

Album-in & Album-out – pohled za oponu nových doporučení

Jiří Müller, Martin Matějovič

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň

Zatímco syntetické koloidy ze současné medicíny založené na důkazech právem zcela vymizely, zůstává albumin součástí klinické praxe i nadále. Hlavní myšlenkou využití toho koloidního roztoku je expanze intravaskulárního objemu, mobilizace tekutiny z intersticia a terapie komplikací jaterní cirhózy. Fyziologickými principy zdánlivě jasně ospravedlnitelné klinické použití ale není podpořeno robustními daty. Nová doporučení ICTM (International Collaboration for Transfusion Medicine) z letošního roku tak schvalují podání albuminu v zásadě jen u velmi specifické podskupiny pacientů a překvapivě ani zde nemáme jednoznačné důkazy o jeho přínosu.

Klíčová slova: albumin, tekutinová terapie, hypoalbuminemie, sepse, cirhóza, koloidní roztoky, šok, kriticky nemocný pacient, malnutrice.

Album-in & Album-out – a look behind the curtain of new recommendations

Although synthetic colloids have fallen out of favour in the current evidence-based medicine, the use of albumin remains a common clinical practice. The rationale behind the utilisation of this colloid solution is to increase intravascular volume, facilitate fluid removal, and to treat complications of liver cirrhosis. Nevertheless, the apparently uncontroversial clinical use based on physiological principles is in fact not supported by any robust evidence. Consequently, the 2024 ICTM (International Collaboration for Transfusion Medicine) guidelines recommends albumin administration solely in a very specific subset of patients and notably, even in this limited population, the evidence supporting its use remains inconclusive.

Key words: albumin, fluid therapy, hypoalbuminemia, sepsis, cirrhosis, colloid solutions, shock, critically ill patient, malnutrition.

Úvod

Albumin představuje více než polovinu sérových proteinů. Funkční kapacita jaterní syntézy sice závisí na nutričním stavu organismu, ale samotná hladina albuminu s ním přímo nekoreluje a zejména u hospitalizovaných pacientů není diagnostickým kritériem malnutrice. Ačkoliv patří mezi menší proteiny, neprostupuje (i díky svému negativnímu náboji) kontinuální kapiláry. Paradoxně je i přesto dominantně extravaskulárním proteinem. Z intravaskulárního kompartmentu uniká jednak pasivně sinusoidy či fenestrovaným kapilárním řečištěm a jednak aktivně pomocí specifických transportérů. Následně recirkuluje lymfatickým systémem zpět do krevního oběhu. Míra úniku z cévního řečiště se výrazně zvyšuje ve stavech zvýšené kapilární permeability typu sepse a septického šoku. Stejně tak tyto stavy akutního stonání zásadně ovlivňují jeho syntézu a albumin tak spadá mezi typické proteiny negativní

fáze. Fyziologické role albuminu jsou mnohé. V první řadě tvoří většinu onkotického tlaku a podílí se tak na regulaci intravaskulární náplně, ale má také řadu non-onkotických funkcí. Transportuje celé spektrum endogenních i exogenních molekul, figuruje jako antioxidační molekula, má úlohu v acidobazické rovnováze a ovlivňuje endoteliální (dys)funkci (1). Využití albuminu v klinické praxi zůstává kontroverzním tématem, nová doporučení ICTM (International Collaboration for Transfusion Medicine) schvalují podání albuminu u velmi úzce definované podskupiny pacientů a překvapivě ani u této populace nemáme jednoznačné důkazy o jeho přínosu (2).

Albumin v sepsi

V klasickém pohledu je onkotický tlak zodpovědný za návrat tekutiny zpět do cév na venózním kapilárním konci, čímž vyrovnává úvodní

filtraci zprostředkovanou hydrostatickým tlakem. Tento jednoduchý myšlenkový model ale ovlivňuje přítomnost glykokalyxu, který kryje lumenální stranu endotelií a představuje lešení kotvící solubilní molekuly typu albuminu (3). Ten zde tvoří onkotický gradient mezi glykokalyxem a subglykokalyxem – tenkou vrstvou oddělující na protein bohatou část glykokalyxu a endotel jako takový. Tato síla působí opačným směrem než hydrostatický tlak, ale nevede k resorpci tekutiny z intersticia a nepřevyšuje hydrostatický tlak. Výjimkou z tohoto pravidla jsou stavy náhlé tlakové změny, kdy může dojít k částečné mobilizaci tekutiny z intersticia (autoinfuze). Tento pohyb je ale poměrně záhy zastaven současným přesunem proteinů. Při méně akutních změnách nemá pokles onkotického tlaku zásadní vliv na kapilární filtraci, protože ta je dána primárně hydrostatickým tlakem jako takovým (4). Klinickým dopadem těchto mechanismů je fakt, že v úvodních fázích tekutinové resuscitace septického šoku je (i z fyziologického pohledu) podání krystaloidních roztoků ve smyslu intravaskulární expanze ekvivalentní podání koloidů. Po dosažení hydrostatického tlaku vyvíjejícího transkapilární gradient pak albumin má výraznější volum-expanzivní efekt, ale ten je zřejmě do značné míry snížen poškozením glykokalyxu systémovou inflamací (5). Současná SSC (Surviving Sepsis Campaign) doporučení pro léčbu sepse navrhuje podání albuminu u pacientů resuscitovaných velkým objemem krystaloidních roztoků (6). Výchozí diskuse pro toto doporučení jsou veskrze nepřímé důkazy. Australská studie SAFE z roku 2004 porovnávala 4% albumin s 0,9 % fyziologickým roztokem u neselektované populace kriticky nemocných pacientů. Jakkoliv se obě skupiny nelišily v primárních mortalitních i jiných cílech, v post-hoc analýze podskupiny pacientů s těžkou sepsí byl albumin spojen s nižší mortalitou (7). EARSS studie z roku 2011 zkoumající výhody albuminu vůči fyziologickému roztoku u septického šoku byla předčasně ukončena pro nedostatečný náběh pacientů, a přestože předběžné pozitivní výsledky byly prezentovány na kongresu Evropské společnosti intenzivní medicíny, definitivní data jsme nikdy nedostali. V roce 2014 pak proběhla dosud největší studie ALBIOS na asi 1800 pacientech splňujících kritéria těžké sepse. Na rozdíl od předchozích prací byl podáván 20% albumin a cílem byla normalizace hladiny albuminu. Subanalýza studie ukázala redukci mortality, kratší trvání šoku a nižší kumulativní tekutinovou bilanci u pacientů se septickým šokem léčených albuminem (8). Naopak RASP studie na onkologicky nemocných pacientech se sepsí neukázala benefit 4% albuminu v porovnání s balancovaným krystaloidem (9). Metaanalýzy těchto dat pak v zásadě ukazují, že podáním albuminu sice dosahujeme hemodynamických cílů při nižší kumulativní tekutinové bilanci, ale neliší se mortalita ani jiné na pacienta orientované cíle (10–12). V současnosti neexistují žádná data jednoznačně podporující podání albuminu u pacientů se sepsí. Teoretický benefit u podskupiny pacientů resuscitovaných větším objemem krystaloidů je možný, ale doprovází ho řada neznámých, jako je optimální načasování a celková dávka albuminu.

Albumin při hypoalbuminemii

Hypoalbuminemii nacházíme u více než poloviny pacientů přijímaných do nemocničního zařízení a patří mezi rizikové faktory hospitalizační mortality (13). Dubois ve své studii z roku 2006 poukázal na příznivý

efekt 20% albuminu ve smyslu snížení orgánové dysfunkce a nižší celkovou tekutinovou bilanci při korekci hypoalbuminémie (14). Výsledky této malé studie ale nebyly nikdy replikovány. SAFE studie neprokázala žádný mortalitní benefit albuminu při korekci na vstupní hladinu albuminu, stejně jako již zmíněná ALBIOS studie. Příčinou diskrepance mezi fyziologickými mechanismy opodstatněným podáním a negativními výsledky klinických studií je několik. Myšlenka zvýšení onkotického tlaku zřejmě naráží na postižení glykokalyxu a lymfatickou dysfunkci akutně nemocných narušující fyziologickou recirkulaci albuminu (15). Některé studie naznačují, že vazebná kapacita albuminových preparátů je v porovnání s nativním endogenním albuminem významně nižší, což interferuje se snahou o normalizaci farmakokinetiky léků vázaných na proteiny (16). Stejně tak teoretická role albuminu jako acidobazického nárazníku neplatí a albumin možná spíše snižuje pufrovací kapacitu bikarbonátového systému (17). Navíc podávání albuminu není bez rizika, kromě (vzácné) možnosti anafylaxe je třeba zmínit, že roztoky albuminu netvoří albumin samotný – vzhledem k jeho negativnímu náboji obsahují nezanedbatelné množství sodíku. Například u 20% albuminu kolem 140–160 mmol/l, tedy přibližně jako fyziologický roztok. Hypoalbuminémie je tak zřejmě, podobně jako řada jiných laboratorních odchylek u akutně nemocných, dobrým prognostickým markerem, ale špatným terapeutickým cílem.

Albumin při komplikacích jaterní cirhózy

Jaterní cirhóza a její komplikace jsou stavy spojené s poklesem hladiny albuminu. Studie ANSWER z roku 2018 naznačila benefit substituce albuminu u pacientů s cirhózou (18). Následné práce ale tento efekt nepotvrdily. Navíc data z recentní studie ATTIRE ukazují vyšší incidenci nežádoucích účinků, zejména plicního edému (19, 20). Poslední práce porovnávající 20% albumin vůči balancovanému krystaloidnímu roztoku u kriticky nemocných cirhotiků se sepsí a hypotenzí (ALPS trial) sice ukázala, že ve skupině pacientů léčených albuminem byl rychleji normalizován krevní tlak, ale jeho podání nevedlo k nižší mortalitě a bylo spojeno s vyšším rizikem plicních komplikací (21). Jinými slovy paušální snaha o normalizaci albuminémie u pacientů s hypoalbuminemií a jaterní cirhózou není indikována, ačkoliv některá doporučení ji u akutně nemocných stále prosazují (22). Specifické jsou ale tři situace, ve kterých je i nadále doporučováno podání albuminu – vysoko-objemová paracentéza, hepatorenální syndrom a spontánní bakteriální peritonitida.

Paracentéza ascitu přesahující drenáž 5 litrů je asociována s komplexní změnou hyperdynamické cirhotické hemodynamiky a neurohumorální aktivace označovanou jako PICD (Paracentesis-induced Circulatory Dysfunction). Příčinou je náhlá abdominální dekomprese spojená s prohloubením stagnace krve a poklesem systémové vaskulární rezistence, na což organismus reaguje další stimulací systému renin-angiotensin-aldosteron. Výsledkem je hypotenze s časnou reakumulací ascitu, prohloubením diluční hyponatremie a rizikem rozvoje hepatorenálního syndromu. Definice PICD je laboratorní – vzestup plazmatické reninové aktivity o více než 50 % 5–6 dní po provedené paracentéze. Gines v 80. letech na asi 100 pacientech prokázal nižší incidenci PICD při podávání albuminu v dávce 40 g při každé paracentéze. Často je tato studie interpretována jako průkaz efektivity albuminu

v prevenci rozvoje renálního poškození a hyponatremie. Je ale třeba dodat, že při porovnání obou skupin nebyl žádný statisticky signifikantní rozdíl v sérovém kreatininu (pouze v dynamice hladin urey) a pokles natremie ve skupině pacientů bez substituce albuminu byl průměrně 2 mmol/l. Naopak nebyl pozorován žádný rozdíl v poklesu středního arteriálního tlaku a v mortalitě (23). Nebyl tedy naplněn žádný atribut akutní renální dysfunkce tak, jak ji zvykle definujeme a diskrepance sérových hladin sodíku lze minimálně částečně vysvětlit tím, že podání 40 g albuminu je (ve své 20% formě) stran natria ekvivalentní 200 ml 0,9 % fyziologického roztoku. Bernardiho metaanalýza z roku 2012 porovnávající albumin s jinými intervencemi (vazopresory, tekutinová terapie) vyzněla pozitivně ve prospěch albuminu ve smyslu prevence hyponatremie a dokonce i mortality, ale jeho podání nemělo vliv na žádný ze sekundárních cílů (rekurence ascitu, renální poškození, jaterní encefalopatie, portální krvácení či readmise do nemocnice) (24). Právě tato práce se spolu s Ginesovou studií stala základním kamenem pro současná Evropská doporučení. Následná meta-analýza 27 studií z roku 2019 zkoumající použití albuminu či jiných volum-expandérů ale neprokázala žádný efekt albuminu na mortalitu, renální dysfunkci nebo rekurenci ascitu (25). S určitou jistotou lze tedy říci, že podání albuminu zřejmě vede k ovlivnění aktivace neurohumorálních mechanismů, ale žádná data jasně nespojují tento laboratorní fenomén s klinickými a na pacienta orientovanými dopady. Navíc se zdá, že stejný efekt má i podání poloviční dávky albuminu, než je zvykle doporučováno (26).

Ústřední roli v patofyziologii HRS (hepatorenálního syndromu) zřejmě představuje pokles splanchnické vaskulární rezistence s kompenzačními excesivní renální vazokonstrikcí. HRS je diagnózou per exclusionem po vyloučení jiných příčin renální dysfunkce, přičemž součástí formálních kritérií je absence responzu renálních funkcí na podání albuminu. Postavení vazopresorů je v léčbě hepatorenálního syndromu podloženo řadou menších studií (27–29) a také studie CONFIRM potvrdila efekt terlipressinu na reverzi hepatorenálního syndromu. Paradoxně ale data na efekt albuminu nemáme. Ortega et al. na pouhých 21 pacientech s hepatorenálním syndromem porovnával efekt terlipressinu s a bez podání albuminu (30). Prokázal sice potenciální prospěch albuminu, ale kontrolní skupina neměla žádný protokol alternativní tekutinové léčby a výsledky byly jen hraničně statisticky významné. Všechny ostatní studie uniformně využívají albumin a pouze porovnávají jeho efekt při kombinaci s různými vazopresory. Dvě meta-analýzy těchto malých studií mají jediný závěr – kombinace albuminu a terlipressinu nebo noradrenalinu je superiorní vůči podávání samotného albuminu. (31, 32). Zda ale albumin má jednoznačný benefit, v současnosti nevíme a jako zásadní se jeví zejména časná intervence vazokonstriktorem.

SBP (spontánní bakteriální peritonitida) patří mezi poslední z velké trojky zdánlivě jednoznačných indikací albuminu. Současná doporučení vycházejí ze dvou dosud největších studií porovnávajících podání

albuminu a antibiotika nebo pouze albuminu (33, 34). Jakkoliv obě studie a jejich metaanalýza vyzněly pozitivně ve smyslu zejména nižší incidence (či reverze) akutního poškození funkce ledvin a v jedné z nich byl patrný dokonce pokles hospitalizační mortality, měly obě práce řadu zásadních slabín. Zejména nebyl stanoven jakýkoliv alternativní protokol tekutinové léčby v kontrolní skupině, nemáme žádná data dokládající optimální dávku albuminu a příznivý efekt byl pozorovatelný dominantně u pacientů s již vstupní renální dysfunkcí. Přitom data na použití albuminu u cirhotiků s jiným zdrojem infektu jsou poměrně jasná a negativní (35). Zda je tedy podání albuminu v léčbě SBP výhodné i v porovnání se srovnatelnou tekutinovou resuscitací balancovaným krystaloidním roztokem není jasné.

Albumin u pacientů vyžadujících dekongesci

Furosemid se váže na bílkoviny z více než 95 % a albumin je tedy zásadní v jeho farmakokinetice. Hypoalbuminémie byla dlouhou dobu považována za promotor diuretické rezistence. Studie zkoumající efekt korekce hypoalbuminémie ukázaly přechodný efekt na diurézu a natriurézu. Ten ale po 8 hodinách rychle vymizel a po 24 hodinách nebyl žádný rozdíl při porovnání s kontrolní skupinou (36). Vysvětlení těchto závěrů je nasnadě – podání tekutiny bohaté na sodík (tedy roztoku albuminu) vede sice k přechodné natriuréze, ale celková bilance sodíku zůstává nezměněna. Poměrně intenzivně byl zkoumán potenciální přínos albuminu u pacientů podstupujících náhradu funkce ledvin. Jeho podání by teoreticky mělo zabránit poklesu tlaku, umožnit vyšší míru ultrafiltrace a s tím spojenou dekongesci. Dosud nejrozsáhlejší studie z roku 2004 neprokázala příznivý efekt 5% albuminu (37), dvě menší studie naznačily protektivní vliv vůči intradialyzační hypotenzii, ale jeho podání nemělo jiný přínos (38, 39). Práce z roku 2021 porovnávající albumin a fyziologický roztok u pacientů s hypoalbuminemií a potřebou hemodialýzy naznačila v kontrastu k předchozím studiím lepší mobilizaci tekutin a nižší počet epizod hypotenze u skupiny léčené albuminem (40). Jednoznačné doporučení z těchto dat nelze extrapolovat. Vzhledem k ceně albuminu a jeho potenciálním nežádoucím účinkům je ale paušální podání před každou epizodou dialyzační procedury minimálně otazné.

Závěr

V klinické praxi není indikace, ve které by měl albumin neotřesitelnou roli. Jeho podání je i nadále možné (a současnými doporučeními indikované) ve třech hlavních situacích – hepatorenálním syndromu, spontánní bakteriální peritonitidě a vysoko-objemové paracentéze. Ve všech těchto případech je ale třeba vnímat sílu doporučení jako slabou. Na albumin se nelze v žádném klinickém scénáři spoléhat jako na intervenci zásadně měnící kurz onemocnění a jeho použití je nutné titrovat vůči potenciálním nežádoucím účinkům.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Peters T Jr. All about albumin: Biochemistry, genetics and medical applications. Academic Press; 2014. ISBN 9780080527048.
2. Callum J, Skubas NJ, Bathla A, et al. Use of intravenous albumin. *Chest*. 2024;166(2):321-38. Available from DOI: 10.1016/j.chest.2024. 02. 049.
3. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9(1):121-67. Available from 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.
4. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):384-94. Available from DOI: 10.1093/bja/aer515.
5. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019;23(1). Available from DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6.
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-143. Available from DOI: 10.1097/ccm.0000000000005337.
7. The SAFE Stud Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247–56. Available from DOI: 10.1056/nejmoa040232.
8. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412–21. Available from DOI: 10.1056/nejmoa1305727
9. Park C, Osawa E, Almeida J, et al. Lactated Ringer Versus Albumin in Early Sepsis Therapy (RASP) study: preliminary review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014;349(jul22 10):g4561–g4561. Available from DOI: 10.1136/bmj.g4561
10. Tseng C-H, Chen T-T, Wu M-Y, et al. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit Care*. 2020;24(1). Available from DOI: 10.1186/s13054-020-03419-y
11. Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014;349(jul22 10):g4561–g4561. Available from DOI: 10.1136/bmj.g4561
12. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJW, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Libr*. 2018; Available from DOI: 10.1002/14651858.cd000567.pub7.
13. Moramarco S, Morciano L, Morucci L, et al. Epidemiology of hypoalbuminemia in hospitalized patients: A clinical matter or an emerging public health problem? *Nutrients*. 2020;12(12):3656. Available from DOI: 10.3390/nu12123656.
14. Dubois M-J, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2536-40. Available from DOI: 10.1097/01.ccm.0000239119.57544.0c.
15. Burke E, Datar SA. Lymphatic dysfunction in critical illness. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(3):332–7. Available from DOI: 10.1097/mop.0000000000000623.
16. Olsen H, Andersen A, Nordbø A, et al. Pharmaceutical-grade albumin: impaired drug-binding capacity in vitro. *BMC Clin Pharmacol*. 2004;4(1). Available from DOI: 10.1186/1472-6904-4-4.
17. Gatz R, Elbers P. Albumin is not a buffer in plasma. *Blood Transfus*. 2011;9(1). Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21084018/>
18. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10138):2417–29. Available from DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30840-7.
19. Solà E, Solà C, Simón-Talero M, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2018;69(6):1250-9. Available from DOI: 10.1016/s0016-5085(96)70068-9
20. 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(9):808-17. Available from DOI: 10.1056/nejmoa2022166
21. Maiwall R, Kumar A, Pasupuleti SSR, et al. A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [ALPS trial]. *J Hepatol*. 2022;77(3):670-82. Available from DOI: 10.1016/j.jhep.2022. 03. 043
22. Arabi YM, Belley-Cote E, Carsetti A, et al. European Society of Intensive Care Medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients. Part 1: the choice of resuscitation fluids. *Intensive Care Med*. 2024;50(6):813-31. Available from DOI: 10.1007/s00134-024-07369-9
23. Ginès P, Titó L, Arroyo V et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;94(6):1493-502. Available from DOI: 10.1016/0016-5085(88)90691-9
24. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: A meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012;55(4):1172-81. Available from DOI: 10.1002/hep.24786
25. Simonetti RG, Perricone G, Nikolova D, et al. Plasma expanders for people with cirrhosis and large ascites treated with abdominal paracentesis. *Cochrane Libr*. 2019; Available from DOI: 10.1002/14651858.cd004039.pub2
26. 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; Available from DOI: 10.1016/j.dld.2011. 06. 001
27. Sanyal AJ, 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(5):1360-8. Available from DOI: 10.1053/j.gastro.2008. 02. 014.
28. Solanki P, Chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(2):152-6. Available from DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02934.x.
29. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, et al. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(5):880-5. Available from DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06132.x.
30. Ortega R, Ginès 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(4):941-8. Available from DOI: 10.1053/jhep.2002.35819.
31. Best LMJ, Freeman SC, Sutton AJ, et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Libr*. 2019;2019(11). Available from DOI: 10.1002/14651858.cd013103.pub2.
32. Thomson MJ, Taylor A, Sharma P. Limited progress in hepatorenal syndrome (HRS) reversal and survival 2002–2018: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(5):1539-48. Available from DOI: 10.1007/s10620-019-05858-2.
33. Fernández J, Angeli P, Trebicka J et al. Efficacy of albumin treatment for patients with cirrhosis and infections unrelated to spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):963-973.e14. Available from DOI: 10.1016/j.cgh.2019. 07. 055.
34. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403-9. Available from DOI: 10.1056/nejm199908053410603
35. Thévenot T, Christophe Bureau, Oberti F et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol*. 2015;62(4):822-30. Available from DOI: 10.1016/j.jhep.2014. 11. 017.
36. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, et al. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: A meta-analysis. *J Crit Care*. 2014;29(2):253-9. Available from DOI: 10.1016/j.jccr.2013. 10. 004.
37. Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GF, et al. A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):487-92. Available from DOI: 10.1097/01.asn.0000108971.98071.f2.
38. Rostoker G, Griuncelli M, Loidon C et al. A pilot study of routine colloid infusion in hypotension-prone dialysis patients unresponsive to preventive measures. *J Nephrol*. 2011;24(2):208-17. Available from DOI: 10.5301/jn.2011.6367.
39. Van Der Sande FM, Kooman JP, Barendregt JNM, et al. Effect of intravenous saline, albumin, or hydroxyethylstarch on blood volume during combined ultrafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(6):1303–8. Available from DOI: 10.1681/asn.v1061303.
40. Macedo E, Karl B, Lee E, et al. A randomized trial of albumin infusion to prevent intradialytic hypotension in hospitalized hypoalbuminemic patients. *Crit Care*. 2021;25(1). Available from DOI: 10.1186/s13054-020-03441-0.