

فرآوردهای کریستالوییدی و کلوییدی

دکتر محمد عباسی نظری - دکتر حسین خلیلی

گروه داروسازی بالینی - دانشکده داروسازی تهران

عروقی می‌شود، آلبومین می‌باشد. گلوبولین‌ها به خاطر غلظت کمی که در پلاسمما دارند در حالت عادی در ایجاد فشار انکوتیک پلاسمایی نقشی ندارند ولی در حالاتی مثل هیپوآلبومینی مادرزادی نقش مهمی ایفا می‌نمایند.

فشار انکوتیک طبیعی پلاسمما ۲۵ میلی‌متر جیوه است و در حالت خواهدیه مقداری کمتر از حالت ایستاده می‌باشد. افزایش سن، هیپوتانسیون و هیپوآلبومینی باعث کاهش این فشار می‌شوند.

کاهش در فشار انکوتیک پلاسمایی باعث حرکت مایع از فضای داخل پلاسمایی به داخل بافت بینابینی و ایجاد ادم ریوی خواهد شد. اگر فشار انکوتیک پلاسمایی (با استفاده از یک انکومتر با غشاء نیمه تراوا) اندازه‌گیری شود و اختلاف فشار آن با فشار گوهای مویرگ‌های ریوی محاسبه گردد، اختلاف فشار طبیعی حدود ۴ تا ۱۵ میلیمتر جیوه خواهد بود. اختلاف کمتر از ۴ میلیمتر جیوه همراه با ایجاد ادم ریوی است (۱).

تزریق خون و مایعات وریدی جهت جایگزینی و نگهداری حجم پلاسمما در محدوده طبیعی در بیماران دچار خونریزی، سوختگی، مسمومیت دارویی، کتواسیدوز دیابتی، گرمایزدگی، و صدمه ناشی از جراحی یا تصادفات اساسی می‌باشد. تقریباً ۱۵ درصد بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد جهت افزایش بازده قلبی احتیاج به افزایش دهدۀ‌های حجم پلاسمما دارند. در این مقاله به خصوصیات فارماکولوژیک کریستالوییدها و کلوییدها اشاره خواهد شد.

فیزیولوژی تعادل مایعات بدن
حدود ۶۰ درصد وزن بدن انسان را آب تشکیل می‌دهد. آب در سه بخش شناخته شده اصلی بدن توزیع می‌شود؛ فضای داخل سلولی ۶۷ درصد، فضای بینابینی ۲۵ درصد و پلاسمما ۸ درصد. عامل اصلی فشار انکوتیک کلوییدی پلاسمما که باعث نگهداری مایع در فضای داخل

عروقی بیش از حد دارند که باعث خروج ملکول‌های کلوییدی از فضای داخل عروقی و ورود آنها به فضای میان بافتی و ادم می‌گردد. این مشکل می‌تواند کاربرد این محلول‌ها را جهت اصلاح حجم داخل عروقی محدود سازد. سوختگی‌ها، پنومونی، آنافیلاکسی، ترومما، و انعقاد منتشره داخل عروقی نمونه‌هایی از این حالات بحرانی هستند (۲، ۳).

۱- فراآوردهای کریستالوییدی محلول‌های سدیم کلراید و رینگر لاكتات بیشترین مصرف را در بین این محلول‌ها دارند.

الف - محلول تزریقی رینگر لاكتات
بیشتر محلول‌ها کریستالوییدی اسیدی بوده و دارای غلظت بالایی از یون کلر می‌باشند که از نظر تئوری ممکن است باعث ایجاد اسیدوز هیپرکلرمیک و تشدید اسیدوز بافتی موجود در زمان هیپرتانسیون شوند. استفاده از سدیم

مقایسه فراآوردهای کریستالوییدی و کلوییدی

محلول‌های کریستالوییدی، آب و سدیم لازم جهت نگهداری اختلاف فشار اسمزی بین فضاهای داخل و خارج سلولی را فراهم می‌نمایند. ظرفیت افزایش حجم پلاسمایی وابسته به غلظت سدیم این محلول‌هاست. محلول‌های قندی اگر چه ایزوتوونیک هستند ولی قادر سدیم بوده، در تمام فضاهای بدن توزیع بپیدا می‌نمایند و باعث ادم در بیمارانی می‌شوند که احتیاج به افزایش سریع حجم خارج سلولی دارند.

محلول‌های کریستالوییدی قادر پروتئین‌های لازم جهت نگهداری فشار انکوتیک پلاسمایی و جلوگیری کننده از خروج آب از فضای پلاسمایی هستند. تجویز مقدار زیادی مایعات کریستالوییدی به منظور جایگزین کردن مایعات بدن باعث کاهش فشار انکوتیک پلاسمایی خواهد شد (۲، ۳).

در مقایسه با محلول‌های کلوییدی، کریستالوییدی سریعتر در فضاهای بین و داخل سلولی توزیع شده و بنابراین این محلول‌ها نمی‌توانند به اندازه محلول‌های کلوییدی باعث افزایش حجم پلاسمایی شوند و مقدار زیادی از این مایعات در شوک لازم می‌باشد.

مزیت محلول‌های کریستالوییدی، قیمت ارزانتر و قابل دسترسی‌تر بودن آنها است، اما فراآوردهای کلوییدی گران قیمت هستند، خطر آرژی و اختلال در انعقاد خون را دارند که این مشکلات با محلول‌های کریستالوییدی دیده نمی‌شود. به علاوه بسیاری از بیمارانی که دچار شرایط بحرانی فیزیولوژیک هستند، نفوذپذیری

محلول‌های کریستالوییدی، آب و سدیم لازم جهت نگهداری اختلاف فشار اسمزی بین فضاهای داخل و خارج سلولی را فراهم می‌نمایند.

کلراید در بیماران با ترومای شدید همراه خونریزی تنها باعث ایجاد هیپرکلرمیای موقت بدون تشدید اسیدوز شده است. رینگر لاكتات ۴۵ میلی اکی والان در لیتر یون کلراید کمتری نسبت به نرمال سالین دارد (۲). محلول رینگر لاكتات حاوی ۲۸ میلی اکی والان در لیتر از بافر سدیم لاكتات است که

فضاهای داخل عروقی و میان بافتی توزیع شده و باعث حرکت آب از فضای داخل سلولی به بیرون خواهند شد.

بنابراین در مقایسه با محلول‌های ایزوتونیک مقدار کمتری از این محلول‌ها برای جایگزینی مایعات لازم می‌باشد.

محلول‌های نمکی هیپرتوونیک دارای محتوای بالای یون کلر هستند ولی باعث اسیدوز هیپرکلرمیک نمی‌شوند. انفوژیون سریع این محلول‌ها می‌تواند باعث لیز غشاء میلین سلول‌های عصبی شود. در بیمارانی که دفع سدیم و کلر به علت نارسایی کلیوی دچار اختلال شده، انفوژیون این محلول‌ها باید با احتیاط صورت گیرد (۲).

۲- فرآورده‌های کلوییدی

این فرآورده‌ها یا حاوی پروتئین انسانی هستند (آلومین و پلاسمای تازه منجمد شده) و یا حاوی کربوهیدرات (دکستران و نشاسته) و کلارن حیوانی (ذلتین) می‌باشند. محلول‌های کلوییدی باید:

۱- توانایی نگهداری فشار انکوتیک پلاسمایی مؤثر را برای چندین ساعت داشته باشند.

۲- در طول مدت نگهداری در طیف وسیعی از دما پایدار باشند.

۳- فاقد مواد تب زا، آنتی‌زنیک و میکروارگانیسم‌ها باشند.

۴- متابولیزه شده و طوری دفع شوند که باعث صدمه به بیمار نشوند.

۵- باعث همولیز نشوند.

فرآورده‌های کلوییدی حاوی ملکول‌های با اندازه متفاوت می‌باشند که تحت اصطلاح

ابتدا در کبد به پیروات و در نهایت تبدیل به بیکربنات می‌شود. ولی افزایش H^+ ناشی از بیکربنات این محلول از نظر بالینی قابل اهمیت نمی‌باشد. محلول رینگر لاکتان حاوی مخلوط راسیمیک A و D- لاکتان است. در شرایط فیزیولوژیک A- لاکتان توسط لاکتیک دهیدروژناز و D- لاکتان توسط D- α -هیدروکسی اسید دهیدروژناز متابولیزه می‌شود. در انسان کلیرانس D- لاکتان ۲۰٪ آهسته‌تر از A- لاکتان می‌باشد. غلظت پلاسمایی طبیعی D- لاکتان معمولاً کمتر از ۰/۰۲ میلی‌مول در لیتر است.

D- لاکتان باعث ایجاد انسفالوپاتی در غلظت بیشتر از ۳ مول در لیتر خواهد شد. صدمه هپاتوسلولار و یا کاهش خون رسانی کبدی به همراه هیپوکسی به مقدار زیادی باعث کاهش کلیرانس لاکتان خواهد شد. نیمه عمر پلاسمایی لاکتان در شرایط عادی ۲۰ دقیقه است ولی در بیماران دچار شوک هیپولمیک تا ۴ تا ۶ ساعت افزایش خواهد یافت. در هنگام انفوژیون طولانی مدت یا تجویز مقدار زیادی از مایع رینگر لاکتان، D- لاکتان ممکن است تجمع یافته و باعث تشدید اسیدوز بافتی یا تغییر عملکرد CNS در بیماران با نارسایی کبدی، نارسایی کلیوی و یا شوک شود (۳، ۴).

ب- محلول‌های نمکی هیپرتوونیک

محلول‌های کریستالوییدی با اسمولاریتۀ بالا هستند که به طور معمول در بیماران مبتلا به شوک هیپولمیک استفاده می‌شوند. انفوژیون این محلول‌ها باعث افزایش غلظت سدیم پلاسمایی و اسمولالیتۀ به میزان زیاد برای مدت ۶ تا ۲۴ ساعت خواهد شد. این محلول‌ها در

شود. میزان متوسط وقوع آرژی با آلبومین $0/0.11$ درصد گزارش شده است. آلبومین را می‌توان در دمای طبیعی اتاق (زیر 30°C درجه سانتیگراد) نگهداری کرد (۲).

آلبومن به صورت فرآورده غلیظ (15% تا 25%) و یا به صورت ایزوتوئیک (4% تا 5%) در بازار تجارت وجود دارد. آلبومین 5% فشار انکوتیک حدود 19 میلیمتر جیوه ایجاد می‌کند و حجم داخل عروقی را به اندازه حجم تزریق شده افزایش می‌دهد. آلبومین 2% فشار انکوتیک در حدود 100 میلیمتر جیوه ایجاد می‌کند و حجم داخل عروقی را به اندازه 300 تا 500 میلی لیتر به ازای هر 100 میلی لیتر آلبومین انفوژیون شده افزایش می‌دهد (۲، ۳).

سنتر آلبومین توسط کورتیزول و هورمون تیروئیدی تحریک شده، و با افزایش فشار انکوتیک پلاسمایی کاهش می‌یابد.

یکی از مشکلات ناشی از مصرف آلبومین احتمال هیپوکلسیمی است. در مطالعه‌ای که بر روی بیماران ترومایی که از آلبومین استفاده کرده بودند انجام شد، مقدار آلبومین و کلسیم سرم طبیعی ولی سطح کلسیم یونیزه به طور قابل توجه کاهش یافته بود. این کاهش به علت باند شدن کلسیم به آلبومین است. از طرف دیگر محلول‌های آلبومین حاوی سیترات بوده که ممکن است با کلسیم باند شده و باعث تشديد هیپوکلسیمی شود. هیپوکلسیمی می‌تواند باعث اختلال عملکرد قلبی شود. اصولاً مصرف آلبومین در نارسایی قلبی محدودیت دارد (۱).

polydisperse معروفند. آلبومین تنها محلول کلوییدی با ملکول‌های با اندازه یکسان (monodisperse) می‌باشد.

در محلول‌های حاوی ملکول‌های با اندازه مقاوت به علت آن که ذرات کوچک کلوییدی سریعاً حذف شده و باعث دیورز و پرفیوژن گلومرولی می‌شوند و ذرات بزرگتر باعث نگهداری حجم پلاسمایی می‌گردند، نسبت به محلول‌های با ذرات یکسان ارجح به نظر می‌رسند (۲، ۳).

الف-آلبومن

در بدن آلبومین توسط کبد ساخته می‌شود و عامل حدود 70 درصد فشار انکوتیک کلوییدی پلاسمایی می‌باشد.

ستنت آلبومین توسط کورتیزول و هورمون تیروئیدی تحریک شده و با افزایش فشار انکوتیک پلاسمایی کاهش می‌یابد. عمل آلبومین در خون حفظ فشار انکوتیک و همچنین به عنوان حامل متابولیت‌های مختلف می‌باشد. غلظت طبیعی آن در پلاسما $2/5$ تا 5 گرم در دسی لیتر است. استفاده درمانی از آلبومین امروزه شامل جایگزین درمانی و افزایش حجم داخل عروقی، درمان هیپریتیرویسمی نوزادان، درمان کوتاه مدت هیپوپرتوئیتمی بیماران کبدی و سندروم نفروتیک مقاوم به دیورتیکها می‌باشد (۲، ۵).

آلبومن تجاری از پلاسمای انسانی استخراج می‌شود که به روش پاستوریزاسیون در دمای 60°C درجه سانتیگراد به مدت 10 ساعت استریل می‌گردد. با این روش ویروس‌های ایدز، هباتیت B و C به طور مؤثری نابود می‌شوند. عمل پاستوریزاسیون می‌تواند باعث پلیمریزه شدن آلبومین و ایجاد ملکول‌های آنتی ژنیک

تمایل به تجمع گلوبول‌های قرمز در *In vitro* دارند در حالی که دکستران‌های با وزن ملکولی کمتر از ۶۰۰۰۰ دالتون باعث عدم تجمع گلوبول‌های قرمز می‌شوند (۲، ۶).

ج- فراورده‌های نشاسته‌ای (Starch)
فرآورده کلوبیدی صناعی *Hetastarch* مشتق از نشاسته ذرت است. آمیلوبکتین که پلیمر‌گلوکزی با شاخه‌های جانبی زیاد است ترکیب اصلی نشاسته ذرت می‌باشد که در بدن سریع هیدرولیز می‌شود و نیمه عمری حدود ۲۰ دقیقه دارد. لذا از نظر بالینی قابل استفاده نمی‌باشد، لذا گروه‌های هیدروکسی اتیل روی کربن‌های ۲، ۲ و ۶ ملکول گلوکز قرار می‌دهند. افزایش استخلاف باعث انحلال بهتر هم می‌شود. در واقع پلیمرهای گلوکزی *Hetastarch* حدود ۷۰٪ استخلاف شده‌اند. نهایتاً این ملکول‌های بزرگ توسط سیستم رتیکولوانتوتیال متابولیزه می‌شوند. *Hetastarch* ۶٪ که معمولاً استفاده می‌شود، فشار انکوتیک ۲۸ میلیمتر جبوه ایجاد می‌کند. *Hetastarch* و آلبومین ۵٪ هر دو ایزوتوپیک هستند. حجم داخل عروقی را به اندازه حجم تجویز شده افزایش می‌دهند.

Hetastarch باعث تغییر مراحل انعقاد یافته مکانیسم وابسته به دوز می‌شوند:

- ۱- فعالیت فیرینولیز راشدید می‌کند.
- ۲- فعالیت فاکتور ۸ را کاهش می‌دهد.

۳- قدرت چسبندگی پلاکتی را کاهش و زمان سیلان را افزایش می‌دهد.

البته آثار ضد انعقادی در دوزهای بالاتر از ۲g/kg اغلب دیده می‌شوند (۲، ۳).

تجویز *Hetastarch* می‌تواند باعث واکنش‌های آرژیک (حدود ۰/۰۸۵ درصد) گردد.

در چند مطالعه مشخص شده است که آلبومین فیلتراسیون گلومرولی (GFR) را کاهش می‌دهد. که علت آن به خوبی مشخص نمی‌باشد. همچنین محلول‌های آلبومین حاوی مقادیر کمی آلمینیم هستند و نوزادان نارس و افرادی که به مدت طولانی تحت تغذیه تام وریدی (TPN) هستند در خطر مسمومیت با آلمینیم قرار دارند (۱).

ب- دکسترانها
دکسترانها دسته‌ای از فراورده‌های کلوبیدی هستند که پلیمرهای گلوکز بوده و توسط باکتری *Leuconostoc mesenteroides* در محیط سوکرور ایجاد می‌شوند. از نظر متوسط وزن ملکولی با هم تفاوت دارند. رایج‌ترین آنها دکستران ۴۰ و دکستران ۷۰ می‌باشد (متوسط وزن ملکولی در این دو به ترتیب ۴۰۰۰۰ و ۷۰۰۰۰ دالتون می‌باشد. دکستران ۴۰ محلول ۱۰٪ و دکستران ۷۰ محلول ۶٪ در سرم فیزیولوژی دارند. دکسترانها را می‌توان در دمای معمولی میان ۱۵ تا ۲۰ درجه سانتیگراد نگهداری کرد (۲، ۳).

دکسترانها علاوه بر این که به عنوان افزایش دهنده حجم داخل عروقی به کار می‌روند، جهت جلوگیری از تشکیل ترمبوز وریدهای عمقی، (DVT) هم کاربرد دارند. تجویز دکستران باعث کاهش تشکیل لخته و فعالیت فاکتور ۸ می‌گردد. دکستران می‌تواند باعث آزادسازی هیستامین و متعاقب آن واکنش‌های شبه آنافیلاکسی گردد. یک خصوصیت دیگر دکستران تغییر ویسکوزیته خون است که این اثر وابسته به وزن ملکولی است. دکستران‌های با متوسط وزن ملکولی بیشتر از ۶۰۰۰۰ دالتون

فرآورده هماکسل (Haemaccel) است. در نوع دیگر فرآورده‌های ژلاتینی، زنجبیرهای پلی پیتیدی با سوکینیک اسید متصل می‌شود که نام تجاری آن ژلوفوزین (Gelofusine) است (۲، ۳، ۵).

فرآورده‌های ژلاتینی حجم پلاسمای را به اندازه حجم انفوژیون شده افزایش می‌دهند. ژلاتین‌ها طول اثر کوتاهی در مقایسه با دکستران‌های با وزن ملکولی بالا و Hetastarch دارند. در صورت وجود سپتی سمی در بیمار نیمه عمرشان کاهش می‌یابد. فرآورده‌های ژلاتینی در مقایسه با سایر فرآورده‌های کلوبیدی خاصیت آنتی ژنی بیشتری دارند. لیکن در مقایسه با دکستران و Hetastarch کمتر باعث اختلالات خونی می‌شوند. Haemaccel در مقایسه با ژلوفوزین مقادیر بیشتری کلسیم دارد و کلسیم زیاد می‌تواند در صورت انفوژیون تأمین باخون باعث تشکیل لخته گردد (۲، ۵).

منابع:

1. Falk JL. Colloid and crystalloid fluid resuscitation. In: Fanci A. Harison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1994: 1055 - 59.
2. Roberts JS, Bratton SL. Colloid volume expanders. Drugs. 1998; 55: 621 - 630.
3. Wagner BKJ, Amello LF. Pharmacologic and clinical consideration in selecting crystalloid, colloid and oxygen - carrying resuscitation fluids. Clinical Pharmacy. 1993; 12 : 185 - 196.
4. Thurn JR et al. D-Lactate encephalopathy. Am J Med. 1985; 79: 717 - 21.
5. Reynolds JEF. Martindale: The extra pharmacopoeia. 31th ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996: 1199, 1220.
6. Salmon JB, Mythen MG. Pharmacology and physiology of colloids. Blood Rev. 1993; 7:114-120

Pentastarch مانند فرآورده‌های فوق است ولی وزن ملکولی آن کمتر است. به نحوی که حدود ۴۵٪ ملکول‌های گلوكز در پلیمر دارای استخلاف هیدروکسی اتیل می‌باشند. Pentastarch فشار اسمزی را بیشتر از Hetastarch افزایش می‌دهد. طوری که حجم داخل عروقی را حدود دو برابر حجم مصرفی افزایش می‌دهد. اگر چه شروع اثر سریعتری در مقایسه با آلبومین و Hetastarch دارد ولی سریعتر هم دفع می‌گردد.

در چند مطالعه مشخص شده است که آلبومین، فیلتراسیون گلومرولی (GFR) را کاهش می‌دهد، که علت آن به خوبی مشخص نیست.

Pentastarth فاکتور ۸ و فاکتور فون ویبراند را کاهش می‌دهد. همچنین باعث افزایش زمان رسوب اریتروسیت‌ها (ESR) می‌شود و بنابراین جهت افزایش جداسازی گلوبول‌های سفید در عمل لکوفرز به کار می‌رود. اگر چه در آمریکا تنها جهت انجام لکوفرز به کار می‌رود ولی در خیلی کشورها به عنوان افزایش دهنده حجم داخل عروقی هم مصرف می‌شود (۲، ۳).

د- فرآورده‌های ژلاتینی
دو نوع فرآورده عمده ژلاتینی از کلائز گاو تهیه می‌شوند. ابتدا با قلیایی کردن محیط باعث تورم کلائز و هیدرولیز اتصالات استری و پیتیدی می‌شوند. در یک نوع از فرآورده‌های ژلاتینی، زنجبیرهای پلی پیتیدی با هگزامتیل دی ایزوپیتانات متصل می‌شوند. نام تجاری این