

Albumin a krvácení

MUDr. Helena Antoni, PhD.
KARIM FN Brno
LF MU Brno
Česká společnost bezkrevní medicíny



CSBM



- *no conflict of interest*

Protein krevní plazmy

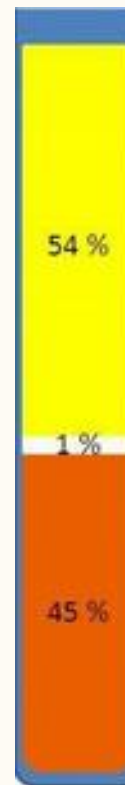
91 % voda

8 % organické látky

- glukóza
- cholesterol, mastné kyseliny
- aminokyseliny
- hormony
- vitamíny
- Bílkoviny

✓ **albuminy**

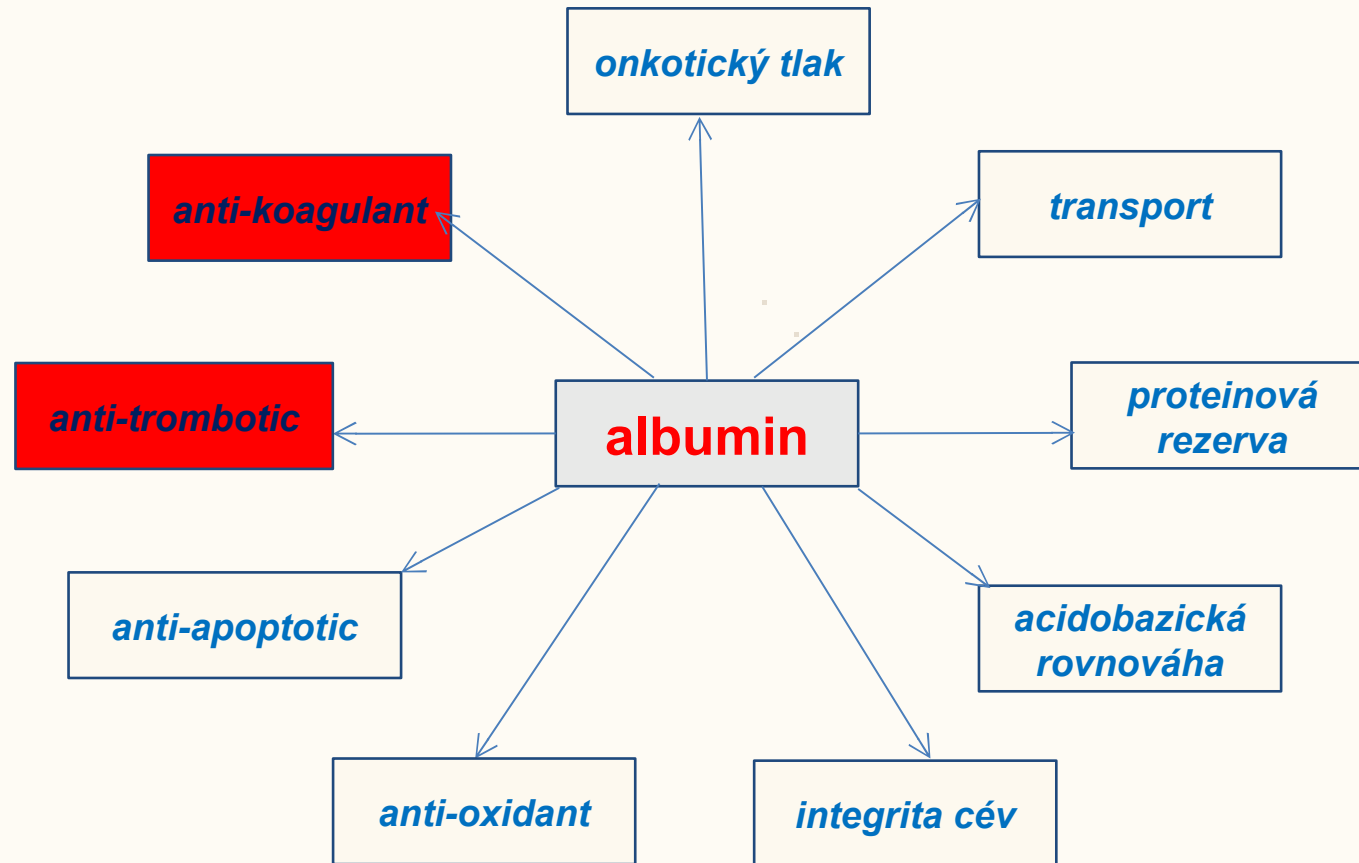
- ✓ globuliny
- ✓ protrombin
- ✓ fibrinogen



1 % anorganické látky

- Na^+
- Cl^-
- Ca^{2+}
- HCO_3^-

funkce albuminu



anti koagulační vlastnosti albuminu 1979



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

podobná struktura molekul



neutralizace faktoru Xa

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

antitrombotické vlastnosti albuminu 1980

THROMBOSIS
RESEARCH

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

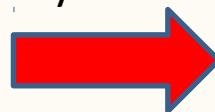
cyclo-oxygenase pathway

inhibiční účinek



agregace destiček

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



agregace destiček

antitrombotické vlastnosti albuminu 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

platelet activating factor



inhibiční účinek

agregace destiček

prokoagulační schopnosti albuminu 1980

THROMBOSIS
RESEARCH

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

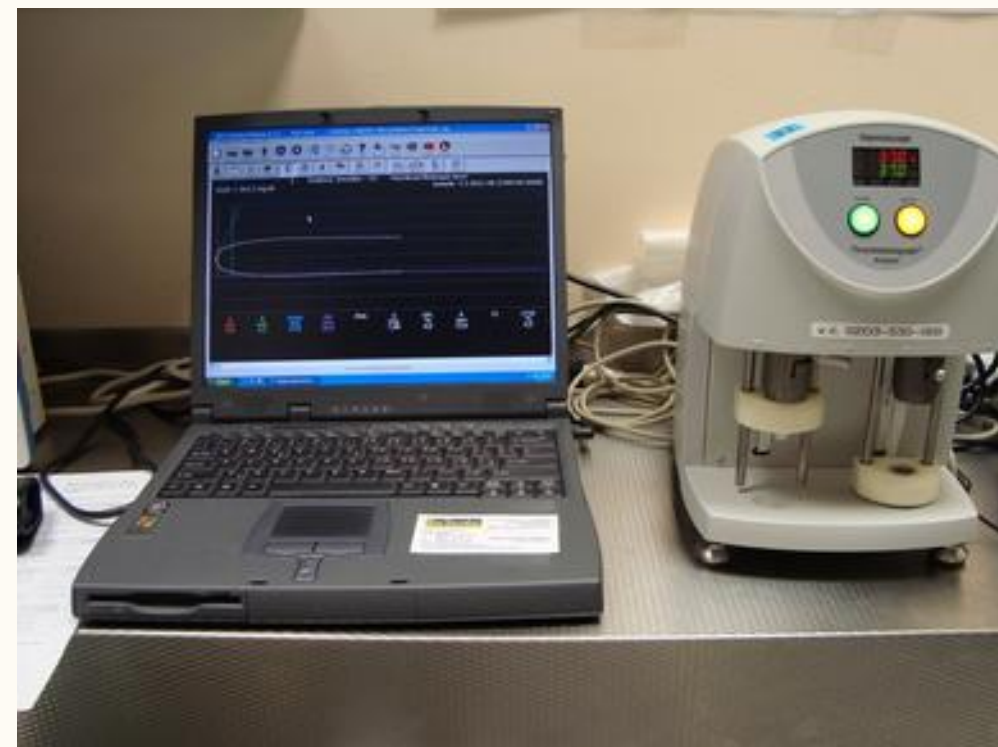
tkáňový faktor, monocyty



Aniontová forma

aktivace koagulace

Viskoelastické metody



albumin a velké operace 2016



Ostrava, 28. leden - 1. únor 2019

 **Medicine**[®]

Home Search Submit a Manuscript

[Medicine \(Baltimore\)](#). 2016 Mar; 95(9): e2720. PMID: 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 Ruhnu](#), MD, [Tom Pedersen](#), MD, DMSc, and [Niels H. Secher](#), MD, DMSc

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

albumin a pooperační stav



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,¹ [Christine Rossmann](#), Data curation, Investigation,¹ [Christoph Nusshold](#), Investigation, Methodology,¹ [Thomas Wagner](#), Conceptualization,² [Axel Schlagenhauf](#), Data curation,³ [Bettina Leschnik](#), Investigation,³ [Karl Oettl](#), Conceptualization,¹ [Martin Koestenberger](#), Investigation,³ [Gerhard Cvirn](#), Writing – original draft,^{1,*} and [Seth Hallström](#), Writing – review & editing¹



albumin a HŽT



[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](#),^{a,c} [Florian Posch](#),^{a,c} [Julia Riedl](#),^{a,c} [Eva-Maria Reitter](#),^{a,c} [Christoph Zielinski](#),^{b,c} [Ingrid Pabinger](#),^{a,c} and [Cihan Ay](#)^{20a,c}

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



[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,¹ [Christine Rossmann](#), Data curation, Investigation,¹ [Christoph Nusshold](#), Investigation, Methodology,¹ [Thomas Wagner](#), Conceptualization,² [Axel Schlagenhauf](#), Data curation,³ [Bettina Leschnik](#), Investigation,³ [Karl Oettl](#), Conceptualization,¹ [Martin Koestenberger](#), Investigation,³ [Gerhard Cvirn](#), Writing – original draft,^{1,*} and [Seth Hallström](#), Writing – review & editing¹



antikoagulační vlastnosti, spoluúčast na HŽT

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



albuminem indukovaná koagulopatie



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

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

Galanakis DK¹.

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

albuminem indukovaná koagulopatie



[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](#),¹ [JH Hanna](#),¹ and [US Schött](#)¹

účinná reverze podáním koncentráту fibrinogenu

Kazuistika 1 155 cm, 30 kg

- 14ti letá dívka, kongenitální VVV míchy: paraplegie, porucha čítí od Th9 níže, spastická diplegie, neurog. močový měchýř, osteoporóza, těžká neurogenní 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



Kazuistika 1



- KARIM: analgosedace, UPV, oběhově stabilní, hypotermní, 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



Kazuistika 1

metabolismus albuminu za fyziologických podmínek



- 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.

Kaznířka 1
míra distribuce extravaskulárního albuminu
do jednotlivých částí



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

Kazuistika 1

metabolismus albuminu za fyziologických podmínek



- 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)

Kazuistika 1

změna metabolismu albuminu v kritických stavech



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

Kazuistika 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)

Kazuistika 2



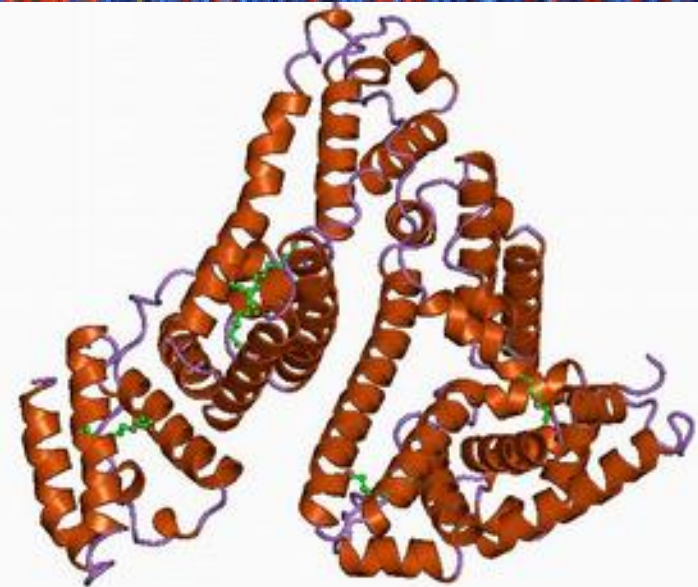
- 35letá zdravá žena, 34. týden gravidity
 - 27.10. příjem na GPK FN Brno pro odtok čiré plodové vody.
 - maturace plic plodu
 - 29.10. 14:00 císařský řez pro placenta praevia partialis
 - 29.10. 22:00 peripartální krvácení, uterotonika, revize, Bakriho katetr
 - 29.10. 23:00 embolizace aa. uterinae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



Kazuistika 2

transportní funkce albuminu

- 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
- pružná
- 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)

Kazuistika 2

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



neexistuje stoprocentní 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. Na příklad, studie *Hsiu-Chi et al. 2017* potvrdil zvýšenou aktivitu omeprazolu u pacientů s hypoalbuminémií, ale nezaznamenal změnu frekvence recidiv.

Kazuistika 2

furosemid + albuminu v diuretické terapii

- 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 hypoalbuminemií (< 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 hypoalbuminemií.

Data vycházející ze studií jsou bohužel různorodá, nicméně existují studie, které potvrdily zlepšení diurézy při aplikaci albuminu souběžně s furosemidem nebo bezprostředně před aplikací furosemidu.

Kazuistika 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.

- ✓ **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 toxicický) a většinou kratší účinek

Přehled vazby na albumin u běžných léčiv na JCU



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%