



XXVI. kongres ČSARIM pořádá



Česká společnost anesteziologie,  
resuscitace a intenzivní medicíny

# ALBUMIN Z POHLEDU BEZKREVNÍ MEDICÍNY

MUDr. Helena Antoni, PhD.

KARIM FN Brno

LF MU Brno

Česká společnost bezkrevní medicíny



XXVI. kongres ČSARIM pořádá



Česká společnost anesteziologie,  
resuscitace a intenzivní medicíny

no conflict of interest

# Blood plasma protein



91% water

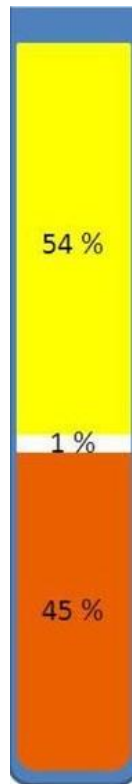
8% organic substance

glucose  
cholesterol, fatty acids  
amino acids  
hormones  
vitamins  
proteins

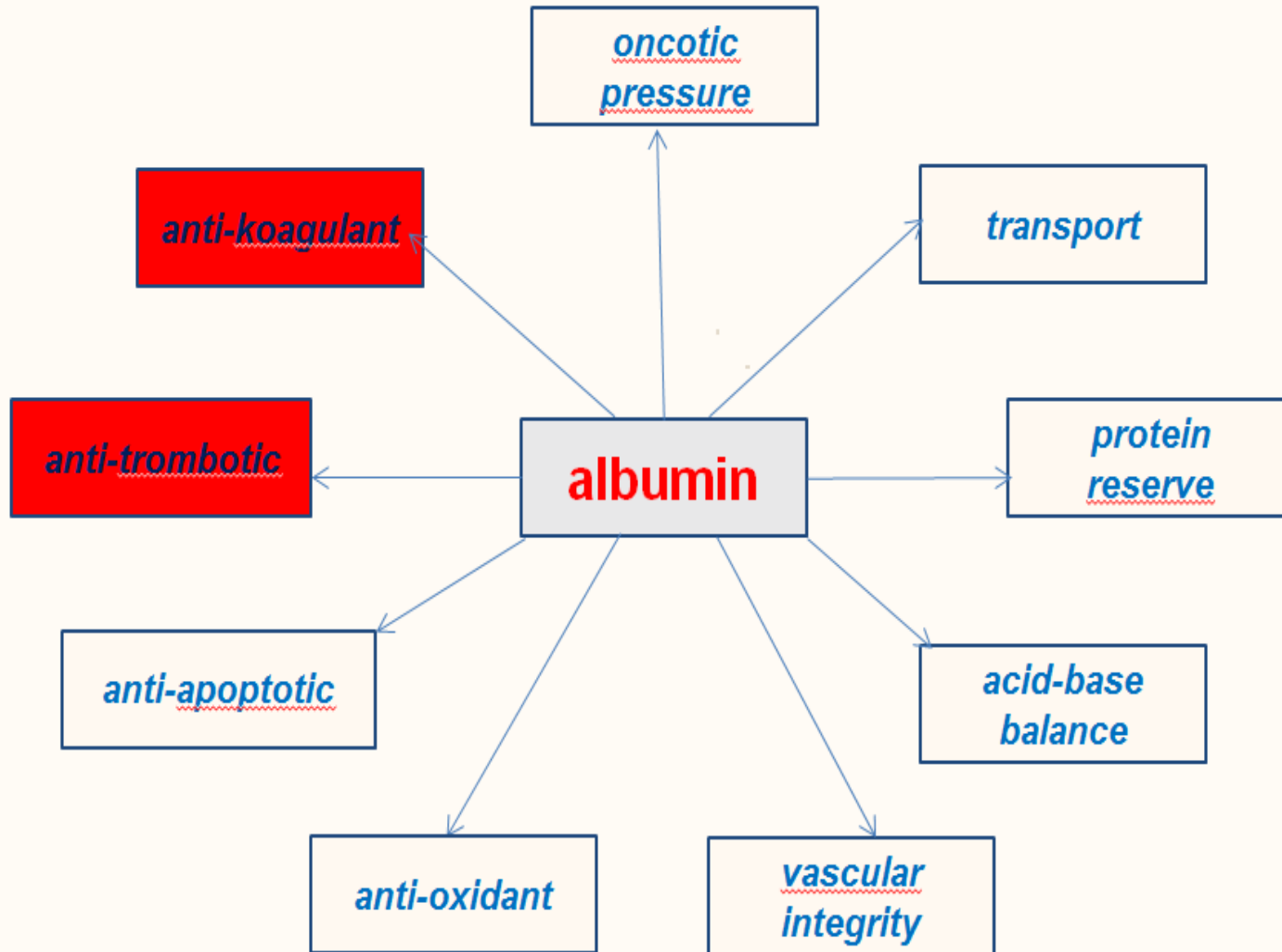
- ✓ albumin
- ✓ globulin
- ✓ protrombin
- ✓ fibrinogen

1% anorganic substance

Na +  
Cl -  
Ca<sup>2+</sup> +  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>



# albumin functions





Jorgensen KA, Stoffersen E. Heparin like activity of albumin.  
Thromb Res. 1979;16(3-4):569-74

similar structure of molecules



neutralization of factor Xa

- heparin se váže svými negativně nabitými sulfátovými skupinami na kladně nabitě skupiny antitrombinu
- albumin má mnoho negativně nabitých skupin může působit podobnou cestou

# antithrombotic activity of albumin 1980



## THROMBOSIS RESEARCH

Jorgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res.* 1980;17(1–2):13–18.

### cyclo-oxygenase pathway

inhibitory effect



platelet aggregation

hyperkoagulační stavy (nejen u nefrotického syndromu)  
přidružená hypoalbuminémie  
nedostatečný inhibiční účinek

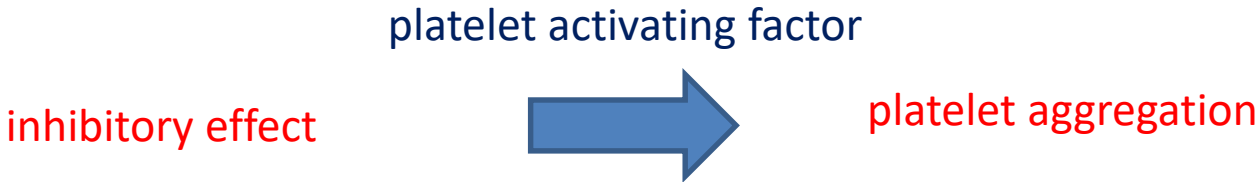


platelet aggregation

# antithrombotic activity of albumin 1992



Grigoriadis G, Stewart AG: Albumin inhibits platelet-activating factor (PAF)-induced responses in platelets and macro-phages: implications for the biologically active form of PAF. Br J Pharmacol, 1992; 107: 73–77



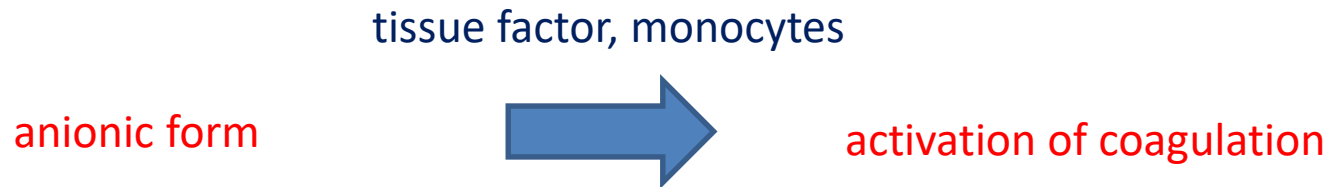


# procoagulant activity of albumin 1997



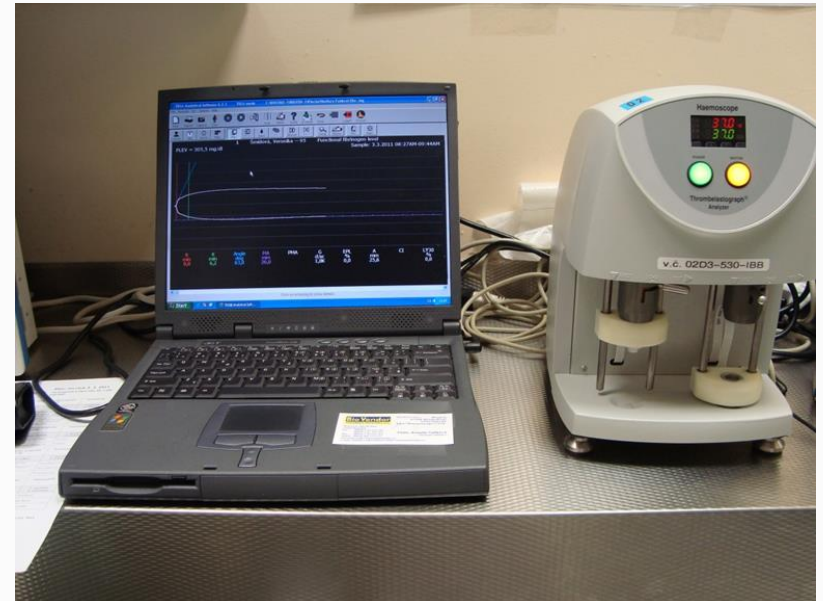
THROMBOSIS  
RESEARCH

Liu L, Murray DK, Dameron CT, Parker CJ, Rodgers GM.  
Biochemical characterization of procoagulant albumin.  
Thromb Res. 1997;85(5):399–411.





# Viscoelastic methods



# albumin and major surgery

## 2016



# Medicine®

[Home](#)[Search](#)[Submit a Manuscript](#)

[Medicine \(Baltimore\)](#). 2016 Mar; 95(9): e2720.

PMCID: PMC4782842

Published online 2016 Mar 7. doi: [10.1097/MD.0000000000002720](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002720)

PMID: [26945358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26945358/)

## Impact of Albumin on Coagulation Competence and Hemorrhage During Major Surgery


A Randomized Controlled Trial

[Kirsten C. Rasmussen](#), MD, [Michael Højskov](#), MD, [Pär I. Johansson](#), MD, DMSc, MPA, [Irina Kridina](#), MD, [Thomas Kistorp](#), MD, [Lisbeth Salling](#), MD, PhD, [Henning B. Nielsen](#), MD, DMSc, [Birgitte Ruhnau](#), MD, [Tom Pedersen](#), MD, DMSc, and [Niels H. Secher](#), MD, DMSc

- infuze albuminu **snižuje** pacientovu koagulační schopnost během velké operace
- bez klinicky významného dopadu



## Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery FREE

K. Skhirtladze, E. M. Base , A. Lassnigg, A. Kaider, S. Linke, M. Dworschak, M. J. Hiesmayr

*BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 112, Issue 2, 1 February 2014, Pages 255–264,

- infuze albuminu **zpomaluje** tvorbu sraženiny ve srovnání s hydroxyethylškrobem či infuzí Ringer laktátu pooperačně



[View this Article](#) | [Submit to PLOS](#) | [Get E-Mail Alerts](#) | [Contact Us](#)

[PLoS One](#). 2017; 12(8): e0182997.

PMCID: PMC5553770

Published online 2017 Aug 11. doi: [10.1371/journal.pone.0182997](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182997)

PMID: [28800610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800610/)

## Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood

[Margret Paar](#), Conceptualization,<sup>1</sup> [Christine Rossmann](#), Data curation, Investigation,<sup>1</sup> [Christoph Nusshold](#), Investigation, Methodology,<sup>1</sup> [Thomas Wagner](#), Conceptualization,<sup>2</sup> [Axel Schlagenhauf](#), Data curation,<sup>3</sup> [Bettina Leschnik](#), Investigation,<sup>3</sup> [Karl Oettl](#), Conceptualization,<sup>1</sup> [Martin Koestenberger](#), Investigation,<sup>3</sup> [Gerhard Cvrn](#), Writing – original draft,<sup>1,\*</sup> and [Seth Hallström](#), Writing – review & editing<sup>1</sup>



# albumin and DVT



[Oncologist](#). 2016 Feb; 21(2): 252–257.

PMCID: PMC4746083

Published online 2016 Jan 13. doi: [10.1634/theoncologist.2015-0284](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0284)

PMID: [26764252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764252/)

## Association Between Decreased Serum Albumin With Risk of Venous Thromboembolism and Mortality in Cancer Patients

[Oliver Königsbrügge](#),<sup>a,c</sup> [Florian Posch](#),<sup>a,c</sup> [Julia Riedl](#),<sup>a,c</sup> [Eva-Maria Reitter](#),<sup>a,c</sup> [Christoph Zielinski](#),<sup>b,c</sup> [Ingrid Pabinger](#),<sup>a,c</sup> and [Cihan Ay](#)<sup>a,c</sup>

u onkologických pacientů byly **snížené** sérové hladiny albuminu signifikantně spojeny se **zvýšeným** rizikem HŽT a mortality

Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2010;100-104

tyto studie neodhalily, zda nízké koncentrace sérového albuminu jsou **přímou příčinou** HŽT nebo jsou pouze **přidruženým markerem**



[PLoS One](#). 2017; 12(8): e0182997.

PMCID: PMC5553770

Published online 2017 Aug 11. doi: [10.1371/journal.pone.0182997](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182997)

PMID: [28800610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800610/)

## Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood

[Margret Paar](#), Conceptualization,<sup>1</sup> [Christine Rossmann](#), Data curation, Investigation,<sup>1</sup> [Christoph Nusshold](#), Investigation, Methodology,<sup>1</sup> [Thomas Wagner](#), Conceptualization,<sup>2</sup> [Axel Schlagenhauf](#), Data curation,<sup>3</sup> [Bettina Leschnik](#), Investigation,<sup>3</sup> [Karl Oettl](#), Conceptualization,<sup>1</sup> [Martin Koestenberger](#), Investigation,<sup>3</sup> [Gerhard Cvirn](#), Writing – original draft,<sup>1,\*</sup> and [Seth Hallström](#), Writing – review & editing<sup>1</sup>





# anticoagulant activity participation in DVT



## nízká hladina albuminu

- zvýšená primární hemostáza
- zlepšení agregace trombocytů
- zpevnění koagula

## vysoká hladina albuminu

- nízká pevnost koagula

- ✓ významná **antikoagulační činnost**
- ✓ nízké hladiny albuminu (onkologie, kritické stavy) – **spoluúčast v HŽT**
- ✓ zdraví dobrovolníci
- ✓ v **klinických stavech** může být účinek albuminu na koagulaci limitovaný
- ✓ albumin je schopen vázat jak **koagulační inhibitory/** tak **aktivátory**
- ✓ jejich funkce může být ovlivnitelná
- ✓ chybí experimentální data





# albumin-induced coagulopathy

1992



Semin Thromb Hemost. 1992 Jan;18(1):44-52.

## Anticoagulant albumin fragments that bind to fibrinogen/fibrin: possible implications.

Galanakis DK<sup>1</sup>.

### ☰ Author information

1 Department of Pathology, School of Medicine, State University of New York, Stony Brook 11794.

interakce albuminu s fibrinogenem:  
albumin zhoršuje aktivitu fibrinogenu

# albumin-induced coagulopathy

## 2013



[Crit Care](#). 2013; 17(Suppl 2): P374.

PMCID: PMC3642628

Published online 2013 Mar 19. doi: [10.1186/cc12312](https://doi.org/10.1186/cc12312)

Albumin-induced coagulopathy is less severe and more effectively reversed with fibrinogen concentrate than is synthetic colloid-induced coagulopathy

[DW Winstedt](#),<sup>1</sup> [JH Hanna](#),<sup>1</sup> and [US Schött](#)<sup>1</sup>

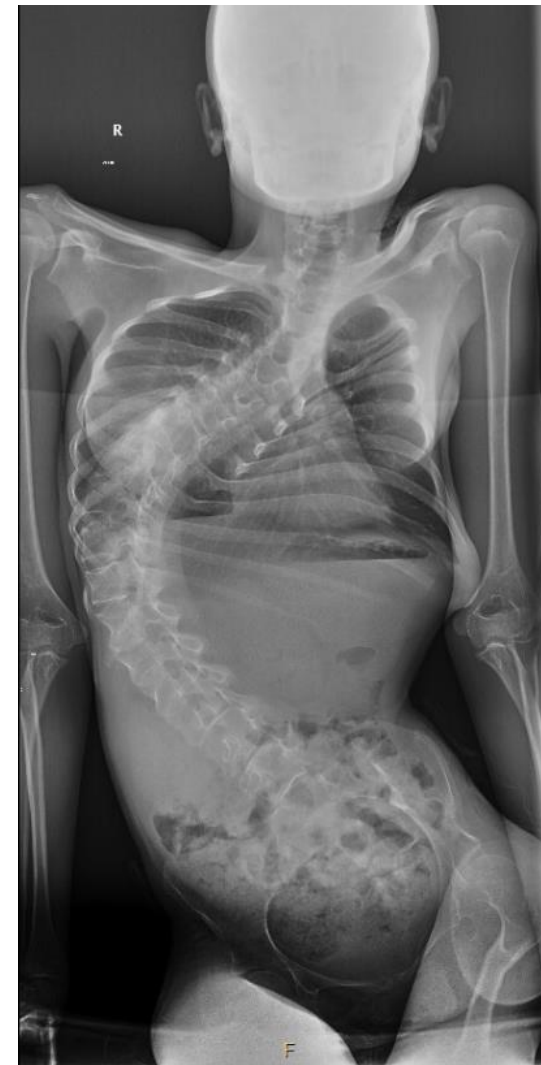
účinná reverze podáním koncentráту fibrinogenu

# Case report 1

## 155 cm, 30 kg



- 14ti letá dívka, kongenitální VVV míchy: paraplegie, porucha čítí od Th9 níže, spastická diplegie, neurog. močový měchýř, osteoporóza, těžká neurogení skolióza, dystrofie
- stabilizace a fúze T9/10-L1/2, deformita extrémně tuhá, s minimální schopností korekce, délka výkonu 8 hodin, krevní ztráty 3600 ml oběhově stabilní



# Case report 1

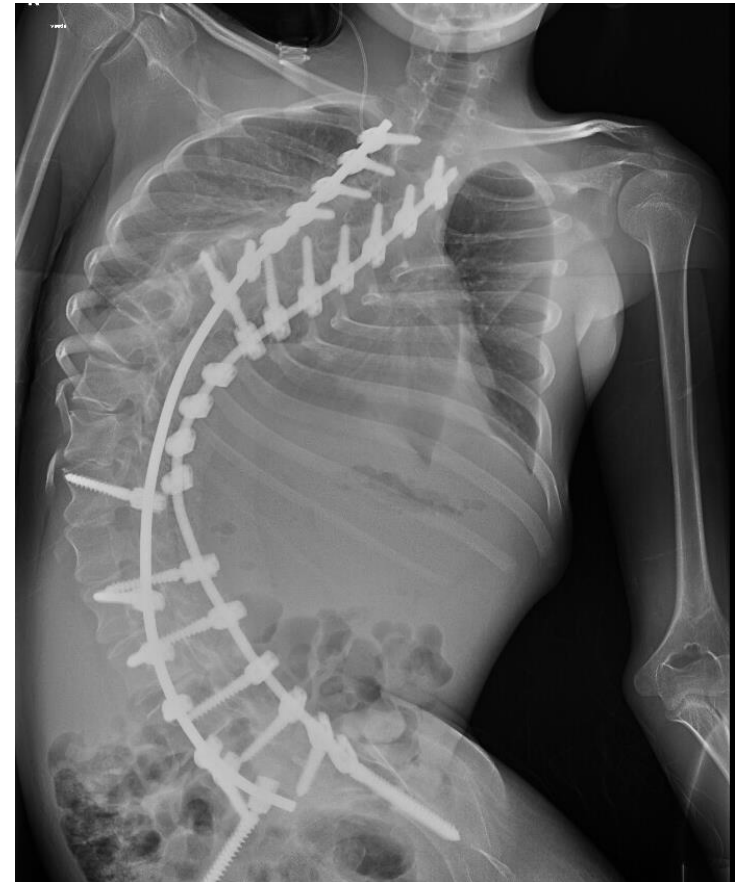


KARIM:

- analgosedace, UPV, oběhově stabilní, hypotermie, drén klemován

za 2 hodiny

- oběhová nestabilita bez známek hypovolémie  
Hb 109, trombo 53, alb 17,6
- TAD 1x tu, albumin 20% 30 ml, HCT 50 mg
- stabilizace oběhu, extubace



# Case report 1

## albumin metabolism

### physiological conditions



- ➔ koncentrace albuminu - poměr syntézy a degradace
- ➔ transport intravaskulárním a extravaskulárním prostorem
- ➔ 3,5 – 5,0 g albuminu/kg t.hm.
- ➔ 42 % v plazmě
- ➔ část albuminu je vázána v tkáních a je pro krevní oběh nedostupná
- ➔ poměrně velké množství albuminu (120 - 145 g / den) je vylučováno do extravaskulárních prostor a přechází zpět do krevního řečiště lymfatickou drenáží
- ➔ část albuminu je vylučována do GIT, kde je rozkládán na peptidy a aminokyseliny, které jsou následně opět vstřebávány

# Case report 1

## the distribution of **extravascular** albumin into **individual** parts



<b>Orgán</b>	<b>Podíl tělesné hmotnosti (%)</b>	<b>Podíl celkového extravaskulárního albuminu (%)</b>
Kůže	18.0	41
Svaly	45.5	40
Střeva	2.8	7
Játra	4.1	3
Podkoží, atd.	8	9

# Case report 1

## albumin metabolism

### physiological conditions



- syntéza albuminu výhradně v játrech
- vyplavení do krevního řečiště
- **nutriční, hormonální a osmotické podmínky**
- příjem proteinů
- koloidní osmotický tlak intersticiální tekutiny obklopující hepatocyty
- koncentrace mRNA
  - ✓ proteiny akutní fáze, poškozené hepatocyty, nedostatek inzulínu
  - růstový hormon a steroidní hormony podané in vitro (**kortikosteroidy**)
  - kombinace s inzulínem nebo aminokyselinami
- biologický poločas albuminu je asi **20 dní**, poté je odbouráván, hlavně endoteliemi krevních kapilár (svaly, kůže)



# Case report 1

## change, critical illness



- ✓ syntéza a degradace
- ✓ snížení distribuce mezi intra- a extravaskulárním kompartmentem (dysfunkcí endoteliální bariéry)
- ✓ snížení koncentrace albuminu v séru
- ✓ změna kinetiky albuminu

# Case report 1



- BMI 12,49 (hmotnost 30 kg, výška 155 cm) – nepoužívá se pro měření složení těla u osob s poškozením míchy
- IBW 47,9 kg (pro paraplegii snížit o 5- 10 %)

Protože u naší pacientky je  
úplně jiné rozložení tělesné hmotnosti  
a předpokládaného podílu extravaskulárního albuminu  
- lze předpokládat, že tato dívka měla  
výrazně snížený celkový obsah albuminu v organismu  
a hlavně tzv.  
směnitelný pool albuminu  
(tzn. množství ihned dostupného albuminu v organismu)

## Case report 2



- 35letá zdravá žena, 34. týden gravidity
- 27.10. příjem na GPK FN Brno pro odtok čiré plodové vody.
- maturace plic plodu
- 29.10. 14:00 císařský řez pro placenta praevia partialis
- 29.10. 22:00 peripartální krvácení, uterotonika, revize, Bacriho katetr
- 29.10. 23:00 embolizace aa. uterinae
- 30.10. 09:30 hysterektomie

po celou dobu oběhově stabilní bez podpory vasopresory, bez známek šokového stavu

8x EBR + 13g FBG, 1 g Exacyl, 4x CZP, 4x TAD, 1000 j Ocplex

akutní selhání ledvin

ATN: multifaktoriální příčina, těhotenství, PŽOK, kontrastní látka, hypoalbuminémie (autoPL negat.), iHD 7x

- 30.11. propuštěna, zlepšující se renální funkce, sledování v nefrologické ambulanci

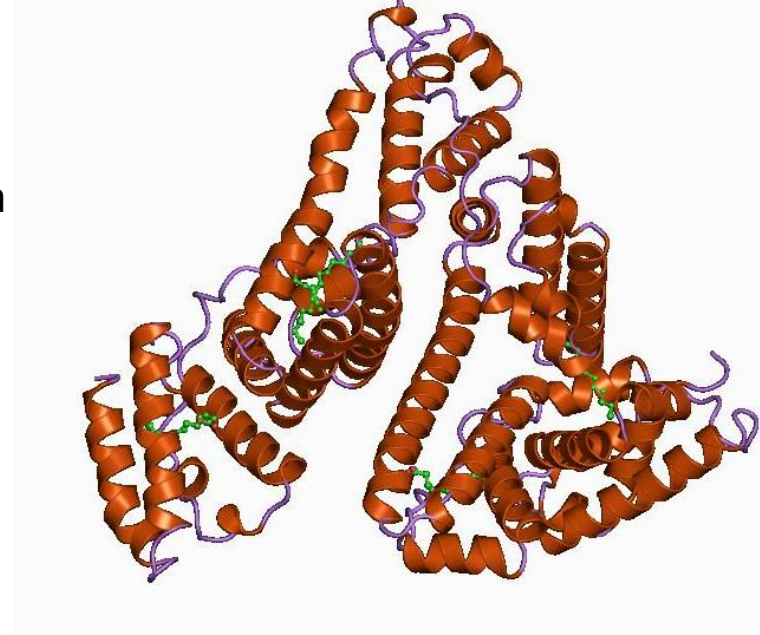


## Case report 2

### transport function of albumin



- přenáší celou řadu látek
- velice dobře uzpůsoben svou strukturou
- tvořen jediným polypeptidovým řetězcem o délce 585 aminokyselin a molekulové hmotnosti 66 500 Da
- molekula je prostorově uspořádána
- udržována v tvaru pomocí 17 disulfidických můstků
- flexibilní
- měnit tvar v závislosti na okolním prostředí a na vazbě ligandu
- dostatečná pevnost



K denaturaci molekuly proto dochází pouze za drastických nefyziologických podmínek (změna pH, teploty či vlivem chemikálií)

## vliv hypoalbuminémie na účinek látek, které jsou transportovány vazbou na albumin



### neexistuje 100% pravidlo

- molekuly s vazbou na bílkoviny < 90%:  
nemodifikuje se dávkování
- látky s vazbou na bílkoviny > 90 %  
zvýšení volné frakce léčiva  
zvýšení účinnosti či toxicita

hypoalbuminémie bývá součástí komplexních medicínských stavů  
(onkologická nemoc, stáří, kritické stavy)

- existuje řada dalších důvodů ke zvýšení volné frakce či kumulaci léčiv
- např. studie *Hsiu-Chi et al. 2017* potvrdila zvýšenou aktivitu omeprazolu u pacientů s hypoalbuminémií, ale nezaznamenala změnu frekvence recidiv

## Case report 2

### furosemide + albumin in diuretic therapy



- vysvětlení rezistence na diuretickou terapii u nefrotických pacientů
- z důvodu vysoké vazby na albumin není furosemid téměř filtrován v glomerulu
- sekrece do proximálního tubulu pomocí transportérů organických kyselin

U pacientů s hypoalbuminémií (< 20 g/l) se předpokládá, že zůstává větší volná frakce furosemidu a ta více difunduje do tkání - a tím se menší množství furosemidu dostane do místa účinku v ledvinách.

Předpoklad je, že doplnění albuminu při terapii furosemidem by mělo vést k zlepšení diurézy a natriurézy u pacientů s hypoalbuminémií.

- data vycházející ze studií jsou různorodá
- existují studie, které potvrdily zlepšení diurézy při aplikaci albuminu souběžně s furosemidem nebo bezprostředně před aplikací furosemidu

## Case report 2



Pacientka měla hypoalbuminémii, vyžadovala denní substituci albuminem, ale při současném podávání kličkového diuretika se podařilo dosáhnout dostatečné hladiny albuminu **až za 48 hodin** po inzultu, když již byla indikována první iHD.



# conclusion



- ✓ **albumin zasahuje do koagulace**
- ✓ hypoalbuminémie posiluje primární hemostázu, zlepšuje agregaci trombocytů a zpevňuje koagulum
- ✓ albumin zhoršuje aktivitu fibrinogenu, ale tato albuminem indukovaná koagulopatie je účinně vertována podáním koncentráту fibrinogenu
- ✓ **albumin není součástí masivního transfuzního protokolu**
- ✓ obsah albuminu v TP neznáme (není povinně vyšetřovaný parametr)
- ✓ známe jen obsah celkové bílkoviny v ČZP (dle legislativy nejméně 50g/l)
- ✓ **během krvácení může dojít k závažné hypoalbuminémii** (určitá populace, cílená léčba masivního krvácení bez ČZP)
- ✓ **u léků s vysokou vazbou na albumin** očekávat možný snížený účinek (furosemid) nebo možný prudký (až toxický) a většinou kratší účinek

# Přehled vazby na albumin u běžných léčiv na JCI



Omeprazol 97%	Atropin 14-25%
Midazolam 95-97%	Syntostigmin 15-25%
Propofol >95%	Kyselin tranexamová 0%, jiné plazm. proteiny 3%
Etamsylat 95%	Gentamicin 0-30%
Sufentanyl 92%	Unasyn – Ampicilin 15-25% Sulbaktam 38%
Oxacillin 90%	Metronidazol 10-20%