



# Albumini – siva zona indikacija

## Albumins – the gray zone of indications

Tamara Murselović<sup>1,2</sup>, Sanja Berić<sup>1,2</sup>, Višnja Nesek Adam<sup>1,2</sup>, Ante Penavić<sup>1,2</sup>, Vesna Čosić<sup>2,3</sup>, Blaženka Miškić<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

<sup>2</sup> Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek

<sup>3</sup> Poliklinika Čosić d. o. o., Slavonski Brod

<sup>4</sup> Opća Bolnica dr. Josip Benčević, Slavonski Brod

### Deskriptori

KRITIČNA BOLEST – liječenje;  
SERUMSKI ALBUMIN – neželjeni učinci, terapijska uporaba; HIPOALBUMINEMIJA – etiologija;  
CIROZA JETRE – komplikacije, liječenje;  
HEPATORENALNI SINDROM – etiologija, liječenje;  
PERITONITIS – etiologija, liječenje;  
ASCITES – etiologija, liječenje; SEPSA – liječenje;  
PLAZMAFEREZA

### Descriptors

CRITICAL ILLNESS – therapy;  
SERUM ALBUMIN – adverse effects, therapeutic use;  
HYPOALBUMINEMIA – etiology;  
LIVER CIRRHOSIS – complications, therapy;  
HEPATORENAL SYNDROME – etiology, therapy;  
PERITONITIS – etiology, therapy;  
ASCITES – etiology, therapy; SEPSIS – therapy;  
PLASMAPHERESIS

### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Tamara Murselović, dr. med.,  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju  
i intenzivnu medicinu,  
Klinička bolnica Sv. Duh,  
Sv. Duh 64, 10000 Zagreb,  
e-pošta: murselovict@yahoo.com

Primljeno 28. kolovoza 2024.,  
prihvaćeno 28. studenoga 2024.

**SAŽETAK.** Albumini u modernoj medicini postoje više od osamdeset godina. Prva dokumentirana upotreba u kliničke svrhe opisuje se 1941. godine tijekom napada na Pearl Harbour, kao zamjena za plazmu kod sedmorice mornara s teškim opeklinama.<sup>1</sup> Od tada se indikacije za primjenu albumina sve više šire. Već 1950-ih godina udomaćuju se u internoj medicini pri liječenju bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre. Međutim, gotovo šest desetljeća nakon upotrebe albumina, jedna metaanaliza 1998. otkriva povećanje smrtnosti kod kritično bolesnih na terapiji albuminima.<sup>2</sup> Diskusije i studije, koje se objavljuju već trideset godina, sučeljavaju se s istim problemom: povećavaju li albumini smrtnost u određenim skupinama bolesnika i koje su ispravne indikacije za njihovu primjenu? Prema smjernicama primjena albumina odobrena je za paracentezu bolesnika s cirozom jetre, gdje se odstranjuje veliki volumen ascitesa, kod renalnog zatajenja uslijed razvoja spontanog peritonitisa i hepatorenalnog sindroma te pri plazmaferezi. Albumini imaju pozitivne učinke pri velikim operativnim zahvatima kao što su transplantacije srca, pluća, jetre. U terapiji opekline, izraženom nefrotskom sindromu, akutnom respiratornom distress sindromu, traumi mozga ili liječenju hipoalbuminemije kao pokazatelja malnutricije nema indikacija za primjenu albumina. Primjena albumina tijekom hemodijalize pokazala se uspješnom i učinkovitom, ali u studijama malih uzoraka.<sup>3</sup> Važno su područje upotrebe albumina kritični bolesnici s razvojem sepse i septičkog šoka. Nekoliko velikih studija kao što su studija SAFE i studija ALBIOS provedene su kao metaanalize na velikom broju bolesnika, no nisu pružile kategorički odgovor u prilog smanjenju smrtnosti bolesnika liječenih albuminima kao volumnom nadoknadom u odnosu na kristaloidne tekućine. Cilj je ovog članka pregledom raspoložive literature prikazati preporuke u korištenju albumina u području kliničkog rada s kritično bolesnima u jedinicama intenzivnog liječenja. Literatura je dobivena pretragom baza podataka *PubMed* i *Cochrane*. Zaključno, u obilju znanstvenih studija, brojnih čimbenika koji utječu na odluke kliničara i često proturječnih rezultata, primjena albumina u određenim situacijama još uvijek je složena.

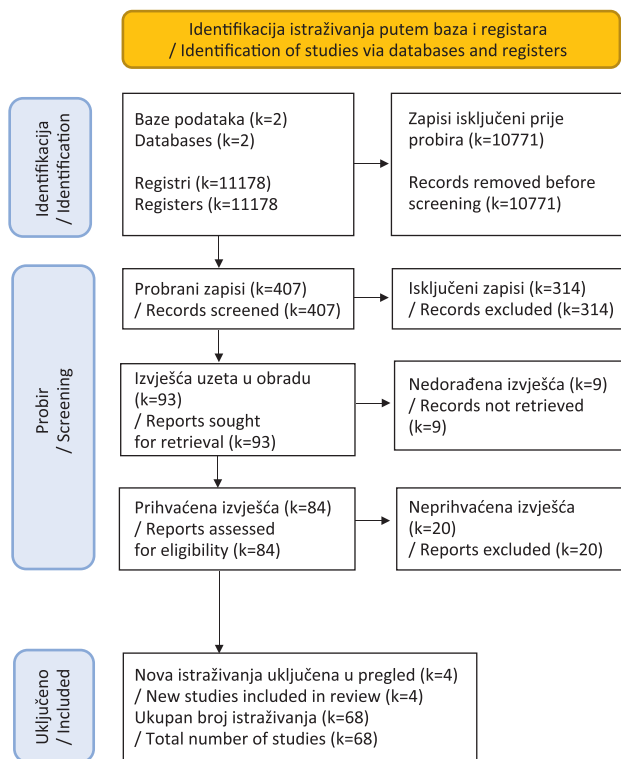
**SUMMARY.** Albumins have existed in modern medicine for more than 80 years. The first documented use for clinical purposes was described in 1941 during the attack on Pearl Harbour, as a substitute for plasma in seven sailors with severe burns. Since then, the indications for albumins and their application have been expanding. As early as the 1950s, they were used in internal medicine in the treatment of patients with decompensated cirrhosis of the liver. However, almost six decades after the use of albumin, a meta-analysis in 1998 revealed an increase in mortality in critically ill patients treated with albumins. Discussions and studies, which have been published for 30 years face the same problem: do albumins increase mortality in certain groups of patients and what are the correct indications for their use? The use of albumins according to the guidelines is approved for paracentesis in patients with cirrhosis of the liver, where a large volume of ascites is removed, for renal failure due to the development of spontaneous peritonitis, hepatorenal syndrome and plasmapheresis. Albumins have positive effects during major operations such as heart, lung, and liver transplants. There are no indications for the use of albumins in the treatment of burns, severe nephrotic syndrome, acute respiratory distress syndrome, brain trauma or the treatment of hypoalbuminemia as an indicator of malnutrition. The use of albumins during hemodialysis has been shown to be successful and effective, but in small sample studies. An important area of use of albumins is critical patients with the development of sepsis and septic shock. Several major studies, such as the SAFE study and the ALBIOS study, were conducted as meta-analyses on a large number of patients, but they did not provide a categorical answer in favor of a reduction in mortality in patients treated with albumins as volume replacement compared to crystalloid fluids. The aim of this article is to review the available literature and present recommendations for the use of albumins in the field of clinical work with critically ill patients in intensive care units. The literature was obtained by searching the PubMed and Cochrane databases. In conclusion, considering the abundance of scientific studies, numerous factors that influence the decisions of clinicians and often contradictory results, the use of albumins in certain situations is still complex.

Humani albumin je glavna plazmatska bjelančevina. Predstavlja ukupno polovicu svih bjelančevina (35 g/L do 50 g/L) plazme kod zdravog čovjeka. Dnevno se 10 do 15 g albumina sintetizira u hepatocitima i izlučuje u krvotok, a samo mali dio ostaje pohranjen u jetri. Među brojnim funkcijama najvažnije su kontrola koloidno-osmotskog tlaka plazme i transport brojnih spojeva u našem organizmu kao što su masne kiseline, bilirubin, vitamini, ioni te brojni lijekovi.<sup>4</sup> Primjena albumina u kliničkoj medicini seže unazad više od osamdeset godina. Prvi pročišćeni pripravak za kliničku upotrebu sintetiziran je 1940., a već sljedeće godine upotrijebljen je tijekom napada na Pearl Harbour kao zamjena za plazmu kod sedmorice opečenih mornara.<sup>1</sup> Albumin održava ravnotežu između intravaskularne i ekstravaskularne tekućine i odgovoran je za 75 – 80% koloidno-osmotskog tlaka u fiziološkim uvjetima.<sup>5</sup> U kritično oboljelih, posebno septičnih bolesnika, odnos koloidno-osmotskog tlaka i koncentracije albumina postaje kompleksan zbog promijenjene propusnosti membrana i povećanog transkapilarnog bijega tekućine. Bolje razumijevanje uloge endotelnog glikokaliksa baca novo svjetlo na ulogu koloidno-osmotskog tlaka u održavanju ravnoteže tekućina. Brojna istraživanja su opovrgnula Starlingovu teoriju tradicionalnog shvaćanja koloidno-osmotskog tlaka kao sile koja zadržava tekućinu unutar žile. Naime, intersticijski prostor obiluje bjelančevinama, no funkcionalna, održana krvožilna barijera, koju sačinjava endotelni glikokaliks u međudjelovanju s albuminom čini površni sloj endotela debljine 1 µm odgovornim za nepropusnost krvne žile.<sup>6,7</sup> Brojni pokusi su dokazali da pri niskim koncentracijama albumina čak do 10 g/L ne dolazi do raspada glikokaliksa i izlaska tekućine u intersticijski prostor. Osim učinka na intravaskularni volumen, albumini imaju i brojna druga svojstva, uključujući transport lijekova i supstanci sintetiziranih u organizmu kao i antioksidativna svojstva. Antioksidativni učinci nastaju vezanjem određenih liganada: željeza i bakra uz albumin. Na taj način smanjuje se njihovo prooksidativno djelovanje.<sup>8</sup> Promjene u strukturi i koncentraciji albumina teško oboljelih u kritičnom stanju poremećuju homeostazu i metabolizam jedinke utječući na raspodjelu i učinak lijeka.<sup>9</sup> Vezanje i transport teikoplanina, ceftriaksona, ertapenema i drugih antibiotika kod kritično oboljelih s hypoalbuminemijom su smanjeni uz porast volumena distribucije i izlučivanja lijeka. Takve promjene dovode do neadekvatne antibiotske terapije, zahtijevajući prilagodbu doze lijeka.<sup>9</sup> U fiziološkim koncentracijama albumin je slaba kiselina. Smanjena koncentracija albumina u organizmu povećava anionski jaz, pasivno povećavajući koncentraciju bikarbonata i razvoj metaboličke alkaloze.<sup>10</sup> Albumin inhibira agregaciju trombocita, njegovi antikoagulantni učinci slični su heparinskim, no znatno slabiji. Svojim protuoksidativnim,

protuupalnim i protuapoptotskim djelovanjem ublažava povećanu propusnost krvožilnog sustava, štiteći ga.<sup>11</sup> Stoga bi primjena sintetiziranog (proizvedenog) albumina kod kritično oboljelih mogla poboljšati njegove transportne sposobnosti, antioksidativni kapacitet i sposobnost endotela krvnih žila da smanji propusnost, iako mnogi fiziološki učinci albumina još uvijek nisu razjašnjeni.<sup>12</sup>

## Metode

Pretražili smo baze podataka EMBASE i *Medline* putem javno dostupnog sučelja *PubMed* u vremenskom razdoblju od 1987. do 2024. godine. Sva pretraživana literatura objavljena je na engleskom jeziku. U pretraživanju smo koristili Booleanovu tehniku pretraživanja primjenom operatora 'AND', 'OR' i 'NOT'. Kriteriji uključenja su pregledni članci, randomizirana kontrolirana ispitivanja i metaanalize o indikacijama, kontraindikacijama i terapijskoj primjeni albumina. U pretragu smo uključili pretklinička i klinička istraživanja. Kriteriji isključenja tijekom pretrage bili su članci koji nisu objavljeni na engleskom ili njemačkom jeziku, podatci dostupni samo u sažetima, uvodnici i pisma uredniku. Prema pojmovima unutar popisa *Medical Subject Headings (MeSH) Index Medicus* pretraživali smo pojmove *albumins*, *hypoalbuminemia*, *sepsis*, *septic shock*, *cirrhosis*, *hepatorenal syndrome*. Na



SLIKA 1. PRISMA DIJAGRAM TIJEKA STRATEGIJE PRETRAŽIVANJA I LITERATURE

FIGURE 1. PRISMA FLOW CHART OF THE SEARCH STRATEGY AND LITERATURE

temelju obrađenih podataka iz 68 radova odabranih putem identifikacije *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) napisan je ovaj pregledni članak. Prikaz dijagrama PRISMA: slika 1.

### Hipoalbuminemija

Hipoalbuminemiju definiramo razinom koncentracije serumskog albumina ispod 35 g/L, iako klinički značajna hypoalbuminemija nastaje kada se razina albumina spusti na 25g/L i niže.<sup>13</sup> Niska razina albumina povećava propusnost kapilara s posljedičnom raspodjelom tekućine iz intravaskularnog u intersticijski prostor.<sup>14</sup> Učestalo se javlja kod starijih, institucionaliziranih ili hospitaliziranih, pothranjenih bolesnika te kritično oboljelih u stanjima kao što je sepsa ili dekompenzirana ciroza jetre. Smanjena serumaska koncentracija albumina može biti posljedica smanjene opskrbe stanica energijom i aminokiselinama, oslabljene sintetske funkcije jetre, gubitka albumina, pojačanog katabolizma tkiva ili poremećaja raspodjele albumina.<sup>15</sup> Hypoalbuminemija se učestalo javlja tijekom akutnog stadija bolesti. U patološkim stanjima kao što su infekcije, trauma, sepsa ili veliki operativni zahvati, razina serumskog albumina se spušta i do 10 – 15 g/L unutar tjedan dana od početka događaja. Razlozi tog pada su višestruki, a uključuju kombinaciju smanjene jetrene sinteze, povećanog bijega albumina u intersticijski prostor i ubrzanog katabolizma.<sup>16</sup> Smanjena sinteza albumina tijekom upalnog procesa djelomično se pripisuje produktima monocita, kao što su interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) i faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) (engl. *tumor necrosis factor alpha*).<sup>16,17</sup> Fiziološki pomak albumina iz kapilarnog u intersticijski prostor, tzv. „transkapilarni bijeg“, predstavlja 5% intravaskularnog volumena na sat, zato transkapilarni bijeg igra najvažniju ulogu u akutnim promjenama koncentracije serumskih albumina.<sup>18,19</sup> U upalnim stanjima, a posebno u sepsi povećana kapilarna propusnost pospješuje gubitak albumina iz cirkulacije u intersticij pridonoseći razvoju hypoalbuminemije. Septičko stanje ubrzava proces gubitka albumina iz cirkulacije do trinaest puta brže nego u normalnim, fiziološkim okolnostima transkapilarnog bijega, što dovodi do velikog pada razine serumskog albumina. Povećani prijelaz albumina i vode u intersticij dovodi do relativnog razrjeđenja proteina u kapilarnoj mreži, smanjenog koloidno-onkotskog tlaka i posljedično tomu smanjenog izlaza vode iz tkiva.<sup>20</sup> Hypoalbuminemija je često uzrokovana s više mehanizama, ovisno o dijagnozi. Tako kod ciroze jetre postoji oštećena sintetička funkcija jetre uz povećani transkapilarni bijeg albumina, isto kao kod dijabetesa melitusa, s tim da se sinteza albumina oporavlja uz terapiju inzulinom. Velike operacije dovode do pada koncentracije albumina smanjenim protokom limfe uz transkapilar-

ni bijeg, a kod miksedema velika koncentracija albumina u intersticiju vezana je uz smanjen katabolizam.<sup>21</sup> Liječenje hypoalbuminemije infuzijama humanih albumina u najmanju je ruku problematično. Hypoalbuminemija je simptom, a ne primarni patološki proces. Stanje prirodene analbuminemije dokazuje da se može živjeti zdravo, bez simptoma bolesti.<sup>22,23</sup> Stoga je umjesto liječenja same hypoalbuminemije ispravnije liječiti uzroke koji su do nje doveli.

### Terapijska upotreba albumina

#### Paracenteza velikog volumena kod zatajenja jetre

Prema recentnoj literaturi i smjernicama u određenim se stanjima primjena albumina preporučuje. Kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre albumini se često koriste i kao nadoknada volumena i kao terapija, a najviše potvrdnih dokaza postoji za primjenu albumina nakon paracenteze velikog volumena (više od 5L ascitesa), za bolesnike s hepatorenalnim sindromom i spontanim bakterijskim peritonitisom.<sup>24,25,26</sup> Dreniranje velikog volumena može izazvati hemodinamsku nestabilnost. Kako bismo preduhitriili duboku hipotenziju kod bolesnika, preporučuje se nadoknada 8 grama albumina za svaku litru evakuiranog ascitesa, posebno kod prethodno hemodinamski nestabilnih bolesnika i onih koji imaju akutno bubrežno zatajenje, čak i kada je ukupna količina dreniranog ascitesa manja od 5 litara. Kako bi očuvali funkciju, bubrezi moraju imati hemodinamsku stabilnost.<sup>19</sup> Iako je studija ANSWER objavljena 2018. dokazala veće preživljavanje bolesnika s cirozom jetre i zatajenjem bubrega koji su uz standardnu terapiju dobivali i nadoknadu albumina kao lijek, ne kao volumenski nadomjestak, dvije druge studije MACHT i ATTIRE dokazale su da u pogledu zatajenja bubrega, infekcija i mortaliteta nije bilo značajne razlike u skupinama koje su primale albumine i onima koje nisu.<sup>27,28,29</sup> Stoga ne postoji preporuka za rutinsku nadoknadu albumina kod bolesnika s cirozom jetre.<sup>30</sup> Dugotrajna primjena albumina kod ciroze jetre i nekompliranog ascitesa više ima značajke terapije lijekovima, a ne volumenske terapije u punom smislu.

#### Spontani bakterijski peritonitis

Spontani bakterijski peritonitis prati bolesnike s cirozom jetre i ascitesom. Nastaje bakterijskom translokacijom u ascites zbog intestinalne ishemije i oštećenja mukozne površine i intestinalnog epitela. Primjena albumina kod spontanoga bakterijskog peritonitisa sprječava hipovolemiju koja dovodi do akutnog zatajenja bubrega i povećane smrtnosti u toj skupini bolesnika, međutim velika metaanaliza iz 2019. na 812 referencija, autora Leão i suradnika, pokazala je nepostojanje statistički značajne razlike u 30-dnevnom preživljavanju i prevalenciji bubrežne disfunkcije

između skupina bolesnika koji su uz antibiotsku terapiju za spontani bakterijski peritonitis primali albumine i skupina koje nisu.<sup>31,32</sup>

### Hepatorenalni sindrom

Hepatorenalni sindrom je ozbiljna komplikacija kod bolesnika s cirozom jetre, a definira se prema prisutnosti portalne hipertenzije i odsutnosti bilo koje druge etiologije zatajenja bubrega.<sup>21</sup> Prva linija terapije u hepatorenalnom sindromu tipa 1 (sindrom brzog i progresivnog zatajavanja bubrega) jest terlipresin, sintetski analog vazopresina uz infuziju albumina. U ovoj kombinaciji albumini pridonose održavanju adekvatne perfuzije bubrega i oporavku bubrežne funkcije,<sup>33,34</sup> međutim ne postoje indikacije za upotrebu albumina kao samostalne terapije. Terlipresin je uz albumine također uspješna terapija kod 60 – 70% bolesnika s hepatorenalnim sindromom tipa 2 (sindrom stabilnog ili polaganog bubrežnog zatajenja).<sup>35</sup>

### Plazmafereza

Izmjena plazme u terapeutske svrhe, u kojima se plazma i njeni topivi sastojci otklanjaju iz tijela i zamjenjuju koloidnim ili kristaloidnim otopinama spašava organe, a često i život samog bolesnika.<sup>36</sup> Tijekom plazmafereze upotreba albumina se razmatra samo ako je izmjena volumena plazme ekstenzivna, što znači više od 20 mL/kg u jednom navratu.<sup>21</sup>

### Sepsa

Sepsa je životno ugrožavajuće zakazivanje organa, stanje uzrokovano poremećajem kontrolnog odgovora na infekciju.<sup>37</sup> Septički šok nastaje kao pogoršanje sepse uz upotrebu vazopresora za održavanje srednjega sistoličkog tlaka iznad 65 mmHg i razine laktata iznad 2 mmola bez prisutnosti hipovolemije.<sup>38</sup> Sepsa i septički šok vodeći su razlog mortaliteta u jedinicama intenzivnog liječenja.<sup>39</sup> Unazad dva i pol desetljeća provedene su mnoge multicentričke studije kako bi se ispitala vrijednost albuminske terapije, napose u stanjima sepse i septičkog šoka. Metaanaliza Wilkes – Navickis iz 2001. godine, koja je obuhvatila 55 kontroliranih studija, nije dokazala opći benefit albuminske terapije.<sup>40</sup> Godine 2004. objavljena je velika studija SAFE na 6.997 bolesnika u kojoj se randomiziranim odabirom uspoređivala učinkovitost 4-postotnih albumina (koloid) i fiziološke otopine (kristaloid) u nadoknadi tekućine. Rezultati te studije nisu pokazali značajnu razliku u mortalitetu između skupina, dok su analize podskupina sugerirale prednost albumina pri septičkom šoku i štetnost 4-postotnih albumina kod bolesnika s teškom ozljedom mozga.<sup>41,42,43</sup> Sadašnje smjernice (snagom dokaza 2C) predlažu upotrebu albumina kao resuscitacijske otopine kod bolesnika sa sepsom/septičkim šokom, pogotovo ako bolesnici ne

reagiraju na nadoknadu tekućine kristaloidima.<sup>44,45</sup> U studiji SAFE bolesnici s teškom ozljedom mozga liječeni albuminom imali su lošiji ishod preživljenja od bolesnika tretiranih fiziološkom otopinom. Vjerojatni mehanizam povećanog mortaliteta odnosio se na povišen intrakranijalni tlak, a hipotono i hipoonkotsko svojstvo 4-postotnih albumina odigralo je presudnu ulogu.<sup>43,46</sup> Nekoliko daljnjih, manjih studija kao što su: opservacijska studija SOAP 2005. godine, pilot studija Duboisa i suradnika na 100 bolesnika 2006. godine te metaanaliza 17 studija autora Delaneya i suradnika 2011. godine sugerirale su smanjenu smrtnost, poboljšanje funkcije organa u sepsi i bolje preživljenje bolesnika liječenih albuminima.<sup>47,48,49</sup> Međutim, već sljedeće dvije velike randomizirane, kontrolirane multicentričke studije EARSS na 798 bolesnika 2013. godine i ALBIOS na 1.818 bolesnika 2014. godine pokazuju da nema razlike u preživljenju odnosno smrtnosti između skupina bolesnika koje su dobivale albumine u terapiji i onih koji su dobivali fiziološku otopinu.<sup>50</sup> *Surviving sepsis Campaign Guidelines* 2013. godine uvrštava albumine kao resuscitacijsku otopinu kod sepse/septičkog šoka (snaga dokaza 2C) kada bolesnik zahtijeva velike količine kristaloida. Pregled studija prikazan je u tablici 1.

### Druge indikacije za upotrebu albumina

Primjena albumina dosta je raznovrsna i pokriva širi spektar indikacija. Postoje novi studijski podaci o upotrebi albumina u nadomjesnoj bubrežnoj terapiji za liječenje hipotenzije nastale tijekom dijalize<sup>51</sup> i za poboljšanje uklanjanja tekućine tijekom kontinuirane nadomjesne bubrežne terapije (engl. CRRT – *continuous renal replacement therapy*)<sup>52</sup>. Randomizirana unakrsna studija objavljena 2021. godine pruža dokaze da bi bolesnici s hipoalbuminemijom mogli imati koristi od primjene dvadeset do dvadeset i pet postotnih albumina. U studiji je svaki bolesnik bio randomiziran na početku dijalize i intravenski je primijenjeno 100 ml fiziološke otopine ili 25% albumina. Primjena albumina prije dijalize rezultirala je manjim brojem epizoda hipotenzije.<sup>50</sup> Nedavno objavljena analiza studije RENAL dovela je do zaključka da je kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija (CRRT) korištenjem 20-postotnih albumina kod hipoalbuminemičnih ispitanika rezultirala većom negativnom ravnotežom tekućine te se primjena albumina u ovom području može smatrati sigurnom. Međutim, važno je naglasiti da još uvijek nema velikih randomiziranih, kontroliranih studija za primjenu albumina tijekom nadomjesne bubrežne terapije.<sup>53</sup> Neka su istraživanja pokazala da istodobna primjena albumina može povećati diurezu stimuliranu furosemidom u hipoonkotskih bolesnika s akutnim respiracijskim distres sindromom odnosno akutnom ozljedom pluća.<sup>54,55</sup> Nedavne studije praćenja (engl. *tracer studies*) pokazale su da tijekom

TABLICA 1. VAŽNE STUDIJE U ISTRAŽIVANJU UTJECAJA ALBUMINA NA PREŽIVLJAVANJE U SEPSI  
 TABLE 1. IMPORTANT STUDIES IN THE INVESTIGATION OF THE ALBUMIN EFFECT ON SEPSIS SURVIVAL

Studija/Autor / Study/Author	Časopis/Godina objave / Journal/Year of publication	Broj ispitanika / Patient population	Rezultati / Results
Wilkes MM, Navickis RJ Metaanaliza 55 randomiziranih kontroliranih studija / Wilkes MM, Navickis RJ A meta-analysis of 55 randomized controlled trials	Ann Intern Med 2001	3.504	Studija nije dokazala utjecaj albumina na ishod liječenja i smrtnost. / The study did not prove the effect of albumin on treatment outcome and mortality.
Studija SAFE Myburgh J i sur. Post-hoc retrospektivna studija / SAFE study Myburgh J et al. Post-hoc retrospective study	N Engl J Med 2007	460	Studija je dokazala povećanu smrtnost kod ispitanika s teškom ozljedom mozga. / The study proved increased mortality in subjects with severe brain injury.
Studija SOAP Vincent JL i sur. Opservacijska multicentrička studija / SOAP study Vincent JL et al. Observational multicenter study	Crit Care 2005	3.147	Studija je pokazala smanjenje preživljenja kod septičnih bolesnika na terapiji albuminom. / The study showed a reduction in survival in septic patients on albumin therapy.
Dubois MJ i sur. Prospektivna randomizirana pilot-studija / Dubois MJ et al. Prospective randomized pilot study	Crit Care Med 2006	100	Poboljšanje funkcije organa kod bolesnika sa sepsom / Improving organ function in patients with sepsis
Delaney AP i sur. Pregledni rad i metaanaliza / Delaney AP et al. Review and meta-analysis	Crit Care Med 2011	1.977	Studija je pokazala sniženu smrtnost kod primjene albumina u sepsi. / The study showed reduced mortality with albumin in sepsis.
Charpentier J, Mira JP Studija EARSS / Charpentier J, Mira JP EARSS study	Intens Care Med 2011	798	Studija nije dokazala utjecaj albumina na ishod liječenja i smrtnost. / The study did not prove the effect of albumin on treatment outcome and mortality.
Studija ALBIOS Caironi P i sur. Multicentrička studija / ALBIOS study Carioni P et al. Multicenter study	N Engl J Med 2014	1.818	Studija nije dokazala bolje preživljavanje u skupini bolesnika sa sepsom liječenih albuminima. / The study did not demonstrate better survival in the group of patients with sepsis treated with albumins.

velikih abdominalnih zahvata dolazi do transkapilarnih gubitaka albumina unutar prvog sata nakon početka operacije. Sukladno tomu perioperacijski se može uočiti smanjenje razine albumina u serumu.<sup>56,57</sup> Iako se albumini ne preporučuju za korekciju hipovolemije ili hemodinamsku stabilizaciju jer njihova prednost pred kristaloidima nije dokazana, ako su druge terapijske mjere iscrpljene, može se u obzir uzeti albumine.<sup>58</sup> U kardiokirurgiji 5-postotni albumini koriste se za korekciju hipovolemije, hemodinamsku stabilizaciju i za takozvani „priming“ (pred-punjenje) uređaja za izvantjelesni krvotok.<sup>58,59</sup> Naime, pokazalo se da 5-postotni albumini imaju prednost nad kristaloidima. Serumski laktati su bili povećani pri upotrebi kristaloida u odnosu na albumine i bile su potrebne veće količine otopina intraoperacijski.<sup>60</sup> Za bolesnike na veno-arterijskoj

ekstrakorporealnoj membranskoj oksigenaciji postoji retrospektivna analiza koja govori u prilog albuminima pri boljem preživljenju bolesnika, no ovu retrospektivnu studiju trebaju potvrditi daljnja istraživanja.<sup>61</sup>

### Gdje treba izbjegavati upotrebu albumina

Primjena albumina kod bolesnika s hipoalbuminemijom u najmanju je ruku kontroverzna, s obzirom na to da je hipoalbuminemija primarno simptom određenog stanja, a ne primarni proces.<sup>20</sup> Hipoalbuminemija predstavlja prognostički marker preživljenja kod akutno bolesnih, pri čemu je obrnuto proporcionalnih vrijednosti za preživljenje i duljinu boravka u bolnici.<sup>62</sup> Bez dodatnih indikacija albumini se ne bi trebali primjenjivati za korekciju hipoalbuminemije kod kritično bolesnih.<sup>63</sup> Opekline velikih površina prati gubitak

proteina te su mnoge studije bile usmjerene na nadoknadu i nadomjesnu terapiju tekućina albuminima, međutim nije dokazan smanjeni mortalitet u odnosu na bolesnike tretirane kristaloidima.<sup>63</sup> Eventualna primjena 20-postotnih albumina ima smisla prema preporukama *International Fluid Academy* u bolesnika s teškim opeklinama u deresuscitacijskoj fazi, nakon inicijalne faze stabilizacije s ciljem smanjivanja tzv. „fluid creep“ gubitka tekućine iz tijela.<sup>64</sup> Prema studijama koje su analizirale upotrebu albumina kod ARDS-a i pneumonija nema značajnog poboljšanja oksigenacije pluća niti preživljenja u odnosu na kristaloidne otopine, stoga se ne daje preporuka za primjenu albumina u tim stanjima.<sup>65</sup> Kao što je ranije već spomenuto, 4-postotni i 5-postotni albumini kontraindicirani su kod ozljeda mozga zbog povećanja intrakranijalnog tlaka i razvoja edema mozga.<sup>43,46</sup> Opterećenje natrijem, pogotovo kod bolesnika s hipernatrijemijom, još je jedan često zanemaren segment terapije albuminima. Naime, pripravci albumina sadrže u pravilu od 130 do 160 mmol/L natrija, tako 20-postotni albumini sa 100 do 130 mmola/L natrija, dani u količini od 300 mL dnevno, podižu razinu natrija u serumu za 30 do 39 mmola dnevno.<sup>63</sup>

### Zaključak

Albumini su po pitanju neželjenih pojava sigurniji za upotrebu od drugih koloidnih otopina,<sup>66</sup> međutim skuplji su od svih ostalih resuscitacijskih otopina. Prema američkim analizama troškovne učinkovitosti upotreba albumina za sepsu i septički šok je isplativa.<sup>67</sup> Već više od sedam desetljeća koristimo albumine, često nediskriminirajuće kao tekućinu za reanimaciju bez uvida da nisu prikladni kod svih bolesnika i u svim stanjima. Kao rezultat velikih multicentričnih randomiziranih kontroliranih studija<sup>68</sup> uloga albumina u jedinicama intenzivnog liječenja postaje jasnija. Najveća kvaliteta dokaza postoji za njegovu upotrebu kod bolesnika s cirozom jetre i paracentezom velikog volumena ascitesa, spontanom bakterijskim peritonitisom i hepatorenalnim sindromom. U slučajevima sepse i septičkog šoka, kada nadoknada kristaloidima nije dovoljna, indicirana je upotreba albumina. Za druge indikacije potrebne su daljnje analize i istraživanja. U svakom slučaju, kada ne možemo postići hemodinamsku stabilnost samo kristaloidnim otopinama, treba razmotriti upotrebu albumina.

### INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

### INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

### DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: TM, SB, AP, VČ

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: TM, VN, AP, BM

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: TM

KRITIČKA REVIZIJA: VN, SB, VČ, BM

### LITERATURA

- Garcovich M, Zocco MA, Gasbarrini A. Clinical use of albumin in hepatology. *Blood Transfus.* 2009;7(4):268–77.
- Cochrane Injuries Group Albumin, R. Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials. *Brit Med J.* 1998;317:235–40.
- O'Brien Z, Finnis M, Gallagher M, Bellomo R. Early Treatment with Human Albumin Solution in Continuous Renal Replacement Patients. *Blood Purif.* 2021;50:205–13.
- Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. *StatPearls* [Internet]. 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>. [Pristupljeno 12. ožujka 2024.]
- Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med.* 2012;33(3):209–90.
- Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia.* 1998;53(8):789–803.
- 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.
- Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008;582(13):1783–7.
- Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):99–110.
- Figge J, Rossing TH, Fencl V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med.* 1991;117(6):453–67.
- Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(2):183–91.
- American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1247–59.
- Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Merlot C, De Backer D, Berre J, Leeman M i sur. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2536–40.
- Caironi P, Gattinoni L. The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care. *Blood Transfus.* 2009;7(4):259–67.
- Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clin Nutr.* 2001;20(3):265–9.
- Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest.* 1987;79(6):1635–41.
- Nicholson JB, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth.* 2000;85(4):599–610.

18. Curry S. Lessons from the crystallographic analysis of small molecule binding to human serum albumin. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(4):342–57.
19. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology.* 2012;55(4):1172–81.
20. Ballmer PE, Ochsenein AF, Schütz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism.* 1994;43(6):697–705.
21. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med.* 2012;7(Suppl 3):193–9.
22. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):693–703.
23. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg.* 1999;134(1):36–42.
24. *European Association for the Study of the Liver.* Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406–60.
25. Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lambrughi C i sur. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology.* 1994;106(3):709–19.
26. Paugam-Burtz C, Levesque E, Louvet A, Thabut D, Amathieu R, Bureau C i sur. Management of liver failure in general intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(1):143–61.
27. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG i sur. ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2018; 391:2417–29.
28. Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R i sur. 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.
29. China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G i sur. ATTIRE Trial Investigators. A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2021;384(9):808–17.
30. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK i sur. 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(2):1014–48.
31. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L i sur. 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.
32. Leão GS, John Neto G, Jotz RF, Mattos AA, Mattos AZ. Albumin for cirrhotic patients with extraperitoneal infections: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(12):2071–6.
33. Arroyo V, Terra C, Ginès P. New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis.* 2006;26(3):254–64. doi: 10.1055/s-2006-947293.
34. Cárdenas A, Ginès P. Therapy insight: Management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(6):338–48.
35. *European Association for the Study of the Liver.* EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397–417.
36. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(4):475–92.
37. Qayyum S, Shahid K. Fluid Resuscitation in Septic Patients. *Cureus.* 2023;15(8):e44317.
38. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i sur. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10.
39. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther.* 2017;34(11):2393–411.
40. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2001;135(3):149–64.
41. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R i sur. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004; 350(22):2247–56.
42. Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intens Care Med.* 2011;37(1):86–96.
43. SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health; Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, Kai Lo S, Vallance S. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007; 357(9):874–84.
44. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB i sur. European Society of Intensive Care Medicine. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):368–83.
45. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM i sur. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637.
46. Van Aken HK, Kampmeier TG, Ertmer C, Westphal M. Fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury: what is a SAFE approach? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:563–5.
47. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM i sur. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care.* 2005;9(6):745–54.
48. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M i sur. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2536–40.
49. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2011;39(2):386–91.
50. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M i sur. Albumin replacement in patients with severe sepsis

- or septic shock. 2014;370(15):1412–21. doi: 10.1056/NEJ-Moa1305727.
51. Macedo E, Karl B, Lee E, Mehta RL. A randomized trial of albumin infusion to prevent intradialytic hypotension in hospitalized hypoalbuminemic patients. *Crit Care*. 2021;25(1):18.
  52. O'Brien Z, Finnis M, Gallagher M, Bellomo R, RENAL Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Clinical Trials Group. Hyperoncotic Albumin Solution in Continuous Renal Replacement Therapy Patients. *Blood Purif*. 2022;51(7):590–9.
  53. Hryciw N, Joannidis M, Hiremath S, Callum J, Clark EG. Intravenous Albumin for Mitigating Hypotension and Augmenting Ultrafiltration during Kidney Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(5):820–8.
  54. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2175–82.
  55. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1681–7.
  56. Amouzandeh M, Nowak G, Januszkiewicz A, Wernerman J, Rooyackers O, Norberg Å. Albumin mass balance and kinetics in liver transplantation. *Crit Care*. 2018;22(1):152.
  57. Komáromi A, Estenberg U, Hammarqvist F, Rooyackers O, Wernerman J, Norberg Å. Simultaneous assessment of the synthesis rate and transcapillary escape rate of albumin in inflammation and surgery. *Crit Care*. 2016;20(1):370.
  58. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin – Revised. *Transfus Med Hemother*. 2016;43(3):223–32.
  59. Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(4):429–37.
  60. Weiler P, Hamiko M, Mellert F, Roell W, Roell M, Welz C i sur. Impact of Crystalloid or Albumin Priming of the Heart-Lung Machine on Inhospital Outcome after Coronary Artery Bypass Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(6):475–83.
  61. Wengenmayer T, Schroth F, Biever PM, Duerschmied D, Benk C, Trummer G i sur. Albumin fluid resuscitation in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) therapy is associated with improved survival. *Intens Care Med*. 2018;44(12):2312–4.
  62. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*. 2003;237(3):319–34.
  63. Mayerhöfer T, Wiedermann CJ, Joannidis M. Einsatz von Albumin : State of the art [Use of albumin : State of the art]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2021;116(8):655–64.
  64. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG i sur. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intens Care*. 2020;10(1):64.
  65. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(1):10.
  66. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg*. 2004;139(5):552–63.
  67. Guidet B, Mosqueda GJ, Priol G, Aegerter P. The COASST study: cost-effectiveness of albumin in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2007;22(3):197–203.
  68. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317(7153):235–40.

