

**Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum**

***Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego***

**ALBUMINA – budowa, rola w organizmie oraz wykorzystanie roztworów  
albuminy ludzkiej w lecznictwie.**

***mgr farm. Katarzyna Engelking***

**Praca specjalizacyjna:** Farmacja Szpitalna

**Kierownik specjalizacji:** mgr farm. spec. farm. szpitalnej Iwona Jędrusiak

Kraków 2020

## SPIS TREŚCI:

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>I. WSTĘP</b> .....                                                                                                     | 6  |
| 1.1. Albumina surowicy krwi ludzkiej ( <i>HSA- human serum albumin</i> ).....                                             | 6  |
| 1.1.1. Budowa albuminy.....                                                                                               | 7  |
| 1.1.2. Rola albuminy w organizmie.....                                                                                    | 10 |
| 1.2. Wiązanie wybranych związków endogennych do HSA. ....                                                                 | 12 |
| 1.3. Wiązanie leków do HSA.....                                                                                           | 14 |
| 1.4. Poziom albumin jako parametr diagnostyczny. ....                                                                     | 15 |
| <b>II. PREPARATY ALBUMINY LUDZKIEJ</b> .....                                                                              | 17 |
| 2.1. Pozyskiwanie. ....                                                                                                   | 17 |
| 2.2. Wygląd roztworów.....                                                                                                | 18 |
| 2.3. Wskazania – pokrótce. ....                                                                                           | 18 |
| 2.4. Przeciwwskazania. ....                                                                                               | 18 |
| 2.5. Dawkowanie. ....                                                                                                     | 19 |
| 2.6. Sposób podania. ....                                                                                                 | 19 |
| 2.7. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania. ....                                                              | 20 |
| 2.8. Działania niepożądane. ....                                                                                          | 21 |
| 2.9. Przedawkowanie. ....                                                                                                 | 22 |
| 2.10. Przechowywanie. ....                                                                                                | 22 |
| 2.11. Porównanie wybranych preparatów albuminy ludzkiej.....                                                              | 22 |
| <b>III. ALBUMINY- ZASTOSOWANIE W LECZNICTWIE ZAMKNIĘTYM</b> .....                                                         | 24 |
| 3.1. Zastosowanie roztworów albuminy w marskości i chorobach wątroby. ....                                                | 24 |
| 3.2. Zastosowanie roztworów albuminy w schorzeniach nerek: zespole nerczycowym<br>oraz w ostrej niewydolności nerek. .... | 26 |
| 3.3. Zastosowanie roztworów albuminy u pacjentów krytycznie chorych oraz w stanie<br>sepsy.....                           | 27 |
| 3.4. Zastosowanie roztworów albuminy u chorych poparzonych. ....                                                          | 28 |
| 3.5. Zastosowanie roztworów albuminy w ciężkich urazach głowy i mózgu. ....                                               | 28 |
| 3.6. Zastosowanie roztworów albuminy w kardiochirurgii. ....                                                              | 29 |
| 3.7. Zastosowanie roztworów albuminy w leczniczej wymianie osocza- plazmafereza.....                                      | 29 |
| 3.8. Zastosowanie roztworów albuminy w dializie albuminowej. ....                                                         | 30 |
| 3.9. Zastosowanie roztworów albuminy w stanach niedożywienia i zespołów złego<br>wchłaniania. ....                        | 30 |
| 3.10. Podsumowanie klinicznego zastosowania roztworów albuminy.....                                                       | 31 |

|                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>IV. NOWE MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA ALBUMINY LUDZKIEJ. ....</b>                    | <b>32</b> |
| 4.1. Albumina jako nośnik leków przeciwnowotworowych oraz innych leków. ....       | 32        |
| 4.2. Albumina jako nośnik w terapii fotodynamicznej oraz diagnostyce obrazowej. .. | 35        |
| 4.3. Wziewne albuminowe nanocząstki. ....                                          | 36        |
| 4.4. Inne możliwości połączeń albuminy z lekiem- fuzja genetyczna. ....            | 37        |
| 4.5. Albumina wykorzystywana w transporcie materiału genetycznego. ....            | 38        |
| <b>V. STRESZCZENIE PRACY. ....</b>                                                 | <b>39</b> |
| <b>VI. PODSUMOWANIE I KOMENTARZ AUTORA. ....</b>                                   | <b>40</b> |
| <b>VII. BIBLIOGRAFIA: ....</b>                                                     | <b>41</b> |

## WYKAZ RYCIN

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ryc. 1. Struktura przestrzenna albuminy ludzkiej z zaznaczonymi domenami, wolną cysteiną Cys-34 oraz mostkami disiarczkowymi (na żółto) [10]..... | 8  |
| Ryc. 2. Rola albuminy osoczowej [1, 3, 4, 6, 15, 17].....                                                                                         | 12 |
| Ryc. 3. Wskazania kliniczne do zastosowania roztworów albuminy w marskości wątroby wraz z dawkowaniem [2, 34, 35, 36].....                        | 25 |

## **WYKAZ TABEL**

Tab. 1. Porównanie wybranych preparatów albuminy ludzkiej [29-33]..... 23

Tab. 2. Zastosowanie roztworów albuminy ludzkiej w lecznictwie- podsumowanie..... 31

## I. WSTĘP

### 1.1. Albumina surowicy krwi ludzkiej (*HSA- human serum albumin*).

Albumina jest uważana za najistotniejsze z białek osocza krwi. Dobrze rozpuszcza się w wodzie i roztworach soli, a w środowisku zasadowym oraz kwaśnym ulega wytrąceniu, tworząc białe precypitaty (stąd jej nazwa, wywodząca się z łacińskiego słowa *albus*, czyli biały). Stanowi niemalże 60% wszystkich białek zawartych w osoczu i ze względu na duże stężenie (45g/l, 0,6 mM) warunkuje w około 80% ciśnienie onkotyczne krwi, odpowiadając za rozkład wody między osoczem a pozostałymi płynami pozakomórkowymi oraz utrzymując prawidłową hemodynamikę krwi i nie dopuszczając do powstania np. obrzęków [1]. Obniżenie poziomu albumin o 50% spowoduje obniżenie ciśnienia onkotycznego o 30% [2].

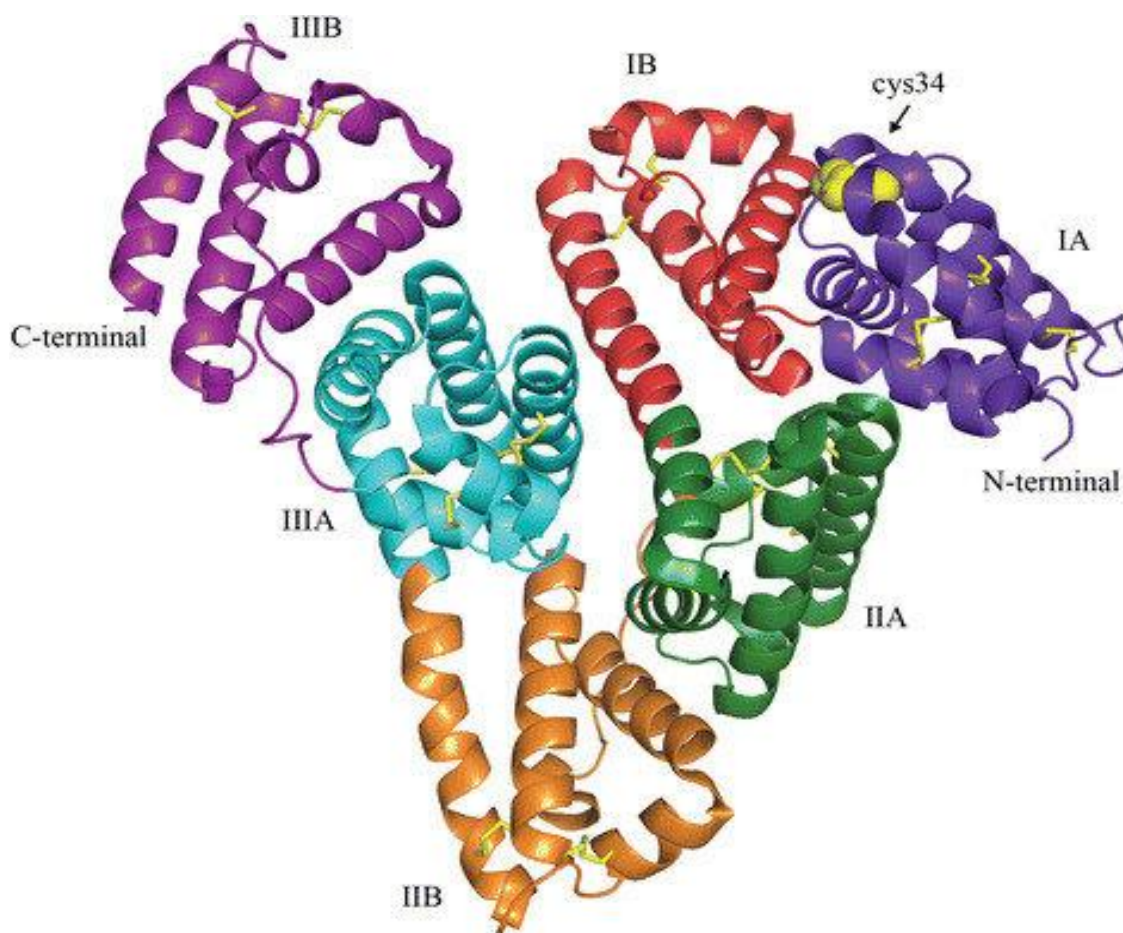
Albumina jest syntetyzowana głównie w hepatocytach w ilości 12-15 g/dobę, a katabolizowana w śródbłonku naczyń skóry, mięśni i wątroby, a także w nabłonku kanalików nerkowych (nerka jest odpowiedzialna za katabolizm około 10% dziennej ilości albumin). Jej stężenie we krwi wynosi około 35-50 g/l, a okres półtrwania stanowi około 17-19 dni [1,3,4,5,6]. Prawidłowy poziom albumin w surowicy krwi waha się w przedziale 3,5-5g/dl. W warunkach fizjologicznych tylko 20-30% komórek wątroby produkuje albuminę. Czynniki takie jak: zmiana ciśnienia onkotycznego oraz osmolarności przestrzeni zewnątrzkomórkowej hepatocytów oraz zmiany hormonalne (wzrost stężenia kortyzolu, tyroksyny oraz insuliny) powodują wzrost syntezy albuminy dwu- do trzykrotnie [2,6]. Spadek produkcji albumin może wiązać się z przewlekłym niedożywieniem pacjenta, zaburzeniami wchłaniania aminokwasów, schorzeniami wątroby, w zespole nerczycowym, po zabiegach chirurgicznych, w wyniku rozległych oparzeń, a także z powodu wyniszczenia nowotworowego [1,6]. Objawami hipalbuminemii są: obrzęki, dyslipidemia HDL (*high density lipoprotein*), zwiększenie stężenia trójglicerydów, aktywacja czynników krzepnięcia, stres oksydacyjny, a także nasilenie działania leków które silnie wiążą się z albuminą (ze względu na wzrost frakcji wolnej leku) [1].

U osób zdrowych około 5% albumin na godzinę przechodzi z przestrzeni wewnątrznacyniowej do śródmiaższowej (TER- *Transcapillary Escape Rate*). TER zależy między innymi od stężenia wolnej albuminy w przestrzeni śródmiaższowej i w naczyniach oraz przepuszczalności mikronaczyń dla albuminy [3]. Powrót z przestrzeni śródmiaższowej

zachodzi poprzez naczynia limfatyczne. TER rośnie w urazach, posocznicy, u chorych na nowotwory, we wstrząsie, a w mniejszym stopniu także w cukrzycy, w niedotlenieniu, w kwasicy metabolicznej oraz pod wpływem amin katecholowych- noradrenaliny i dopaminy [2]. Spadek stężenia albumin we krwi związany jest z nadmierną podażą płynów infuzyjnych, wzrostu TER oraz utrudnieniem powrotu przez układ naczyń limfatycznych, a także fizjologicznym zwiększeniem objętości krwi- w ciąży. Wzrost stężenia albumin może być związany z przedawkowaniem preparatów albumin, odwodnieniem organizmu (łączy się to ze zwiększoną wartością hematokrytu i dużym stężeniem mocznika) lub też po podaniu sterydów anabolicznych [2, 7].

### **1.1.1. Budowa albuminy.**

Albumina jest białkiem osoczym, zbudowanym z 585 aminokwasów, które tworzą łańcuch polipeptydowy o masie ok. 67 kDa [8]. Ze względu na złożoność strukturalną, kształt albuminy determinowany jest przez sekwencję budujących jej aminokwasów, która jest bardzo charakterystyczna, bo zawiera aż 35% cysteiny, niewielkie ilości metioniny i glicyny, a także jedną resztę tryptofanową w pozycji Trp-214. 67% struktury HSA tworzy  $\alpha$ -helisa, która stabilizowana jest przez mostki disiarczkowe, utworzone pomiędzy 35 resztami cysteiny, z których jedna Cys-34, jest niezwiązana [8, 9]. Badania rentgenokrytalograficzne nad strukturą albuminy wykazały, że jej cząsteczka składa się z trzech homologicznych domen: I, II, III, które tworzą III- rzędowną strukturę w kształcie serca. Każda z domen zawiera dwie subdomeny A i B, które zbudowane są z 10 helis głównych i które mają taki sam model strukturalny helis h1 do h4 oraz h7 do h10 [10, 11]. Ponadto subdomena A posiada dwie krótkie, naprzeciwległe helisy: h5 i h6, które połączone są mostkiem disulfidowym i tworzą wnękę disulfidową. Miejsce przyłączenia liganda do albuminy determinowane jest przez jej szkielet konstrukcyjny, natomiast od elementów konstrukcyjnych zależy siła wiązania liganda w określonym miejscu [12, 13].



**Ryc. 1.** Struktura przestrzenna albuminy ludzkiej z zaznaczonymi domenami, wolną cysteiną Cys-34 oraz mostkami disiarczkowymi (na żółto) [10].

HSA posiada sześć miejsc wiążących, wysoce specyficznych, które mają różną budowę oraz polarność, wskutek czego cząsteczka albuminy jest w stanie wiązać wiele ligandów o odmiennej budowie i wielkości jednocześnie [12]. Najlepiej poznanymi miejscami wiązania są: subdomena IIA, czyli zaproponowane w 1976 r. przez Sudlowa **miejsce I** oraz subdomena IIIA, czyli **miejsce II** [8]. Miejsca te wykazują powinowactwo do cząsteczek lipofilowych i kwaśnych [12] i wiążą ksenobiotyki oraz związki endogenne w ściśle określonych miejscach. Wiele ligandów przyłącza się do obu miejsc wiązania Sudlowa, jednakże z różnym powinowactwem:

1. **Miejsce I wiązania, czyli subdomena II A**, zwane jest także miejscem wiążącym fenylobutazon i warfarynę, ma postać elastycznej, dużej kieszeni. W miejscu tym znajduje się jedyny w cząsteczce HSA tryptofan (Trp-214) oraz lizyna (Lys-199), która jest dodatnio naładowana. Charakter wiązania determinowany jest przez sam



kształt kieszeni oraz układ reszt polarnych i zasadowych- na wewnętrznych ścianach hydrofobowe łańcuchy w dużym stopniu odpowiadają za interakcję wiązań wodorowych z kwaśnymi cząsteczkami lub takimi, które obdarzone są ładunkiem ujemnym, a także neutralizację ładunków. Największe powinowactwo mają tutaj kwasy dikarboksylowe, cząsteczki duże oraz heterocykliczne związki anionowe posiadające ujemny ładunek w centralnej części lipofilowej struktury (np. bilirubina, a także acenokumarol, indometacyna, salicylany, warfaryna, oksyfenbutazon, fenylobutazon). Miejsce I Sudlowa może się adaptować i wiązać wiele różnorodnych pod względem budowy cząsteczki ligandów; posiada także jedno miejsce o właściwościach polarnych, gdzie przyłącza się np. ibuprofen czy diazepam [12, 14].

2. **Miejsce II wiązania, czyli subdomena IIIA**, zwane jest miejscem wiązania diazepamu i przypomina Sudlow I, ale jest mniejsze i ma postać wydłużonej kieszeni. Istotne są tutaj reszta arginyłowa (Arg-410) oraz reszta tyrozyłowa (Tyr-411) [14]. Największe powinowactwo mają tutaj małe, aromatyczne ligandy- obojętne lub ujemnie naładowane, a także kwasy karboksylowe o rozmieszczonym obwodowo ujemnym ładunku elektrycznym. Duży wpływ na wiązanie w miejscu II Sudlowa ma stereoseletywność cząsteczki ligandu. Duże powinowactwo mają tutaj: ketoprofen, ibuprofen, digitoksyna, fenytoina, propofol oraz benzodiazepiny [12, 14].

Albumina posiada także miejsca niespecyficznego wiązania (oddziaływanie z jej hydrofobową powierzchnią), gdzie przyłączenie liganda zależy od jego hydrofobowości, a nie od struktury chemicznej cząsteczki. Specyficzne miejsca wiązania Sudlowa I i II posiadają duże powinowactwo, ale małą zdolność wiążącą; niespecyficzne natomiast- małe powinowactwo i nieograniczoną zdolność do wiązania liganda (zależną jednak od jego stężenia) [14].

Miejscem, w którym przyłączają się jony metali są N-koniec: najsilniej dla niklu i miedzi oraz wolna grupa sulfhydryłowa w Cys-34: najsilniej dla rtęci, kadmu, platyny, srebra i złota na różnych stopniach utlenienia [8, 13]. Miejsce wiązania dla cynku znajduje się pomiędzy domenami I i II, a jony kobaltu  $\text{Co}^{2+}$  mogą wiązać się do co najmniej trzech miejsc w cząsteczce albuminy [12, 15].

Cysteina z wolną grupą tiolową Cys-34 bierze udział w tworzeniu mostków disiarczkowych i dzięki temu w tym miejscu jest możliwe przyłączenie ok. 80% całkowitej ilości tlenu azotu (II) jaka znajduje się w osoczu, a także glutation, czy leki tiolowe [12].

### 1.1.2. Rola albuminy w organizmie.

Albumina pełni wiele ważnych funkcji w organizmie, a jedną z najważniejszych jest utrzymanie prawidłowego ciśnienia onkotycznego osocza- warunkuje je w 80%. Albumina jest silnie naładowana ujemnie, powodując przyciąganie jonów sodu z osocza oraz cząsteczek wody, regulując tym samym ilość wody w przestrzeniach międzykomórkowych oraz wody wewnątrznaczyniowej [1, 3]. W stanie fizjologicznym, z powodu ciśnienia hydrostatycznego krwi, woda przenika z krwi do przestrzeni pozanaczyniowej. Dość wysokie stężenia albumin w osoczu powoduje powrót wody do łożyska naczyniowego- tworzy się równowaga onkotyczna [4]. Albumina wiąże się także ze śródbłonkiem naczyń, uszczelniając je przed ucieczką wody [1, 3].

Bardzo istotną funkcją albuminy jest zdolność do **wiązania i transportu** ligandów egzogennych i endogennych, m.in. hormonów, kwasów tłuszczowych, barwników żółciowych, cholesterolu, leków, a także witamin, dwutlenku węgla, tlenu azotu oraz kationów metali, np. potas ( $K^+$ ), sód ( $Na^+$ ), cynk ( $Zn^{2+}$ ), magnez ( $Mg^{2+}$ ), wapń ( $Ca^{2+}$ ) [6, 15];

Uważa się, że albumina jest głównym źródłem wolnych grup tiolowych -SH i około dwie-trzecie jej ilości występuje w formie zredukowanej z wolną grupą sulfhydrylową w Cys-34. Dzięki temu albumina wykazuje działanie przeciwutleniające. Wolna grupa tiolowa -SH (znajdująca się na cysteinie Cys-34, w domenie I) jest wrażliwa na utlenienie, może wiązać reaktywne formy tlenu (ROS- *reactive oxygen species*) i rodniki nadtlenoazotynowe (reaktywne formy azotu RNS- *reactive nitrogen species*), które są w nadmiernej ilości produkowane w stanach zapalnych (sepsa, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby neurodegradacyjne, zakażenia wirusowe, cukrzyca, miażdżycy) [15, 16]. Albumina może także wpływać na produkcję wolnych rodników, zmniejszając ją, poprzez wiązanie jonów miedzi oraz żelaza, które uważa się za inicjujące w procesie ich powstawania [3, 8, 13].

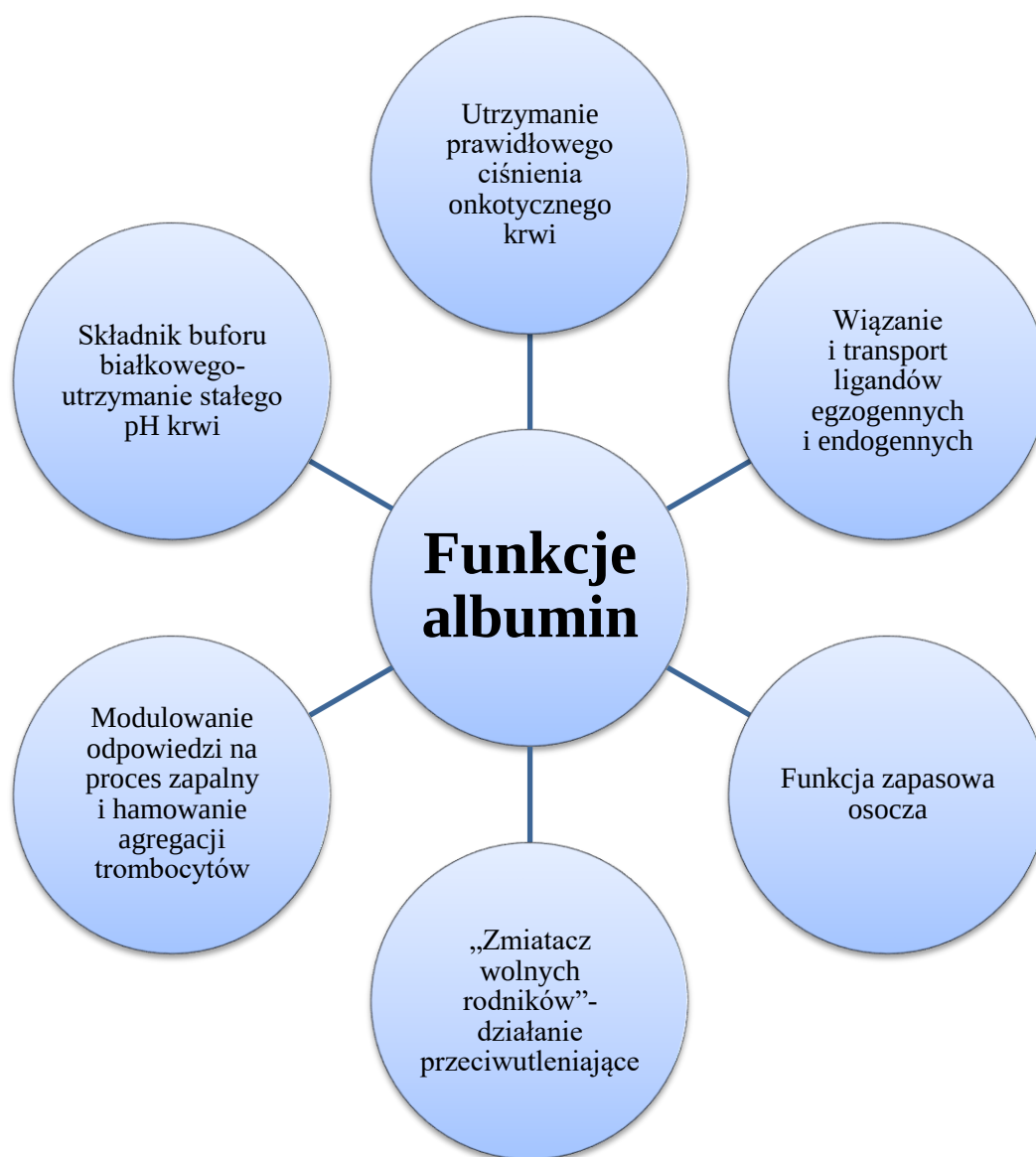
Albumina wykazuje zdolność do modulowania odpowiedzi organizmu na stan zapalny, ponieważ oprócz wiązania ROS oraz RNS, może wiązać także (jeśli produkowane są

w zbyt dużej ilości) kwas arachidonowy, prostaglandyny, tromboksan i leukotrieny. HSA wiąże także (za pomocą oddziaływań hydrofobowych i elektrostatycznych) egzogenne substancje prozapalne, znajdujące się na powierzchniach bakterii Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych, tj. peptydoglikan, kwas lipotejcholowy i lipopolisacharydy (LPS). Może to sugerować udział albumin w prezentowaniu LPS komórkom układu odpornościowego, a więc także w pewnym stopniu udział albumin w odpowiedzi organizmu na zakażenie bakteryjne [15].

Albuminy wykazują właściwości hamujące agregację trombocytów, prawdopodobnie jest to związane ze zdolnością do wiązania tlenku azotu NO do S-nitrozotiolu, hamując szybkość inaktywację NO i przedłużając jego antyagregacyjne działanie na płytki krwi [3, 6, 17].

Albuminy wchodzą w skład buforu białkowego, który wraz z buforem węglanowym i buforem fosforanowym, odpowiada za utrzymanie stałego pH krwi, które wynosi ok. 7,35-7,45 pH [6, 17].

Albumina pełni także funkcję zapasową osocza- w przypadku długiego głodzenia białko to rozkładane jest na niezbędne aminokwasy, a jego synteza wzrasta 2,5-krotnie przy jednoczesnym obniżeniu zasobów o ok. 50% [17].



**Ryc. 2.** Rola albuminy osoczowej [1, 3, 4, 6, 15, 17].

### **1.2. Wiązanie wybranych związków endogennych do HSA.**

Albumina jest nośnikiem również dla toksycznych metabolitów, jakimi jest bilirubina, barwnik żółciowy i produkt rozpadu hemu, grupy prostetycznej hemoglobiny. Miejsca wiązania dla bilirubiny znajdują się głównie w subdomenie IIA, ale również w subdomenie IB i IIIA. Wolna bilirubina wykazuje właściwości neurotoksyczne, ponieważ ma zdolność do przenikania bariery krew-mózg i uszkodzania komórek nerwowych- związanie z albuminą

temu zapobiega. Bilirubina związana z albuminą transportowana jest do wątroby, gdzie jest sprzęgana i wydalana drogami żółciowymi do jelita. W przypadku zaburzenia transportu i metabolizmu bilirubiny oraz hipoalbuminemii dochodzi do wzrostu w osoczu wolnej frakcji bilirubiny, która oprócz działania neurotoksycznego, może konkurować z lekami o miejsce wiązania w albuminie i w przypadku większego powinowactwa- wypierać je, powodując zwiększenie leku w osoczu (nasilając jego działanie) [12, 15].

Poprzez wiązanie z albuminami mogą być transportowane toksyny mocznicowe, których opisano ok. 100, np. siarczan indoksyłu (IS) – powstały w wyniku przemian metabolicznych tryptofanu w jelitach przy udziale bakterii flory jelitowej- oraz siarczan p-krezolu (PCS)- produkt przemiany fenyloalaniny i tyrozyny. Siarczan indoksyłu w wysokim stopniu (ok. 90%) wiąże się do albuminy za pomocą sił van der Waalsa do subdomeny IIIA, czyli II miejsca wiązania Sudlowa. Toksyny mocznicowe powstałe w jelitach wchłaniane są do krwioobiegu, a następnie podlegają wydzielaniu kanalikowemu poprzez nerki. W przypadku upośledzonej funkcji nerek, np. w przewlekłej chorobie nerek (PChN), wzrasta stężenie wolnej frakcji toksyn mocznicowych (większa ilość liganda niż możliwości przyłączenia ich do albumin). Jedną z najbardziej aktywnych biologicznie toksyn jest siarczan indoksyłu, który w przypadku braku skutecznej eliminacji (np. w przypadku hipoalbuminemii), kumuluje się indukując stres oksydacyjny i proces zapalny, co zwiększa ryzyko istotnych powikłań sercowo-naczyniowych (zaburzenia układu krążenia, zwłóknienie serca, zwapnienie naczyń wieńcowych), a także pogłębiającą się dysfunkcję nerek z towarzyszącym zwłóknieniem śródmiąższowym [18, 19, 20].

Albuminy są głównym transporterem dla długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCFA- *Long-chain fatty acids*), które są produktami przejściowymi w metabolizmie lipidów. LCFA występują w osoczu w dwojakiej formie- wolnej oraz związanej z albuminą- i są substratem procesów metabolicznych syntezy lipidów i produkcji energii. Badania krystalograficzne wykazały, że kwasy tłuszczowe wiążą się do albuminy w siedmiu miejscach (FA1 do FA7), gdzie FA7 odpowiada miejscu I Sudlowa, a miejsca FA3 i FA4 odpowiadają II miejscu Sudlowa [15]. Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe w dużym stężeniu są toksyczne, a także słabo rozpuszczają się w wodzie. Połączenie z albuminami umożliwia ich transport w wodnym środowisku osocza i ułatwia wychwyt przez tkanki potrzebujące ich jako substratów procesów metabolicznych [12,15].

Ludzka albumina osoczowa jest transporterem dla hormonów, m.in. dla tyroksyny (T4) i trójjodotyroniny (T3). Oba hormony występują w osoczu w znacznej większości

(ok. 99%) w postaci związanej z białkami: transtyretyną (TTR), globuliną wiążącą tyroksynę (TBG) oraz z albuminą (stężenie związanej T4 jest znacznie większe niż T3). Mimo iż spośród tych trzech białek wiążących hormony tarczycy mają najmniejsze powinowactwo właśnie do albuminy, połączenie z tym białkiem jest bardzo istotne w docieraniu do tkanek i komórek docelowych, ponieważ albumina jest białkiem które występuje w największym stężeniu w osoczu [21].

Albumina transportuje hormony płciowe. Testosteron występuje w osoczu w 97- 99,5% w postaci związanej z albuminą (średnio w ok. 54%) oraz z globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG) (średnio 44%). Główne miejsce wiązania dla testosteronu znajduje się w subdomenie IIA, czyli w I miejscu wiązania Sudlowa, gdzie znajdują się co najmniej dwa miejsca wiążące steroidy. Badania wykazały, że albumina szybciej uwalnia testosteron niż SHBG, co może sugerować, że to właśnie albumina może być przejściowym rezerwuarem dla testosteronu, szybko regulując miejscowe stężenie tego hormonu [22].

### **1.3. Wiązanie leków do HSA.**

Leki, niezależnie od drogi podania, są transportowane drogą krwi przez łożysko naczyń. Bardzo wiele spośród obecnie stosowanych leków wiąże się z albuminą osoczną, leki mogą również konkurować między sobą o to samo miejsce wiązania z albuminą (np. warfaryna, fenytoina)- są to procesy dynamiczne i odwracalne [4]. Wiązanie z albuminą wpływa na dystrybucję i eliminację leku determinując jego farmakokinetykę: zwiększa jego rozpuszczalność w osoczu, umożliwia transport hydrofobowych leków, wydłuża czas działania leku, zmniejsza toksyczność leków o wąskim indeksie terapeutycznym [4, 14].

Tylko wolna frakcja leku, tzn. niezwiązana z albuminą, wykazuje działanie farmakologiczne, ponieważ tylko lek niezwiązany z białkiem może być transportowany przez błony komórkowe do miejsca docelowego i oddziaływać z odpowiednimi receptorami [4]. W przypadku hipoalbuminemii w pewnych stanach chorobowych (np. niewydolność nerek, niewydolność wątroby), w podeszłym wieku oraz w okresie noworodkowym, a także w stanach niedożywienia, stężenie leków silnie wiążących się z białkami może ulec zmianie- wzrasta ilość „wolnego leku” we krwi. W przypadku gdy dawka leku nie będzie dostosowana do tych zmian, może dojść do efektu toksycznego oraz działania niepożądanego leku. Pomocne jest tu

monitorowanie stężenia wolnej frakcji leku, zwłaszcza w przypadku zastosowania leków o wąskim indeksie terapeutycznym oraz silnym stopniu wiązania z białkami (digoksyna, warfaryna, diazepam, kwas walproinowy, amitryptylina, fenytoina), co może przyczynić się do zmniejszenia działań niepożądanych [4, 12].

#### **1.4. Poziom albumin jako parametr diagnostyczny.**

Poziom albumin jest istotnym parametrem diagnostycznym w przypadku badania moczu, pozwalającym na wczesne wykrycie zespołu nerczycowego lub nefropatii cukrzycowej. Jeśli w ciągu pół roku, po dwu-trzykrotnie powtórzonych badaniach, zostaje stwierdzona mikroalbuminuria- istnieje duże prawdopodobieństwo rozpoczynającej się nefropatii- dlatego badania przesiewowe pod kątem albuminurii u chorych na cukrzycę (oraz nadciśnienie tętnicze) są tak istotne. Badania te powinny być przeprowadzane co najmniej raz w roku po 5 latach od diagnozy u chorych na cukrzycę typu I, a u chorych na cukrzycę typu II po roku od diagnozy. W obu przypadkach badania te powinny być regularnie zlecane raz do roku, dodatkowo albuminuria w moczu wraz z wartością przesączania kłębuszkowego (eGFR) (z krwi) mogą stanowić parametry ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nerkowego u chorych na cukrzycę [7, 23].

Ponieważ stężenie albuminy w osoczu krwi maleje w przypadku złego wchłaniania drogą przewodu pokarmowego oraz w niedożywieniu organizmu, poziom albumin w surowicy jest jednym z ważnych parametrów biochemicznych- obok poziomu prealbuminy, transferryny czy całkowitej liczby limfocytów CLL- służących ocenie stopnia odżywienia/niedożywienia pacjenta w trakcie leczenia lub hospitalizacji. Poziom albumin w lekkim niedożywieniu wynosi ok. 3,0-3,4 g/dl, w średnim: 2,1-2,9 g/dl oraz w ciężkim poniżej 2,1 g/dl. Na podstawie powyższych wyników, ubytków masy ciała oraz oceny ryzyka niedożywienia dokonywanej za pomocą skali NRS- *Nutritional Risk Score* (niedożywienie występujące w przebiegu choroby, np. nowotworowej) i SGA- *Subjective Global Assessment* (subiektywna ocena stanu odżywienia wraz z badaniem fizykalnym i wywiadem- np. zmiany masy ciała w ostatnich 6 miesiącach) możliwa jest ocena stopnia odżywienia pacjenta i interpretacja [24] – np. czy konieczna jest suplementacja odpowiednimi witaminami i mikroelementami, modyfikacja diety, włączenie odpowiednich leków, włączenie żywienia dojelitowego i/lub pozajelitowego?

Zawartość albumin w osoczu może być pomocnym parametrem oceny czynności wątroby w czasie odżywiania pozajelitowego [7].



## II. PREPARATY ALBUMINY LUDZKIEJ

### 2.1. Pozyskiwanie.

Preparaty albumin stosowane w lecznictwie pozyskuje się głównie metodą frakcjonowania białek z krwi i osocza dawców. Aby preparaty te były bezpieczne i aby wykluczyć ryzyko przeniesienia infekcji, np. wirusowych, przeprowadza się dokładną selekcję dawców oraz wykonuje badania w kierunku markerów obecności wirusów (HIV, HBV). Ponadto wprowadza się procesy mające na celu inaktywowanie potencjalnych wirusów, które mogą być źródłem zakażenia.

Wykorzystana do otrzymywania albumin metoda Cohna polega na zastosowaniu etanolu w celu obniżenia polarności roztworu oraz frakcjonowanie białek w kilkietapowym i kilkugodzinnym procesie w odpowiednio niskiej temperaturze. W ten sposób można otrzymać roztwory, które zawierają co najmniej 95% albuminy.

Innymi metodami pozyskania albumin są:

1. Inkorporacja odpowiedniego genu do plazmidu bakterii.
2. Pozyskiwanie z osocza i mleka ssaków transgenicznych [2, 25, 26, 27].

Ciekawą metodą pozyskania albumin jest wykorzystanie transgenicznego ryżu [28]. Gen kodujący HSA umieszczono w sadzonkach brązowego ryżu i wyhodowano dojrzałe rośliny. Okazało się, że albumina *Oryza sativa recombinant HSA* (OsrHSA) została zgromadzona w ziarnach i stanowiła 10,58% całkowitej ilości rozpuszczalnych białek ziarna ryżu. Stwierdzono także, że jest identyczna pod względem fizykochemicznym jak HSA pozyskiwana z osocza krwi (pHSA). Badania *in vivo* na szczurach z marskością wątroby pokazały, że OsrHSA i pHSA mają podobną skuteczność w łagodzeniu objawów uszkodzenia wątroby. Badania *in vivo* i *in vitro* m.in. na królikach dowiodły, że OsrHSA i pHSA mają taką samą immunogenność. Autorzy artykułu [28] dodają ponadto, że schemat produkcji i otrzymywania transgenicznej albuminy z ryżu jest procesem tanim oraz w miarę wydajnym- z kilograma brązowego ryżu można uzyskać ok. 2,75g OsrHSA- oraz wskazują na bezpieczeństwo stosowania, ponieważ w przypadku transgenicznego ryżu (oraz innych nie-zwierzęcych źródeł HSA, np. próby uzyskania albumin z liści tytoniu czy bulw ziemniaka) nie ma ryzyka potencjalnego przeniesienia zakażenia wirusowego na biorcę [28].

Preparaty albumin występują w stężeniach 5% gdzie ciśnienie onkotyczne jest takie samo jak w osoczu lub łagodnie hipoonkotyczne (*Alburex 5*), oraz 20% (np. *Flexbumin 200g/l*, *Albiomin 20%*, *Alburex 20*) i 25% (*Human Albumin 250 g/l Baxalta*) czyli w postaci roztworów hiperonkotycznych.

Stężenie sodu w dostępnych preparatach albumin jest różne, a w czasie produkcji stosowane są stabilizatory- N-acetylotryptofanian sodu oraz kaprylan sodu. Roztwory albumin mogą być przetaczane pacjentom niezależnie od ich grupy krwi, ponieważ pozbawione są izoaglutynin i substancji grupowych. Zawierają jednakże aluminium w ilości około 200 µg/l, a według producenckich norm jakościowych do 10% agregatów i polimerów [2].

## **2.2. Wygląd roztworów.**

Roztwory albumin są przejrzystymi, lekko lepкими cieczami, o barwach: żółtej, bursztynowej, zielonej lub prawie bezbarwnej [29-33].

## **2.3. Wskazania – pokrótce.**

Wskazaniem do zastosowania preparatów albumin jest uzupełnienie i utrzymanie objętości krwi krążącej w sytuacji wystąpienia jej ubytku oraz w przypadku niemożności zastosowania w tym celu roztworów koloidowych. Wybór roztworu albumin oraz jego użycie zależy od stanu klinicznego pacjenta i oparty jest na oficjalnych zaleceniach [29-33].

## **2.4. Przeciwwskazania.**

Przeciwwskazaniem do zastosowania roztworów albuminy może być indywidualna nadwrażliwość pacjenta na preparaty albumin lub na jakąkolwiek z substancji pomocniczych wchodzących w ich skład [29-33].

## **2.5. Dawkowanie.**

Zarówno stężenie, dawkę, jak i szybkość wlewu preparatów albumin należy dostosować indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta, ciężkości choroby lub urazu, od masy ciała, a także od utrzymującej się utraty białek i płynów. Zastosowana dawka powinna być zależna i dostosowana do objętości krwi krążącej, a nie do poziomu albumin w osoczu krwi.

W przypadku decyzji o podjęciu leczenia albuminami, należy regularnie monitorować parametry hemodynamiczne:

- ciśnienie tętnicze i tętno,
- ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ciśnienie PCW),
- ciśnienie ośrodkowe żyłne,
- stężenie elektrolitów,
- diurezę,
- wartości hematokrytu oraz hemoglobiny,
- objawy wzrostu ciśnienia śródczaszkowego (np. ból głowy),
- objawy niewydolności serca (np. duszność) [29-33].

## **2.6. Sposób podania.**

Preparaty albuminy mogą być podawane bezpośrednio drogą dożylną lub w postaci rozcieńczonej w izotonicznym roztworze, np. 0,9% chlorku sodu [29, 31-33] czy 5% glukozy [29, 32, 33]. Nie można rozcieńczać albumin wodą do wstrzykiwań, ponieważ może to spowodować hemolizę u pacjentów, którzy otrzymają roztwór albumin [29-33].

## 2.7. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania.

W trakcie podawania preparatów albumin trzeba mieć na uwadze możliwość wystąpienia u pacjenta reakcji alergicznej lub typu anafilaktycznego. W takim przypadku podawanie wlewu musi być bezwzględnie przerwane i należy zastosować standardowe środki leczenia wstrząsu [29-33].

Trzeba zachować szczególną ostrożność podczas stosowania preparatów albumin u pacjentów, u których wystąpienie hiperwolemii wraz z jej następstwami mogłoby stworzyć dodatkowe ryzyko zdrowotne, np. w przypadku:

- nadciśnienia tętniczego,
- niewyrównanej niewydolności serca,
- żylaków przełyku,
- ciężkiej niedokrwistości, czy skazy krwotocznej,
- obrzęku płuc,
- bezmoczności pochodzenia pozanerkowego lub nerkowego.

W czasie podawania roztworów albumin o stężeniu 200-250 g/l należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta, ponieważ działanie koloido-osmotyczne tych preparatów jest około czterokrotnie wyższe niż ludzkiego osocza [29, 31-33].

Dotychczas nie odnotowano żadnego przypadku przeniesienia zakażenia wirusowego na pacjenta poprzez podanie mu preparatu albuminy wyprodukowanej zgodnie z Farmakopeą Europejską. Jednakże nie można całkowicie tego wykluczyć, także biorąc pod uwagę istnienie wirusów jeszcze nie odkrytych. Zaleca się więc przy każdorazowym podaniu albuminy odnotowanie przy nazwisku pacjenta nazwy preparatu, serii i daty ważności, aby w razie wypadku powiązać zdarzenie z daną serią produktu [29-33].

Nie ma kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania preparatów albumin w ciąży lub w okresie karmienia piersią, jednakże doświadczenie kliniczne stosowania albuminy, a także fakt iż jest ona naturalnym składnikiem krwi, sugerują że nie działa ona szkodliwie na przebieg ciąży lub na samego noworodka [29-33].

## 2.8. Działania niepożądane.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu preparatów albuminy są łagodne działania niepożądane, tj.:

- zaczerwienienie twarzy,
- gorączka,
- pokrzywka,
- oraz rzadko występujące nudności, zwykle ustępujące po zmniejszeniu szybkości wlewu lub po jego przerwaniu.

Bardzo rzadko może dojść do wstrząsu anafilaktycznego [29-33]. Reakcje anafilaktyczne mogą pojawić się ze średnią częstością 0,0011% przetoczeń roztworów albumin [2].

Odnotowano również inne działania niepożądane po dopuszczeniu niektórych preparatów albuminy do obrotu:

- reakcje anafilaktyczne, pokrzywka, świąd,
- bóle głowy,
- zaburzenia smaku, dreszcze,
- niedociśnienie, a także: tachykardie, migotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego,
- wymioty [29, 30, 32, 33].

Podczas szybkiego wlewu roztworów albumin może dojść do przemijającej hipotensji, a także do negatywnego efektu inotropowego, poprzez obniżenie osoczkowego stężenia zjonizowanego wapnia, spowodowanego wiązaniem wapnia przez albuminy [2].

## **2.9. Przedawkowanie.**

W przypadku zastosowania zbyt dużej dawki albumin lub przy zbyt szybkiej podaży roztworu albuminy, może dojść do hiperwolemii, skutkującej przeciążeniem układu krążenia. Skutkuje to objawami tj.: dusznością, bólem głowy, podwyższeniem ciśnienia krwi i przepełnieniem żył szyjnych. Należy wstrzymać infuzję i ściśle monitorować parametry hemodynamiczne pacjenta [29-33].

## **2.10. Przechowywanie.**

Preparaty albuminy powinny być przechowywane w temperaturze do 25°C, w oryginalnym opakowaniu chroniącym przed światłem [29-33].

## **2.11. Porównanie wybranych preparatów albuminy ludzkiej.**

W tabeli poniżej porównano wybrane preparaty albuminy ludzkiej. W kolumnie 1 przy nazwie preparatu, podano zawartość białka całkowitego na 1l roztworu, a w kolumnie 3 zawartość albuminy w odpowiedniej objętości opakowania. Należy zaznaczyć, że w preparacie nr 1, czyli Alburex 5, na 200 g/l białka całkowitego albumina ludzka stanowi co najmniej 96%. W preparatach nr 2, 3, 4, 5, albumina stanowi co najmniej 95% ilości białka całkowitego/1l [29-33].

| Preparat albuminy/<br>zawartość białka całkowitego |                                               | Dostępne<br>objętości/<br>opakowania | Zawartość<br>albuminy w<br>g | Onkotyczność<br>roztworu albuminy<br>w stosunku do<br>osocza | Zawartość<br>sodu w<br>mmol/l<br>roztworu | Substancje pomocnicze<br>ilościowo w mmol/l i g/l                                                                                                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.                                                 | <b>Alburex 5</b> , 50<br>g/l, fiołki          | 100 ml                               | 5 g                          | łagodnie<br>hipoonkotyczny                                   | 140 mmol/l                                | 1. sodu N-acetylotryptofanian 4mmol/l<br>2. sodu kaprylan 4 mmol/l<br>3. sodu chlorek uzup. do zawartości sodu 140 mmol.l<br>4. aqua pro inj. ad 1l |
|                                                    |                                               | 250 ml                               | 12,5 g                       |                                                              |                                           |                                                                                                                                                     |
|                                                    |                                               | 500 ml                               | 25 g                         |                                                              |                                           |                                                                                                                                                     |
| 2.                                                 | <b>Albiomin 20%</b> ,<br>200 g/l, fiołki      | 50 ml                                | 10 g                         | hiperontyczny                                                | 122 mmol/l                                | 1. N-acetylotryptofanian 16 mmol/l (4,3 g/l)<br>2. sodu kaprylan 16 mmol/l (2,7 g/l)<br>3. sodu chlorek 63 mmol/l<br>4. aqua pro inj. ad 1l         |
|                                                    |                                               | 100 ml                               | 20 g                         |                                                              |                                           |                                                                                                                                                     |
| 3.                                                 | <b>Human Albumin 200 g/l Baxter</b> , fiołki  | 50 ml                                | 10 g                         | hiperontyczny                                                | 100-130 mmol/l                            | 1. N-acetylotryptofanian 16 mmol/l (4,3 g/l)<br>2. sodu kaprylan 16 mmol/l (2,7 g/l)<br>3. sodu chlorek 3 g/l<br>4. aqua pro inj. ad 1l             |
|                                                    |                                               | 100 ml                               | 20 g                         |                                                              |                                           |                                                                                                                                                     |
| 4.                                                 | <b>Flexbumin 200 g/l</b> , worek              | 50 ml                                | 10 g                         | hiperontyczny                                                | 130-160 mmol/l                            | 1. N-acetylotryptofanian 16 mmol/l (4,3 g/l)<br>2. sodu kaprylan 16 mmol/l (2,7 g/l)<br>3. sodu chlorek 4,3 g/l<br>4. aqua pro inj. ad 1l           |
|                                                    |                                               | 100 ml                               | 20 g                         |                                                              |                                           |                                                                                                                                                     |
| 5.                                                 | <b>Human Albumin 250 g/l Baxalta</b> , fiołki | 50 ml                                | 12,5 g                       | hiperontyczny                                                | 130-160 mmol/l                            | 1. N-acetylotryptofanian 20 mmol/l (5,4 g/l)<br>2. sodu kaprylan 20 mmol/l (3,3 g/l)<br>3. sodu chlorek q.s.<br>4. aqua pro inj. ad 1l              |
|                                                    |                                               | 100 ml                               | 25 g                         |                                                              |                                           |                                                                                                                                                     |

**Tab. 1.** Porównanie wybranych preparatów albuminy ludzkiej [29-33].

### III. ALBUMINY- ZASTOSOWANIE W LECZNICTWIE ZAMKNIĘTYM

Zastosowanie roztworów albuminy ludzkiej w praktyce klinicznej to temat wciąż dyskusyjny, ponieważ podanie ich w pewnych stanach chorobowych nie ma udowodnionego znaczenia klinicznego i nie poprawia stanu pacjenta. Koszty leczenia albuminami są znacznie większe niż płynami zastępczymi czy roztworami krystaloidów, włączenie albumin do leczenia zawsze powinno być poparte wynikami medycyny opartej na dowodach (*evidence-based medicine- EBM*) i ogólnymi wytycznymi [2, 34].

#### 3.1. Zastosowanie roztworów albuminy w marskości i chorobach wątroby.

Hipoalbuminemia, jako jedyny objaw marskości wątroby, nie jest potwierdzonym wskazaniem do podania roztworów albuminy.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz nadciśnienie wrotne towarzyszące zaawansowanej marskości wątroby mogą być podłożem do rozwinięcia się wodobrzusza. Po ewakuacji płynu z jamy otrzewnowej (zabieg paracentezy), zwłaszcza dużych ilości, może dojść do zaburzeń hemodynamicznych. Aby temu zapobiec zaleca się podanie 8g albumin na 1 litr ściągniętego płynu obrzękowego, ale w przypadku gdy ewakuowanego płynu z jamy brzusznej jest powyżej 5l [34]. W przypadku mniejszych objętości badania kliniczne porównujące uzupełnianie i przetaczanie płynów osoczozastępczych po zabiegu paracentezy, nie wykazały znaczącej różnicy pod względem występowania powikłań klinicznych w przypadku zastosowania roztworów żelatyny, HES-u czy 40 i 70 cząsteczkowego dekstranu [2].

Wskazaniem do zastosowania roztworów albuminy jest także zapobieganie niewydolności nerek w przypadku spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (SBP- *spontaneous bacterial peritonitis*) u pacjentów z wodobrzuszem i zaawansowaną marskością wątroby. SBP może prowadzić do niewydolności nerek a kolejno do rozwinięcia się zespołu wątrobowo-nerkowego (HRS- *hepatorenal syndrome*) typu I. Prospektywne randomizowane badania porównawcze wykazały, że zastosowanie dużych dawek roztworów HSA- 1,5 g/kg m. c. pierwszego dnia zdiagnozowania SBP oraz 1g/kg m. c. trzeciego dnia w połączeniu z odpowiednimi antybiotykami o szerokim spektrum działania (lekiem z wyboru



jest cefotaksym, później amoksycylina z kwasem klawulanowym, a także chinolony tj. ciprofloksacyna lub ofloksacyna)- może zmniejszyć ryzyko rozwinienia HRS typu I z 30% do 10%, a także zmniejszyć śmiertelność z 29% do 10% [34, 35, 36].

Zespół wątrobowo-nerkowy typu I także jest wskazaniem do zastosowania roztworów albumin, zaleca się podanie 1g/kg m.c. w pierwszym dniu (maksymalnie 100g HSA), a w następnych dniach 20-40 g/ dobę oraz włączenie podaży terlipresyny [2, 36].

Albumina w połączeniu z terlipresyną jest również stosowana w leczeniu HRS typu II (ze skutecznością 60-70%), nie ma jednak wystarczających danych o wartości zastosowania tego leczenia w praktyce klinicznej [36].



**Ryc. 3.** Wskazania kliniczne do zastosowania roztworów albuminy w marskości wątroby wraz z dawkowaniem [2, 34, 35, 36].

Względnymi wskazaniami- nie rekomendowanymi powszechnie z powodu braku klinicznych dowodów- do zastosowania roztworów albumin w ciężkich schorzeniach wątroby są:

- marskość wątroby z wodobrzuszem,
- encefalopatia wątrobowa,
- hiponatremia hipewolemiczna (stęż. sodu  $< 135$  mmol/l) w przebiegu marskości wątroby- aby zwiększyć objętość osocza i zmniejszyć wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH) [34].

### **3.2. Zastosowanie roztworów albuminy w schorzeniach nerek: zespół nerczycowy oraz w ostrej niewydolności nerek.**

Zespół nerczycowy charakteryzuje się utratą białka, głównie albuminy, z moczem. Powodem jest patologiczne zwiększenie przepuszczalności błony filtracyjnej kłębuszka nerkowego, a straty te przekraczają możliwości wyrównania przez organizm. Niedobór albuminy w tym przypadku nie jest wskazaniem do rutynowego przetoczenia roztworu albumin. Jedynie w ciężkich przypadkach z towarzyszącymi obrzękami zalecane jest przetoczenie roztworów albumin przed podaniem leków moczopędnych [2, 37].

U pacjentów pediatrycznych z zespołem nerczycowym i z objawową hipowolemią oraz stężeniem albumin  $< 15$  g/l, przed dożylnym podaniem furosemidu stosuje się 20% roztwór albuminy w dawce 0,5-2 g/kg m.c. na dobę (średnio 1 g/kg m.c. na dobę). Przy braku efektu takiego leczenia można zaryzykować jednorazowe jednoczesne podanie leku moczopędnego oraz roztworu albumin- zwiększa się wtedy efekt natriuretyczny i moczopędny przez pierwsze godziny takiego leczenia. Obrzęk płuc może być jednym z powikłań podaży roztworów albumin w tym przypadku, dlatego należy wnikliwie monitorować pacjenta podczas leczenia [37].

Hipoalbuminemia towarzysząca ostremu uszkodzeniu nerek (AKI- *acute kidney injury*) może być niezależnym czynnikiem zwiększającym śmiertelność. Nie ma jednak randomizowanych badań, które udowodniałyby znaczącą rolę roztworów albumin w polepszeniu rokowania u pacjentów cierpiących na ostrą niewydolność nerek [2].

### 3.3. Zastosowanie roztworów albuminy u pacjentów krytycznie chorych oraz w stanie sepsy.

W ostatnich latach w wielu z prac rozważających przydatność przetoczeń roztworów albuminy w leczeniu ciężko chorych pacjentów na oddziałach intensywnej terapii, wykorzystano badania przeprowadzone na małych grupach pacjentów, co może być niewystarczające w całościowej ocenie przedstawionych wyników. Obecnie przyjmuje się, że podanie roztworów albumin nie może być rutynowym leczeniem hipoalbuminemii na oddziałach intensywnej terapii, nie potwierdzono także większej skuteczności roztworów albumin w porównaniu do przetaczania roztworów krystaloidów oraz ich wpływu na spadek śmiertelności, a także liczby spędzonych dni na oddziałach intensywnej opieki. Pomimo braku zaleceń do stosowania roztworów albumin u krytycznie chorych, każdy przypadek należy rozważyć indywidualnie. U pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową można łączyć leki moczopędne z podażą roztworów albumin- poprawia to natlenienie organizmu oraz funkcje narządów poprzez zmniejszenie obręzków- związane jest to ze wzrostem ciśnienia onkotycznego, nie wpływa jednak znacząco na śmiertelność. Obserwuje się także zwiększoną przeżywalność okołoperacyjną przy zastosowaniu roztworów albumin u chorych kardiochirurgicznych [2, 38].

Metaanaliza Delaney'a i wsp. porównująca podaż roztworów HSA oraz krystaloidów u pacjentów septycznych wykazała zwiększoną przeżywalność u pacjentów, którym podano albuminy. Oprócz tego, że roztwory albuminy zwiększają objętość osocza mogłyby również wykazać dodatkową korzyść w postaci zwiększenia jego zdolności przeciwutleniającej oraz możliwości przeciwzapalnych, a także zmniejszenia przepuszczalności naczyń i w związku z tym ucieczki płynów do przestrzeni śródmiąższowej (zmniejszenie obręzków) [34].

Rekomendacje Surviving Sepsis Compain z 2012 r., a także wytyczne NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z 2013 r. dotyczące płynoterapii parenteralnej u dorosłych hospitalizowanych, sugerują rozważenie podaży 4 - 5% roztworu albuminy jedynie u chorych w ciężkiej sepsie lub w stanie wstrząsu septycznego w początkowym okresie resuscytacji płynowej oraz w podejrzeniu hipowolemii kiedy podanie roztworów krystaloidów wydaje się niewystarczające [2, 34, 39].

W przypadku dzieci nie zaleca się rutynowej podaży roztworów albuminy w celu uzupełnienia krwi krążącej, jest to jednak często leczenie z wyboru. Stabilność hemodynamiczną oraz skuteczną kompensację płynów można również uzyskać poprzez

zastosowanie syntetycznych koloidów lub krystaloidów bez konieczności przetaczania albumin [2].

### **3.4. Zastosowanie roztworów albuminy u chorych poparzonych.**

Jednym z głównych celów wczesnego leczenia wstrząsu oparzeniowego jest odpowiednia i szybko wdrożona resuscytacja płynowa. Na przestrzeni lat opracowano kilka różnych protokołów terapii płynowej u pacjentów oparzonych. Zastosowanie w tym przypadku roztworów albumin nie jest standardowym postępowaniem, a uraz spowodowany oparzeniem jest jedynie potencjalnym wskazaniem do ich zastosowania [2, 40].

Nie zaleca się podawania roztworów albumin w pierwszych godzinach leczenia (5-8 godzin) z uwagi na zwiększoną przepuszczalność naczyń, zmiany w śródbłonku oraz przenikanie koloidów poza naczynia. Zbyt wczesne przetoczenie HSA mogłoby się wiązać z nasileniem obrzęków.

Przykładem postępowania może być protokół resuscytacji płynowej Parkland w zmodyfikowanej wersji, który zaleca aby koloidów użyć dopiero w drugiej dobie po oparzeniu i przetoczyć roztwór 5% albuminy w ilości 0,5- 1 ml/kg m.c./% oparzenia/16 na godzinę. W protokole Shriner's cincinnati dla młodszych dzieci 5% albuminę stosuje się w roztworze mlecznu Ringera w pierwszej dobie, tzn. po ok. 16h od oparzenia [40]. Przyjmuje się także, że roztwory albuminy można przetoczyć w pierwszej dobie, ale po 12 godzinach leczenia, kiedy został już przekroczony limit objętości dla krystaloidów. Jeśli nie, roztwory HSA podaje się w drugiej dobie resuscytacji płynowej [2].

### **3.5. Zastosowanie roztworów albuminy w ciężkich urazach głowy i mózgu.**

Badanie SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*) pokazało, że użycie 4% roztworu albumin w płynoterapii u chorych z ciężkim urazem mózgu, spowodowało znaczne zwiększenie śmiertelności, co może być związane z hipoosmotycznym charakterem tego roztworu (266 mOsm/l), który mógł zwiększyć ciśnienie śródczaszkowe. Dwa badania: wieloośrodkowe (n=5200) oraz retrospektywne badanie jednoośrodkowe (n=42) wykazało lepszy stan neurologiczny przy zastosowaniu albumin o wysokim stężeniu (20-25%) w porównaniu do roztworów krystaloidów u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym.

Nie zaleca się jednakże stosowania albumin 20-25% w przebiegu ciężkich udarów mózgu, a także 4% roztworów albumin u pacjentów z niskim ciśnieniem krwi towarzyszącym uszkodzeniom neurochirurgicznym.

Podsumowując: wykorzystanie roztworów albumin w resuscytacji płynowej u pacjentów cierpiących na ciężki uraz mózgu jest sprawą dyskusyjną i nie jest powszechnie zalecane. Wiadomym jest, że w tym przypadku nie powinno się podawać roztworów hipoosmotycznych (mogłoby to nasilić obrzęk mózgu) [38, 41, 42].

### **3.6. Zastosowanie roztworów albuminy w kardiochirurgii.**

Brak jednoznacznych zaleceń odnośnie stosowania roztworów albuminy w trakcie operacji kardiochirurgicznych. Wykazano jednak, że użycie 5% roztworów albumin jako składnika wypełniającego układ pozaustrojowy (tzn. krążenie pozaustrojowe w trakcie operacji kardiochirurgicznych) może zapewnić utrzymanie odpowiedniego ciśnienia onkotycznego naczyń, zapobiegać obrzękowi śródmiaższowemu, a także hamować agregację płytek krwi oraz zmniejszać zapotrzebowanie na płyny w trakcie operacji. Po operacji kardiochirurgicznej zwykle konieczna jest ostrożna resuscytacja płynowa. Nie podaje się tu rutynowo roztworów albumin, ponieważ roztwory krystaloidów są równie skuteczne. Można zastosować albuminy u pacjentów z hipoalbuminemią i ryzykiem zwiększonego krwawienia oraz ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek (AKI) [43].

### **3.7. Zastosowanie roztworów albuminy w leczniczej wymianie osocza- plazmafereza.**

Plazmafereza lecznicza ma na celu usunięcie z osocza pacjenta czynników chorobotwórczych lub toksycznych, stosowana jest najczęściej w chorobach neurologicznych, hematologicznych oraz immunologicznych. O jej skuteczności świadczy ilość wyeliminowanych toksyn, alloprzeciwciał, lipoprotein, immunoglobulin, kompleksów immunologicznych, antygenów czy metabolitów. Pacjentowi podaje się płyn uzupełniający, który zastępuje pobrane osocze. Najczęściej są to krystaloidy i albuminy. Zaleca się aby w plazmaferezie leczniczej wykorzystywać 5% roztwory albumin. Albumina dłużej pozostaje w łożysku naczyniowym, zapewnia utrzymanie odpowiedniego ciśnienia onkotycznego i zapobiega przenikaniu płynów do przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Rzadko może wywoływać reakcje uczuleniowe i wpływać na proces krzepnięcia krwi [44, 45, 46].

W selektywnej plazmaferezie metodą kaskadową (DFA), aby nie filtrować ponownie już przetoczonych białek, zaleca się podawanie roztworów albumin lub osocza w ostatnim etapie zabiegu- najczęściej wykorzystuje się 20% roztwór albumin w ilości 100-300 ml [47].

### **3.8. Zastosowanie roztworów albuminy w dializie albuminowej.**

Dializa albuminowa to technika detoksykacyjna, pozaustrojowego oczyszczania krwi z toksyn i patologicznych mediatorów, toksyn związanych z białkami osocza, a także toksyn mocznicowych rozpuszczalnych w wodzie. Wskazaniem do dializy albuminowej są: ostra niewydolność wątroby o różnej etiologii (np. zatrucia grzybami, paracetamolem), zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby z hipowolemią (np. w WZW B, WZW C), ostra encefalopatia wątrobowa, zespół wątrobowo-nerkowy, leczenie „pomostowe” przed przeszczepem wątroby albo wspomagające po transplantacji lub operacji na tym narządzie (np. usunięcie guza i części tkanki wątrobowej). Celem dializy albuminowej jest umożliwienie regeneracji organu poprzez zwalczenie etapu ostrej niewydolności wątroby, a także podtrzymanie jej funkcji do ewentualnego przeszczepu narządu.

W dializie albuminowej stosowane są 20% roztwory albuminy. Na przestrzeni lat opracowano różne technologie i urządzenia oczyszczające krew, przykładowymi systemami są stosowane już od około 20 lat:

1. MARS (Molecular Adsorbent Recirculating system),
2. Prometheus,

oraz:

3. SPAD (Single-pass albumin dialysis),
4. Hepa Wash [48, 49, 50].

### **3.9. Zastosowanie roztworów albuminy w stanach niedożywienia i zespołów złego wchłaniania.**

Nie zaleca się stosowania roztworów albumin w zespole złego wchłaniania i w stanach niedożywienia, ponieważ bezcelowym jest stosowanie albuminy jako elementu żywienia

pozajelitowego- HSA zawiera niskie stężenie izoleucyny, metioniny i tryptofanu, a jej okres półtrwania jest długi (ok. 19 dni) [2].

### 3.10. Podsumowanie klinicznego zastosowania roztworów albuminy.

Na podstawie wymienionych źródeł powyższe podrozdziały podsumowano w formie tabeli.

| Klinicznie uzasadnione zastosowanie roztworów albuminy ludzkiej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Względne wskazania do zastosowania roztworów albuminy ludzkiej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nie należy stosować roztworów albuminy ludzkiej                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Paracenteza dużych ilości płynu z jamy otrzewnowej- pow. 5l- w przebiegu ciężkiej marskości wątroby.<br>2. Zapobieganie ostrej niewydolności nerek wywołanej spontanicznym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej (SBP) w ciężkich chorobach wątroby.<br>3. Zespół wątrobowo-nerkowy HRS typu I z towarzyszącymi zaburzeniami hemodynamicznymi.<br>4. Plazmafereza.<br>5. Lecznicza dializa albuminowa. | 1. Zespół nerczycowy z towarzyszącymi obrzękami.<br>2. Marskość wątroby z wodobrzuszem.<br>3. Encefalopatia wątrobowa.<br>4. Hiponatremia hiperwolemiczna (stęż. sodu < 135 mmol/l) w przebiegu marskości wątroby.<br>5. Resuscytacja płynowa u pacjentów w trakcie wstrząsu septycznego lub z ciężką sepsą w początkowym okresie leczenia, z podejrzeniem hipowolemii, kiedy podaż krystaloidów jest niewystarczająca.<br>6. Resuscytacja płynowa u chorych ciężko poparzonych.<br>7. Operacje kardiochirurgiczne oraz po operacjach kardiochirurgicznych u pacjentów z hipoalbuminemią i ryzykiem zwiększonego krwawienia oraz ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek (AKI). | 1. Hipoalbuminemia o nieustalonej przyczynie.<br>2. Oparzenia w pierwszych godzinach po urazie- ok. 8-12 godz.<br>3. Ciężkie urazy mózgu, rozległy udar mózgu.<br>4. Stany niedożywienia.<br>5. Wodobrzusze reagujące na leki moczopędne. |

**Tab. 2.** Zastosowanie roztworów albuminy ludzkiej w lecznictwie- podsumowanie.

#### **IV. NOWE MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA ALBUMINY LUDZKIEJ.**

Albuminy są naturalnymi białkami organizmu, które można wykorzystać do tworzenia polimerowych nośników, bezpiecznych zamienników syntetycznych polimerów tworzących nowe systemy kontrolowanego uwalniania leków (DDS- *Drug Delivery Systems*). Dzięki swoim właściwościom, albumina jest białkiem najczęściej stosowanym do produkcji terapeutycznych nanocząstek: łatwo dostępna, nieimmunogenna, biodegradowalna i nietoksyczna, wykazuje także zdolność do kumulowania się w tkankach o wysokim metabolizmie. Wysoka biokompatybilność albuminy daje możliwość wykorzystania albuminowych nanosystemów w leczeniu miejscowym bardzo delikatnych narządów, jakimi np. są oczy.

Połączenie leku z albuminą albo zamknięcie go w albuminowej nanosferze, pozwala na zastosowanie terapii celowanej i zwiększa rozpuszczalność leków trudno rozpuszczalnych oraz słabo przenikających przez błony biologiczne. Szczególnie istotnymi okazują się połączenia albumin z lekami przeciwnowotworowymi i przeciwzapalnymi, a także albuminowe nanosfery wykorzystywane w diagnostyce obrazowej [51, 52].

##### **4.1. Albumina jako nośnik leków przeciwnowotworowych oraz innych leków.**

Zastosowanie albumin w nanosystemach transportujących leki przeciwnowotworowe zwiększyło ich dostępność do chorobowo zmienionych tkanek, poprawiło farmakokinetykę leku i pozwoliło ograniczyć działanie niepożądane na okoliczne zdrowe komórki. Badania wykazały, że tkanka nowotworowa charakteryzuje się zwiększoną przepuszczalnością naczyniową (spowodowaną szybką i niekontrolowaną angiogenezą oraz słabą warstwą mięśni gładkich) i upośledzonym drenażem limfatycznym, w związku z czym guzy nowotworowe mają zdolność do kumulowania dużych cząsteczek w swoim obrębie. Z powodu szybkich podziałów i namnażania się komórek nowotworowych, komórki te mają zwiększone zapotrzebowanie na energię- ich podstawowym źródłem staje się albumina, a u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową pogłębia się hipoalbuminemia. Makrocząsteczki, jakimi są połączenia albumin z lekami przeciwnowotworowymi, mogą z łatwością wnikać do tkanki nowotworowej, ale nie mogą się już „wydostać” poprzez sieć prawidłowych naczyń krwionośnych poza obrębem guza. Połączenia takie dają możliwość zastosowania terapii



celowanej, oszczędzającej zdrowe tkanki i zmniejszającej ogólne działanie toksyczne leczenia przeciwnowotworowego, wydłużają także okres półtrwania leku w organizmie [51].

Pierwszym lekiem zatwierdzonym przez FDA (*Food and Drug Administration*) w postaci nanocząstek połączonych z albuminą jest **Abraxane**, czyli połączenie paklitakselu z albuminą, o wielkości nanocząstki 130 nm. Abraxane produkowany jest w technologii *nab* – opracowanej i opatentowanej przez firmę American Bioscience. Polega ona na zmieszaniu wodnego roztworu albuminy z zawieszonym w fazie olejowej hydrofobowym lekiem, a następnie homogenizacji powstałej mieszaniny poprzez przepuszczenie jej przez wąską dyszę. Powstają wtedy albuminowe nanocząstki o wielkości 130- 150 nm z zamkniętym wewnątrz lekiem [51].

Paklitaksel, należący do grupy taksanów, jest lekiem silnie hydrofobowym i jego zastosowanie wiąże się z potrzebą dodania emulgatorów zwiększających jego rozpuszczalność w wodzie. Dodatek Creophoru EL, czyli polioksyetylowanego oleju rycynowego, spełnia tę funkcję, wiąże się jednak z wysokim ryzykiem działań niepożądanych, które mogą prowadzić nawet do wstrząsu anafilaktycznego. „Zamknięcie” paklitakselu w albuminowych nanocząstkach znosi konieczność zastosowania dodatkowych rozpuszczalników, a co się z tym wiąże znosi także potrzebę premedykacji lekami przeciwhistaminowymi i steroidami. Czas infuzji Abraxane w porównaniu do paklitakselu jest znacznie krótszy (odpowiednio: 30 min i 3 godziny), może być też podawany w wyższej dawce jednorazowej niż standardowy paklitaksel [51, 53].

Wskazaniemi do zastosowania Abraxane są: przerzutowy rak sutka u dorosłych u których leczenie pierwszego rzutu choroby okazało się nieskuteczne i niemożliwa jest standardowa terapia antracyklinami; leczenie pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki w połączeniu z gemcytabiną oraz leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z karboplatiną pacjentów dorosłych cierpiących na niedrobnokomórkowego raka płuc, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii. Abraxane badany jest również w zakresie wykorzystania go w terapii czerniaka, raka jajnika i raka żołądka [51].

Obecnie dalej prowadzone są badania zmierzające do ulepszenia połączenia paklitakselu z albuminą; np. układ HSA, paklitaksel oraz środek zatwierdzony do lokalizowania i obrazowania zmian nowotworowych, czyli zieleń indocyjaninowa (ICG, *indocyanine green*). Takie połączenie wzmacnia dodatkowo celowane działanie leku poprzez efekt fototermalny-

barwnik wzbudzony światłem podczerwonym generuje ciepło, co dodatkowo uszkadza komórki nowotworowe [51].

W dalszym ciągu prowadzone są badania kliniczne nad innymi lekami przeciwnowotworowymi, które są wytwarzane w podobnej technologii co Abraxane, czyli technologii *nab*:

- ***nab-docetaksel*** (taksan) w raku gruczołu krokowego odpornym na hormonoterapię i przerzutowym nowotworze sutka;

- ***nab-rapamycyna*** (antybiotyk immunosupresyjny o właściwościach przeciwnowotworowych) w zaawansowanych i złośliwych guzach litych- rak sutka, jajnika i rak niedrobnokomórkowy płuc;

- ***nab-lapatynib*** (inhibitor kinazy tyrozynowej) w HER2 pozytywnym nowotworze sutka- enkapsulacja lapatynibu w albuminowych nanocząstkach pozwoliła na uzyskanie formy dożylniej, która wykazuje zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu do formy doustnej klasycznego lapanitybu [51].

Prowadzone są badania nad innymi albuminowymi nanosystemami transportującymi leki, najwięcej prac badawczych dotyczy **doksorubicyny** i **metotreksatu**. W systemach tych powierzchnia nanocząstki wzbogacana jest dodatkowo w ligandy kierujące, np. odpowiednie białka lub ligandy swoicie kierujące, wykorzystujące receptory znajdujące się na powierzchni określonego typu komórki nowotworowej, np. metotreksat-HSA-biotyna czy metotreksat-HSA-trastuzumab [51].

W trakcie badań przedklinicznych i klinicznych znajdują się także albuminowe nanosystemy transportujące leki:

- **nanocząstki HSA z rywastygminą**, w leczeniu choroby Alzheimera;
- **nanocząstki HSA z worykonazolem**, w celu opracowania takiej postaci leku, aby nie musiało być koniecznym zastosowanie sulfobutyłowego estru sodowego betacyklodekstryny-solubilizatora, który jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością nerek;
- **nanocząstki HSA z takrolimusem**, w celu zwiększenia dostępności leku do stawów objętych zmianami reumatycznymi;
- **nanocząstki albuminowe z gabapentyną**, w leczeniu przeciwpadaczkowym.

Wstępne wyniki pokazały, że połączenie leków z albuminowym nanosystemem zwiększa rozpuszczalność i przedłuża czas działania leków (rywastygmina, worykonaloazol), nasila działanie leku (takrolimus, gabapentyna) lub jego stężenie w miejscu docelowym (gabapentyna) [51].

#### 4.2. Albumina jako nośnik w terapii fotodynamicznej oraz diagnostyce obrazowej.

Diagnostyka obrazowa jest bardzo istotnym narzędziem wykorzystywanym w onkologii do detekcji nowotworu, określenia jego lokalizacji, a czasem również jego typu i stopnia zaawansowania. Pozwala także na monitorowanie terapii przeciwnowotworowej oraz ocenę jej skuteczności. Obrazowanie za pomocą nanocząstek jest efektywniejsze od obrazowania za pomocą standardowych kontrastów dzięki ich właściwościom optycznym, małemu rozmiarowi, a także zdolności akumulacji w obszarze zmienionym nowotworowo [51, 53].

Z racji endogennego pochodzenia, albumina jest białkiem obojętnym dla komórek żernych układu siateczkowo-śródbłonkowego, stanowi więc dobry układ transportujący dla związków stosowanych w terapii fotouczulającej i obrazującej tkanki nowotworowe. Albuminowe nośniki w tym przypadku mają postać nanocząstek lub makroagregatów. Albumina ma zdolność do tworzenia makroagregatów dzięki zdolności do wiązania jonów metali za pomocą sił van der Waalsa oraz z udziałem oddziaływań elektrostatycznych. W cząsteczce HSA znajduje się kilka miejsc wiążących jony metali, z czego najsilniej wiążą się one do N-końca oraz do wolnej cysteiny w położeniu 34 (Cys-34), a związanie trójwartościowych jonów metali w tych miejscach powoduje spontaniczną agregację albuminy w kompleksy składające się z kilkunastu cząsteczek. Największa liczba badań dotyczy kompleksów albuminy z radionuklidami- indem 111 i technetem 99. Nanopreparatami albuminowymi, będącymi nanoagregatami HSA i technetu-99, są: **<sup>99m</sup>Tc-Nanocoll**, **<sup>99m</sup>Tc-Albures**, **<sup>99m</sup>Tc-Human serum albumin** i **<sup>99m</sup>Tc-Microalbumin**. Stosowane są w diagnostyce obrazowej- głównie w scyntygrafii szpiku kostnego, obrazowaniu węzłów wartowniczych w inwazyjnych nowotworach i limfoscyntygrafii, w wykrywaniu mikrozakrzepów żylnych i zatorów płucnych. Innymi preparatami zawierającymi nanocząstki albuminy, stosowanymi w diagnostyce są: **Optison** (zawiesina mikrosfer albuminy zawierających perflutren, czyli oktafluoropropan)- u chorych z podejrzaną lub potwierdzoną

chorobą serca podczas echokardiografii przezklatkowej w celu kontrastowania komór serca, czy **Albunex** (mikrosfery HSA wypełnione powietrzem), stosowany w echokardiografii [51].

Ciągle trwają prace nad modyfikacją preparatów stosowanych w diagnostyce obrazowej, by jeszcze precyzyjniej wskazywały lokalizację zmian nowotworowych czy zajętych przerzutami węzłów chłonnych, a także aby wspomóc tym samym ewentualne leczenie chirurgiczne. Przykładem może być modyfikacja preparatu  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanocoll poprzez dołączenie do agregatu albuminy zieleni indocyjaninowej (ICG). ICG- $^{99m}\text{Tc}$ -Nanocoll zyskał dodatkowe właściwości fluorescencyjne, które mogą być wychwytywane przez kamery wykrywające fluorescencję i wspomóc precyzyjne obrazowanie np. przerzutów [51].

Terapia termiczna (PTT- *photothermal therapy*) oraz terapia fotodynamiczna (PDT- *photodynamic therapy*), które składają się na ogólnikowo mówiąc fototerapię, oparte są na działaniu związków fotowrażliwych i wykorzystują takie metody jak magnetyczny rezonans jądrowy (MR), pozytronową tomografię emisyjną (PET) czy tomografię komputerową (TK). Związki wrażliwe na światło wychwytywane są przez tkankę nowotworową i wzbudzone promieniowaniem o określonej długości, generują reaktywne formy tlenu, które uszkadzają guz i powodują apoptozę komórek nowotworowych. Albumina zastosowana w tym przypadku jako nośnik związków fotowrażliwych (wprowadzonych do nanostruktur albuminowych z pomocą wewnętrznych oddziaływań hydrofobowych i mostków disiarczkowych) poprawia ich wychwytywanie przez tkankę zmienioną nowotworowo, a także farmakokinetykę fotouczulaczy. Badania z wykorzystaniem albuminowych nanostruktur zawierających związki fotowrażliwe, tj.: hematoporfiryna, feoforbid czy pochodnie  $\beta$ -karboliny, wykazały zwiększenie toksyczności wobec tkanki nowotworowej wraz ze zmniejszeniem ogólnych działań niepożądanych [51].

#### **4.3. Wziewne albuminowe nanocząstki.**

Albumina obecna jest w płynie wyścielającym płuca w znaczącej ilości, choć w znacznie mniejszym stężeniu niż we krwi. Sugeruje to wpływ albumin na transport i metabolizm komórek płuc, co mogłoby być dobrym kierunkiem do badań nowej drogi podaży albuminowych nanocząstek związanych z lekiem, zwłaszcza w leczeniu nowotworów płuc. Badania *in vivo* na myszach [54] pokazały, że wziewna podaż albuminowych nanocząstek

(wykorzystano albuminę wołową BSA- *bovine serum albumin*) nie spowodowała znaczących działań niepożądanych. Wykazano dużą biogodność w szerokim zakresie dawek, a albuminowe nanocząsteczki były obecne w płucach myszy nawet po 48 godzinach. Jedynie w najwyższej badanej dawce (16mg/kg m. c. myszy) wziew spowodował łagodny stan zapalny [54]. Kolejne badanie na myszach [55] wykazało, że połączenie albuminowych nanocząstek HSA z doksorubicyną i aldehydem oktylowym, zaadsorbowane na apoptycznym białku TRAIL (białko to ma zdolność do indukowania apoptozy komórek nowotworowych, nie wykazując tego działania wobec komórek prawidłowych), ma dobre właściwości aerozolujące, zdolność do dyspersji oraz rozmiar cząstek ok 340 nm. Skuteczność przeciwnowotworową oceniano u myszy z rakiem płuc, wykazano że połączenie TRAIL/Dox-HSA-NP po podaniu wziewnym pozostawało w płucach myszy i było stopniowo uwalniane około 3 dni. Zdaniem autorów połączenie nanosystemu HSA-doksorubicyna-aldehyd oktylowy oraz białka TRAIL może zwiększyć aktywność przeciwnowotworową leku oraz potencjalnie zmniejszyć stosowaną dawkę doksorubicyny (i zmniejszyć tym samym jej działania niepożądane) dzięki synergistycznemu działaniu przeciwnowotworowemu doksorubicyny i TRAIL [55].

#### **4.4. Inne możliwości połączeń albuminy z lekiem- fuzja genetyczna.**

Albumina charakteryzuje się długim okresem półtrwania (około 19 dni). Te właściwości wykorzystuje się w badaniach nad genetycznym połączeniem HSA z lekami.

Szansą na zwiększenie skuteczności leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z uszkodzoną wątrobą i nieleczonych wcześniej interferonem, miał być Joulferon, czyli albinterferon alfa-2b firmy Novartis. Lek to białko fuzyjne utworzone z albuminy (nośnik) i interferonu alfa (który był i jest stosowany w leczeniu WZW typu C), stworzony metodą technologii rekombinacji DNA, wytwarzane przez zmodyfikowane genetycznie komórki drożdży. Dzięki takiemu połączeniu otrzymano cząsteczkę o masie 87,5 kDa oraz okresie półtrwania 145 godzin, co pozwoliło na zastosowanie tego leku co 2-4 tygodnie. Dwa badania główne przeprowadzone przez Novartis obejmowały łącznie 2255 osób dorosłych z WZW typu C wcześniej nie leczonych i porównywały skuteczność działania albinterferonu alfa-2b oraz interferonu pegylowanego. Obie grupy przyjmowały również rybawirynę, leczenie trwało od 6 miesięcy do roku, a głównym kryterium oceny był poziom wirusa we krwi po 6 miesiącach od zakończonego leczenia. Zakończone badania kliniczne III fazy udowodniły porównywalną skuteczność, działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania albinterferonu u chorych

zakażonych genotypami 1, 2 i 3 w skojarzeniu z rybawiryną co 2 tygodnie w dawkach 900 µg lub 1200 µg, w stosunku do interferonu pegylowanego stosowanego łącznie z rybawiryną.

Firma Novartis dnia 16 kwietnia 2010 roku wycofała swój wniosek na dopuszczenie do obrotu preparatu Joulferon, a w październiku 2010 poinformowała o zaprzestaniu dalszego opracowywania tego leku [56, 57, 58, 59].

#### **4.5. Albumina wykorzystywana w transporcie materiału genetycznego.**

Albumina w formie polimeru białkowego jest wysoce biokompatybilna, dzięki czemu może być wykorzystywana jako układ transportujący dla materiału genetycznego: fragmentów DNA oraz całych genów, małych interferujących RNA (siRNA) oraz antysensownych oligonukleotydów (ASO). Do ich transportu najczęściej konstruuje się nanoukłady lipidowe, których powierzchnie wzbogaca się w cząsteczki albuminy. Te z kolei- aby zniwelować ujemny ładunek powierzchniowy nanocząstek albuminy i zwiększyć sprzężanie odpowiedniej ilości ujemnie naładowanego kwasu nukleinowego- można sprzęgać ze związkami zmieniającymi ten ładunek, np. etylenodiaminą czy glikolem polietylenowym (PEG). Trwają badania nad konstruowaniem nanosystemów wykorzystujących albuminę i transportujących materiał genetyczny bezpośrednio do komórek nowotworowych. Celem jest wyciszenie konkretnych onkogenów lub indukcja szlaków apoptycznych, np. kompleksy nanoprecipików złota i BSA zawierające siRNA, PEG-yłowane nanocząsteczki albuminowe transportujące plazmidowy DNA kodujący proapoptyczny ligand TRAIL, czy nanokompleksy HSA- ASO (antysensowne oligonukleotydy) [51].

## **V. STRESZCZENIE PRACY.**

W niniejszej pracy omówiono budowę oraz funkcję albuminy ludzkiej (HSA), głównego białka osocznego krwi, jej budowę przestrzenną oraz zdolności wiążące. Wskazano na jej znaczącą rolę w organizmie w wiązaniu oraz transporcie leków, substancji endogennych i egzogennych. Następnie omówiono sposoby otrzymywania preparatów albuminy ludzkiej, ich charakterystykę oraz porównano wybrane dostępne preparaty.

W kolejnym rozdziale opisano kliniczne zastosowanie albuminy w różnych jednostkach chorobowych oraz urazach, wskazano także na wysokie koszty leczenia preparatami albuminy w porównaniu do zastosowania roztworów krystaloidów. Zaznaczono, iż włączenie albumin do leczenia powinno być oparte o ogólne wytyczne i dowody kliniczne w ich zastosowaniu. Na podstawie aktualnych źródeł podsumowano również w formie tabeli wskazania do zastosowania roztworów albuminy w leczeniu.

W dalszej części pracy omówiono nowe możliwości zastosowania albuminy, wskazując, że albumina jako naturalne białko organizmu może być bezpiecznym materiałem do konstrukcji nowych systemów uwalniania leków (DDS). Dzięki właściwościom albuminy i jej wysokiej biokompatybilności może być ona zastosowana jako nośnik w nanosystemach transportujących leki, radionuklidy, substancje fotouczulające, a nawet materiał genetyczny, zwiększając ich dostępność do miejsc docelowych i sprawiając, że terapia może być celowana na określone tkanki (np. nowotworową) i jeszcze bardziej skuteczna.

## VI. PODSUMOWANIE I KOMENTARZ AUTORA.

Oprócz starań w zakresie zebrania najnowszych informacji i opracowania wybranego tematu, moim głównym celem w przygotowywaniu niniejszej pracy specjalizacyjnej było poszerzenie swojej wiedzy z zakresu stosowania preparatów albumin w leczeniu szpitalnym. Leczenie albuminami to ciągle sprawa dyskusyjna i na ten problem natrafiłam także w swojej pracy w Aptece Szpitalnej.

W naszej codziennej praktyce szpitalnej my, farmaceuci, spotykamy się z wieloma zagadnieniami dotyczącymi farmakoterapii pacjentów hospitalizowanych. Jesteśmy zobowiązani nie tylko do wydawania leków, ale także do kontrolowania wydawanych środków leczniczych, np. poprzez weryfikowanie zasadności przepisywanych antybiotyków zastrzeżonych zgodnie ze szpitalną polityką antybiotykową (wymagamy aby były zlecane na pacjenta na podstawie antybiogramu) czy innych, kosztownych jak na warunki szpitalne leków, które również przepisywane są w ściśle określonych sytuacjach, np. za zgodą Lekarza Naczelnego.

Farmaceuta w Aptece Szpitalnej często nie ma możliwości ani dostępu do historii choroby pacjenta oraz jego wyników badań, co byłoby konieczne aby zweryfikować podanie leku silnie działającego. Według mnie aby zoptymalizować leczenie albuminami w szpitalu, farmaceuta szpitalny powinien dążyć do tego aby roztwory albumin- jeśli jeszcze nie widnieją na liście leków zastrzeżonych w Receptariuszu Szpitalnym- to powinny się na niej znaleźć. Lekarz zlecający powinien przepisywać je na pacjenta, tzn. na recepcie imiennej, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w zakresie leczenia albuminami, opisując krótko wskazanie, np. marskość wątroby z wodobrzuszem niereagującym na leki moczopędne. Fakt, iż albumina byłaby lekiem zastrzeżonym, powodowałby konieczność potwierdzenia wydania leku przez osobę nadrzędną, np. Lekarza Naczelnego, Dyrektora do Spraw Lecznictwa lub członka Komitetu Terapeutycznego, którzy potwierdzaliby diagnozę swoją pieczęcią i podpisem, zatwierdzając tym samym zasadność jej zastosowania. Weryfikując odpowiednio opisane zlecenie z oddziału farmaceuta upewni się dzięki temu, że wydanie albumin w danym przypadku będzie właściwe, ponieważ niestety często zdarza się, że jedynym powodem zlecenia roztworu albumin pacjentowi jest hipoalbuminemia o niejasnym podłożu.



## VII. BIBLIOGRAFIA:

1. J. Gburek, K. Gołąb, K. Juszczynska. Nerkowy katabolizm albuminy – aktualne poglądy i kontrowersje. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2011; 65: 668-677.
2. Praca zbiorowa. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Wydanie II. Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa 2014.
3. T.W. Evans. Review article: albumin as a drug- biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl. 5): 6-11.
4. R. Murray, D. Granner, V. Rodwell. *Biochemia Harpera ilustrowana*. Warszawa: PZWL; 2010: 39-51; 522-523.
5. S. Angielski, Z. Jakubowski, H. M. Dominiczak. *Biochemia kliniczna*. Sopot; Perseusz; 1997: 114-134.
6. A. Demblińska- Kieć, J. Naskalski, red. *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2008:195-201.
7. U. Jaehde, R. Radziwill, Ch. Kloft. Red. Wyd. I Polskiego: A. Wiela-Hojeńska, E. Grześkowiak, E. Jąźwińska-Tarnawska, Ł. Łapiński, A. Skowron. *Farmacja Kliniczna*. Wrocław, MedPharm Polska, 2014.
8. D. C. Carter, J. Ho. Structure of serum albumin. *Advances in Protein Chemistry* 1994; 45; 153-203.
9. A.B. Khan, J.M. Khan, M. S. Ali, R. H. Khan, Kabir-ud-Din. Interaction of amphiphilic drugs with human and bovine serum albumins. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and biomolecular Spectroscopy*. 97; 2012: 119-120.
10. M. T. Larsen, M. Kuhlmann, M. L. Hvam, K. A. Howard. Albumin-based drug delivery: harnessing nature to cure disease. *Molecular and cellular Therapies*, 2016, 4:3.
11. L. Zhu, F. Yang, L. Chen, E. J. Meehan, M. Huang. A new drug binding subsite on human serum albumin and drug-drug interaction studied by X-ray crystallography. *Journal of structural Biology*; 2008, 162 (1), 40-49.

12. M. Chechłacz, N. Korytowska. Związki wiążące się z białkami osocza u ludzi. Znaczenie w terapii oraz metody oznaczania wolnej frakcji. Biul. Wydz. Farm. WUM, 2017, 6, 50-59.
13. M. Maciążek-Jurczyk. Kompetycja w wiązaniu leków przeciwreumatycznych do albuminy surowicy krwi w terapii wielolejkowej. Rozprawa doktorska. ŚUM w Katowicach, 2007.
14. Z. Taira, H. Terada. Specific and non-specific ligand binding to serum albumin. Biochem. Pharmacol., 34(11), 1999-2005; 1985.
15. V. Arroyo, R. Garcia-Martinez, X. Salvatella. Human serum albumin, systemic inflammation and cirrhosis. Journal of hepatology 2014 vol. 61; 396-407.
16. G. Bartosz, Druga twarz tlenu, wolne rodniki w przyrodzie. PWN, Warszawa, 2003.
17. A. Miller, W. Jędrzejczak. Albumina- funkcje biologiczne i znaczenie kliniczne. Post Hig 2001; 55(1):17-46.
18. T. Kamiński, M. Karbowska, D. Pawlak. Receptor węglowodorów aromatycznych (AhR) i jego endogenne agonisty – siarczan indoksyli w przewlekłej chorobie nerek. Postępy Hig Med Dosw (online), 2017; 71: 624-632.
19. E. Devine, D. H. Krieter, M. Rüth, J. Jankovski, H. D. Lemke. Binding Affinity and Capacity for the Uremic Toxin Indoxyl Sulfate. Toxins 2014, 6, 416-429.
20. M. Nalewajska, J. Przybyciński, M. Marchelek-Myśliwiec, V. Dziedzic, K. Ciechanowski. Mikrobiota jelit a przewlekła choroba nerek. Postępy Mikrobiologii, 2019; 58, 3, 237–245.
21. K. L. Hill, T. Hamers, J. H. Kamstra, W. G. Willmore, R. J. Letcher. Optimization of an in vitro assay methodology for competitive binding of thyroidogenic xenobiotics with thyroxine on human transthyretin and albumin. MethodX 4, 2017, 404-412.
22. M. Czub, B. S. Venkataramany, K. A. Majorek, K. B. Harding, P. J. Porebski, S. R. Beeram, K. Suh, A. G. Woolfork, D. S. Hage, I. G. Shabalin, W. Minor. Testosterone meets albumin- the molecular mechanism of sex hormone transport by serum albumins. Chemical Science, 2019; 10; 1607.

23. Praca zbiorowa. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabetol 2020; 9, 1.
24. E. Kawalec-Kajstura, K. Rewiuk, G. Puto, M. Padykuła, A. Reczek. Kompleksowa ocena stanu odżywienia osób starszych – wybrane metody i narzędzia. Gerontologia Polska, 2019; 27; 59-65.
25. Artykuł naukowy: <https://nazdrowie.pl/arttykul/farmacja/albumina-i-jej-wykorzystanie-w-medycynie>.
26. Ulotka preparatu albuminy ze strony internetowej: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>. Human Albumin CSL Behring 200 g/l, roztwór do infuzji oraz Human albumin 200 g/l BAXALTA.
27. Albumina ludzka, opis profesjonalny ze strony Medycyna Praktyczna: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1421>.
28. H. Yang, N. Tingting, X. Tingting, Q. Qingchuan, Z. Liping, S. Yunfang, J. Daiming, F. Kai, Y. Fei, Z. Wenjing, S. Lang, W. Hui, L. Jianjun, L. Qishan, S. Yunxia, L. Hongzhen, Z. Yingguo, Y. Daichang. Large-scale production of functional human serum albumin from transgenic rice seeds. PNAS November 22, 2011 108 (47) 19078-19083.
29. Karta charakterystyki produktu leczniczego (ChPL): Flexbumin 200g/l, roztwór do infuzji;.
30. Karta charakterystyki produktu leczniczego (ChPL): Alburex 5, 50g/l, roztwór do infuzji;
31. Karta charakterystyki produktu leczniczego (ChPL): Albiomin 20% (200g/l), roztwór do infuzji.
32. Karta charakterystyki produktu leczniczego (ChPL): Human albumin 250g/l Baxalta, roztwór do infuzji;
33. Karta charakterystyki produktu leczniczego (ChPL): Human Albumin 200g/l BAXTER, roztwór do infuzji.

34. P. Caraceni, M. Domenicali, A. Tovoli, L. Napoli, C. S. Ricci, M. Tufoni, M. Bernardi. Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. *European Journal of Internal Medicine* 24 (2013); 721-728.
35. P. Sort, M. Navasa, V. Arroyo et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341:403–9.
36. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53 j 397–417.
37. Praca zbiorowa: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym. *Forum Nefrologiczne* 2015, tom 8, nr 4, 238–256.
38. E. Farag, Z. Y. Ebrahim. The perioperative use of albumin- Chapter 9; E. Farag, A. Kurz. *Perioperative fluid managment.* Springer International Publishing Switzerland 2016.
39. National Institute for Health and Care Excellence. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. NICE clinical guideline 2013.
40. M. Haberal, A. E. Sakallioğlu Abali, and H. Karakayali. Fluid management in major burn injuries. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 2010 Sep; 43(Suppl): S29–S36.
41. W. Dąbrowski, Z. Rzecki, E. Wilczyńska. Płynoterapia w urazach ośrodkowego układu nerwowego. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2017; 11: 436-443.
42. M. Oddo, D. Poole, R. Helbok, G. Meyfroidt, N. Stocchetti, P. Bouzat, M. Cecconi, T. Geeraerts, I. Martin-Loeches, H. Quintard, F. S. Taccone, R. G. Geocadin, C. Hemphill, C. Ichai, D. Menon, J.F. Payen, A. Perner, M. Smith, J. Suarez, W. Videtta, E. R. Zanier, G. Citerio. Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Medicine* volume 44, pages449–463(2018). Artykuł online: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5086-z>.

43. E. Moret, M. W. Jacob, M. Ranucci, A. A. Schramko. Albumin—Beyond Fluid Replacement in Cardiopulmonary Bypass Surgery: Why, How, and When? *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2014; Vol. 18(3) 252–259.
44. B. Wiśniewska. Terapeutyczna plazmafereza w praktyce klinicznej. *Hematologia* 2018, tom 9, nr 4, 306-317.
45. M. Smycz, A. Mielczarek-Palacz, Z. Kondera-Anasz, J. Sikora, I. Machaj, K. Gęsikowska. Zastosowanie plazmaferezy w terapii oraz w preparatyce krwi. *Annales Academiae Medicae Silesienesis*, 2012, 66, 1, 67-72.
46. W. T. Serednicki, M. Cicio, J. Woroń, J. Wordliczek. Plazmafereza jako metoda leczenia chorych w Oddziale Intensywnej Terapii. *Anestezjologia I Ratownictwo* 2019; 13: 270-279.
47. K. Kędzierska-Kapuza, M. Kusztal, B. Walatek, K. Marczewski, B. Naumnik, J. Małyшко, M. Durlík, K. Ciechanowski, M. Nowicki. Stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie prowadzenia terapii pozaustrojowych oczyszczania krwi (aferezy) oraz zasad ich refundacji. Pobrane ze strony Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego: [www.ptnefro.pl](http://www.ptnefro.pl).
48. J. Różga, T. Piątek, P. Małkowski. Co nowego w leczeniu wątrobowozastępczym? *Hepatologia* 2014; 14: 139-148.
49. R. Grenda. Dializa albuminowa (molecular adsorbent recirculating system, MARS). *Problemy Lekarskie* 2006; 45: 149-151.
50. D. Węgrzyn, A. Kutwin-Chojnacka, P. Peszyński, W. Węgrzyn. Dializa albuminowa w systemie MARS - doświadczenia własne. *Borgis- Anestezjologia Intensywna Terapia* 1/2005, s. 17-20.
51. B. Konopska, K. Gołąb, K. Juszczyńska, J. Gburek. Albuminowe nanosystemy w medycynie. *Postępy Hig Med Dośw (online)*, 2018; 72: 1004-1017.
52. A. Parodi, J. Miao, S. M. Soond, M. Rudzińska, A. A. Zamyatnin Jr. Albumin Nanovectors in Cancer Therapy and Imaging. *Biomolecules* 2019, 9: 218.

53. K. Błaszczak- Świątkiewicz, P. Olszewska, E. Mikiciuk- Olasik. Zastosowanie nanocząstek w leczeniu i diagnostyce nowotworów. *Nowotwory Journal of Oncology* 2013, vol. 63, number 4: 320-330.
54. A. Woods, A. Patel, D. Spina, Y. Riffo-Vasquez, A. Babin-Morgan, R.T.M. de Rosales, K. Sunassee, S. Clark, H. Collins, K. Bruce, L.A. Dailey, B. Forbes. *In vivo* biocompatibility, clearance, and biodistribution of albumin vehicles for pulmonary drug delivery. *Journal of controlled release*, 2015; 210: 1-9.
55. S. H. Choi, H. J. Byeon, J. S. Choi, L. Thao, I. Kim, E. S. Lee, B. S. Shin, K. C. Lee, Y. S. Youn. Inhalable self-assembled albumin nanoparticles for treating drug-resistant lung cancer. *Journal of controlled release*, 2015; 197: 199-207.
56. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Novartis Europharm Ltd withdraws its marketing authorisation application for Joulferon (albinterferon alfa-2b)- press release. Dokument „pytania i odpowiedzi” odnośnie wycofania wniosku na dopuszczenie do obrotu Joulferonu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-joulferon\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-joulferon_pl.pdf)
57. M. Inglot, A. Gładysz, W. Rymer. Terapia eksperymentalna zakażenia HCV. *Przegląd Epidemiologiczny* 2005; 59: 525-533.
58. <https://en.wikipedia.org/wiki/Albinterferon>.
59. T. W. Łapiński, R. Flisiak. Nowe leki i ich działania niepożądane w terapii przewlekłych zapaleń wątroby typu C. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 10/2010, s. 779-783.