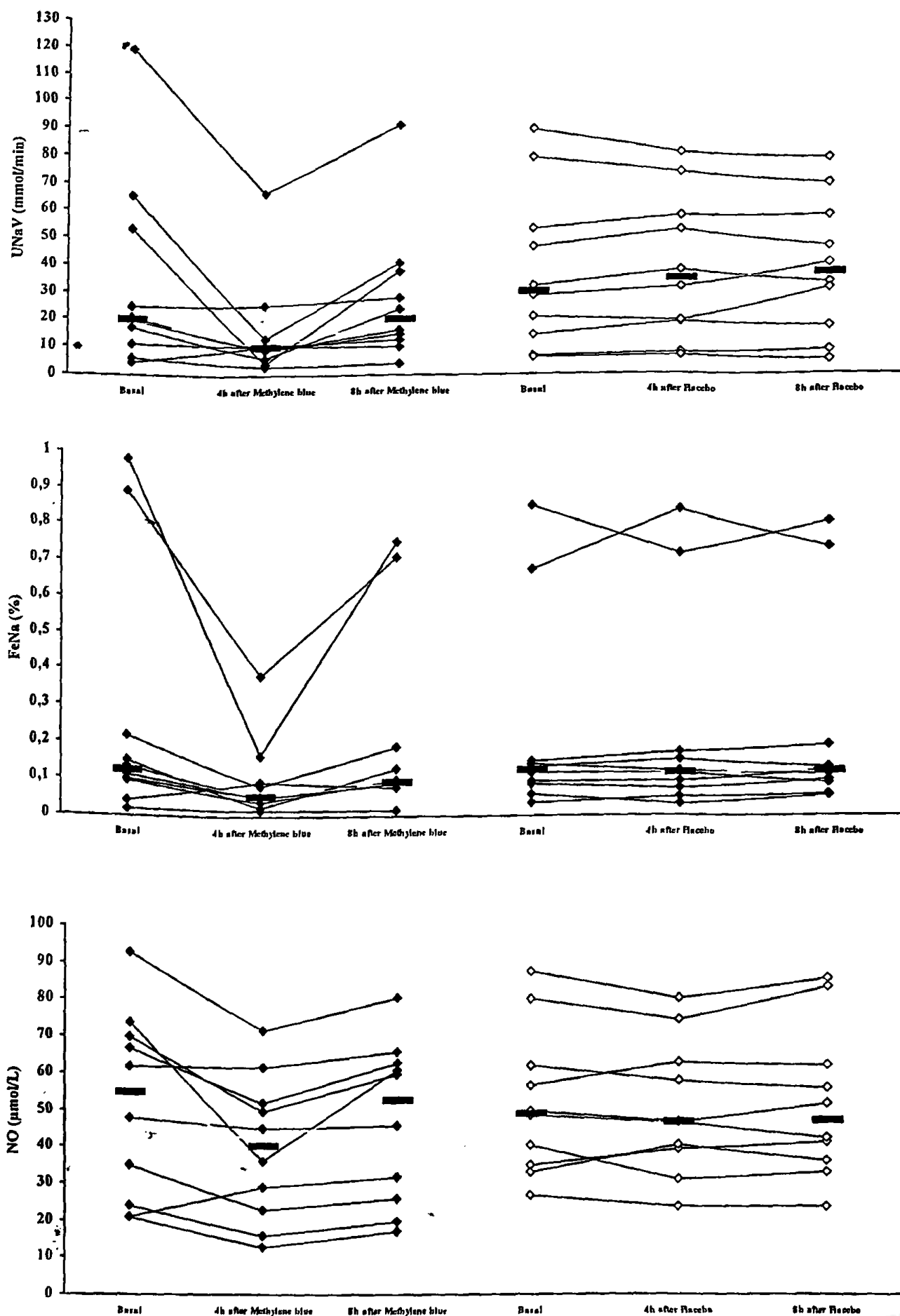
	Πριν την χορήγηση μπλε του μεθυλενίου	4 ώρες	8 ώρες
Σπειραματική διήθηση (ml/min)‡	100 (48-181)	86 (55-147)	
Νεφρική ροή πλάσματος (ml/min)	727 (433-1035)	613 (422-976)	
Νάτριο ορού (mmol/L)	134 (132-140)	134 (128-140)	133 (128-138)
Ουρία ορού (mg/dl)	33 (15-70)	29 (18-62)	28 (20-60)
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	0.8 (0.7-1.2)	0.9 (0.7-1.1)	0.9 (0.6-1.2)
Όγκος ούρων (ml/min)	1.74 (0.25-5.33)	0.71 (0.25-1.5)	1.43 (0.2-3.7)
Νάτριο ούρων (mmol/min)	20.4 (4.4-119)	10 (3.1-66.4)*	20 (4.2-90.5)§
Κλασματική απέκκριση νατρίου (%)	0.12 (0.01-0.98)	0.05 (0.01-0.3)*	0.09 (0.01-0.75)§
Ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα (cm/sec)	0.16 (0.08-0.26)	0.16 (0.09-0.3)	0.18 (0.07-0.33)
Ροή αίματος στην πυλαία φλέβα (ml/min)	0.75 (0.27-4.93)	0.84 (0.46-5.7)	0.79 (0.39-5.1)

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν ενδιάμεσες τιμές και εύρος

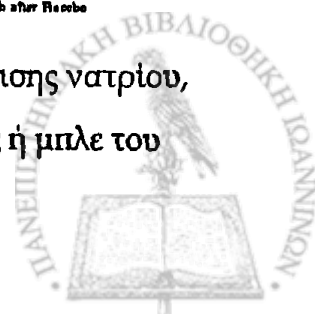
*P<0.05 σύγκριση με τις προ θεραπείας τιμές

§P<0.05 σύγκριση με τις τιμές 4 ώρες μετά την χορήγηση μπλε του μεθυλενίου





ΣΧΗΜΑ 13. Ατομικές μεταβολές της διούρησης, της κλασματικής απέκκρισης νατρίου, και των επιπέδων του NO του ορού μετά την χορήγηση εικονικής αγωγής ή μπλε του μεθυλενίου



4. Συζήτηση

Η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων σε κίρρωτικούς ασθενείς αποτελεί ένα σημαντικό πεδίο κλινικής έρευνας τα τελευταία χρόνια. Πράγματι, η ανάπτυξη αρτηριακής αγγειοδιαστολής, ιδιαίτερα στην σπλαγχνική κυκλοφορία, φαίνεται να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην δημιουργία της υπερδυναμικής κυκλοφορίας και των διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας στην κίρρωση του ήπατος από τα πρώιμα στάδια πριν την εμφάνιση του ασκίτη έως το ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου II (56). Η χορήγηση αρτηριακών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων σε συνδυασμό με αλβουμίνη αποτελεί πλέον την πρώτη θεραπευτική επιλογή ασθενών με ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου I και τύπου II καθώς βελτιώνει την συστηματική αιμοδυναμική και την νεφρική λειτουργία στα 2/3 των ασθενών (9,159,169). Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες χορηγούνται επίσης στην αντιμετώπιση της κίρρωσης (244) και, πιο πρόσφατα, του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου (225) όπου η αρτηριακή αγγειοσυσπασση της σπλαγχνικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας, αντίστοιχα, είναι ο θεραπευτικός στόχος. Ωστόσο, αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες δεν χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των κίρρωτικών ασθενών χωρίς τις ανωτέρω επιπλοκές. Πράγματι, η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών εξαντλείται στην χορήγηση διουρητικών οκταεσμάτων όταν αναπτυχθεί ασκίτης (9,159). Είναι πιθανόν η ανάγκη για ενδοφλέβια χορήγηση των περισσότερων αγγειοσυσπαστικών παραγόντων να αποθάρρυνε αρχικά την περαιτέρω θεραπευτική εφαρμογή τους.

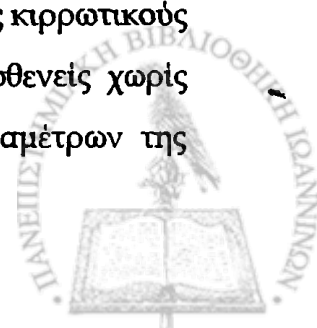
Στις κλικοεργαστηριακές έρευνες της παρούσας διδακτορικής διατριβής μελετήθηκε η επίδραση αρτηριακών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου, της κίρρωσης και του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου στην συστηματική και νεφρική αιμοδυναμική και την νεφρική λειτουργία κίρρωτικών ασθενών χωρίς τις παραπάνω διαταραχές. Για κάποιους από τους παράγοντες αυτούς υπάρχει η ευχέρεια της χρόνιας χορήγησης, όπως η μιδοδρίνη από του στόματος και η οκτρεοτίδη υποδορίως, ενώ κάποιοι άλλοι όπως η σωματοστατίνη, η τερλιπρεσσίνη και το μπλε του μεθυλενίου χορηγούνται ενδοφλεβίως και για αυτόν τον λόγο



μελετήθηκε η εφάπαξ χορήγησή τους. Το αρχικό ερέθισμα για την πραγματοποίηση των μελετών ήταν κλινικοεργαστηριακές παρατηρήσεις ότι η χορήγηση μιδοδρίνης προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της νατριούρησης σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς και με ασκίτη και ότι η υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης αυξάνει την νατριούρηση και μειώνει τις ανάγκες για διουρητική αγωγή σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Επιπλέον, στα πλαίσια της διερεύνησης της πρόκλησης της αρτηριακής αγγειοσύσπασης σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς τις μείζονες επιπλοκές που προαναφέρθηκαν, μελετήθηκε η επίδραση στην συστηματική αιμοδυναμική και την νατριούρηση των υπολοίπων 3 αρτηριακών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων που είναι σήμερα διαθέσιμοι για την αντιμετώπιση αυτών των επιπλοκών, όπως η σωματοστατίνη (κίρσορραγία), η τερλιπρεσσίνη (κίρσορραγία, ηπατονεφρικό σύνδρομο) και μπλε του μεθυλενίου (ηπατοπνευμονικό σύνδρομο).

Η πολυήμερη χορήγηση μιδοδρίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς μελετάται για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία. Η χορήγηση μιδοδρίνης για 7 ημέρες σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής. Πράγματι, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής, αγγειακής αντίστασης, και σημαντική πτώση της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές προκάλεσαν την σημαντική αύξηση της νατριούρησης, όπως φαίνεται από την σημαντική συσχέτιση των μεταβολών της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και των μεταβολών της νατριούρησης, και την απουσία μεταβολών της νεφρικής αιμοδυναμικής και λειτουργίας ή των νευροορμονικών συστημάτων. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις μας υποστηρίζουν την ύπαρξη κυκλοφοριακής δυσλειτουργίας, πιθανόν λόγω της σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής, στα αρχικά στάδια της κίρρωσης πριν την εμφάνιση του ασκίτη και την σύνδεσή της με την διαταραχή της ομοιοστασίας του νατρίου, χωρίς την ύπαρξη εμφανών νεφρικών ή νευροορμονικών διαταραχών (9,10).

Η δράση της μιδοδρίνης στην συστηματική αιμοδυναμική στους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη ήταν παρόμοια με αυτή στους κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη, καθώς παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση όλων των παραμέτρων της



υπερδυναμικής κυκλοφορίας. Ωστόσο, σε αντίθεση με τους κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη, η μιδοδρίνη προκάλεσε σημαντική μείωση της δραστηριότητας ρενίνης και της αλδοστερόνης καθώς και σημαντικές αυξήσεις της σπειραματικής διήθησης, της κάθαρσης κρεατινίνης, της νατριούρησης και του όγκου των ούρων επιβεβαιώνοντας την σύνδεση της συστηματικής αιμοδυναμικής διαταραχής και των λειτουργικών νεφρικών διαταραχών στους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Ενδιαφέρον είναι ότι η κάθαρση κρεατινίνης αυξήθηκε παράλληλα αλλά υπερεκτίμησε τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, επιβεβαιώνοντας προηγούμενες παρατηρήσεις ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας υπό την επίδραση φαρμακευτικών παραγόντων, ωστόσο είναι φτωχός δείκτης της σπειραματικής διήθησης (253). Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της οξείας χορήγησης μιδοδρίνης (216) σε κίρρωτικούς ασθενείς, η αύξηση της σπειραματικής διήθησης στην παρούσα μελέτη δεν συνδυάστηκε με αύξηση της νεφρικής αιμάτωσης ή μείωση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης, παρά την μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης και την αναμενόμενη μείωση της αγγειοτενσίνης II και της νεφρικής αρτηριακής αγγειοσπαστικής. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ένα ταυτόχρονο αγγειοσπαστικό αποτέλεσμα της χρόνιας χορήγησης μιδοδρίνης, τουλάχιστο στην δόση της μιδοδρίνης που χορηγήθηκε στην παρούσα μελέτη, στα νεφρικά προσαγωγά αρτηρίδια του νεφρού.

Η σημαντική αύξηση της νατριούρησης και της διούρησης αντικατοπτρίζει της βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής, όπως φαίνεται από την σημαντική συσχέτιση των μεταβολών της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και των μεταβολών της σπειραματικής διήθησης και της νατριούρησης, και την ακόλουθη αύξηση της σπειραματικής τριχοειδικής υδροστατικής πίεσης όπως φαίνεται από την σημαντική αύξηση του κλάσματος διηθήσεως. Οι μεταβολές της δραστηριότητας ρενίνης και της αλδοστερόνης παρουσίασαν επίσης σημαντική συσχέτιση με τις μεταβολές της απέκκρισης νατρίου και είναι πιθανό να συνέβαλλαν στην αύξηση της νατριούρησης. Ωστόσο, οι μεταβολές αυτές φαίνεται να αντικατοπτρίζουν περισσότερο την βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής και τις συνέπειες αυτής στην νατριούρηση καθώς δεν παρατηρήθηκε σημαντική



αύξηση της κλασματικής απέκκρισης νατρίου. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην άμεση νεφροσωληναριακή αντινατριουρητική δράση των α1 αδρενεργικών αγωνιστών (254,255).

Είναι ενδιαφέρον ότι σημαντική βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής παρατηρήθηκε νωρίτερα στους κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη σε σχέση με αυτούς με ασκίτη μετά την χορήγηση μιδοδρίνης. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην μεγαλύτερη αρτηριακή αγγειοδιαστολή (9,10,56) και μείωση της αρτηριακής αγγειακής αντίδρασης στην δράση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη (97). Ωστόσο, η παρατεταμένη χορήγηση μιδοδρίνης φαίνεται να αποκαθιστά τελικά την διαταραχή της αρτηριακής αντίδρασης.

Η χορήγηση οκτρεοτίδης υποδορίως για 10 ημέρες δεν βελτίωσε την συστηματική αιμοδυναμική παρά την σημαντική μείωση της γλυκαγόνης. Συγκεκριμένα, η μέση αρτηριακή πίεση, η συστηματική αγγειακή αντίσταση και η καρδιακή συχνότητα δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά ενώ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής. Όπως προαναφέρθηκε παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν μετά την υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης για 5 ημέρες (201,202) καθώς και μετά την εφάπαξ χορήγηση οκτρεοτίδης (187-196). Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν τα συμπεράσματα άλλων ερευνητών ότι είναι πιθανό να υπάρχει προοδευτική απευαισθητοποίηση στην αγγειοσυσπαστική δράση της οκτρεοτίδης (256), ή δοσοεξαρτώμενη αγγειοδιασταλτική απάντηση στην συνεχιζόμενη χορήγηση οκτρεοτίδης (257). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι η μείωση της γλυκαγόνης μετά την χορήγηση της οκτρεοτίδης μπορεί να συνέβαλλε στην αποτροπή μεγαλύτερης επιδείνωσης της συστηματικής αιμοδυναμικής αυξάνοντας την αγγειοσυσπαστική δράση των ενδογενών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (116,123). Αντιθέτως η χορήγηση οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης αύξησε σημαντικά την μέση αρτηριακή πίεση και την συστηματική αγγειακή αντίσταση, ενώ μείωσε σημαντικά την καρδιακή παροχή, βελτιώνοντας συνολικά την υπερδυναμική κυκλοφορία. Πρέπει να σημειωθεί, ότι η ταυτόχρονη χορήγηση οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο μελετάται για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία. Τα

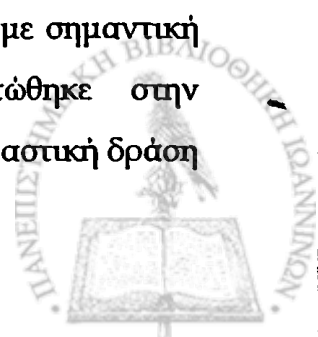
αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν τα ευρήματα από την οξεία χορήγηση μιδοδρίνης και την χορήγηση μιδοδρίνης για 7 ημέρες στην προηγούμενη μελέτη της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Η προκαλούμενη από την οκτρεοτίδη μείωση των επιπέδων της γλυκαγόνης είναι πιθανόν να συνέβαλλε στην αύξηση της αγγειοσυσπαστικής δράσης της μιδοδρίνης (116,123).

Η χορήγηση της οκτρεοτίδης για 10 ημέρες συνδυάστηκε με σημαντική αύξηση της νεφρικής αιμάτωσης αλλά μείωση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης και της πειραματικής διήθησης. Παράλληλα παρατηρήθηκε μείωση της ενεργού ρενίνης και της αλδοστερόνης. Παρόμοια μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν αναφερθεί σε πειραματόζωα με πυλαία υπέρταση που έλαβαν οκτρεοτίδη και μετά οξεία ή χρόνια χορήγηση οκτρεοτίδης σε κίρρωτικούς ασθενείς σε δόση ίδια με αυτή που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη μας (194,199,200-202). Η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στην μελέτη μας δεν συνδυάστηκε με μία συστηματική αιμοδυναμική απάντηση που να ευνοεί μία τέτοια ορμονική μεταβολή. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με τα ευρήματα των Sabat et al (202), δείχνοντας μία άμεση ανασταλτική δράση της οκτρεοτίδης στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Πράγματι, σε προηγούμενες μελέτες η χορήγηση σωματοστατίνης μείωσε σημαντικά την αύξηση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος που παρατηρήθηκε μετά χορήγηση φουροσεμίδης (258) ή β-αποκλειστών (259) καθώς και τα υψηλά επίπεδα ρενίνης σε ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση (260) ενώ η χορήγηση οκτρεοτίδης με τον ασθενή σε ανάκλιση άμβλυσε την αύξηση της ρενίνης (261). Επιπρόσθετα, προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η σωματοστατίνη μπορεί να αναστείλλει την παραγωγή ρενίνης από τα ρενινοπαραγωγά κύτταρα σκύλου (262), ενώ κύτταρα που παράγουν σωματοστατίνη και υποδοχείς σωματοστατίνης έχουν ανιχνευθεί στα νεφρικά σπειράματα ποντικών (263) και στην πειραματική ζώνη των επινεφριδίων (264), αντίστοιχα. Επίσης η χορήγηση σωματοστατίνης (264,265) ή οκτρεοτίδης (266) μπορεί να μειώσει την παραγωγή αλδοστερόνης μετά την χορήγηση αγγειοτενσίνης II.



Η συνεχής ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σε κίρρωτικούς ασθενείς μπορεί να είναι επιζήμια αυξάνοντας περαιτέρω την νεφρική αγγειοσύσπαση στον φλοιό, την κατακράτηση νατρίου και τον ασκίτη (9,15). Σε αυτό το πλαίσιο, η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης θα αναμενόταν να βελτιώσει την νεφρική λειτουργία. Πράγματι, η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την νεφρική αγγειακή αντίσταση και μειώνει την νεφρική ροή αίματος η οποία, ωστόσο, συνδέεται με πολύ μικρότερη μείωση της σπειραματικής διήθησης και αύξηση του κλάσματος διήθησεως. Αυτή η δράση της αγγειοτενσίνης II έχει σχετισθεί με την εκλεκτική αγγειοσύσπαση των απαγωγών αρτηριδίων και βοηθάει στην διατήρηση σχετικά σταθερής σπειραματικής διήθησης αυξάνοντας το κλάσμα διήθησεως παρά την μείωση της νεφρικής αιμάτωσης (267). Αυτό μπορεί να εξηγεί γιατί η νεφρική αγγειοδιαστολή μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης συνδυάστηκε με σημαντική μείωση της σπειραματικής διήθησεως και του κλάσματος διήθησεως παρά την απουσία σημαντικών μεταβολών της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η οκτρεοτίδη προκάλεσε αγγειοδιαστολή στα νεφρικά απαγωγά αρτηρίδια, πιθανόν μέσω μείωσης της αγγειοτενσίνης II. Παρόμοιες μεταβολές στην νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία έχουν προηγουμένα αναφερθεί μετά χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη (268).

Η χορήγηση οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης για 10 ημέρες δεν συνοδεύτηκε από σημαντική μεταβολή της νεφρικής αιμοδυναμικής και λειτουργίας σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο. Η σύγκριση, ωστόσο, των μεταβολών της συστηματικής και νεφρικής αιμοδυναμικής και της νεφρικής λειτουργίας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν οκτρεοτίδη και αυτών που έλαβαν οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη δείχνουν ότι η προσθήκη της μιδοδρίνης συνοδεύτηκε από μείωση της, προκαλούμενης από την οκτρεοτίδη, νεφρικής αγγειοδιαστολής, και σημαντική αύξηση της σπειραματικής διήθησης σε συνδυασμό με σημαντική βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής. Όπως διαπιστώθηκε στην προηγούμενη μελέτη, η μιδοδρίνη είναι πιθανό να ασκεί αγγειοσυσπαστική δράση



στα απαγωγά νεφρικά αρτηρίδια. Επιπρόσθετα ο συνδυασμός οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης βελτίωσε σημαντικά την συστηματική αιμοδυναμική σε σχέση με την οκτρεοτίδη. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα των Angeli et al οι οποίοι παρατήρησαν σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας σε συνδυασμό με την βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής μετά την χορήγηση του συνδυασμού οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς με* ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου I (173). Η διαφορά των αποτελεσμάτων πιθανόν να οφείλεται στην χορήγηση αλβουμίνης στην ανωτέρω μελέτη. Πραγματικά, έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση αλβουμίνης μαζί με τον αγγειοσυσπαστικό παράγοντα παίζει σημαντικό ρόλο για την βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο (269) στους οποίους η σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή είναι πολύ έντονη και υπάρχει σημαντική μείωση του αποτελεσματικού όγκου αίματος (150).

Η χορήγηση οκτρεοτίδης για 10 ημέρες δεν βελτίωσε την απέκκριση νατρίου και την διούρηση ενώ αντιθέτως προκάλεσε σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους και μείωση του αιματοκρίτη που συνηγορούν υπέρ αύξησης του όγκου πλάσματος. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα αποτελέσματα άλλων μελετών στις οποίες η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης δεν βελτίωσε την νατριούρηση σε κίρρωτικούς ασθενείς (194,202,268). Ωστόσο, είναι πιθανό η μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης να άμβλυνε μία μεγαλύτερη μείωση της νατριούρησης λόγω της μείωσης της σπειραματικής διήθησης. Παρά την βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής η προσθήκη της μιδοδρίνης προκάλεσε μία μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση της νατριούρησης υποστηρίζοντας τα αποτελέσματα από την εφάπαξ χορήγηση μιδοδρίνης (216) αλλά και αυτά της προηγούμενης μελέτης ότι οι μεταβολή της νατριούρησης μετά από την χορήγηση της μιδοδρίνης σχετίζεται με την μεταβολή της σπειραματικής διήθησης.

Όπως έδειξε η προηγούμενη μελέτη, η μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης από την οκτρεοτίδη χωρίς την ανάλογη συστηματική αιμοδυναμική απάντηση μπορεί να είναι επιζήμια για την νεφρική λειτουργία όταν η οκτρεοτίδη χορηγείται ως μονοθεραπεία. Ωστόσο, στην 3^η

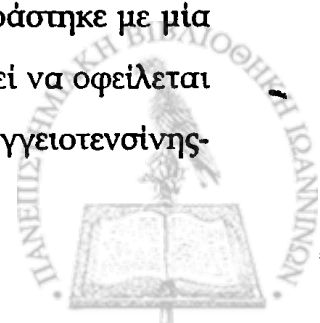


μελέτη μας διερευνήσαμε το γεγονός εάν η μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης θα μπορούσε να είναι επωφελής όταν η οκτρεοτίδη χορηγηθεί σε συνδυασμό με την διουρητική αγωγή.

Η διακοπή της διουρητικής αγωγής στην μελέτη αυτή για 7 ημέρες συνοδεύτηκε από μία τάση αύξησης της μέσης αρτηριακής πίεσης και από σημαντική μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η διουρητική θεραπεία μπορεί βελτιώσει, ως ένα βαθμό, την συστηματική αιμοδυναμική σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Πράγματι, τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών και είναι πιθανόν να σχετίζονται με την προκαλούμενη από την διουρητική αγωγή μείωση του όγκου πλάσματος, καθώς η αύξηση του όγκου πλάσματος σε κίρρωτικούς ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (270). Επιπρόσθετα, η χορήγηση διουρητικών μπορεί να ενεργοποιήσει νευροορμονικούς αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, όπως ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, και η αντιδιουρητική ορμόνη οδηγώντας σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (271). Μία άμεση αγγειοσυσπαστική δράση της σπιρονολακτόνης στην σπλαγχνική κυκλοφορία έχει επίσης υποστηριχθεί (272).

Η διακοπή της διουρητικής θεραπείας στην μελέτη μας συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της νατριούρησης και της διούρησης και σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους. Αντιθέτως, η κάθαρση κρεατινίνης αυξήθηκε στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διουρητική αγωγή μειώνει την νεφρική αιμάτωση σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Όπως και στην 1^η μελέτη η μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης ως δείκτη της σπειραματικής διήθησης υπερεκτίμησε την σπειραματική διήθηση, όπως αυτή υπολογίστηκε από την χορήγηση ραδιενεργού παράγοντα.

Η χορήγηση οκτρεοτίδης για 5 ημέρες μετά την διακοπή των διουρητικών δεν βελτίωσε την συστηματική αιμοδυναμική, ενώ αντιθέτως συνδυάστηκε με μία μικρή αλλά σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-



αλδοστερόνης, ο οποίος ενεργοποιείται ομοιοστατικά λόγω της αρτηριακής αγγειοδιαστολής και της πτώσης της αρτηριακής πίεσης (9,15). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών, οι οποίοι χορήγησαν οκτρεοτίδη για 5 ημέρες σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη (202), αλλά και με τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης μας, όπου η οκτρεοτίδη χορηγήθηκε για 10 ημέρες. Όπως προαναφέρθηκε στην 1^η μελέτη μας, η μείωση της γλυκαγόνης μετά την χορήγηση της οκτρεοτιδης μπορεί να συνέβαλλε στην αποτροπή μεγαλύτερης επιδείνωσης της συστηματικής αιμοδυναμικής αυξάνοντας την αγγειοσυσπαστική δράση των ενδογενών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (116,123).

Η χορήγηση οκτρεοτιδης για 5 ημέρες δεν βελτίωσε την νεφρική λειτουργία και την νατριούρηση. Πράγματι, σημειώθηκε μία σημαντική μείωση της οπειραματικής διήθησης, ενώ μειώθηκαν, μη στατιστικά σημαντικά, η νατριούρηση και η διούρηση. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα της προηγούμενης μελέτης μας όπου η οκτρεοτίδη χορηγήθηκε για 10 ημέρες, και με τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών (202). Όπως προαναφέρθηκε, η μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης χωρίς συστηματική αιμοδυναμική βελτίωση φαίνεται να σχετίζεται με μία άμεση ανασταλτική δράση της οκτρεοτιδης στην παραγωγή ρενίνης και αλδοστερόνης (258-266).

Η ταυτόχρονη χορήγηση οκτρεοτιδης και διουρητικών μελετάται για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία. Η προσθήκη της οκτρεοτιδης για 5 ημέρες στην διουρητική αγωγή βελτίωσε την συστηματική αιμοδυναμική όπως φαίνεται από την σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας και την σημαντική αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Είναι επίσης ενδιαφέρον, ότι η προσθήκη οκτρεοτιδης στην διουρητική αγωγή μείωσε σημαντικά την ενεργό ρενίνη και την αλδοστερόνη ενώ το μέγεθος της μείωσης αυτών των ορμονών ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό αύξησής τους λόγω της διουρητικής αγωγής. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα ευρήματα προηγούμενης μελέτης, ότι η προσθήκη οκτρεοτιδης στην διουρητική αγωγή μπορεί να περιορίσει την προκαλούμενη από τα διουρητικά ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-



αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (258). Ωστόσο, η χορήγηση οκτρεοτίδης δεν επηρέασε την βασική ομοιοστατική ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης λόγω της ύπαρξης της αρτηριακής αγγειοδιαστολής. Η μείωση της γλυκαγόνης είναι πιθανόν να ενίσχυσε την αγγειοσυσπαστική δράση των ενδογενών αγγειοσυσπαστικών συστημάτων (116,123) και της σπιρονολακτόνης (272) και να συνέβαλλε στη βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής.

Επιπρόσθετα, η προσθήκη της οκτρεοτίδης για 5 ημέρες στην διουρητική αγωγή προκάλεσε σημαντική αύξηση της σπειραματικής διήθησης, της νατριούρησης και της διούρησης. Αυτή η δράση της οκτρεοτίδης φαίνεται να σχετίζεται με την μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σε συνδυασμό με την βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής, η οποία πιθανόν να συνέβαλλε στην μείωση της δραστηριότητας άλλων νευροορμονικών συστημάτων όπως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και την αντιδιουρητική ορμόνη. Η μείωση του σωματικού βάρους μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης είναι ενδεικτική της μείωσης του όγκου πλάσματος, η οποία πιθανόν να ενίσχυσε την βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής (84).

Στα πλαίσια της μελέτης της αρτηριακής αγγειοσύσπασης, εκτιμήθηκε η δράση 3 ακόμη αγγειοσυσπαστικών παραγόντων που είναι σήμερα διαθέσιμοι για την αντιμετώπιση μειζόνων επιπλοκών της κίρρωσης, η σωματοστατίνη για την κίρρωση, η τερλιπρεσσίνη για την κίρρωση και το ηπατονεφρικό σύνδρομο, και το μπλε του μεθυλενίου για το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς τις ανωτέρω επιπλοκές. Οι ανωτέρω παράγοντες χορηγούνται ενδοφλεβίως και για τον λόγο αυτό μελετήθηκε η επίδραση της εφάπαξ ενδοφλέβιας χορήγησής τους στην συστηματική αιμοδυναμική την και την νατριούρηση. Η πυλαία αιμοδυναμική εκτιμήθηκε μετά την χορήγηση τερλιπρεσσίνης και της σωματοστατίνης λόγω της χορήγησης των παραγόντων αυτών στην κίρρωση για την μείωση της σπλαγχνικής αγγειοδιαστολής και της πυλαίας υπερτάσεως. Λόγω του σημαντικού φυσιολογικού ρόλου του NO στην κίρρωση του ήπατος, η νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία, και η πυλαία



αιμοδυναμική μελετήθηκαν επιπλέον στους ασθενείς που έλαβαν το μπλε του μεθυλενίου.

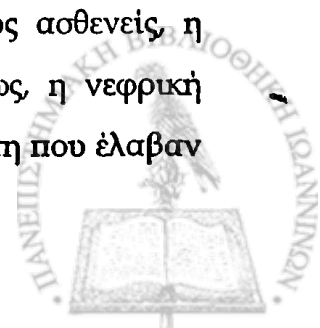
Τριάντα λεπτά μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της τερλιπρεοσίνης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, και σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας, υποστηρίζοντας τα ευρήματα προηγούμενων μελετών. Η βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής φαίνεται να σχετίζεται με την μείωση της σπλαγχνικής αγγειοσύσπασης, όπως συμπεραίνεται από την σημαντική βελτίωση της πυλαίας αιμοδυναμικής μετά την χορήγηση τερλιπρεοσίνης, και είναι σε αντιστοιχία με τα ευρήματα άλλων μελετών (196, 204-209).

Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση σωματοστατίνης για 60 λεπτά μείωσε σημαντικά την καρδιακή παροχή και την καρδιακή συχνότητα, γεγονός που δεν μπορεί να θεωρηθεί αντανακλαστική αντίδραση σε ενδεχόμενη σπλαγχνική αρτηριακή αγγειοσύσπαση καθώς η μέση αρτηριακή πίεση μειώθηκε σημαντικά ενώ η συστηματική αγγειακή αντίσταση δεν μεταβλήθηκε. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών που δεν έδειξαν βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής μετά την συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση σωματοστατίνης ή οκτρεοτίδης για περισσότερο από 10 λεπτά (183-196). Τα αποτελέσματα της μελέτης μας όπως και προηγούμενων μελετών θα μπορούσαν να σχετίζονται με μία απευαισθητοποίηση της σπλαγχνικής κυκλοφορίας (256) ή μία αγγειοδιασταλτική απάντηση (257) στην συνεχιζόμενη χορήγηση της σωματοστατίνης όπως έχει υποστηριχθεί για την οκτρεοτίδη σε προηγούμενες μελέτες ή μία αρνητική ινότροπη δράση της σωματοστατίνης στην καρδιακή λειτουργία (273). Η μείωση της καρδιακής συχνότητας μετά από την συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση σωματοστατίνης είναι πιθανόν να σχετίζεται με παράταση της κολποκουλιακής αγωγιμότητας και της ανερέθιστης περιόδου (274). Ανάλογα ευρήματα έχουν αναφερθεί μετά την συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση οκτρεοτίδης. Η απουσία βελτίωσης της πυλαίας αιμοδυναμικής 60 λεπτά μετά την έναρξη χορήγησης της σωματοστατίνης φαίνεται να σχετίζεται με την έλλειψη σημαντικών μεταβολών συστηματικής αιμοδυναμικής.



Η ταυτόχρονη χορήγηση σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης μελετάται για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία. Η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της τερλιπρεσσίνης χωρίς διακοπή της συνεχούς έγχυσης σωματοστατίνης συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, από περαιτέρω μείωση της καρδιακής συχνότητας καθώς και από σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής σε σύγκριση με την συνεχή έγχυση σωματοστατίνης για 60 λεπτά στους ασθενείς που δεν έλαβαν τερλιπρεσσίνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης δεν συνδυάστηκε με μεγαλύτερη μείωση της πυλαίας υπερτάσεως σε σχέση με την χορήγηση μόνο τερλιπρεσσίνης. Τα ευρήματά μας έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα άλλων ερευνητών από την ταυτόχρονη χορήγηση οκτρεοτίδης και τερλιπρεσσίνης σε πειραματόζωα με πυλαία υπέρταση (116,275,276) αλλά είναι σε αντιστοιχία με τα ευρήματα προηγούμενης μελέτης που έδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση των ίδιων παραγόντων σε κιρρωτικούς ασθενείς δεν μειώνει περισσότερο την πυλαία υπέρταση σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο τερλιπρεσσίνης (196).

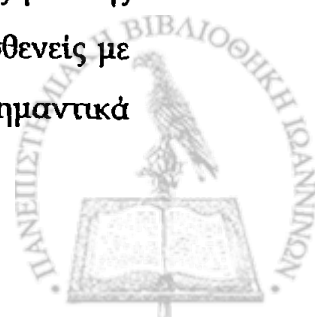
Η δράση της σωματοστατίνης και της τερλιπρεσσίνης στην νεφρική απέκκριση νατρίου σε κιρρωτικούς ασθενείς με κιρσούς οισοφάγου μελετάται για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία. Το στοιχείο αυτό μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία διότι σε συνθήκες κιρσορραγίας οι κιρρωτικοί ασθενείς λαμβάνουν συνήθως σημαντικές ποσότητες χλωρονατριούχων ορών, ενώ προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι δεν μπορούν να αυξήσουν την απέκκριση νατρίου μετά από οξεία ενδοφλέβια φόρτιση με νάτριο (63,64). Στην μελέτη μας, διαπιστώθηκε μία μείωση της νατριούρησης μετά την συνεχή έγχυση σωματοστατίνης που δεν ήταν στατιστικά σημαντική στο σύνολο των ασθενών ή στους ασθενείς χωρίς ασκίτη, αλλά ήταν στατιστικά σημαντική στους ασθενείς με ασκίτη. Τα ευρήματα της μελέτης μας είναι σε αντιστοιχία με τα ευρήματα προηγούμενης μελέτης που έδειξε ότι η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση σωματοστατίνης προκαλεί μείωση της πειραματικής διήθησης και της νατριούρησης στους κιρρωτικούς ασθενείς, η οποία είναι σημαντική στους ασθενείς με ασκίτη (185). Αντιθέτως, η νεφρική απέκκριση νατρίου αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς χωρίς ασκίτη που έλαβαν



μόνο τερλιπρεσσίνη αλλά όχι στους ασθενείς με ασκίτη. Πραγματικά, προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η εφάπαξ χορήγηση τερλιπρεσσίνης δεν αυξάνει σημαντικά την νεφρική απέκκριση νατρίου σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη, παρά την βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής (207,209). Η σημαντική αύξηση της νατριούρησης στους κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη εν αντιθέσει με τους ασθενείς με ασκίτη πιθανόν να οφείλεται στην μεγαλύτερη ενεργοποίηση νεύροορμονικών μηχανισμών κατακράτησης νατρίου στους ασθενείς με ασκίτη (9,10). Πραγματικά, στους ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο αύξηση της νατριούρησης αναμένεται μετά πολυήμερη χορήγηση τερλιπρεσσίνης, συνήθως 4-6 φορές ημερησίως για > 5 ημέρες, και κυρίως όταν χορηγείται ταυτόχρονα αλβουμίνη (9,59,169). Η προσθήκη τερλιπρεσσίνης στην συνεχή έγχυση σωματοστατίνης, αύξησε σημαντικά την νατριούρηση σε ασθενείς χωρίς ασκίτη ενώ άμβλυσε την μείωση της νατριούρησης στους ασθενείς με ασκίτη.

Η δράση της χορήγησης μπλε του μεθυλενίου σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη μελετάται για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία. Όπως προαναφέρθηκε, το μπλέ του μεθυλενίου είναι ένας οξειδωτικός παράγοντας που δρα σαν αναστολέας της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης όπως επίσης και σαν ειδικός αναστολέας της συνθετάσης του NO (221,222), συνεπώς η αναστολή του NO αναμένεται να είναι ισχυρότερη από ότι με το L-NMMA το οποίο αναστέλλει μόνο την συνθετάση του NO. Επιπλέον, επιλέχθηκε η χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου έναντι του L-NMMA διότι το πρώτο χορηγείται επί πολλά έτη με ασφάλεια στην θεραπεία της μεθαιμοσφαιριναιμίας ενώ το L-NMMA χρησιμοποιείται μόνο πειραματικά.

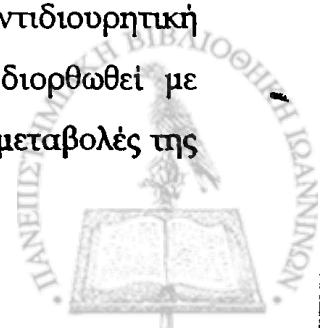
Μία σημαντική μείωση του NO παρατηρήθηκε 4 ώρες μετά την χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου. Ωστόσο, 8 ώρες μετά την χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου η τιμή του NO επανήρθε στα βασικά της επίπεδα. Η μείωση του NO δεν συνοδεύτηκε από βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής ή μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης ή της αντιδιουρητικής ορμόνης. Τα ευρήματά μας έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα προηγούμενης μελέτης όπου η ίδια δόση μπλε του μεθυλενίου χορηγούμενη σε κίρρωτικούς ασθενείς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο χωρίς ασκίτη βελτίωσε παροδικά αλλά σημαντικά



την συστηματική αιμοδυναμική (225). Η διαφορά στα αποτελέσματα των δύο μελετών πιθανόν να οφείλεται στον υψηλότερο βαθμό σπλαγγικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής στους ασθενείς με ασκίτη. Είναι πιθανόν η χορήγηση υψηλότερων δόσεων μπλε του μεθυλενίου πιθανόν να προκαλούσαν διαφορετική συστηματική αιμοδυναμική απάντηση στους ασθενείς με ασκίτη. Πραγματικά, δοσοεξαρτώμενη βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής έχει αναφερθεί μετά την χορήγηση μπλε του μεθυλενίου σε σπηπτικούς ασθενείς (223). Επιπλέον μία πρόωμη αλλά παροδική βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής, μη ανιχνεύσιμη στις 4 ώρες από την χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πραγματικά, όπως προαναφέρθηκε, η εφάπαξ χορήγηση 3 mg/kg μπλε του μεθυλενίου σε κίρρωτικό ασθενή με ασκίτη προκάλεσε παροδική βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής, η οποία διήρκεσε 60 λεπτά (227). Επιπρόσθετα τα ευρήματά μας έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα άλλων ερευνητών οι οποίοι διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής μετά την χορήγηση L-NMMA σε υγιή άτομα (277-279) και κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς (218) και με ασκίτη (220).

Η σπειραματική διήθηση και η νεφρική ροή πλάσματος δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά αιμοδυναμικής 4 ώρες μετά την χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου ενώ την ίδια χρονική περίοδο σημειώθηκε σημαντική μείωση της νατριούρησης και τάση μείωσης της διούρησης. Η έλλειψη βελτίωσης της νεφρικής αιμοδυναμικής και λειτουργίας μετά την χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου μπορεί να σχετίζεται με την μη βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής. Ωστόσο, προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η αναστολή της παραγωγής NO μετά την χορήγηση L-NMMA μπορεί να οδηγήσει σε αντίθετες μεταβολές στην συστηματική αιμοδυναμική και την νεφρική λειτουργία. Πραγματικά η χορήγηση του L-NMMA σε υγιή άτομα και πειραματόζωα συνοδεύτηκε από επιδείνωση ή μη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας παρά την βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής (278-280).

Επιπρόσθετα, έχει υποστηριχθεί ότι η μείωση της δραστηριότητας του NO μετά την χορήγηση L-NMMA ασκεί άμεση αντινατριουρητική και αντιδιουρητική δράση στα νεφρικά σωληνάκια (279,280), η οποία μπορεί να διορθωθεί με προοδευτική αύξηση της αρτηριακής πίεσως (281). Οι παράλληλες μεταβολές της



νατριούρησης και του NO στην παρούσα μελέτη χωρίς αντίστοιχες μεταβολές της σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής ροής πλάσματος τις πρώτες 4 ώρες από την χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου δείχνει μια άμεση επίδραση της μείωσης του NO στα νεφρικά σωληνάκια. Είναι επίσης πιθανόν ότι τα νεφρικά σωληνάκια είναι πιο ευαίσθητα στις μεταβολές του NO σε σχέση με την συστηματική αιμοδυναμική στους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Πράγματι, προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς με ασκίτη μπορεί να εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία των νεφρικών σωληναρίων στην δράση της αλδοστερόνης (78) και των κατεχολαμινών (143).

Η χορήγηση L-NMMA σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη αύξησε την σπειραματική διήθηση, τη νεφρική ροή αίματος και τη νατριούρηση σε συνδυασμό με σημαντική βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής (218) ενώ σε κίρρωτικά ποντίκια με ασκίτη αύξησε σημαντικά τη νατριούρηση και της διούρηση (104,219). Αντιθέτως, η χορήγηση του L-NMMA σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη μείωσε σημαντικά την σπειραματική διήθηση, την νεφρική ροή πλάσματος, την νατριούρηση, και την διούρηση παρά την αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και την μείωση της καρδιακής συχνότητας (220). Αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα είναι πιθανό να συνδέονται με την παρουσία μεγαλύτερης σπλαγχνικής αγγειοδιαστολής και εντονότερης ενεργοποίησης νευροορμονικών μηχανισμών, όπως ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη (9,56). Επιπρόσθετα, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μετά την μείωση της δραστηριότητας του NO σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ασκίτη αντικατοπτρίζει την βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής. Αντιθέτως στους ασθενείς με ασκίτη η μείωση της δραστηριότητας του NO είναι πιθανό να ενισχύει την νεφρική δράση της ενδονεφρικής ή εξωνεφρικής παραγόμενης αγγειοτενσίνης II (113,282) με αποτέλεσμα να μην βελτιώνεται η νεφρική λειτουργία, όπως διαπιστώθηκε και στην παρούσα μελέτη.

Όπως έχει προαναφερθεί, η σύνθεση του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των ηπατικών κολποειδών του κίρρωτικού ήπατος είναι μειωμένη συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση της ενδοηπατικής αγγειακής αντίστασης (110). Ωστόσο, η πυλαία



αιμοδυναμική δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μετά την χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου. Πράγματι, προηγούμενες μελέτες δεν έδειξαν μεταβολές της πίεσης της πυλαίας φλέβας μετά την χορήγηση L-NMMA σε ασθενείς και πειραματόζωα με κίρρωση του ήπατος. Τα ευρήματα αυτά αποδόθηκαν σε μια ταυτόχρονη μείωση της σπλανγγνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής και αύξηση της ενδοηπατικής αγγειακής αντίστασης (283,284).



5. Συμπεράσματα

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκε η δράση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο. Συγκεκριμένα:

1. Μελετήθηκε η δράση της πολυήμερης χορήγησης από του στόματος μιδοδρίνης στην συστηματική αιμοδυναμική, την νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία, και τους νευροορμονικούς παράγοντες σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς και με ασκίτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν την παρουσία αρτηριακής αγγειοδιαστολής και την συσχέτισή της με υποκλινική κατακράτηση νατρίου ήδη από τα πρώιμα στάδια της κίρρωσης του ήπατος. Επιπλέον συμπεραίνεται ότι αρτηριακοί αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες με δυνατότητα να χορηγηθούν από το στόμα, όπως η μιδοδρίνη, μπορεί να είναι μία μελλοντικά υποσχόμενη θεραπεία των αιμοδυναμικών και των λειτουργικών νεφρικών διαταραχών της κίρρωσης του ήπατος σε ασθενείς χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο.
2. Μελετήθηκε η δράση της πολυήμερης χορήγησης του συνδυασμού οκτρεοτίδης υποδορίως και μιδοδρίνης στην συστηματική αιμοδυναμική, την νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία, και τους νευροορμονικούς παράγοντες σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη και συγκρίθηκε με την δράση της οκτρεοτίδης ως μονοθεραπεία. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση οκτρεοτίδης δεν βελτιώνει την συστηματική αιμοδυναμική, ενώ μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της νεφρικής αιμοδυναμικής και λειτουργίας στους ασθενείς αυτούς λόγω απρόσφορης καταστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης πιθανόν με άμεσο μηχανισμό. Ωστόσο, ο συνδυασμός μιδοδρίνης και οκτρεοτίδης βελτιώνει την συστηματική αιμοδυναμική χωρίς να διαταράσσει την νεφρική λειτουργία υποστηρίζοντας εμμέως τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης.
3. Μελετήθηκε η δράση της ταυτόχρονης χορήγησης του συνδυασμού οκτρεοτίδης υποδορίως και διουρητικών στην συστηματική αιμοδυναμική, την νεφρική λειτουργία, και τους νευροορμονικούς παράγοντες σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη και συγκρίθηκε με την δράση της οκτρεοτίδης ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση μόνο οκτρεοτίδης προκάλεσε παρόμοιες μεταβολές με αυτές που διαπιστώθηκαν στην προηγούμενη μελέτη ενώ ο συνδυασμός οκτρεοτίδης και



διουρητικών βελτιώνει την νεφρική λειτουργία και την νατριουρητική δράση των διουρητικών κυρίως μέσω μείωσης της προκαλούμενης από την διουρητική αγωγή αυξημένης δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

4. Μελετήθηκε για η δράση της χορήγησης του συνδυασμού συνεχούς έγχυσης σωματοστατίνης και εφάπαξ χορήγησης τερλιπρεσσίνης στην συστηματική αιμοδυναμική, την πυλαία αιμοδυναμική, και την νεφρική απέκκριση νατρίου σε κίρρωτικούς ασθενείς με πυλαία υπέρταση και συγκρίθηκε με την χορήγηση μόνο σωματοστατίνης ή τερλιπρεσσίνης. Συγκεκριμένα, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της συστηματικής ή της πυλαίας αιμοδυναμικής 60 λεπτά μετά την χορήγηση σωματοστατίνης ενώ αντίθετα αποτελέσματα σημειώθηκαν μετά την χορήγηση τερλιπρεσσίνης. Ο συνδυασμός σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης δεν βελτιώνει περισσότερο την συστηματική αιμοδυναμική ενώ δεν προκαλεί επιπλέον μείωση της πυλαίας υπέρτασης σε σχέση με την χορήγηση μόνο τερλιπρεσσίνης. Σε αντίθεση με την σωματοστατίνη, η χορήγηση τερλιπρεσσίνης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με την σωματοστατίνη αυξάνει την νεφρική απέκκριση νατρίου, ιδιαίτερα στους ασθενείς με ασκίτη. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι η τερλιπρεσσίνη είναι φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με κίρρωση, στους οποίους συχνά χορηγούνται μεγάλες ποσότητες χλωρονατριούχων ορών.

5. Μελετήθηκε η δράση του μπλέ του μεθυλενίου στην συστηματική αιμοδυναμική και στην νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση του μπλέ του μεθυλενίου δεν βελτιώνει την συστηματική αιμοδυναμική ενώ δεν επηρεάζει την πυλαία αιμοδυναμική σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπρόσθετα, προκαλεί μείωση της νεφρικής απέκκρισης νατρίου χωρίς ανάλογη διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία άμεσου αντινατριουρητικού μηχανισμού.

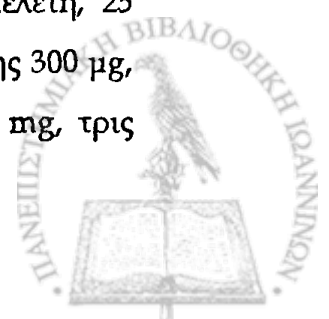


6. Περίληψη

Η κίρρωση του ήπατος χαρακτηρίζεται από κυκλοφορική δυσλειτουργία λόγω ύπαρξης σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής δευτεροπαθούς στην δημιουργία πυλαίας υπερτάσεως, η οποία οδηγεί σε μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, υπερδυναμική κυκλοφορία, και κατακράτηση νατρίου και ύδατος. Χρονολογικά, η διαταραχή της ομοιοστασίας του νατρίου συμβαίνει πριν την ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών, όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, και η αντιδιουρητική ορμόνη, και την εμφάνιση του ασκίτη για να επιδεινωθεί με την πρόοδο της νόσου. Η χορήγηση αρτηριακών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων θεωρείται η πρώτη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια λόγω σημαντικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής και ακολούθως έντονης νεφρικής αρτηριακής αγγειοσύσπασης.

Ωστόσο, δεδομένου ότι η αρτηριακή αγγειοδιαστολή είναι ένα συνεχές χαρακτηριστικό της κίρρωσης του ήπατος, οι αρτηριακοί αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες θα μπορούσαν να είναι ωφέλιμοι σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο. Ο σκοπός των μελετών της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να εκτιμηθεί η δράση της χρόνιας χορήγησης από του στόματος μιδοδρίνης, υποδόριας οκτρεοτίδης, και του συνδυασμού τους, όπως επίσης και η δράση της συνεχούς έγχυσης σωματοστατίνης, της εφάπαξ χορήγησης τερλιπρεσσίνης, και του συνδυασμού τους, και του μπλε του μεθυλενίου σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς ηπατονεφρικό σύνδρομο. Επιπρόσθετα, η δράση της σωματοστατίνης, της τερλιπρεσσίνης, του συνδυασμού αυτών, και του μπλε του μεθυλενίου στην πυλαία αιμοδυναμική εκτιμήθηκαν σε συνδυασμό με την δράση τους στην συστηματική αιμοδυναμική.

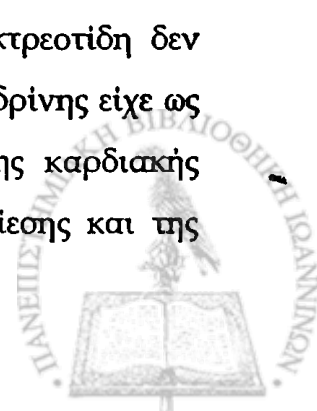
Στην πρώτη μελέτη 39 ασθενείς εκτιμήθηκαν πριν και 7 ημέρες μετά την χορήγηση μιδοδρίνης 10 mg, τρεις ημερησίως (11 χωρίς ασκίτη και 12 με ασκίτη) ή εικονικής αγωγής (8 με ασκίτη και 8 χωρίς ασκίτη). Στην δεύτερη μελέτη, 25 ασθενείς εκτιμήθηκαν πριν και 11 ημέρες μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης 300 mg, δύο ημερησίως, μόνη (12 ασθενείς) ή σε συνδυασμό με μιδοδρίνη 7.5 mg, τρεις



ημερησίως (13 ασθενείς). Στην τρίτη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με φουροσεμίδη και σπιρονολακτόνη. Από αυτούς, 10 (ομάδα 1) διέκοψαν την διουρητική αγωγή για 7 ημέρες ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την διουρητική αγωγή. Στην συνέχεια, σε κάθε ασθενή χορηγήθηκε οκτρεοτίδη 300 mg, δις ημερησίως, σε 10 από αυτούς (ομάδα 2) σε συνδυασμό με την διουρητική αγωγή. Οι ασθενείς μελετήθηκαν ενώ ελάμβαναν διουρητική αγωγή (και οι 2 ομάδες), μετά την διακοπή της διουρητικής αγωγής (ομάδα 1), και μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης (και οι 2 ομάδες). Στην τέταρτη μελέτη, 24 ασθενείς με κίρσους οισοφάγου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονική αγωγή (12 ασθενείς) ή σωματοστατίνη 250 mg/ώρα μετά την εφάπαξ χορήγηση 250 mg (12 ασθενείς) για 60 λεπτά. Στην συνέχεια, κάθε ασθενής έλαβε εφάπαξ ενδοφλέβια τερλιπρεσσίνη 2 mg ενώ συνεχίστηκε η ενδοφλέβια έγχυση του εικονικού φαρμάκου ή της σωματοστατίνης. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν πριν και 60 λεπτά μετά την χορήγηση εικονικού φαρμάκου ή της σωματοστατίνης, και 30 λεπτά μετά την χορήγηση τερλιπρεσσίνης. Στην πέμπτη μελέτη, 20 ασθενείς εκτιμήθηκαν πριν και στην διάρκεια 2 συνεχόμενων περιόδων, διάρκειας 4 ωρών η κάθε μία, μετά την χορήγηση μπλε του μεθυλενίου 3 mg/kg (10 ασθενείς) ή εικονικού φαρμάκου (10 ασθενείς).

Μία σημαντική αύξηση της νεφρικής απέκκρισης νατρίου σημειώθηκε μετά την χορήγηση μιδοδρίνης στην 1^η μελέτη σε ασθενείς χωρίς και με ασκίτη, σε συνδυασμό με σημαντικές αυξήσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, και σημαντικές μειώσεις της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας. Σημαντικές αυξήσεις της σπειραματικής διήθησης, του κλάσματος διήθησεως, και του όγκου των ούρων, και σημαντικές μειώσεις της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος και της αλδοστερόνης πλάσματος παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ασκίτη. Η εικονική αγωγή δεν μετέβαλλε σημαντικά κανέναν από τους παράγοντες που εκτιμήθηκαν.

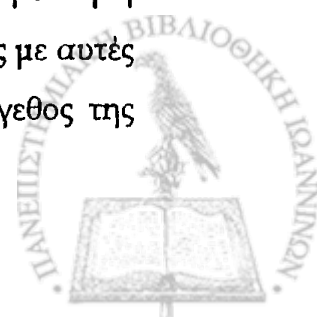
Στην 2^η μελέτη, όπως και στην προηγούμενη μελέτη, η οκτρεοτίδη δεν βελτίωσε την συστηματική αιμοδυναμική ενώ η προσθήκη της μιδοδρίνης είχε ως συνέπεια την σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας, και την σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της



συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Η χορήγηση οκτρεοτίδης μείωσε την νεφρική αγγειακή αντίσταση και αύξησε την νεφρική ροή αίματος αλλά μείωσε σημαντικά την σπειραματική διήθηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση μιδοδρίνης και οκτρεοτίδης δεν μετέβαλλε σημαντικά την νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία. Ωστόσο η νεφρική αγγειακή αντίσταση αυξήθηκε οριακά σημαντικά και η νεφρική ροή αίματος μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές που σημειώθηκαν μετά την χορήγηση οκτρεοτίδης. Ακολούθως η σπειραματική διήθηση αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα των ασθενών που έλαβε οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που έλαβε μόνο οκτρεοτίδη.

Στην τρίτη μελέτη, παρατηρήσαμε μία τάση μείωσης της κάθαρσης κρεατινίνης και σημαντικές μειώσεις της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος και της αλδοστερόνης πλάσματος μετά την διακοπή των διουρητικών. Ακολούθως η χορήγηση οκτρεοτίδης στους ασθενείς που διέκοψαν την διουρητική αγωγή μείωσε σημαντικά την σπειραματική διήθηση, τον όγκο ούρων, και την νεφρική απέκκριση νατρίου. Το μέγεθος της μείωσης των επιπέδων της ενεργού ρενίνης πλάσματος και της αλδοστερόνης πλάσματος μετά την χορήγηση του συνδυασμού οκτρεοτίδης και διουρητικών ήταν συγκρίσιμο με το μέγεθος της μείωσης των παραγόντων αυτών που προκλήθηκε από την χορήγηση οκτρεοτίδης μόνο, ή την διακοπή των διουρητικών.

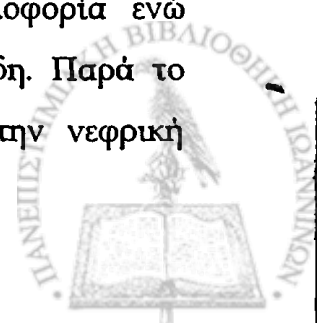
Στην τέταρτη μελέτη, το εικονικό φάρμακο δεν είχε καμία δράση στους παράγοντες που μελετήθηκαν. Μετά την χορήγηση τερλιπρεσσίνης, η καρδιακή παροχή, η ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα, και ο όγκος αίματος στην πυλαία φλέβα μειώθηκαν σημαντικά, ενώ σημαντικά αυξήθηκαν η μέση αρτηριακή πίεση και η συστηματική αγγειακή αντίσταση. Η κλασματική απέκκριση νατρίου αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς χωρίς ασκίτη ενώ μετβλήθηκε στους ασθενείς με ασκίτη. Η σωματοστατίνη μείωσε σημαντικά την μέση αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα, την καρδιακή παροχή, και, στους ασθενείς χωρίς ασκίτη, την απέκκριση νατρίου ενώ αντιθέτως δεν επηρέασε την πυλαία αιμοδυναμική 60 λεπτά μετά την έναρξη της χορήγησής της. Η προσθήκη της τερλιπρεσσίνης στην σωματοστατίνη προκάλεσε παρόμοιες μεταβολές με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά την χορήγηση μόνο τερλιπρεσσίνης. Το μέγεθος της



αύξησης της μέσης αρτηριακής πίεσης ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν μόνο τερλιπρεσσίνη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν σωματοστατίνη και τερλιπρεσσίνη, ενώ αντίθετο παρατηρήθηκε με την καρδιακή παροχή.

Στην πέμπτη μελέτη, η χορήγηση μπλε μεθυλενίου ή εικονικής αγωγής δεν μετέβαλλε σημαντικά παράγοντες της συστηματικής αιμοδυναμικής, όπως η μέση αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, η καρδιακή παροχή, η συστηματική αγγειακή αντίσταση, παράγοντες της νεφρικής λειτουργίας και αιμοδυναμικής όπως η ουρία, η κρεατινίνη, και το νάτριο ορού, ο όγκος των ούρων, η πειραματική διήθηση, η νεφρική ροή πλάσματος, νευροορμονικούς παράγοντες, όπως η ενεργός ρενίνη πλάσματος, η αλδοστερόνη πλάσματος, και η αντιδιουρητική ορμόνη πλάσματος, ή παράγοντες της πυλαίας αιμοδυναμικής, όπως η ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα και ο όγκος αίματος στην πυλαία φλέβα. Αντιθέτως, σημαντική μείωση της νεφρικής απέκκρισης νατρίου, της κλασματικής απέκκρισης νατρίου, και του μονοξειδίου του αζώτου του ορού παρατηρήθηκε 4 ώρες μετά την χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου ωστόσο οι μεταβολές δεν ήταν σημαντικές 8 ώρες μετά την χορήγηση του παράγοντα.

Συμπερασματικά, η χορήγηση μιδοδρίνης για 7 ημέρες βελτιώνει την συστηματική αιμοδυναμική και την απέκκριση νατρίου σε κιρρωτικούς ασθενείς χωρίς εμφανή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας χωρίς και με ασκίτη. Σε ασθενείς με ασκίτη, αλλά όχι σε αυτούς χωρίς ασκίτη, η δράση αυτή συνδέεται με την καταστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αύξηση της νατριούρησης σχετίζεται με την βελτίωση του αποτελεσματικού όγκου αίματος. Η χορήγηση οκτρεοτίδης μόνο δεν βελτιώνει την συστηματική αιμοδυναμική σε κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη χωρίς εμφανή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ενώ προκαλεί διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, πιθανόν λόγω απρόσφορης καταστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης με άμεσο μηχανισμό. Αντιθέτως, η προσθήκη μιδοδρίνης στην οκτρεοτίδη βελτιώνει την υπερδυναμική κυκλοφορία ενώ ανταγωνίζεται την νεφρική διαταραχή που προκαλεί η οκτρεοτίδη. Παρά το γεγονός ότι η οκτρεοτίδη όταν χορηγείται μόνη διαταράσσει την νεφρική



λειτουργία, η ταυτόχρονη χορήγησή της με την διουρητική αγωγή, βελτιώνει την πειραματική διήθηση και την νεφρική απέκκριση ύδατος και νατρίου, κυρίως λόγω μείωσης της προκαλούμενης από την διουρητική αγωγή αυξημένης δραστηριότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Σε αντίθεση με την τερλιπρεσσίνη, η σωματοστατίνη δεν βελτιώνει την συστηματική ή την πυλαία αιμοδυναμική ενώ όταν χορηγείται μαζί με την τερλιπρεσσίνη δεν μειώνει περισσότερο την πυλαία υπέρταση σε ασθενείς σε σύγκριση με την τερλιπρεσσίνη ως μονοθεραπεία. Σε σύγκριση με την σωματοστατίνη, η τερλιπρεσσίνη βελτιώνει την νεφρική απέκκριση νατρίου σε ασθενείς με και χωρίς ασκίτη. Η χορήγηση του μπλε του μεθυλενίου δεν μεταβάλλει την συστηματική ή την πυλαία αιμοδυναμική σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Η μείωση της νεφρικής απέκκρισης νατρίου, χωρίς σημαντικές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας και της αιμοδυναμικής, υποδηλώνει την συμμετοχή μίας άμεσης αντινατριουρητικής δράσης του μπλε του μεθυλενίου.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

George Kalambokis M.D., Doctoral Thesis

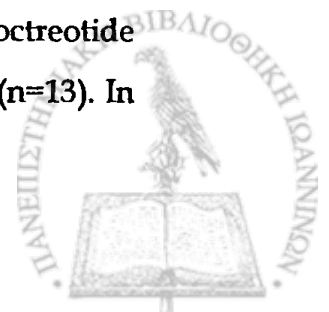
"Pharmaceutic intervention for the hemodynamic abnormalities in liver cirrhosis"

Summary

Liver cirrhosis is characterized by circulatory dysfunction due to splanchnic arterial vasodilatation secondary to portal hypertension, which leads to a fall in systemic vascular resistance, hyperdynamic circulation, and sodium and water retention. From a chronological point of view, the abnormal sodium handling occurs before the activation of neurohumoral systems, such as the renin-angiotensin-aldosterone system, the sympathetic nervous system, and the antidiuretic hormone, and the formation of ascites, and becomes more severe as the liver disease progresses. The administration of arterial vasoconstrictors have long been put forward in the treatment of hepatorenal syndrome, which is characterized by renal failure suggested to be mediated by extreme arterial vasodilatation and subsequent intense renal vasoconstriction.

However, since arterial vasodilatation is a constant feature of cirrhosis, arterial vasoconstrictors could be of value in cirrhotic patients without hepatorenal syndrome. The aim of the studies of the present doctoral thesis was to evaluate the effects of chronic administration of oral midodrine, subcutaneous octreotide, or both as well as the effects of continuous infusion of somatostatin, bolus administration terlipressin, or both, and methylene blue on systemic hemodynamics and renal function parameters in cirrhotic patients without hepatorenal syndrome. The effects of somatostatin, terlipressin, or both, and methylene blue on portal hemodynamics were assessed in addition to the systemic hemodynamic effects.

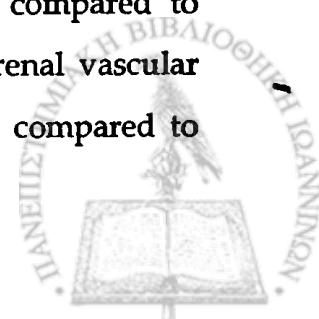
In the first study, 39 cirrhotic patients were evaluated at baseline and 7 days after administration of oral midodrine 10 mg, t.i.d. (11 without and 12 with ascites) or placebo (8 without and 8 with ascites). In the second study, 25 patients were evaluated at baseline and 11 days after administration of subcutaneous octreotide 300 µg, b.i.d. alone (n=12) or together with oral midodrine 7.5 mg, t.i.d. (n=13). In



the third study, 20 patients treated with furosemide and spironolactone were included. Of them, 10 (group 1) discontinued diuretic treatment for 7 days. Thereafter, for 5 days each patient received subcutaneous octreotide 300 µg, b.i.d., in 10 of them (group 2) in addition to their usual diuretics. Data were collected while the patients received diuretics (both groups), after discontinuation of diuretics (group 1), and after octreotide administration (both groups). In the fourth study, 24 patients with esophageal varices were randomly assigned to receive either an intravenous infusion of a placebo (n=12) or somatostatin 250 µg/h after an initial bolus of 250 µg (n=12) for 60 min. Thereafter, each patient received an intravenous injection of terlipressin 2 mg while the intravenous infusion of either somatostatin or placebo was maintained. The patients were evaluated at baseline, 60 min after placebo or somatostatin, and 30 min after terlipressin. In the fifth study, 20 patients were evaluated at baseline and during 2 consecutive 4-hr periods after the administration of methylene blue at a dose of 3 mg/kg (n=10) or placebo (n=10).

A significant increase in urine sodium excretion was noted after midodrine administration in patients without and with ascites, in line with significant increases in mean arterial pressure and systemic vascular resistance, and significant decreases in cardiac output and heart rate. Significant increases in glomerular filtration rate, filtration fraction, and urine volume and significant decreases in plasma renin activity and aldosterone were observed in patients with ascites. Placebo had no effect in any study group.

In the second study, similarly to the results obtained in the previous study, octreotide did not improve systemic hemodynamics whereas the addition of midodrine significantly decreased cardiac output and heart rate, and increased mean arterial pressure and systemic vascular resistance. Octreotide caused a decrease in renal vascular resistance and increased renal blood flow but significantly reduced glomerular filtration rate. The association of midodrine to octreotide did not modify renal hemodynamics and function as compared to baseline while it caused an almost significant minor increase in renal vascular resistance and a significant minor decrease in renal blood flow as compared to



octreotide alone. Consequently, a significant minor increase in glomerular filtration rate was demonstrated. The plasma values of active renin, aldosterone, and glucagon were significantly reduced in either group.

In the third study, we observed a trend to increase creatinine clearance and significant reductions in plasma active renin and plasma aldosterone levels after the discontinuation of diuretics. The subsequent introduction of octreotide reduced glomerular filtration rate, although it significantly decreased plasma active renin and plasma aldosterone. In contrast, the addition of octreotide to diuretic treatment significantly increased glomerular filtration rate, urine volume and sodium excretion. The magnitudes of the decreases in plasma active renin and aldosterone produced by the combination of octreotide and diuretics were similar to those produced by octreotide alone or by the discontinuation of diuretics.

In the fourth study, placebo had no effect on the patients studied. After terlipressin, cardiac output, portal vein velocity, and portal volume significantly decreased, while mean arterial pressure and systemic vascular resistance significantly increased. Fractional sodium excretion significantly increased in patients without ascites while it did not change in patients with ascites. Somatostatin significantly reduced mean arterial pressure, heart rate, cardiac output, and, in patients with ascites, sodium excretion whereas it did not alter portal hemodynamics after 60 min. The addition of terlipressin to somatostatin induced similar changes to those observed after terlipressin alone. The magnitude of increase in mean arterial pressure was significantly higher in patients receiving terlipressin alone than in those receiving somatostatin plus terlipressin, while cardiac output was conversely affected.

In the fifth study, mean arterial pressure, heart rate, cardiac output, systemic vascular resistance, plasma active renin, plasma aldosterone, plasma antidiuretic hormone, serum urea, creatinine, and sodium, urinary flow rate, glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, portal flow volume, and portal vein velocity were not modified by methylene blue or placebo. Urinary sodium excretion, fractional sodium excretion, and serum nitric oxide levels were



significantly decreased 4 hr after methylene blue administration, to return toward basal levels over a further 4-hr period.

The administration of midodrine for 7 days improves systemic haemodynamics and sodium excretion in non-azotemic cirrhotic patients without or with ascites. In patients with ascites, but not in those without ascites, these effects are associated with a suppression of the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, suggesting that the increase in natriuresis is related to the improvement in the effective arterial blood volume. The administration of octreotide alone does not improve systemic hemodynamics in nonazotemic cirrhotic patients with ascites while it impairs renal function, possibly due to inappropriate direct suppression of renin-angiotensin-aldosterone axis activity. On the other hand, the addition of midodrine to chronic octreotide treatment can ameliorate the hyperdynamic circulation it counteracts the octreotide-induced renal dysfunction in these patients. In contrast to octreotide renal adverse effects when it is administered alone, adding it to diuretic treatment increases glomerular filtration rate and sodium and water excretion, mainly through suppression of the diuretic-induced overactivity of renin-aldosterone axis. In contrast to terlipressin, somatostatin alone does not improve systemic or portal hemodynamics while it does not exert an additive portal hypotensive effect in cirrhotic patients with portal hypertension compared with terlipressin alone. Compared with somatostatin, terlipressin exerts a more beneficial effect on renal sodium excretion in patients with or without ascites. Methylene blue has no effect on systemic and portal hemodynamics in cirrhotic patients with ascites. The reduction in renal sodium excretion, in the absence of changes in renal function and hemodynamics, suggests, at least partly, a direct antinatriuretic effect of methylene blue.



Medicine and Mortality, 1917, p. 107
The Journal of the Royal Society of Medicine, 1917, p. 107
The Journal of the Royal Society of Medicine, 1917, p. 107
The Journal of the Royal Society of Medicine, 1917, p. 107

• Methods of...
The Journal of the Royal Society of Medicine, 1917, p. 107
The Journal of the Royal Society of Medicine, 1917, p. 107
The Journal of the Royal Society of Medicine, 1917, p. 107

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ...
2. ...
3. ...
4. ...
5. ...
6. ...
7. ...
8. ...
9. ...
10. ...



1. Morbidity and Mortality Weekly Report 1994;43:916-7
2. Anderson RN. Deaths: leading causes for 2000. national vital statistics reports. Vol. 50. No. 16. Hyattsville, Md.: National Center for Health Statistics, 2002. [DHHS publication no. (PHS) 2002-1120 PRS 02-0522.]
3. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8
4. Morrali GA, Sniderman KW, Deitel KM, et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol* 1992;16:249-50
5. DeFranchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-52
6. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-24
7. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-75
8. Gines P, Fernandez-Esparrach G. Prognosis of cirrhosis with ascites. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Malden, Mass.: Blackwell Science, 1999:431-41
9. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2000;38:S69-S89
10. Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis. II. renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 1):157-70
11. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20:1359-63
12. Blendis L, Wong F. The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. *Pharmacol Ther* 2001;89:221-31



13. Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, et al. The hemodynamic status of preascitic cirrhosis: an evaluation under steady state conditions and after postural change. *Hepatology* 1992;16:341-6
14. Cardenas A, Gines P. Pathogenesis of fluid and electrolyte imbalance in cirrhosis. *Semin Nephrol* 2001;21:308-16
15. Gines P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, et al. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liv Dis* 1997;17:175-89
16. Wilkinson SP, Smith JK, Williams R. Changes in plasma renin activity in cirrhosis: a reappraisal based on studies in 67 patients and 'low-renin' cirrhosis. *Hypertension* 1979;1:125-9
17. Salo J, Gines A, Anibarro L, et al. Effect of upright posture and physical exercise on endogenous neurohormonal systems in cirrhotic patients with sodium retention and normal supine plasma renin, aldosterone, and norepinephrine levels. *Hepatology* 1995;22:479-87
18. Arroyo V, Gines P, Jimenez W, et al. Renal dysfunction in cirrhosis. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodes J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, 2nd edn. Oxford: Oxford Medical Publications; 1999. p. 733-61
19. Arroyo V, Claria J, Salo J, et al. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liv Dis* 1994;14:44-58
20. Gines P, Abraham W, Schrier RW. Vasopressin in pathophysiological states. *Semin Nephrol* 1994;14:384-97
21. Schroeder ET, Anderson GH, Goldman SH, et al. Effect of blockade of angiotensin II on blood pressure, renin and aldosterone in cirrhosis. *Kidney Int* 1976;9:511-9
22. Claria J, Jimenez W, Arroyo V, et al. Effect of V1-vasopressin receptor blockade on arterial pressure in conscious rats with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1991;100:494-501
23. Moller S, Emmeluth C, Henriksen JH. Elevated circulating plasma endothelin-1 concentrations in cirrhosis. *J Hepatol* 1993;90:285-90



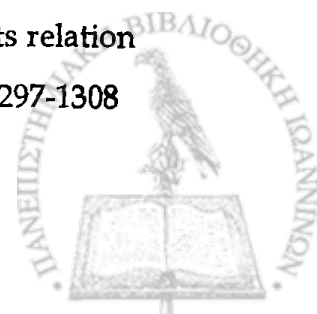
24. Moller S, Gulberg V, Henriksen JH, et al. Endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis: relation to systemic and splanchnic hemodynamics. *J Hepatol* 1995;23:135-144
25. Moore K, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1774-8
26. Pinzani M, Milani S, De Franco R, et al. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1996;110:434-8
27. Warner L, Skorecki K, Blendis LM, et al. Atrial natriuretic factor and liver disease. *Hepatology* 1993;17:500-13
28. La Villa G, Romanelli RG, Raggi VC, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis
29. Warner LC: The role of resistance to atrial natriuretic peptide and the pathogenesis of sodium retention in hepatic cirrhosis. In: Brenner BM, Laragh J (eds): *Progress in atrial peptide research*. New York, Raven Press, 1989
30. Angeli P, Jimenez W, Arroyo V, et al. Renal effects of natriuretic peptide receptor blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1994;20:948-54
31. Laffi G, La Villa G, Pinzani M, et al. Arachidonic acid derivatives and renal function in liver cirrhosis. *Semin Nephrol* 1997;17:530-48
32. Arroyo V, Rimola A, Gaya J, et al. Prostaglandins and renal function in cirrhosis. *Prog Liver Dis* 1986;8:505-23
33. Arroyo V, Gines P, Rimola A, et al. Renal function abnormalities, prostaglandins and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. *Am J Med* 1986;81:104-22
34. Quintero E, Gines P, Arroyo V, et al. Sulindac reduces the urinary excretion of prostaglandins and impairs renal function in cirrhosis with ascites. *Nephron* 1986;42:298-303
35. Mendelsohn FAO. Evidence for the local occurrence of angiotensin II in the rat kidney and its modulation by dietary sodium intake and converting enzyme blockade. *Clin Sci* 1979;57:173-9



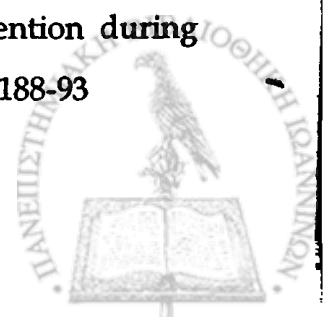
36. Mendelsohn FAO. Angiotensin II: evidence for its role as an intrarenal hormone. *Kidney Int* 1982;22 (suppl 12):578-81
37. Llach J, Gines P, Arroyo V, et al. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:59-61
38. Atkinson M, Losowsky MS. The mechanism of ascites formation in chronic liver disease. *Q J Med* 1961;30:153-166
39. Sherlock S, Shaldon S. The aetiology and management of ascites in patients with hepatic cirrhosis: a review. *Gut* 1963;4:95-105
40. Witte MH, Witte SL, Dumont AE. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1971;61:742-50
41. Maddrey WC, Boyer JL, Sen NN, et al. Plasma volume expansion in portal hypertension. *Johns Hopkins Med J* 1969;125:171-83
42. Lieberman FL, Ito S, Reynolds TB. Effective plasma volume in cirrhosis with ascites. Evidence that a decreased value does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR), and a fall in GFR during drug-induced diuresis. *J Clin Invest* 1969;48:975-81
43. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume portal hypertension, ascites and renal sodium retention in cirrhosis: the "overflow" theory of ascites formation. *Ann N Y Acad Sci* 1970;170:202-6
44. Lieberman FL. Overflow theory of ascites formation. *Gastroenterology* 1989;96:274
45. Wood LJ, Massie D, McLean AJ, et al. Renal sodium retention in cirrhosis: tubular site and relation to hepatic dysfunction. *Hepatology* 1988;8:831-6
46. Westing G, Sabra R, Branch RA. The onset of sodium retention in experimental cirrhosis in rats is related to a critical threshold of liver function. *Hepatology* 1990;11:779-86
47. Rector VW Jr, Lewis F, Robertson AD, et al. renal sodium retention complicating alcoholic liver disease: relation to portosystemic shunting and liver function. *Hepatology* 1990;12:455-9



48. Kosteva DR, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic varoreceptors on renal and cardiac sympathetic nervous activity. *Am J Physiol* 1980;238:R390-4
49. Levy M, Wexler MJ. Hepatic denervation alters first-phase urinary sodium excretion in dogs with cirrhosis. *Am J Physiol* 1987;253:E664-71
50. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, et al. Hepatic hemodynamics and the the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:92-9
51. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989;97:1304-12
52. Maroto A, Gines P, Arroyo V. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993;17:788-93
53. Schroeder ET, Anderson GH, Goldman SH, et al. Effect of blockade of angiotensin II on blood pressure, renin and aldosterone in cirrhosis. *Kidney Int* 1976;9:511-9
54. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, et al. Effect of angiotensin-II blockade on systemic and hepatic haemodynamics and on the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1981;11:221-9
55. Albillos A, Banares R, Barrios C, et al. Oral administration of clonidine in patients with alcoholic cirrhosis. Hemodynamic and liver function tests. *Gastroenterology* 1992;102:248-54
56. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7
57. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high and low output cardiac failure, cirrhosis, nephrotic syndrome and pregnancy. *N Engl J Med* 1988;
58. Henriksen JH, Schutten HJ, Bendtsen F, et al. Circulating atrial natriuretic peptide (ANP) and central blood volume (CBV) in cirrhosis. *Liver* 1986;6:361-368
59. Lieberman FL, Reynolds TB. Plasma volume in cirrhosis of the liver: its relation to portal hypertension, ascites and renal failure. *J Clin Invest* 1967;46:1297-1308



60. Denison EK, Lieberman FL, Reynolds TB. 9- α -fluorohydrocortisone induced ascites in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1971;61:497-503
61. La Villa G, Salmeron JM, Arroyo V, et al. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102:2114-9
62. Alexander EA, Doner DN, Auld RB, et al. Tubular reabsorption of sodium during acute and chronic volume expansion in man. *J Clin Invest* 1972;51:2370-9
63. Wong F, Liu P, Alidina Y, Blendis LM. Pattern of sodium handling and its consequences in pre-ascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1820-7
64. Wong F, Massie D, Hsu P, Dudley F. Renal response to a saline load in well-compensated alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 873-881
65. Iwao T, Toyonaga A, Sato M, et al. Effect of posture-induced blood volume expansion on systemic and regional hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 484-91
66. Bernardi M, De Palma R, Trevisani F, et al. Chronobiological study of factors affecting plasma aldosterone concentration in cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91:683-91
67. Wong F, Liu P, Alidina Y, Blendis LM. The effects of sodium restriction and posture on central blood volume in pre-ascitic cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1141-7
68. Trevisani F, Bernardi M, Casbarrini A, et al. Bed-rest induced hypernatremia in cirrhotic patients without ascites: does it contribute to maintained "compensation"? *J Hepatol* 1992;16:190-6
69. Wong F, Sniderman K, Blendis LM. The renal sympathetic and renin-angiotensin response to lower body negative pressure in well-compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 1998;115:397-405
70. Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, et al. Renal sodium retention during upright posture in pre-ascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:188-93



71. Epstein M, Levinson R, Sancho J, et al. Characterization of renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis. *Circ Res* 1972;41:818-29
72. Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982;307:1552-7
73. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, et al. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982;96:413-7
74. Pariente EA, Bataille C, Beroff E, et al. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985;88:1255-9
75. Willet JR, Jennings G, Esler M, et al. Sympathetic tone modulates portal venous pressure in alcoholic cirrhosis. *Lancet* 1986;2:939-43
76. Zipser RD, Hoefs JC, Speckart PS, et al. Prostaglandins: modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:985-1000
77. Rimola A, Gines P, Arroyo V, et al. Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F₁, thromboxane B₂ and prostaglandin E₂ in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome). *J Hepatol* 1986;3:111-7
78. Bernardi M, Trevisani F, Santini C, De Palma R, Gasbarrini G. Aldosterone-related blood volume expansion before and after ascites formation in cirrhosis of the liver. *Gut* 1983; 24: 761-6
79. Henriksen JH, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Circulating noradrenaline and central hemodynamics in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:1185-90
80. Epstein M, Weitzman RE, Preston S, et al. Relationship between plasma arginine-vasopressin and renal water handling in decompensated cirrhosis. *Mineral Electrolyte Metab* 1984;10:155-65
81. Liddle GW. Specific and non-specific inhibition of mineralocorticoid activity. *Metabolism* 1961;10:1021-30
82. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984;87:1120-6



83. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983;244:G52-7
84. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1992;15:323-8
85. Sikuler E, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. *Am J Physiol* 1986;250:G205-12
86. Wong F, Massie D, Colman J, et al. Glomerular hyperfiltration in patients with well compensated alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:884-9
87. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, et al. Renin, aldosterone, and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1979;9:69-74
88. Ring-Larsen H. Renal blood flow in cirrhosis: relation to systemic and portal haemodynamics and liver function. *Scand J Clin Lab Invest* 1977;37:635-42
89. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis - the role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;20:189-95
90. Ryan J, Sudhir K, Jennings G, et al. Impaired reactivity of the peripheral vasculature to pressor agents in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:1167-72
91. Wong F, Logan A, Blendis L. The effect of varying sodium intake on blood-volume, forearm blood flow and vascular responsiveness to sympathetic stimulation in pre-ascitic cirrhosis. *Clin Invest Med* 1996;19:184-94
92. Larsen FS, Olsen KS, Ejlersen H. Cerebral blood flow and liver function in patients with encephalopathy due to acute and chronic diseases. *Hepatology* 1995;22:730-6
93. Guevara M, Bru C, Gines P, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:39-44
94. Newby DE, Hayes PC. Hyperdynamic circulation in liver cirrhosis: not peripheral vasodilatation but "splanchnic steal". *Q J Med* 2002;95:827-30



95. Brailion A, Gales P, Valla D, et al. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut* 1986;27:1204-9
96. Moreno AH, Burchell AR, Reddy RV, et al. The hemodynamics of portal hypertension revisited: determinants and significance of occluded portal pressures. *Surgery* 1975;77:167-79
97. MacGilchrist AJ, Summer D, Reid JL. Impaired pressor reactivity in cirrhosis: evidence for a peripheral vascular defect. *Hepatology* 1991;13:689-94
98. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743
99. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, et al. Effect of terlipressin (Glypressin®) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:153-8
100. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42
101. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227-37
102. Niederberger M, Gines P, Tsai P, et al. Increased aortic cyclic guanosine monophosphate concentration in experimental cirrhosis in rats: evidence for a role of nitric oxide in the pathogenesis of arterial vasodilation in cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:1625-31
103. Ros J, Jimenez W, Lamas S, et al. Nitric oxide production in arterial vessels of cirrhotic rats. *Hepatology* 1995;21:554-60
104. Martin PY, Ohara M, Gines P, et al. Nitric oxide synthase (NOS) inhibition for one week improves renal sodium and water excretion in cirrhotic rats with ascites. *J Clin Invest* 1998;101:235-42
105. Battista S, Bar F, Mengozzi G, et al. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997;26:75-80



106. Campillo B, Chabrier PE, Pelle G, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis in the forearm arterial bed of patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:1423-9
107. Genesca J, Gonzalez A, Segura R, et al. Interleukin-6, nitric oxide, and the clinical and hemodynamic alterations of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:169-77
108. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:553-40
109. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995;123:110-3
110. Gupta T, Chung M, Toruner M, et al. Endothelial dysfunction in the intrahepatic microcirculation of the cirrhotic rat. *Hepatology* 1998;28:926-31
111. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-43
112. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991;337:776-8
113. Bachmann S, Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization, and function. *Am J Kidney Dis* 1994;24:112-29
114. Garcia-Estan J, Atucha N, Mario J, et al. Increased endothelium-dependent renal vasodilatation in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994;267:R549-53
115. Geraghty JC, Angerson WJ, Carter DC. Splanchnic haemodynamics and vasoactive agents in experimental cirrhosis. *HPB Surg* 1994;8:83-7
116. Yang YY, Lin HC, Huang YT, et al. Inhibition of glucagon improves splanchnic hyporesponse to terlipressin in cirrhotic rats with blood retention in the gastric lumen. *J Hepatol* 2005;42:652-8
117. Silva G, Navasa M, Bosch J, et al. Hemodynamic effects of glucagon in portal hypertension. *Hepatology* 1990;11:668-73



118. Nakahara K, Iwao T, Toyonaga A, et al. Effects of glucagon on superior mesenteric artery and femoral artery haemodynamics in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1233-7
119. Marco J, Diego J, Villanueva ML, et al. Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1973;289:1107-11
120. Sherwin RS, Fisher M, Bessof J, et al. Hyperglucagonemia in cirrhosis: altered secretion and sensitivity to glucagons. *Gastroenterology* 1978;74:1224-8
121. Pak JM, Lee SS. Glucagon in portal hypertension. *J Hepatol* 1994;20:825-32
122. Lee SS, Hadengue A, Moreau R, et al. Post-prandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:647-51
123. Benoit JN, Zimmerman B, Premen AJ, et al. Role of glucagon in the splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1986;251:G674-7
124. Chen L, Groszmann RJ. Blood in the gastric lumen increases splanchnic blood flow and portal pressure in portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1996;111:1103-10
125. Cooper AM, Braatvedt GD, Qamar MI, et al. Fasting and post-prandial splanchnic blood flow is reduced by a somatostatin analogue (octreotide) in man. *Clin Sci* 1991;81:169-75
126. Tagen-Jensen U, Henriksen JH, Christensen E, et al. Plasma catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1988;6:350-8
127. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JPF. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. *Gut* 2003;52:1505-10
128. Summer MJ, Cannon TR, Muddin JW, et al. Endothelin ETA and ETB receptors mediate vascular smooth muscle contraction. *Br J Pharmacol* 1992;107:858-860



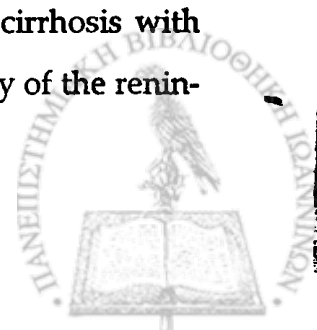
129. Strachan FE, Spratt JC, Wilkinson IB, et al. Systemic blockade of the endothelin-B receptor increases peripheral vascular resistance in healthy men. *Hypertension* 1999;33:581-5
130. Verhaar MC, Strachan FE, Newby D, et al. Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade. *Circulation* 1988;97:752-6
131. Karatapanis S, McCormick PA, Kakad S, et al. Alteration in vascular reactivity in isolated aortic rings from portal vein-constricted rats. *Hepatology* 1994;20:1516-21
132. Atucha NM, Shah V, Garcia-Gardena G, et al. Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111:1627-32
133. Murray BM, Paller MS. Decreased pressor reactivity to angiotensin II in cirrhotic rats. Evidence for a post-receptor defect in angiotensin action. *Circ Res* 1985;57:424-31
134. Pateron D, Obert F, Lefilliatre P, et al. Relationship between vascular reactivity in vitro and blood flows in rats with cirrhosis. *Clin Sci* 1999;97:313-8
135. Heller L, Schepke M, Gehnen N, et al. Altered adrenergic responsiveness of endothelium-denuded hepatic arteries and portal veins in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 116;387-93
136. Moreau R, Lebrec D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:370-6
137. Korthuis RJ, Kinden DA, Brimer GE, et al. Intestinal capillary filtration in acute and chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1988;254:G339-45
138. Benoit JN, Granger DN. Intestinal microvascular adaptation to chronic portal hypertension in the rat. *Gastroenterology* 1988;94:471-6
139. Chesta J, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:828-32
140. Goyal RK, Irano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996;334:1106-



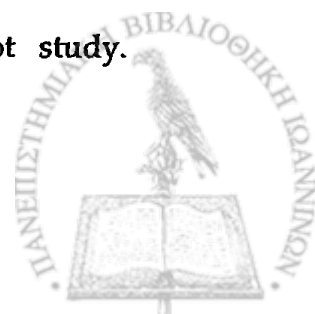
141. Merkel C, Gatta A, Donada C, et al. Long-term effect of nadolol or nadolol plus isosorbide-5-mononitrate on renal function and ascites formation in patients with cirrhosis. GTIP Gruppo Triveneto per l'Iipertensione Portale. *Hepatology* 1995;22:808-13
142. Albillos A, Lledo JL, Rossi I, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257-65
143. Ring-Larsen H, Hesse B, Henriksen JH, et al. Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction and renal release. *Hepatology* 1982;2:304-10
144. Wilkinson SP, Jowett TP, Slater JD, et al. Renal sodium retention in cirrhosis: relation to aldosterone and nephron site. *Clin Sci (Colch)* 1979;56:169-177
145. DiBonna GF, Kropp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75-197
146. Ros J, Claria J, Jimenez W, et al. Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:915-920
147. Warner LC: The role of resistance to atrial natriuretic peptide and the pathogenesis of sodium retention in hepatic cirrhosis. In: Bremmer BM, Laragh J (eds): *Progress in atrial peptide research*. New York. Raven Press, 1989
148. Arroyo V, Rodes J, Gutierrez-Lizarraga MA, et al. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249-56
149. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 1984;26:72-80
150. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-76
151. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-76



152. Bataller R, Gines P, Guevara M, et al. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997;17:233-47
153. Arroyo V, Planas R, Gaya J, et al. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983;13:271-8
154. Bailie MD, Rector Jr FC, Seldin DW. Angiotensin II in arterial and renal venous plasma and renal lymph in the dog. *J Clin Invest* 1971;50:119-26
155. Osswald H, Vallon V, Muhlbauer B. Role of adenosine in tubuloglomerular feedback and acute renal failure. *J Auton Pharmacol* 1996;16:377-80
156. Diez J, Simon MA, Anton F, et al. Tubular sodium handling in cirrhotic patients with ascites as analyzed by the renal lithium clearance method. *Eur J Clin Invest* 1990;20:266-71
157. Salo J, Guevara M, Fernandez-Esparrach G, et al. Impairment of renal function during moderate physical exercise in cirrhotic patients with ascites: relationship with the activity of neurohormonal systems. *Hepatology* 1997;25:1338-42
158. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95
159. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-54
160. Gauthier A, Levy VG, Quinton A, et al. Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986;27:705-9
161. Verrey F. Regulation of gene expression by aldosterone in right epithelia. *Semin Nephrol* 1990;10:410-20
162. Sungaila I, Bartle WR, Walker SE, et al. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1992;102:1680-5
163. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84:961-8



164. Chiandussi L, Bartoli E, Arras S. reabsorption of sodium in the proximal renal tubule in cirrhosis of the liver. *Gut* 1978;19:497-503
165. Peltekian KM, Wong F, Liu PP, et al. Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites. *Am J Gastroenterol* 1997;92:394-9
166. Gines P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502
167. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010
168. Moreau R, Asselah T, Condat B, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomized pilot study. *Gut* 2002;50:90-4
169. Moreau R, Lebrech D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385-94
170. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41
171. Ortega R, Gines P, Cardenas A, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-8
172. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-30
173. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-7
174. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-80



175. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, et al. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 2003;38:238-43
176. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64
177. McCormick PA, Chin JKT, Nair DR, et al. Nitric oxide synthase inhibitors in the hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:59-60
178. Dudley F, Somatostatin and portal hypertensive bleeding: a safe therapeutic alternative? *Gastroenterology* 1992;103:1973-7
179. Hadengue A. Somatostatin or octreotide in acute variceal bleeding. *Digestion* 1999;60:31-41
180. Chatila R, Ferayorni L, Gupta T, et al. Local arterial vasoconstriction induced by octreotide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:572-6
181. Sieber CC, Mosca PG, Groszmann RJ. Effect of somatostatin on mesenteric vascular resistance in normal and portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1992;262:G274-7
182. Sieber CC, Lee FY, Groszmann RJ. Long-term octreotide treatment prevents vascular hyporeactivity in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 1996;23:1218-23
183. Sonnenberg GE, Keller U, Perruchoud A, et al. Effect of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver and in normal subjects. *Gastroenterology* 1981;80:526-32
184. Naeije R, Hallemans R, Mols P, et al. Effects of vasopressin and somatostatin on hemodynamics and blood gases in patients with liver cirrhosis. *Crit Care Med* 1982;10:578-582
185. Gines A, Salmeron JM, Gines P. Effects of somatostatin on renal function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;103:1868-74
186. Lin HC, Tsai YT, Lee SD, et al. Octreotide decreased liver metabolic activity in patients with hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:134-8



187. McCormick PA, Chin J, Greenslade L, et al. Cardiovascular effects of octreotide in patients with hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:1255-60
188. Albillos A, Rossi Irma, Iborra J, et al. Octreotide prevents postprandial splanchnic hyperemia in patients with portal hypertension. *J Hepatol* 1994;21:88-94
189. Soderman C, Juhlin-Dannfelt A, Lagerstrand L, et al. Ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. *J Hepatol* 1994;21:52-7
190. Moller S, Brinch K, Henriksen JH, et al. Effect of octreotide on systemic, central, and splanchnic haemodynamics in cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1026-33
191. Erikson LS, Brundin T, Soderlung C, et al. Haemodynamic effects of a long-acting somatostatin analogue in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:919-25
192. Mountokalakis T, Kallivretakis N, Mayopoulou-Symvoulidou D, et al. Enhancement of renal function by a long-acting somatostatin analogue in patients with decompensated cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* 1988;3:604-7
193. Lin HC, Tsai YT, Lee FY, et al. Hemodynamic evaluation of octreotide in patients with hepatitis B-related cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;103:229-34
194. Selzer R, Dudley F. Effects of octreotide on renal function in cirrhosis: reversal with glucagon. *Hepatology* 1993;18:102A
195. Lin HC, Hou MC, Lee WC, et al. Effects of octreotide on central hemodynamics and systemic oxygen use in patients with viral cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1012-17
196. Lin HC, Yang YY, Hou MC, et al. Hemodynamic effects of a combination of octreotide and terlipressin in patients with viral hepatitis related cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2002;4:482-7
197. Cirera I, Feu F, Luca A, et al. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis. A double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995;22:106-111



198. Nishida H, Giostra E, Spahr L, et al. Acute effects of somatostatin, octreotide or placebo in patients with cirrhosis. A double-blind study. *Hepatology* 1998;28:235A
199. Albillos A, Colombato L, Lee FY, et al. Octreotide ameliorates vasodilatation and Na⁺ retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993;104:575-9
200. Wang SS, Lee FY, Wu SL, et al. Effects of long-term administration of octreotide on sodium retention and atrial natriuretic peptide in carbon tetrachloride-induced cirrhotic rats. *J Hepatol* 1997;26:1128-34
201. Rodriguez-Perez F, Albillos A, Groszmann RJ. Octreotide improves renal function, total exchangeable sodium and peripheral hemodynamics in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:980A
202. Sabat M, Guarner C, Soriano G, et al. Effect of subcutaneous administration of octreotide on endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Dig Dis Sci* 1998;43:2184-9
203. Malesci A, Tacconi M, Valentini A, et al. Octreotide long-term treatment in patients with portal hypertension: persistent inhibition of postprandial glucagon response without major changes in renal function. *J Hepatol* 1997;26:816-25
204. Valla D, Lee SS, Moreau R, et al. Effects of glypressin on the splanchnic and systemic circulation in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9:877-80
205. Merkel C, Gatta A, Bolognesi M, et al. Hemodynamic changes of systemic, hepatic, and splenic circulation following triglycyl-lysine-vasopressin administration in alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1988;33:1103-9
206. Moreau R, Soubrane O, Hadengue A, et al. Hemodynamic effects of the administration of terlipressin alone or combined with nitroglycerin in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:680-6
207. Gadano A, Moreau R, Vachiery F, et al. Natriuretic response to the combination of atrial natriuretic peptide and terlipressin in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1997;26:1229-34



208. Lee WC, Lin HC, Yang YY, et al. Hemodynamic effects of a combination of prazosin and terlipressin in patients with viral cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1210-6
209. Therapondos G, Stanley AJ, Hayes PC, et al. Systemic, portal and renal effects of terlipressin in patients with cirrhotic ascites: pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:73-7
210. Lancestremere RG, Klinger EL Jr, Frisch E, et al. Simultaneous determination of cardiac output and renal function in patients with Laennec's cirrhosis during the administration of the pressor amine, metaraminol. *J Lab Clin Med* 1963;61:820-5
211. Ames PA, Borkowski AJ, Sicinski AM, et al. Prolonged infusion of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol secretion in normal man and cirrhosis with ascites. *J Clin Invest* 1965;44:1171-86
212. Shapiro MD, Nicholls KM, Groves BM, et al. Interrelationship between cardiac output and vascular resistance as determinants of effective arterial blood volume in cirrhotic patients. *Kidney Int* 1985;28:206-11
213. Nicholls KM, Shapiro MD, Kluge R, et al. Sodium excretion in advanced cirrhosis: effect of expansion of central blood volume and suppression of plasma aldosterone. *Hepatology* 1986;6:235-8
214. Mastai R, Bosch J, Navasa M, et al. Effects of alpha-adrenergic stimulation and beta-adrenergic blockade on azygos blood flow and splanchnic haemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1987;4:71-9
215. Badalamenti S, Borroni G, Lorenzano E, et al. Renal effects in cirrhotic patients with avid sodium retention of atrial natriuretic factor injection during norepinephrine infusion. *Hepatology* 1992;15:824-9
216. Angeli P, Volpin R, Piovan D, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an α -adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937-43
217. Tsuchida K, Yamazaki R, Kaneko K, et al. Effects of midodrine on blood flow in dog vascular beds. *Arzneimittelforschung* 1986;36:1745-8



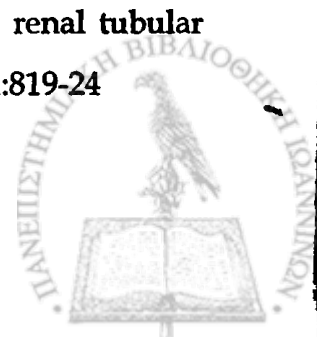
218. La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide in compensated cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:19-27
219. Claria J, Jimenez W, Ros J, et al. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: Role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 1992;15:343-9
220. Thiesson HC, Skott O, Jespersen B, et al. Nitric oxide synthase inhibition does not improve renal function in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2003;98:180-6
221. Marczin N, Ryan US, Catravas JD. Methylene blue inhibits nitrovasodilator and endothelium-derived relaxing factor-induced cyclic GMP accumulation in cultured pulmonary arterial smooth muscle cells via generation of superoxide anion. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:170-9
222. Mayer B, Brunner F, Schmidt K, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue. *Biochem Pharmacol* 1993;45:367-74
223. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:259-64
224. Garhot B, Bedos JP, Veber B, et al. Short term effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:1027-31
225. Schenk P, Madl C, Rejaie-Majd S, et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;133:701-6
226. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994;105:1528-37
227. Midgley S, Grant IS, Haynes WG, et al. Nitric oxide in liver failure. *Lancet* 1991;338:1590
228. McGinn PV. Reversal of the haemodynamic features of acute liver failure by methylene blue. *Intensive Care Med* 1996;164-76
229. McTavish D, Goa KL. Midodrine. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in orthostatic hypotension and secondary hypotensive disorders. *Drugs* 1989;757-777



230. McClellan KJ, Wiseman LR, Wilde MI. Midodrine. A review of its therapeutic use in the management of orthostatic hypotension. *Drugs Aging* 1998;12:76-86
231. Cruz DN. Midodrine: a selective α -adrenergic agonist for orthostatic hypotension and dialysis hypotension. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:835-40
232. Reichlin S. Somatostatin. *N Engl J Med* 1983;309:1495-501, 1556-63
233. Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW, et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-254
234. Sheppard M, Shapiro B, Pimstone B, et al. Metabolic clearance and plasma half-disappearance time of exogenous somatostatin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:50-3
235. Harris AG. Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Gut* 1994;35:S1-4
236. McKay CJ, Imrie CW, Baxter JN. Somatostatin and somatostatin analogues - are they indicated in the management of acute pancreatitis? *Gut* 1993;34:1622-6
237. Battershill PE, Clissold SP. Octreotide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in conditions associated with excessive peptide secretion. *Drugs* 1989;38:658-702
238. Kutz K, Nuesch E, Rosenthaler J, et al. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:S65-72
239. Ottesen LH, Flyvbjerg A, Jakobsen P, et al. The pharmacokinetics of octreotide in cirrhosis and in healthy man. *J Hepatol* 1997;26:1018-25
240. Chen T, Miller TF, Prasad P, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of microencapsulated octreotide acetate in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1-7
241. Fachinformation: Glycylpressin R, Terlipressin acetate. Kiel: Ferring Arzneimittel GmbH; 1996
242. Forsling MG, Aziz LA, Miller M. Conversion of triglycyl-vasopressin to lysine-vasopressin in man. *J Endocr* 1980;85:237-44
243. Nilsson G, Lindblom P, Ohlin M. Pharmacokinetics of terlipressin after single iv doses to healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 1990;16:307-14



244. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505
245. Clifton J, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther* 2003;10:289-91
246. Andersen UB, Moller S, Bendtsen F, et al. Cardiac output determined by echocardiography in patients with cirrhosis: comparison with the indicator dilution technique. *Eur Gastroenterol Hepatol* 2003;15:503-7
247. Blafox MD. Measurement of renal function with radioactive materials. In: Blafox MD, editor. *Evaluation of renal function and disease with radionuclides. The upper urinary tract*. Basel: Karger; 1989.p.12-27
248. Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci* 1984;66:613-9
249. Levey AS, Madaio MP, Perrone RD. Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, Rector FC Jr, editors. *The Kidney*. Philadelphia: Saunders;1991.p.919-68
250. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, et al. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997;26:305-11
251. Taurel P, Blanc P, Dauzat M, et al. Doppler study of mesenteric, hepatic and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology* 1998;28:932-6
252. Iwao T, Oho K, Sakai T, et al. Noninvasive hemodynamic measurements of superior mesenteric artery in the prediction of portal pressure response to propranolol. *J Hepatol* 1998;28:847-55
253. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-78
254. Elhawary AM, Pang CC. Alpha 1b-adrenoreceptors mediate renal tubular sodium and water reabsorption in the rat. *Br J Pharmacol* 1994;111:819-24



255. Sattar MA, Johnns EJ. α 1-adrenoreceptor subtypes mediating antinatriuresis in Wistar and stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1995;294:727-36
256. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, et al. Desensitization of the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001;120:161-9
257. Yang YY, Lin HC, Huang YT, et al. Adaptive vasodilatory response of octreotide in cirrhotic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:117-23
258. Rosenthal J, Escobar-Jimenez F, Raptis S, et al. Inhibition of furosemide induced hyperreninemia by growth hormone release inhibiting hormone in man. *Lancet* 1976;1:772-4
259. Rosenthal J, Escobar-Jimenez F, Raptis S. Prevention of somatostatin rise in blood pressure and plasma renin activity mediated by beta-receptor stimulation. *Clin Endocrinol* 1977;6:455-62
260. Arlart I, Rosenthal J, Pal S, et al. Einfluss von Somatostatin auf Renin, Aldosteron und Blutdruck bei unilateraler renovaskularer Hypertonie. *Verhandl Deutsch Gesell Inn Med* 1978;84:824-7
261. Sieber C, Gnadinger M, del Pozo E, et al. Effect of a new Somatostatin analogue SMS 201-995 (sandostatin) on the renin-aldosterone axis. *Clin Endocrinol* 1988;28:25-32
262. Izumi Y, Honda M, Hartano M. Effect of somatostatin on plasma renin activity. *Endocrinol Jpn* 1979;26:389-94
263. Kurokawa K, Aponte G, Fujibayashi S, et al. Somatostatin-like immunoreactivity in the glomerulus of rat kidney. *Kidney Int* 1983;24:754-7
264. Aguilera G, Parker DS, Gatt KJ. Characterization of somatostatin receptors in rat adrenal glomerulosa zone. *Endocrinology* 1982;111:1376-82
265. Jones CR, Millar JA, Lawrie C, et al. Specific inhibition of aldosterone responses to endogenous and exogenous angiotensin II by somatostatin. *Clin Endocrinol* 1984;21:279-84



266. Aguilera G, Parker DS, Gatt KJ. Somatostatin modulates effects of Angiotensin II in adrenal glomerulosa zone. *Nature* 1982;292:262-3
267. Hall JE, Guyton AC, Jackson TE, et al. Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1977;233:F366-72
268. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993;104:588-94
269. Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-8
270. Garcia-Pagan JC, Salmeron JM, Feu F, et al. Effects of low sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1095-9
271. Bernardi M, Trevisani R, Capelli M, et al. Study of renal function, renin-aldosterone axis and plasma electrolytes during diuretic treatment of patients with cirrhosis of the liver and ascites. *Ital J Gastroenterol* 1982;14:199-204
272. Van de Casteele M, Van Roey G, Nevens F, et al. Effects of varying doses of spironolactone without and with nitrates on portal vein pressure and kidney function in portal vein ligated rats. *Hepatology* 1996;24:1492-6
273. Hou ZY, Lin CI, Chiu TH, et al. Somatostatin effects in isolated human atrial fibers. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:177-85.
274. Webb SC, Kirikler DM, Hendry WG, et al. Electrophysiological actions of somatostatin on the atrioventricular junction in sinus rhythm and reentry tachycardia. *Br Heart J* 1986;56:236-41
275. Moreau R, Cailmail S, Valla D, et al. Haemodynamic responses to a combination of terlipressin and octreotide in portal hypertensive rats. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:993-7
276. Oberti F, Veal N, Kaassis M, et al. Hemodynamic effects of terlipressin and octreotide administration alone or in combination in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1998;29:103-11



277. Haynes WG, Noon JP, Walker BR, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J Hypertens* 1993;11:1375-80
278. Bech JN, Mielsen CB, Pedersen EB. Effects of systemic NO synthesis inhibition on RPF, GFR, U_{Na} , and vasoactive hormones in healthy humans. *Am J Physiol* 1996;270:845-51
279. Dijkhorst-Oei LT, Koomans HA. Effects of a nitric oxide inhibitor on renal sodium handling and diluting capacity in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:587-93
280. Tost H, Hably C, Lengyel M, et al. Effect of nitric oxide synthase inhibition on renal circulation and excretory function in anaesthetized rats. *Exp Physiol* 2000;85:791-800
281. Cases A, Haas J, Burnett JC, et al. Hemodynamic and renal effects of acute and progressive nitric oxide synthesis inhibition in anesthetized dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:143-8
282. Andersen JL, Sandgaard NC, Bie P. Volume expansion during acute angiotensin II receptor [AT (1)] and NOS inhibition in conscious dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:1140-8
283. Pilette C, Moreau R, Sogni P, et al. Haemodynamic and hormonal responses to long-term inhibition of nitric oxide synthesis in rats with portal hypertension. *Eur J Pharmacol* 1996;312:63-8
284. Forrest EH, Jones AL, Dillon JF, et al. The effect of nitric oxide synthase inhibition on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23:254-8



ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Effects of a 7-day treatment with midodrine in non-azotemic cirrhotic patients without and with ascites. Kalambokis G, Fotopoulos A, Economou M, et al. *J Hepatol* 2006 (in press)
2. The effects of treatment with octreotide, diuretics, or both on portal hemodynamics in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. Kalambokis G, Economou M, Kosta P, et al. *J Clin Gastroenterol* 2006
3. The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus midodrine on systemic hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. Kalambokis G, Fotopoulos A, Economou M, et al. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 879-85
4. Renal effects of treatment with octreotide, diuretics, or both, in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. Kalambokis G, Fotopoulos A, Economou M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 1623-9
5. Effects of somatostatin, terlipressin, and somatostatin plus terlipressin on portal and systemic hemodynamics, and renal sodium excretion in patients with cirrhosis. Kalambokis G, Economou M, Kosta P, et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20: 1075-81
6. Effects of nitric oxide inhibition by methylene blue in cirrhotic patients with ascites. Kalambokis G, Fotopoulos A, Economou M, et al. *Dig Dis Sci* 2005;50: 1771-7



ΒΡΑΒΕΙΑ

1. Δεύτερο βραβείο καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης στα πλαίσια του 24^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας για την εργασία με θέμα «Μεταβολές στην συστηματική αιμοδυναμική και νεφρική αιμοδυναμική και λειτουργία μετά χορήγηση οκτρεοτίδης και του συνδυασμού οκτρεοτίδης και μιδοδρίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη». Αθήνα, 7/11/2004
- 2. Χρηματικό βραβείο Travel Grant στα πλαίσια της 13th United European Gastroenterology Week για την αναρτημένη ανακοίνωση με θέμα «The effects of treatment with octreotide, diuretics, or both on portal hemodynamics in non-azotemic cirrhotic patients with ascites». Copenhagen, 15-19/10/2005
3. Χρηματικό βραβείο Travel Grant στα πλαίσια της 41st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2006) για την αναρτημένη ανακοίνωση με θέμα «Effects of midodrine vs effects of midodrine plus octreotide on systemic hemodynamics and renal function in non-azotemic cirrhotic patients with ascites». Vienna, 26-30/4/2006

