

Г. Гарсія-Цао, відділення хвороб органів травлення, Єльський університет, м. Нью-Гейвен, США

Й.Г. Абралдес, відділ патології печінки, відділення гастроентерології, Альбертський університет, м. Едмонтон, Канада

Н.Е. Річ, відділення захворювань органів травлення та печінки, Південно-Західний медичний центр Техаського університету, м. Даллас, США

В.В.-С. Вонг, Центр аналізу медичних даних, Департамент медицини та терапії, Головна державна лабораторія захворювань органів травлення, Інститут захворювань органів травлення, Китайський університет Гонконгу, Гонконг, та співавт.

Оновлення клінічної практики Американської гастроентерологічної асоціації щодо використання вазоактивних препаратів і внутрішньовенного альбуміну при цирозі печінки: огляд експертів



Цироз є основною причиною захворюваності та смертності у Сполучених Штатах і в усьому світі. Виділяють три стадії цирозу: компенсовану, субкомпенсовану та декомпенсовану, середня виживаність для кожної з яких становить відповідно понад 15 років, 2 роки та 9 місяців. Із кожною стадією спостерігаються прогресуюче погіршення портальної гіпертензії та розвиток вазодилатаційного гіпердинамічного стану кровообігу, що призводить до прогресивного зменшення ефективного об'єму артеріальної крові та ниркової перфузії. Цей експертний огляд був проведений і схвалений Комітетом з оновлення клінічної практики Інституту Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Правлінням AGA з метою надання актуального керівництва щодо менеджменту наслідків й ускладнень цирозу. **Ключові слова: цироз, асцит, альбумін, парацентез, кровотеча із варикозно розширених вен, гостре ураження нирок.**

На цироз і рак печінки припадає 3,5% усіх смертей у світі; у 2017 році було зареєстровано понад 112 млн і 10,6 млн випадків компенсованого та декомпенсованого цирозу відповідно [1]. Виділяють три прогностичні стадії цирозу: компенсована стадія визначається відсутністю клінічно явних ускладнень і пов'язана з медіаною виживаності, що перевищує 12 років; стадія субкомпенсації характеризується розвитком асциту, печінкової енцефалопатії та/або гастроєзофагеальної варикозної кровотечі й пов'язана із середнім показником виживаності приблизно 2 роки [2]. Нещодавно була визначена

третя стадія «подальшої» декомпенсації, яка характеризується додатковим погіршенням певного синдрому чи показника, розвитком рецидивуючого асциту (вимагає парацентезу великого об'єму [>5 л]), рецидивуючої кровотечі з варикозно розширених вен, рецидивуючої печінкової енцефалопатії, спонтанного бактеріального перитоніту, гострого ураження нирок (ГУН)/гепatorenального синдрому (ГРС) та/або жовтяниці [3]. «Гостра-на-хронічну» печінкова недостатність (acute-on-chronic liver failure, ACLF) – це тяжка форма декомпенсації, що характеризується недостатністю одного або

більше органів [4]. За винятком жовтяниці, ці ускладнення є проявами портальної гіпертензії з вазодилатаційним гіпердинамічним станом кровообігу, що призводить до прогресуючого зниження ефективного об'єму артеріальної крові та ниркової перфузії. Вазоактивні препарати, включаючи вазопресин (аналог – терліпресин), соматостатин (аналог – октреотид), α -адренергічні агоністи (норадреналін і мідодрин) широко використовуються в лікуванні цирозу печінки з метою зниження тиску у ворітній вені через спланхнічну вазоконстрикцію та в поєднанні з внутрішньовенним (в/в) альбуміном – для підвищення ефективного об'єму артеріальної крові та покращення ниркової перфузії.

Терліпресин, який зазвичай використовується за межами США при гострій кровотечі з варикозно розширених вен і при ГРС, лише нещодавно був схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) [5].

Мета цього огляду – надати вказівки та практичні поради щодо використання вазоактивних препаратів та в/в альбуміну в наступних трьох поширених клінічних сценаріях: кровотеча з варикозно розширених вен, асцит і спонтанний бактеріальний перитоніт, а також ГВН/ГРС. Експерти розробили 12 тверджень з метою вирішення актуальних клінічних проблем, з якими стикаються пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки та вищевказаними ускладненнями.

Кровотеча з варикозно розширених вен

Твердження № 1. Прийом вазоактивних препаратів слід розпочинати, як тільки є підозра або підтверджений діагноз кровотечі з варикозно розширених вен, бажано перед діагностичною та/або терапевтичною ендоскопією

Гостра кровотеча з варикозно розширених вен є основним ускладненням цирозу з внутрішньолікарняною летальністю 4-13% і 6-тижневою летальністю 7-43% [6]. На її частку припадає приблизно 70% усіх кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у пацієнтів із цирозом. Цілі лікування кровотечі з варикозно розширених вен включають первинний гемостаз, запобігання ранній повторній кровотечі та зниження внутрішньолікарняної та 6-тижневої смертності [7]. Вазоактивні препарати, які застосовуються для лікування кровотечі з варикозно розширених вен, можна розділити на соматостатин та його аналоги (октреотид у більшості країн) і вазопресин та його аналоги (терліпресин). Ці вазоактивні препарати діють шляхом звуження судин спланхнічного кровообігу, знижуючи, таким чином, тиск у ворітній вені [8]. Вазоактивні препарати можуть зупинити гостру кровотечу у 80% випадків, полегшуючи подальший ендоскопічний гемостаз.

Вазоактивні препарати застосовують шляхом в/в введення. У табл. 1 наведені типові схеми лікування гострої кровотечі з варикозно розширених вен та профілактики ранніх

Таблиця 1. Стандартні схеми застосування вазоактивних препаратів для лікування гострої кровотечі з варикозно розширених вен та профілактики ранньої повторної кровотечі

Препарат	Стандартний режим	Тривалість, дні
Октреотид (аналог соматостатину)	50 мг в/в болюсно з подальшою безперервною в/в інфузією зі швидкістю 50 мг/год; додаткові в/в болюси можна вводити у разі триваючої кровотечі	2-5
Соматостатин	250 мг в/в болюсно з подальшою безперервною в/в інфузією зі швидкістю 250-500 мг/год; додаткові в/в болюси можна вводити у разі триваючої кровотечі	2-5
Терліпресин (аналог вазопресину)*	Перші 48 год – 2 мг в/в кожні 4 год до зупинки кровотечі Підтримуюча доза – 1 мг в/в кожні 4 год	2-5

* Хоча терліпресин був схвалений для лікування гострої кровотечі з варикозно розширених вен і є одним із стандартних препаратів за межами США, інструкція FDA не включає це показання.

повторних кровотеч. Європейське товариство шлунково-кишкової ендоскопії (ESGE) підтримує використання терліпресину, октреотиду та соматостатину як початкових методів лікування гострої кровотечі [9].

Твердження № 2. Після первинного ендоскопічного гемостазу слід продовжувати прийом вазоактивних препаратів протягом 2-5 днів, щоб запобігти ранній повторній кровотечі

Актуальні настанови рекомендують використовувати вазоактивні препарати протягом 2-5 днів для запобігання ранній повторній кровотечі [4, 7]. Однак поточних даних недостатньо для підтримки конкретних рекомендацій щодо оптимальної тривалості лікування

вазоактивними препаратами. Перш ніж стануть доступними остаточні результати досліджень, доцільно скоротити лікування вазоактивними препаратами до двох днів лише в окремих пацієнтів із цирозом печінки класів А і В за шкалою Чайлда – П'ю, у яких під час ендоскопії не виявлено активної кровотечі.

Твердження № 3. Октреотид є вазоактивним препаратом вибору для лікування кровотечі з варикозно розширених вен на основі його профілю безпеки

Вазопресин більше не рекомендований у пацієнтів із гострою кровотечею з варикозно розширених вен через високий ризик серцево-судинних побічних

Таблиця 2. Побічні явища (ПЯ), пов'язані з вазоактивними препаратами та альбуміном

Препарат	ПЯ, зареєстровані у $\geq 10\%$ пацієнтів	ПЯ, зареєстровані у $< 10\%$ пацієнтів
Октреотид	Брадикардія Порушення серцевої провідності Діарея Рідкі випорожнення Нудота Дискомфорт у животі Гіперглікемія	Аритмія Здуття живота Сильний біль в епігастрії Гіпоглікемія Головний біль Запаморочення Втома
Соматостатин	Діарея Біль у животі Нудота	Закреп Метеоризм Блювання Рідкі випорожнення Артралгія Головний біль
Терліпресин	Біль у животі Нудота Дихальна недостатність Діарея Диспноє	Перевантаження рідиною Плевральний випіт Сепсис Брадикардія Зміна кольору шкіри Ціаноз Ішемія міокарда Інсульт Ішемія кишечника
Альбумін	–	Перевантаження рідиною Набряк легень Озноб Артеріальна гіпотензія/тахікардія Гарячка Нудота/блювання Висип/свербіж

Примітка. Загалом, побічні явища є дозозалежними. Однак побічні ефекти все ж можуть розвинутиися в пацієнтів, які отримують ці препарати в менших дозах.

ефектів. В оновленому систематичному огляді та метааналізі 2021 року, що включав 21 рандомізоване клінічне дослідження (РКД), використання терліпресину або вазопресину порівняно з октреотидом або соматостатином призводило до зіставних показників смертності, гемостазу, ранніх (<5 днів) і пізніх (>5 днів) повторних кровотеч, переливання крові та перебування у стаціонарі [10]. Однак кількість побічних ефектів зросла у 2,39 раза у групі пацієнтів, які отримували терліпресин або вазопресин. Побічні явища, які значно збільшувалися в групі терліпресину/вазопресину, включали біль у животі, у грудях, діарею та гіпонатріємію.

Асцит і спонтанний бактеріальний перитоніт

Твердження № 4. Альбумін слід вводити під час парацентезу великого об'єму (>5 л)

Парацентез рекомендований пацієнтам із цирозом печінки та асцитом, які більше не відповідають на діуретики та/або за наявності напруженого асциту. Хоча одноразове проведення парацентезу >5 л не призводить до тяжких гемодинамічних або ниркових порушень [11], у РКД, що включало 105 пацієнтів із напруженим асцитом, щоденний парацентез великого об'єму без в/в введення альбуміну був асоційований із розвитком ГУН у 21% хворих; натомість у жодного пацієнта, який отримував альбумін, ГУН зареєстровано не було [12]. Крім того, активність реніну та альдостерону плазми значно підвищувалися через 48 год після парацентезу в контрольній групі на відміну від групи альбуміну.

Поки не буде отримано більше доказів, AGA рекомендує інфузію альбуміну під час парацентезу >5 л для зменшення ризику пост-парацентезної циркуляторної дисфункції [4, 13]. На думку експертів, рекомендована доза альбуміну становить 6–8 г/л рідини, видаленої під час парацентезу, однак нижчих доз (4 г/л) може бути достатньо [14]. Пацієнтам із «гострою-на-хронічну» печінковою недостатністю альбумін слід вводити під час парацентезу в дозі 6–8 г/л незалежно від кількості евакуйованої рідини [15].

Твердження № 5. У пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом можна розглянути призначення в/в альбуміну

ГУН є частим ускладненням спонтанного бактеріального перитоніту, який може прогресувати до ГУН-ГРС навіть після вилікування перитоніту, і вважається найсильнішим предиктором смерті у пацієнтів із даним захворюванням [16]. Таким чином, важливо запобігати або лікувати ГУН, як тільки у пацієнта діагностований перитоніт. Механізмом розвитку ГУН при спонтанному бактеріальному перитоніті є системна запальна реакція, що призводить до вазодилатації та зниження ефективності артеріального кровообігу, який можна покращити за допомогою введення альбуміну [17].

Оскільки рекомендації AGA ґрунтуються на доказах, отриманих у ході РКД, експерти зробили висновок, що пацієнти зі спонтанним бактеріальним перитонітом мають отримувати в/в альбумін (1,5 г/кг у перший день та 1 г/кг на третій день) на додаток до антибіотиків з уточненням, що пацієнти з ГУН та/або жовтяницею, швидше за все, отримують додаткові переваги при призначенні альбуміну [4, 13].

Твердження № 6. Альбумін не слід застосовувати у пацієнтів (госпіталізованих або негоспіталізованих) із цирозом печінки та неускладненим асцитом

Стандартною терапією при циротичному асциті є обмеження споживання продуктів з високим вмістом натрію та прийом діуретиків (спіронолактон із фуросемідом або без нього) [4, 13, 18]. Досі не встановлено, чи покращує одночасне застосування альбуміну відповідь на діуретики. Попередні дослідження не підтвердили покращення контролю асциту при використанні альбуміну [19]. Крім того, у перекресному рандомізованому дослідженні призначення альбуміну не призводило до посилення діуретичного ефекту фуросеміду [20]. Натомість у відкритому РКД, що включало 126 пацієнтів, які не відповідали на обмеження вживання солі, застосування альбуміну

сприяло швидшим результатам лікування асцити та зменшенню його рецидивів [21]; однак альбумін не впливав на показники виживаності й не зарекомендував себе як економічно ефективна стратегія.

Твердження № 7. Вазоконстриктори не слід застосовувати для лікування неускладненого асцити після парацентезу великого об'єму або у пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом

Оскільки вазодилатація є основним патогенним механізмом, що призводить до затримки натрію, асцити та ГУН при спонтанному бактеріальному перитоніті, патофізіологічно доцільно використовувати вазоконстриктори замість або разом із діуретиками та/або альбуміном для лікування цих ускладнень.

ГУН-ГРС

Твердження № 8. Альбумін в/в є препаратом вибору для збільшення волемії в госпіталізованих пацієнтів із цирозом печінки та асцитом, що супроводжується ГУН

У пацієнтів із цирозом печінки, що супроводжується ГУН та ознаками зменшення внутрішньосудинного об'єму, актуальні рекомендації включають початкове збільшення об'єму волемії за допомогою альбуміну в дозі 1 г/кг маси тіла щодня протягом двох днів поспіль (з обмеженням 100 г/добу) [13, 22]. Ця рекомендація ґрунтується на тому факті, що при цирозі з асцитом альбумін є більш дієвим у відновленні ефективного об'єму артеріальної крові, ніж фізіологічний розчин [23]. Відсутність відповіді на збільшення об'єму за допомогою альбуміну є одним із діагностичних критеріїв ГУН-ГРС [24].

Однак звичайне введення фіксованої дози альбуміну в будь-якого пацієнта з ГУН може бути недостатнім або призводити до переважання об'ємом і виникнення ускладнень, таких як набряк легень [25-27]. Корекція об'єму циркулюючої крові альбуміном має бути адаптована до стану пацієнта, однак найкращий метод оцінки об'єму кровотоку при цирозі досі не визначений.

Твердження № 9. Вазоактивні препарати (терліпресин, норадреналін або комбінація октреотиду/мідодрину) слід використовувати лише для лікування ГУН-ГРС, але не для інших форм ГУН при цирозі печінки

Серед пацієнтів із цирозом печінки, госпіталізованих із ГУН, від 15 до 43% осіб мають ГУН-ГРС [28]. Патофізіологія ГУН-ГРС характеризується розширенням судин спланхнічного кровотоку, що призводить до низького ефективного об'єму артеріальної крові з подальшою активацією вазоактивних систем, нирковою вазоконстрикцією, а також зниженням ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Лікування вазоконстрикторами запобігає спланхнічній вазодилатації, збільшуючи нирковий кровотік та ШКФ [28], і є ефективним лише тоді, коли зниження ниркової функції зумовлене ГУН-ГРС.

Діагноз ГУН-ГРС наразі ґрунтується на клінічній картині та виключенні інших причин (як детально описано в оновленому документі AGA Clinical Practice Update [22]), хоча допускається співіснування ≥ 1 фенотипу ГУН. Актуальні дані свідчать про те, що біомаркери сечі, такі як ліпокалін, пов'язаний із нейтрофільною желатиназою, можуть допомогти в диференціації ГУН-ГРС та гострого тубулярного некрозу [29-31] й у визначенні доцільності призначення вазоконстрикторів [31], але ця гіпотеза потребує подальшої перевірки [32]. Пацієнти з рівнем креатиніну >5 мг/дл мають низькі показники відповіді на терапію й навряд чи отримають користь від лікування вазоконстрикторами.

Твердження № 10. Терліпресин є вазоактивним препаратом вибору при лікуванні ГУН-ГРС, тому можна розглянути можливість одночасного застосування альбуміну, враховуючи волемічний статус пацієнта

Найвищий рівень доказів щодо використання вазоконстрикторів при ГУН-ГРС отриманий у ході плацебо-контрольованих РДК із застосуванням терліпресину [33-36], які виявили покращення функції нирок і зменшення потреби в замісній нирковій терапії. Натомість зниження рівня смертності

не спостерігалось, що було цілком очікуваним, оскільки терліпресин не впливає на основне захворювання печінки.

Твердження № 11. Лікування терліпресином не потребує моніторингу у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Препарат може вводитися в/в через периферичну систему

У ключовому дослідженні CONFIRM терліпресин застосовували в початковій дозі 1 мг (1 флакон) в/в кожні 6 год, без необхідності моніторингу центрального венозного доступу у ВІТ [26]. Дозу можна збільшити до 2 мг кожні 6 год на 4-й день у разі недостатньої відповіді (<30% зниження креатиніну). Цей режим затверджений FDA для застосування у США. Лікування триває до 14 днів і може бути припинено через 24 год після зниження рівня креатиніну до <1,5 мг/дл. Дослідження, у якому порівнювали в/в болюсне введення та безперервну інфузію терліпресину (починаючи з 2 мг/добу), виявило нижчу частоту ускладнень у разі безперервної інфузії без різниці в ефективності [37].

Твердження № 12. Застосування терліпресину протипоказано в пацієнтів із гіпоксемією та коронарною, периферичною або мезентеріальною ішемією, і його слід призначати з обережністю пацієнтам із «гострою-на-хронічну» печінковою недостатністю 3-го ступеня. Переваги від застосування терліпресину можуть не переважати ризики у пацієнтів із рівнем сироваткового креатиніну >5 мг/дл і в тих, хто є кандидатом для трансплантації із загальною сумою балів за шкалою моделі термінальної стадії захворювання печінки (MELD) ≥35

Терліпресин протипоказаний у пацієнтів із відомим значним захворюванням судин. Пацієнти з рівнем сироваткового креатиніну >5 мг/дл навряд чи отримують користь від застосування препарату, тому у цьому разі лікування терліпресином не рекомендоване. У дослідженні CONFIRM спостерігалось збільшення частоти дихальної недостатності (14% проти 5% у групі плацебо) та смерті, пов'язаної з дихальною недостатністю (11% проти 2% у групі плацебо) [38]. Це могло бути

наслідком збільшення серцевого постнавантаження разом зі збільшенням об'єму кровообігу за допомогою альбуміну.

Пацієнти з «гострою-на-хронічну» печінковою недостатністю 3-го ступеня (недостатність щонайменше трьох органів) мають підвищений ризик розвитку дихальної недостатності [26]. Такі хворі мають перебувати у ВІТ під ретельним наглядом. Пацієнтам із ГРС не слід призначати терліпресин, якщо $SpO_2 < 90\%$. FDA рекомендує постійний моніторинг гіпоксії з безперервною пульсоксиметрією під час лікування. Це може бути проблемою для використання терліпресину поза ВІТ. Пацієнти, у яких терліпресин використовувався для лікування ГРС протягом багатьох років, не потребують постійного моніторингу. Це свідчить про те, що оцінка життєво важливих показників, включаючи пульсоксиметрію, кожні 2-4 год може замінити безперервну пульсоксиметрію в пацієнтів із низьким ризиком дихальної недостатності («гостра-на-хронічну» печінкова недостатність класу <3).

Література

1. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:245-266.
2. Abraldes J.G., Caraceni P., Ghabril M. et al. Update in the treatment of the complications of cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:2100-2109.
3. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G. et al. Baveno VII renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-974.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-460.
5. US Food and Drug Administration. FDA approves treatment to improve kidney function in adults with hepatorenal syndrome. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-improve-kidney-function-adults-hepatorenal-syndrome>. Accessed October 27, 2023.
6. Bai Z., Wang R., Cheng G. et al. Outcomes of early versus delayed endoscopy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33: e868-e876.
7. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A. et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017;65:310-335.

8. Baik S.K., Jeong P.H., Ji S.W. et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol* 2005;100:631-635.
9. Gralnek I.M., Camus Duboc M., Garcia-Pagan J.C. et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2022;54:1094-1120
10. Huaranga-Marcelo J., Huaman M.R., Brañez-Condorena A. et al. Vasoactive agents for the management of acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2021;30:110-121.
11. Kao H.W., Rakov N.E., Savage E. et al. The effect of large volume paracentesis on plasma volume – a cause of hypovolemia? *Hepatology* 1985;5:403-407.
12. Ginès P., Titó L., Arroyo V. et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
13. Biggins S.W., Angeli P., Garcia-Tsao G. et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1014-1048.
14. Alessandria C., Elia C., Mezzabotta L. et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis* 2011;43:881-886.
15. Arora V., Vijayaraghavan R., Maiwall R. et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction with modest-volume paracentesis is partly ameliorated by albumin infusion in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2020;72:1043-1055.
16. Follo A., Llovet J.M., Navasa M. et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501
17. Fernández J., Navasa M., Garcia-Pagan J.C. et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2004;41:384-390.
18. Moore K.P., Wong F., Gines P. et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
19. Wilkinson P., Sherlock S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. *Lancet* 1962;2:1125-1129.
20. Chalasani N., Gorski J.C., Horlander J.C. Sr. et al. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1010-1016.
21. Gentilini P., Casini-Raggi V., Di Fiore G. et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30:639-645.
22. Flamm S.L., Wong F., Ahn J. et al. AGA Clinical Practice Update on the evaluation and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2707-2716.
23. Wong P.Y., Carroll R., Lipinski T.L. et al. Studies on the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites: effect of saline and albumin infusion. *Gastroenterology* 1979;77:1171-1176.
24. Angeli P., Gines P., Wong F. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531-537.
25. China L., Freemantle N., Forrest E. et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2021;384:808-817.
26. Wong F., Pappas S.C., Reddy K.R. et al. Terlipressin use and respiratory failure in patients with hepatorenal syndrome type 1 and severe acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:1284-1293.
27. Velez J.C.Q., Petkovich B., Karakala N. et al. Point-of-care echocardiography unveils misclassification of acute kidney injury as hepatorenal syndrome. *Am J Nephrol* 2019;50:204-211.
28. Ginès P., Solà E., Angeli P. et al. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:23.
29. Allegretti A.S., Parada X.V., Endres P. et al. Urinary NGAL as a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12: e00359.
30. Huelin P., Solà E., Elia C. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2019;70:319-333.
31. Gambino C., Piano S., Stenico M. et al. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023;77:1630-1638.
32. Allegretti A.S. NGAL in AKI and cirrhosis – Ready for prime time? *Hepatology* 2023;77:1472-1474.
33. Wong F., Pappas S.C., Curry M.P. et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 2021;384:818-828.
34. Boyer T.D., Sanyal A.J., Wong F. et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology* 2016;150:1579-1589.e2.
35. Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G. et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
36. Martín-Llahí M., Pépin M.N., Guevara M. et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-1359.
37. Cavallin M., Piano S., Romano A. et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983-992.
38. Wong F., Pappas S.C., Curry M.P. et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 2021;384:818-828.

Реферативний огляд підготувала Дарина Чернікова

За матеріалами: Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Rich N.E., Wong V.W.-S. AGA Clinical Practice Update on the Use of Vasoactive Drugs and Intravenous Albumin in Cirrhosis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2024 Jan;166(1):202-210. doi: 10.1053/j.gastro.2023.10.016. Epub 2023 Nov 18. PMID: 37978969.