

IL FABBISOGNO CRITICO DI COLLOIDI: SCELTA DEL COLLOIDE APPROPRIATO*

ELKE RUDLOFF, DVM - REBECCA KIRBY, DVM

Veterinary Institute of Trauma, Emergency and Critical Care - Milwaukee, Wisconsin

La soluzione colloidale ideale deve possedere proprietà pressoché identiche a quelle delle proteine plasmatiche naturali e deve persistere nello spazio intravascolare per il tempo necessario a svolgere il proprio effetto terapeutico. Inoltre, deve consentire il ripristino della volemia mediante infusione endovenosa di dosi ridotte. Il colloide ideale deve essere eliminato dall'organismo senza arrecare reazioni tissutali, anche quando venga somministrato in quantità elevate; inoltre, non deve provocare effetti indesiderati sulla coagulazione. L'effetto reologico comporta un miglioramento della microcircolazione. Questo tipo di soluzione deve veicolare ossigeno, farmaci, elettroliti e ormoni che verranno rilasciati ai tessuti e tamponare le perdite che si verificano a livello delle giunzioni endoteliali. Infine, deve essere poco costosa oltre che facile da somministrare e conservare.

Sfortunatamente, non esiste in natura, né è stato sintetizzato dall'attuale tecnologia, un singolo colloide che soddisfi tutti questi requisiti; tuttavia, sono disponibili soluzioni colloidali che ne soddisfano almeno alcuni. Ad esempio, il destrano 40 riveste gli eritrociti e le piastrine e si dimostra vantaggioso nel trattamento dei soggetti affetti da stati di ipercoagulabilità.^{1,2} Gli idrossietil-amidi a media concentrazione, in virtù delle relative proprietà stechiometriche, sono effettivamente in grado di tamponare le lacune endoteliali tipiche delle patologie che inducono lo sviluppo della sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS).³ Benché i colloidi sistemici non siano dotati di specifiche capacità di trasporto dell'ossigeno, il loro impiego durante il ripristino volumetrico consente di ristabilire la perfusione dei letti capillari e favorire l'apporto di ossigeno ai tessuti.

In attesa del colloide ideale, è possibile servirsi di un'associazione fra quelli esistenti per ottenere i massimi vantaggi. La scelta del prodotto o dei prodotti appropriati richiede la conoscenza delle caratteristiche farmacologiche dei colloidi in generale e delle analogie e differenze fra quelli attualmente disponibili.

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE DEI COLLOIDI

Prodotti quali sangue intero, derivati del plasma e albumina concentrata contengono colloidi naturali sotto forma di proteine, in particolare albumina. Invece, ossipoligelatina, destrano 40 e 70 e idrossietil-amidi (l'amido eterificato ed il pentastarch) sono colloidi ottenuti per via sintetica. Sia per i colloidi sintetici che per quelli naturali, la struttura macromolecolare ed il peso molecolare condizionano effetto osmotico, metodo di escrezione ed emivita (vedi Aumento della Volemia ed Emivita dei Colloidi).

Esistono due modi per calcolare il peso molecolare medio: media numerica e media ponderata. La media numerica del peso molecolare di un colloide è la media aritmetica dei pesi molecolari dei polimeri in soluzione (massa del campione divisa per il numero complessivo di molecole). Da questo tipo di media dipendono la maggior parte degli effetti fisiologici di un composto.

La media ponderata viene determinata mediante diffrazione della luce. Solitamente, questo valore ponderato è

Ripristino della volemia ed emivita dei colloidi

Ripristino della volemia

I seguenti colloidi naturali e sintetici vengono elencati in ordine decrescente in base al grado di espansione del volume intravascolare che li caratterizza:

- Albumina al 25%
- Ossipoligelatina
- Destrano 40
- Pentastarch
- Albumina al 5%
- Sangue intero
- Plasma

Emivita dei colloidi sintetici

I seguenti colloidi sintetici reperibili in commercio sono elencati in ordine decrescente in base alla durata dell'emivita:

- Amido eterificato
- Destrano 70
- Pentastarch
- Destrano 40
- Ossipoligelatina

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 19, N. 7, Luglio 1997, 811. Con l'autorizzazione dell'Editore.

più elevato per i polimeri di dimensioni maggiori. I colloidi con una più elevata media ponderata dei pesi molecolari tendono a persistere più a lungo nel plasma. In generale, quanto più è elevato il numero di molecole di piccole dimensioni per unità di volume, tanto maggiore è l'effetto oncotico iniziale e l'espansione del volume plasmatico.

Il grado di sostituzione molare, le dimensioni molecolari e i processi enzimatici richiesti per la scissione determinano l'emivita della molecola nell'organismo. I colloidi sintetici vengono eliminati attraverso diversi processi⁴ (Fig. 1). Fra questi, il primo e più importante è la filtrazione glomerulare che comporta l'eliminazione del 70% - 80% della dose somministrata.

La quantità di composto che transita attraverso il glomerulo e passa nelle urine dipende dalla capacità della molecola di superare la barriera cellulare dell'epitelio glomerulare, il cui spessore è compreso fra 8 e 10 nm. Questa soglia renale è responsabile delle due fasi dell'eliminazione delle macromolecole. Il materiale polimerico composto da particelle di dimensioni molto inferiori alla soglia glomerulare (al di sotto di 70.000 Da) viene eliminato rapidamente (entro 1 - 3 ore dall'inoculazione). Le molecole più grandi vengono invece eliminate dopo essere state degradate in frazioni più piccole. Un rallentamento della velocità di filtrazione glomerulare altera l'eliminazione dei colloidi sintetici, allungando pertanto l'emivita delle molecole colloidali circolanti.⁴

Il secondo processo con cui i colloidi somministrati vengono eliminati dallo spazio intravasale è rappresentato da captazione e stoccaggio nei tessuti dei principali organi. Il materiale polimerico fuoriuscito dai vasi, che scompare dal circolo ma non passa nelle urine, rappresenta dal 20% al 30% della dose endovenosa complessiva di molecole di dimensioni superiori a 70.000 Da. Sia i colloidi naturali che quelli di sintesi si possono rinvenire fuori dai vasi nello spazio interstiziale, dove raggiungono la massima concentrazione entro le prime 24 ore seguenti la somministrazione. L'idrossietil-amido e il destrano vengono immagazzinati per brevi periodi nelle cellule del sistema reticoloendoteliale e negli epatociti per essere degradati rispettivamente dagli enzimi lisosomiali e dalle destranasi.^{5,6} Quindi, le macromolecole vengono metabolizzate lentamente oppure rimosse dal tessuto extravascolare ad opera del sistema linfatico. Il terzo processo di eliminazione (attraverso il sistema gastrointestinale) incide scarsamente.

Molte caratteristiche farmacologiche fondamentali sono comuni ai colloidi naturali e di sintesi; tuttavia, esistono differenze significative sia fra i vari gruppi che nell'ambito di uno stesso gruppo (Tab. 1). Queste differenze rendono ogni singolo colloide unico e costituiscono la base di scelta del regime più appropriato per ogni specifico caso. Spesso, l'approccio terapeutico migliore prevede la somministrazione di associazioni colloidali.

COLLOIDI NATURALI

Caratteristiche farmacologiche

I colloidi naturali comprendono sangue intero, plasma e albumina concentrata. L'albumina è la molecola oncoti-

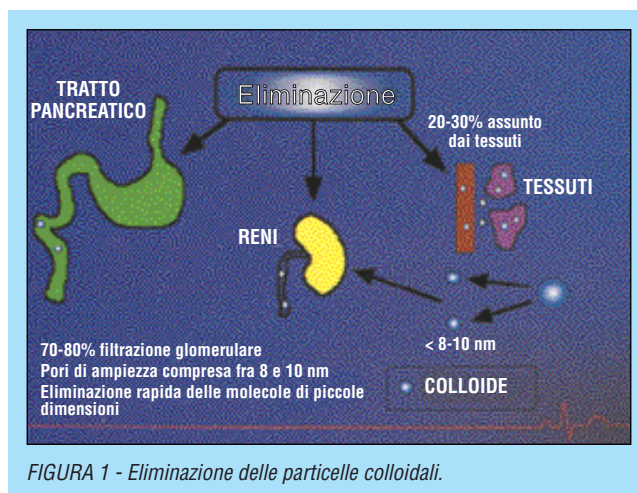


FIGURA 1 - Eliminazione delle particelle colloidali.

camente attiva presente in maggiore quantità nel sangue intero e nel plasma, è dotata di peso molecolare medio pari a 69.000 Da e garantisce il 75% della pressione oncotica nei vasi normali. La restante quota di pressione oncotica colloidale (COP) è data da fibrinogeno (peso molecolare medio pari a 320.000 Da) e globuline (peso molecolare medio di 140.000 Da).⁷ La produzione di albumina da parte degli epatociti è regolata dalla pressione oncotica colloidale locale presente nel fegato⁸ e dipende dallo stato nutrizionale e ormonale del soggetto (stress e ormoni tiroidei). L'emivita media dell'albumina è di circa 16 giorni. È probabile che tutti gli organi partecipino al catabolismo giornaliero della proteina, processo che si svolge al 10% a livello epatico.⁹

I colloidi naturali si ottengono mediante donazione volontaria e vengono trasformati nel prodotto desiderato.¹⁰ Gli emoderivati di origine canina e felina sono reperibili attraverso banche del sangue animale private e commerciali. I prodotti devono essere refrigerati oppure congelati (come specificato) a temperature controllate. Al momento della donazione, il campione viene mescolato ad un anticoagulante che permette di conservarlo e successivamente infonderlo evitandone l'aggregazione.

In medicina umana, sono disponibili soluzioni concentrate di albumina per ripristinare la volemia rapidamente e con scarse quantità di liquido. Nell'uomo, si utilizzano soluzioni di albumina concentrata al 5% per correggere l'ipovolemia e al 25% nei soggetti colpiti da edema in cui è necessario ripristinare la volemia. La somministrazione di 500 ml di albumina al 5% induce un aumento del volume intravascolare da 450 a 500 ml. Invece, sono necessari appena 100 ml di albumina al 25% per accrescere il volume intravascolare di 400 - 500 ml entro 60 minuti.² Questa rapida espansione del volume con basse quantità di liquidi (Fig. 2) deriva dall'innalzamento della pressione oncotica colloidale indotto dall'elevata concentrazione di molecole albuminiche e dall'effetto di Gibbs-Donnan descritto nella prima parte del presente lavoro.

Sfortunatamente, non è facile reperire albumina concentrata di origine canina e felina. L'uso del concentrato proteico di origine umana in ambito veterinario non è stato comprovato; inoltre, somministrazioni ripetute potrebbero dare origine a reazioni gravi e i costi potrebbero essere proibitivi.

Tabella 2
Caratteristiche dei liquidi colloidali

Caratteristiche	Colloide						
	Albumina 5%	Albumina 25%	Ossipoligelatina	Destrano 40	Destrano 70	Pentastarch	Amido eterificato
Peso molecolare (Da)							
Media ponderata	69.000	69.000	30.000	40.000	70.000	280.000	450.000
Media numerica	69.000	69.000	22.000-24.000	25.000	39.000	39.000	70.000
Intervallo	—	—	5.600-100.000	10.000-80.000	15.000-160.000	10.000-1.000.000	10.000-3.400.000
Solvente	—	—	Soluzione elettrolitica	Soluzione fisiologica allo 0,9% oppure glucosata al 5%	Soluzione fisiologica allo 0,9% oppure glucosata al 5%	Soluzione fisiologica allo 0,9%	Soluzione fisiologica allo 0,9%
Massimo legame con l'acqua (ml/g)	18	18	39	37	29	30	20
Concentrazione (%)	5	25	5,6	10	6	10	6
Emivita	14-16	14-16	2-4	2,5	25	2,5	25
Percentuale plasmatica (dopo 24 ore)	—	—	12	18	29	7	38
Percentuale extravascolare (dopo 24 ore)	—	—	—	22	33	33	39
Persistenza complessiva nel sangue	—	—	168 ore	44 ore	4-6 settimane	96 ore	17-26 settimane
Pressione oncotica colloidale (mm Hg)	20	100	45-47	40	—	25	30

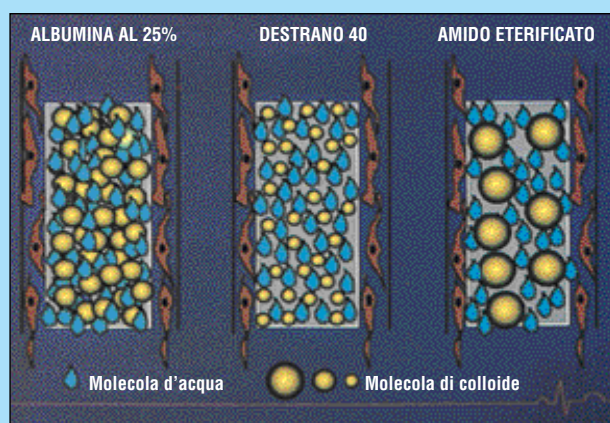


FIGURA 2 - Poiché l'albumina al 25% contiene il maggior numero di particelle oncoticamente attive, è in grado di attirare il maggiore volume di acqua in un determinato spazio. Rispetto all'amido eterificato, il destrano 40 possiede un numero elevato di particelle oncoticamente attive più piccole; pertanto, rispetto all'amido eterificato è in grado di attirare un volume maggiore di acqua in un determinato spazio.

Caratteristiche

I colloidi naturali non contengono unicamente proteine dotate di attività oncotica. Nel sangue intero fresco sono presenti eritrociti, fattori della coagulazione, piastrine, leucociti e antitrombina. La composizione del sangue intero conservato è essenzialmente identica a quella del sangue

fresco, eccetto per il minore numero di leucociti e piastrine e per la più bassa concentrazione dei fattori V e VIII (la cui emivita plasmatica è compresa fra 6 e 8 ore).¹⁰ Il sangue autotrasfuso contiene eritrociti e albumina ma nessun fattore coagulativo. Oltre alle proteine dotate di attività oncotica, il plasma fresco congelato contiene i fattori della coagulazione e l'antitrombina, mentre quello congelato presenta lo stesso contenuto, con la quasi totale assenza dei fattori V e VIII.

La trasfusione di plasma fresco congelato o congelato può essere indicata negli animali colpiti da forme acute di perdita di albumina a causa della dilatazione dei pori delle membrane capillari. Quando l'albuminemia è al di sotto di 2,0 g/dl, l'autore somministra derivati del plasma nel tentativo di soddisfare il fabbisogno organico della proteina che svolge funzioni di tampone e carrier di molecole.¹¹⁻¹⁴

L'antitrombina è dotata di peso molecolare più basso rispetto all'albumina. Di conseguenza, l'attività antitrombinica del plasma può diminuire se l'antitrombina viene persa anche dallo spazio vascolare in seguito all'aumento improvviso del diametro dei pori delle membrane capillari, predisponendo l'animale a fatti trombotici. La concentrazione dei fattori della coagulazione e dell'antitrombina diminuisce anche in seguito alla stimolazione della reazione a cascata della coagulazione nel corso di un processo infiammatorio sistemico. La somministrazione di plasma congelato o fresco congelato consente di reintegrare l'antitrombina e la maggior parte dei fattori coagulativi fino al ripristino dell'omeostasi vascolare.

La reintegrazione di eritrociti si rende necessaria quando il contenuto di emazie nel sangue del paziente cala al punto da compromettere l'ossigenazione dei tessuti. La somministrazione di sangue intero è utile se oltre agli eritrociti è necessario ripristinare altre componenti ematiche. Se si dispone del tempo necessario, nei cani e nei gatti in cui vengono infusi sangue intero o associazioni di emazie concentrate e colloid è consigliabile determinare il gruppo sanguigno ed eseguire le prove di compatibilità crociata. Sono disponibili test per la determinazione rapida dei gruppi A e B nel gatto e del gruppo DEA 1.1 nel cane.

Quando il tempo rappresenta un fattore limitante, nel cane occorre scegliere un donatore universale (vale a dire un soggetto negativo per ogni antigene eritrocitario eccetto DEA 4). I gatti (tranne quelli appartenenti al raro gruppo sanguigno AB) nascono dotati di alloanticorpi contro gli antigeni eritrocitari; pertanto è consigliabile eseguire sempre la determinazione del gruppo sanguigno e le prove di compatibilità crociata. Prima di essere infusi, gli emoderivati devono essere riscaldati fino a raggiungere la temperatura corporea del soggetto (a bagno maria o in un apparecchio apposito) e devono essere somministrati attraverso un filtro con micropori di 18 µm.

Nei soggetti ai quali viene trasfuso plasma non è necessario eseguire l'esame di compatibilità crociata. Il plasma deve essere scongelato a bagno maria fino al raggiungimento della temperatura corporea e somministrato facendolo passare attraverso un filtro a micropori da 18 µm. Nei cani e nei gatti che ricevono il plasma per reintegrare l'antitrombina occorre inoculare anche eparina (da 50 a 100 UI a intervalli di 8 ore) per favorire l'attività antitrombinica.

Possibili effetti collaterali

I possibili inconvenienti associati all'infusione di colloid naturali comprendono rischi di reazioni da trasfusione, costo elevato e difficile reperibilità dei prodotti. Nel trattamento di soggetti con emorragie acute, anche il tempo svolge un ruolo importante. Non sempre è possibile attendere la determinazione del gruppo sanguigno e l'esito dell'esame di compatibilità degli emoderivati con eritrociti o del sangue intero oppure aspettare che il prodotto venga riscaldato prima di essere somministrato. Le reazioni da trasfusione dovute a incompatibilità si possono verificare entro pochi minuti o dopo alcune settimane dall'infusione. La trasfusione di colloid naturali è un potenziale veicolo di malattie trasmissibili per via ematica, ma tale rischio viene ridotto al minimo attraverso un controllo appropriato dei donatori.

Un ulteriore inconveniente è il potenziale sviluppo di ipocalcemia derivante dall'infusione di grandi volumi di liquido, poiché il calcio si lega agli anticoagulanti a base di citrato. Inoltre, non bisogna somministrare alcun emoderivato attraverso lo stesso deflussore utilizzato per prodotti contenenti calcio poiché quest'ultimo favorirebbe la precipitazione del citrato contenuto negli anticoagulanti. Nel corso di trasfusioni ripetute è necessario monitorare la calcemia.

Somministrando ampi volumi di emoderivati è anche possibile indurre lo sviluppo di coagulopatie da diluizione. Quando si utilizza albumina al 25%, occorre evitare di in-

durre involontariamente la comparsa di ipervolemia e di edema polmonare conseguente all'innalzamento rapido e significativo della pressione idrostatica intravascolare.

COLLOIDI DI SINTESI

I colloid di sintesi sono stati approntati per consentire il ripristino rapido e adeguato della volemia evitando gli inconvenienti legati alla rapida infusione di quelli naturali. Questi prodotti garantiscono un innalzamento della pressione oncotica colloidale oltre il livello raggiungibile con sangue intero o plasma e possono anche essere utilizzati associati a questi ultimi. Tuttavia, non devono essere considerati un'alternativa agli emoderivati quando sia necessario reintegrare albumina, eritrociti, antitrombina o proteine della coagulazione.

I preparati a base di ossipoligelatine, destrani e idrossietil-amido sono colloid sintetici, ognuno dei quali è reso unico da proprietà farmacologiche, caratteristiche specifiche e possibili effetti collaterali. La scelta di un colloide sintetico specifico dipende da questi aspetti individuali.

Ossipoligelatina

Attività farmacologica

L'ossipoligelatina è una sospensione al 5,6% di gelatina in cloruro di sodio ed è ipoosmolare (Tab. 1). I prodotti gelatinosi standard sono rappresentati da gelatina fluida modificata, gelatina legata a urea oppure ossipoligelatina. Quest'ultima differisce dalle due precedenti per il tipo di unione fra le catene polimeriche. Viene prodotta a partire da gelatina estratta dal midollo osseo bovino e viene preparata sottoponendo quest'ultima a riscaldamento graduale controllato e ossidazione con perossido di idrogeno. Quindi viene conservata a temperatura ambiente e possiede un periodo di validità piuttosto lungo.

L'ossipoligelatina viene eliminata dal circolo ematico principalmente mediante filtrazione glomerulare ed escrezione fecale.¹⁵ Soltanto una piccola percentuale passa nell'aria espirata. Il prodotto viene degradato in peptidi di dimensioni minori e aminoacidi ad opera di enzimi proteolitici. I polimeri della gelatina vengono ritenuti nel sangue fino ad essere metabolizzati a dimensioni che consentano il passaggio attraverso la barriera endoteliale. La velocità del metabolismo dipende unicamente dalla distribuzione dei pesi molecolari delle macromolecole presenti nel sangue al termine della prima fase di eliminazione. L'emivita plasmatica indicata dal produttore è compresa fra 2 e 4 ore.

Caratteristiche

L'ossipoligelatina, poiché dotata di basso peso molecolare, induce un aumento della volemia equivalente al doppio della dose somministrata. Ad esempio, infondendo per via endovenosa 100 ml di un preparato a base di ossipoligelatina, vengono richiamati altri 100 ml di liquido dallo spazio interstiziale e l'incremento del volume plasmatico raggiunge 200 ml. Questo spostamento sostanziale di li-

quindi si verifica perché le preparazioni a base di gelatina contengono un maggior numero di molecole per unità di volume rispetto ai colloidi dotati di peso molecolare più elevato. Pertanto, le gelatine esercitano una pressione oncotica plasmatica superiore rispetto ai colloidi di dimensioni maggiori (Fig. 2).

Dato il notevole spostamento di liquidi dall'interstizio, l'ossipoligelatina deve essere somministrata unitamente a un cristalloide (per reintegrare il volume interstiziale). L'ossipoligelatina non comporta unicamente una rapida e notevole espansione del volume intravascolare, bensì favorisce la comparsa di diuresi osmotica derivante dall'escrezione di piccole molecole di gelatina.¹⁶ Per queste ragioni, dopo la somministrazione di questi prodotti bisogna tenere sotto stretto controllo la volemia. Non sono noti effetti diretti sulle proteine della coagulazione o sulle piastrine.

Possibili effetti collaterali

È possibile riscontrare anticorpi contro le gelatine grezze non modificate negli animali che non hanno mai assunto questo tipo di prodotti in precedenza. Le gelatine fluide modificate standard comportano un'incidenza molto più elevata di anafilassi rispetto ad altri tipi di gelatine; fra queste, l'ossipoligelatina, garantisce il rischio minore grazie a modificazioni nel tipo di unione fra catene polimeriche. Per contro, questa sostanza è associata a un certo rischio di reazioni allergiche (mediate dall'istamina e dall'attivazione del complemento).^{15,17} L'incidenza riportata in letteratura per le reazioni anafilattiche a qualsiasi tipo di gelatina è maggiore che per prodotti quali destrano o idrossietil-amido.

In alcune segnalazioni, l'uso di ossipoligelatina è stato associato a una coagulopatia da diluizione simile a quella che accompagna la somministrazione di destrano 40.¹⁶ Il tempo di coagulazione era significativamente più elevato dopo l'infusione di ossipoligelatina che dopo l'inoculazione di un volume equivalente di destrano 40.¹⁸ È stato segnalato che le gelatine inducono abbassamenti significativi della calcemia, favorendo pertanto lo sviluppo di tetanie. Per questa ragione, i prodotti a base di ossipoligelatina per uso veterinario vengono integrati con calcio e la ditta produttrice consiglia di adoperarli con estrema cautela negli animali con disordini della coagulazione, ipoproteinemia, insufficienza cardiaca e polmonare e nefropatie. Le gelatine possono abbassare i livelli sierici di fibronectina, ma il significato clinico di tale diminuzione non è noto.¹⁹

Destrani

Caratteristiche farmacologiche

I destrani sono polisaccaridi costituiti da residui lineari di glucosio⁵ che vengono prodotti dall'enzima destrano sucraasi durante la crescita di diversi ceppi del batterio *Leuconostoc* in terreni contenenti saccarosio. È possibile produrre destrani di pesi molecolari differenti mediante idrolisi acida della macromolecola d'origine (Tab. 1). L'uso di destrani ad elevato peso molecolare (oltre 250.000 Da nel cavallo e oltre 500.000 Da nei roditori) è stato oggetto di ri-

cerche.^{20,21} Questi prodotti vengono veicolati in soluzioni di cloruro di sodio o di destrosio al 5%, sono isotonici e possono essere conservati a temperatura ambiente.

Il tempo di persistenza dei destrani nel plasma dipende dal peso molecolare. I polimeri di grandi dimensioni vengono trattenuti nel sangue fino ad essere ridotti in frazioni sufficientemente piccole da superare la barriera endoteliale. Le molecole di destrano di dimensioni minori vengono filtrate rapidamente dal rene ed esercitano un leggero effetto diuretico. Data la loro struttura lineare, molte molecole di destrano passano facilmente attraverso le membrane capillari raggiungendo lo spazio interstiziale e infine rientrando nel circolo sanguigno attraverso quello linfatico. Le molecole di dimensioni maggiori vengono trattenute brevemente all'interno di epatociti, cellule dei tubuli renali e sistema reticoloendoteliale senza esercitare alcun effetto tossico.¹⁹ Il destrano viene completamente demolito in biossido di carbonio e acqua ad opera della destranasi a livello di milza, fegato, polmone, rene, encefalo e muscolo alla velocità di circa 70 mg/kg ogni 24 ore.^{22,23}

In base alle segnalazioni, il grado di espansione della volemia indotto dal destrano varia a seconda di tipo e concentrazione della soluzione utilizzata e condizioni in cui viene condotta la prova. Un bolo costituito da 500 ml di destrano 40 determina un'espansione del volume intravascolare pari al 150% (750 ml) entro 1 ora e del 210% (1050 ml) entro 2 ore dall'infusione.²⁴ In cani normali, il destrano 70 ha indotto un aumento del volume plasmatico corrispondente a 1,38 volte il volume infuso.⁶

Caratteristiche

Il destrano non è un anticoagulante, tuttavia comporta effetti antitrombotici dovuti a emodiluizione, temporanea variazione nella funzione del fattore VIII:Ag e ridotta capacità di aggregazione piastrinica e stabilità del trombo, soprattutto se di basso peso molecolare.^{25,26} Il destrano copolimerizza con il fibrin-monomero, destabilizzando la formazione del coagulo.²⁷ I trombi che si formano nel sangue di pazienti umani trattati con destrano vanno incontro a lisi con facilità significativamente maggiore rispetto ai trombi riscontrati in soggetti di controllo non trattati.²⁸ Le piccole molecole contenute nel destrano 40 rivestono eritrociti e piastrine, inibendo in tale modo la formazione del trombo ed eventualmente impedendo la comparsa di fenomeni trombotici. Questa proprietà può dimostrarsi efficace nel trattamento di soggetti a rischio di patologie tromboemboliche.

È possibile che la glicemia subisca un innalzamento poiché il destrano viene metabolizzato nel suo residuo, il glucosio. Lo sviluppo di iperglicemia clinicamente manifesta costituisce una risposta alla rapida degradazione dei polimeri di glucosio oppure una risposta catecolaminica allo stato di shock. Per ragioni sconosciute, i valori della bilirubina possono andare incontro a un falso aumento dopo la somministrazione di destrano.

Dopo l'infusione di destrano 70 al 6% in un cane normale, i valori totali registrati dal refrattometro rivelavano un aumento superiore a quello ottenuto con la sola somministrazione di cristalloidi.²⁹ Questo dato implica che il destrano 70 è in grado di indurre una modificazione dei li-

velli di soluti totali che non rispecchia il reale contenuto proteico. Il significato clinico di queste modificazioni non è noto.

Il destrano 70 favorisce i fenomeni di adesione fra eritrociti³⁰⁻³² che si manifestano con la formazione di rouleaux; pertanto, può interferire con la compatibilità crociata fra gruppi sanguigni. Questa aggregazione delle emazie può essere sciolta facilmente per mezzo di soluzioni fisiologiche isotoniche.

Possibili effetti collaterali

Il destrano 40 è stato associato a disturbi quali insufficienza renale acuta,³³ anafilassi e diatesi emorragica. Il glomerulo filtra liberamente quantità significative di destrano 40 che in tale modo penetra nel tubulo renale. Poiché a livello tubulare si verifica il riassorbimento di acqua, ne deriva la formazione di un'urina estremamente viscosa. Il destrano può precipitare e ostruire i tubuli in modo irreversibile, inducendo lo sviluppo di insufficienza renale acuta.³³ Le probabilità che compaiano disturbi renali sono maggiori quando sia già presente una nefropatia o un preesistente stato di disidratazione. Raramente il destrano 70 è stato considerato all'origine di insufficienza renale acuta.¹⁹

Alcuni pazienti umani sono dotati di anticorpi naturali contro il destrano. Questo si trova nello zucchero e in altri alimenti. Nell'uomo, le reazioni anafilattiche indotte dal destrano possono essere moderate o potenzialmente letali e vengono classificate come anafilassi da immunocomplessi (tipo III).³⁴ Le reazioni di lieve entità sembrano dotate di un meccanismo differente. In condizioni normali, nell'uomo la rapida infusione di destrano provoca un significativo innalzamento dei livelli ematici di istamina.⁶ Nell'uomo, si segnala un'incidenza di reazioni anafilattiche compresa fra 0,03% e 5%,³⁴ con percentuali maggiori per il destrano 70 che per il destrano 40. Nell'ambito delle osservazioni cliniche e sperimentali condotte nel cane, è raro che il destrano 70 abbia provocato reazioni da moderate a potenzialmente pericolose per la vita.

In pazienti umani che ricevevano destrano 70 per infusione rapida è stato somministrato destrano 1, un aptene monovalente. Questo composto reagisce con le IgG reattive al destrano, impedendo in tale modo la formazione di ponti o di immuno-complessi di grandi dimensioni. Questo prodotto, se somministrato immediatamente prima dell'infusione endovenosa di una soluzione di destrano, impedisce per via competitiva la formazione di immuno-complessi con i destrani polivalenti e previene l'anafilassi.³⁵ Nell'uomo, questo sistema ha permesso di ridurre di 15-20 volte l'incidenza delle reazioni anafilattiche conseguenti all'infusione di destrano. L'uso clinico del destrano 1 in ambito veterinario non è stato documentato.

Le alterazioni dell'emostasi riscontrate in cani sani trattati sperimentalmente con destrano 70 per infusione rapida comprendono prolungamento del tempo di sanguinamento della mucosa boccale e del tempo di protrombina, diminuzione dell'antigene del fattore di von Willebrand e attenuazione dell'attività coagulante del fattore VIII, in assenza di emorragie rilevabili clinicamente.²⁹ I livelli di fibrinogeno diminuiscono più di quanto possa essere attribuito ad emodiluizione nel cane.⁶

Idrossietil-amido

Caratteristiche farmacologiche

Idrossietil-amido è la denominazione d'origine di una molecola polimerica derivante da una specie cerea di mais o di sorgo e composta principalmente da amilopectina (98%). Si tratta di un polisaccaride altamente ramificato e strettamente somigliante al glicogeno che si forma dalla reazione fra ossido di etilene ed amilopectina in presenza di un catalizzatore alcalino.⁵ Il peso molecolare e la sostituzione molare possono essere regolati mediante idrolisi acida della molecola originale di amilopectina.

Attualmente sono disponibili in commercio due specie di idrossietil-amido (amido eterificato e pentastarch), utilizzati per il ripristino e il mantenimento della volemia^{5,30,36-38} (Tab. 1). Fra i colloidi attualmente disponibili, l'amido eterificato possiede il più ampio intervallo di dimensioni e peso molecolare. Il grado di sostituzione molare (piuttosto che il peso molecolare) è il principale fattore che determina il tempo di sopravvivenza nel sangue dei vari tipi di idrossietil-amido. Il pentastarch (emivita di 2,5 ore) viene degradato ed escreto più rapidamente dell'amido eterificato (emivita di 25 ore), in quanto dotato di minore grado di sostituzione molare.⁵ Entrambi i tipi di idrossietil-amido sono disponibili come soluzioni in cloruro di sodio, isotoniche e conservabili a temperatura ambiente.

La velocità di scomparsa delle molecole di idrossietil-amido dall'organismo dipende da velocità con cui vengono assorbite dai tessuti (fegato, milza, reni e cuore), graduale rientro in circolo, captazione da parte del sistema reticoloendoteliale, degradazione enzimatica in particelle di dimensioni minori ad opera dell'amilasi ed escrezione attraverso urine e bile. Il peso molecolare dei composti dell'idrossietil-amido scende al di sotto di 72.000 Da per effetto dell'idrolisi mediata dall' α -amilasi nel sangue. Quando questi composti vengono inoculati per via endovenosa, è prevedibile che l'amilasemia subisca un innalzamento senza alterazioni nella funzionalità pancreatica.

È probabile che i composti dell'idrossietil-amido che vengono trattenuti nei tessuti siano metabolizzati ad opera dei lisosomi citoplasmatici.³⁹ Si ritiene probabile che l'assenza di enzimi destinati alla biodegradazione delle molecole di idrossietil-amido nei macrofagi residenti prolunghi l'eliminazione del composto. Le molecole della sostanza vengono immagazzinate transitoriamente nell'epitelio dei tubuli renali, in cui provocano modificazioni morfologiche senza tuttavia alterare la funzionalità renale.⁶

Caratteristiche

L'amido eterificato viene utilizzato in clinica per ripristinare la volemia. Nonostante un certo grado di variabilità, l'infusione della sostanza comporta un aumento di volemia pari o superiore al volume somministrato. Somministrando amido eterificato alla dose di 25 ml/kg in un cane normale, l'iniziale aumento della volemia è pari a 1,37 volte (137%) il volume infuso.⁶ L'infusione di 500 ml di pentastarch comporta un aumento di volemia pari a 700 ml (140%) entro 30 minuti.⁴⁰

L'amido eterificato è più efficace rispetto alle sole soluzioni cristalloidi isotoniche nell'espandere il volume plasmatico in virtù della propria emivita intravascolare e dell'incapacità di attraversare le pareti capillari.^{20,24,40-42} L'incremento di volemia conseguente all'infusione di amido eterificato è pari o superiore a quello ottenuto con una soluzione di albumina al 5%. La persistenza intravascolare dell'amido è significativamente superiore a quella del destrano 70; infatti, a distanza di 24 ore dall'infusione, nello spazio intravascolare persiste il 38% della dose del primo e soltanto il 19% della dose del secondo.¹⁹ Benché contenga relativamente poche particelle di dimensioni superiori a 70.000 Da, l'amido eterificato persiste nel plasma più a lungo del destrano 70. L'infusione di amido eterificato a velocità costante garantisce una cessione ininterrotta di particelle dotate di peso molecolare maggiore, mantenendo e aumentando in tale modo la pressione osmotica colloidale del plasma negli animali con perdita di albumina.

L'amido eterificato aumenta efficacemente i valori di pressione oncotica colloidale nel cane.⁴³ Nell'uomo, l'innalzamento di tale parametro ad opera dell'amido eterificato è stato pari al 36%, mentre un volume corrispondente di albumina al 5% ha prodotto un incremento dell'11% e un pari volume di soluzione fisiologica ha indotto un abbassamento del 12%.⁴⁴ La soluzione fisiologica comporta una diluizione delle proteine plasmatiche senza apportare particelle dotate di attività oncotica, abbassando pertanto in misura significativa la pressione oncotica colloidale. L'amido eterificato consente di mantenere i valori della pressione di incuneamento del letto capillare polmonare somministrando un volume molto minore.

Il pentastarch viene impiegato in medicina umana quale aggiunta nella leucaferesi⁴⁵ e viene utilizzato in Europa e in Canada quale agente di emodiluizione e aumento della volemia.^{46,47} Inoltre, è stato oggetto di ricerche per valutarne la capacità di indurre ipervolemia nel trattamento dell'emodiluizione acuta nelle vittime di ictus,² oltre che per aumentare la volemia nei pazienti umani cardiopatici sottoposti a interventi chirurgici,^{48,49} nei casi di sepsi⁵⁰ e per rianimare le vittime di ustioni.⁵¹

L'idrossietil-amido è in grado di far regredire le modificazioni di permeabilità della microcircolazione provocate dai radicali liberi dell'ossigeno nel corso di lesioni da ri-perfusione.^{3,52,53} Inoltre, abbassa i livelli plasmatici delle molecole solubili adesive, diminuendo l'adesione fra leucociti ed endotelio e migliorando la microcircolazione.⁵⁴ Non è ancora stato determinato se si tratti di un effetto legato al miglioramento della perfusione microvascolare o di una caratteristica indipendente dell'architettura molecolare dell'idrossietil-amido. In studi relativi a casi di ri-perfusione di aree ischemiche, è stata valutata l'efficacia dell'amido eterificato quale carrier della deferossamina (un agente chelante il ferro).^{55,56}

L'amido eterificato (in dosi non superiori a 20 ml/kg) è stato somministrato in pazienti umani colpiti da diverse forme di shock senza provocare lo sviluppo di edema polmonare o alterazioni funzionali ai polmoni. Favorisce la ritenzione di liquido intravascolare e impedisce il dilavamento delle proteine interstiziali.⁵⁷⁻⁵⁹ Negli stati ipo-oncotici, l'infusione di amido eterificato garantisce un notevole vantaggio rispetto ad altri colloidali poiché le sue molecole di maggiori dimensioni permangono nello spazio intrava-

scolare, limitando il flusso di liquidi nell'interstizio polmonare.⁶⁰ Negli animali sottoposti a privazione cronica di proteine, il flusso linfatico polmonare era molto più abbondante nei soggetti che ricevevano soluzioni di Ringer lattato (un cristalloide) che in quelli trattati con amido eterificato.⁶⁰ Questo risultato è attribuibile alla capacità di quest'ultimo di innalzare la pressione oncotica del plasma.

Nei pazienti umani con traumi cranici, l'amido eterificato (rispetto a soluzioni di Ringer lattato e/o fisiologica ipertonica in destrano) innalza la pressione di perfusione cerebrale e favorisce la guarigione neurologica.⁶¹ Nonostante la notevole riduzione dell'area infartuata cerebrale e il miglioramento della circolazione sanguigna locale che si osservano nei pazienti umani trattati con amido eterificato, alcune segnalazioni di casi riferiscono che l'impiego di questo composto per mantenere la volemia sia la causa di emorragie cerebrali nell'uomo.⁶²⁻⁶⁴

Possibili effetti collaterali

Secondo le segnalazioni, l'infusione di amido eterificato induce la comparsa di crisi anafilattiche in una percentuale di pazienti umani compresa fra 0,0005% e 0,085%.^{65,66} Le reazioni possono essere classificate in lievi (reazioni cutanee e/o leggero innalzamento della temperatura), moderate (tachicardia, ipotensione, nausea o disturbi della respirazione) oppure pericolose per la vita. L'amido eterificato è una sostanza priva di tossicità e non allergenica fino a dosi di 100 ml/kg nel cane;⁶⁷ inoltre è in grado di attivare il complemento.⁶⁸ In base all'esperienza degli autori, l'infusione rapida di amido eterificato nel gatto spesso provoca reazioni moderate rappresentate da manifestazioni di nausea e talvolta vomito; effetti collaterali che possono essere evitati procedendo all'infusione lenta (vale a dire nell'arco di 15 - 30 minuti).

Esistono segnalazioni contrastanti riguardo le coagulopatie indotte dall'idrossietil-amido. Oltre al dosaggio, il peso molecolare sembra svolgere un ruolo importante.^{5,69-71} Inoltre, la preesistenza di una predisposizione al sanguinamento e precedenti interventi chirurgici possono aggravare la coagulopatia durante l'infusione di idrossietil-amido.

Studi relativi agli effetti dell'amido eterificato sulle piastrine hanno fornito risultati contraddittori in seguito a somministrazioni uniche.⁷² L'aggregazione indotta dei trombociti veniva inibita in seguito a somministrazione perioperatoria di amido ad elevato peso molecolare; inoltre, veniva segnalato un calo delle piastrine proporzionale all'effetto diluizionale.^{73,74} I fattori della coagulazione e le proteine subiscono una diluizione per effetto dell'ipervolemia. In letteratura, sono stati pubblicati lavori relativi ad una diminuzione del fattore di von Willebrand correlata alla somministrazione di amido eterificato.^{75,76}

L'inoculazione di amido eterificato alle dosi consigliate (vale a dire 20 ml/kg) in un modello canino di emorragia chirurgica comportò alterazioni minime (associate all'emodiluizione) di tempo di coagulazione e conteggio piastrinico.⁷⁷ Il tempo di sanguinamento e il volume di sangue perso erano più significativi nei cani trattati con dosaggi superiori a quelli consigliati.

Un notevole prolungamento del tempo di protrombina attivata nei soggetti trattati con amido eterificato è attri-

buibile alla precipitazione del fattore VIII indotta dall'amido stesso.^{62,76-79} In base alle segnalazioni, questo effetto sembra meno evidente di quello provocato dal destrano.⁵ Gli autori hanno utilizzato amido eterificato in più di 500 cani e 150 gatti nell'arco di 6 anni. In questi animali, si riscontrava un prolungamento del tempo di coagulazione attivato senza segni clinici di emorragia.

Gli autori ritengono che il tempo di coagulazione attivato possa raggiungere 180 secondi nel cane (il valore normale è compreso fra 90 e 120 secondi) e 120 secondi nel gatto (valore normale compreso fra 75 e 90 secondi) a causa degli effetti diretti e diluitivi indotti dall'amido prima che i fenomeni emorragici assumano significato clinico. Tuttavia, dopo l'uso di amido eterificato in dosi superiori a 20 ml/kg/giorno per ripristinare la volemia in cani che avevano subito un trauma massiccio, il test di incisione ha evidenziato occasionalmente un prolungamento del tempo di sanguinamento. Tale prolungamento è attribuibile all'accresciuto flusso nel microcircolo e all'innalzamento pressorio oltre che agli effetti diretti e diluitivi esercitati dall'amido sulla coagulazione.

In tre dei 26 cani con ipoalbuminemia cronica, la somministrazione di amido eterificato determinò l'alterazione del coagulogramma che era risultato normale prima del trattamento.⁸⁰ Tuttavia, due di questi tre individui avevano ricevuto una dose compresa fra 40 e 45 ml/kg prima che venisse eseguito il secondo test. In tutti e tre i cani, il tempo di protrombina era rimasto normale mentre quello di tromboplastina parziale aveva subito un prolungamento. In due dei tre soggetti, il conteggio piastrinico era diminuito, mentre in uno soltanto (che era stato trattato con 40 ml/kg) si erano verificate emorragie spontanee attribuite a coagulazione intravascolare disseminata piuttosto che all'infusione dell'amido eterificato.

In un altro modello sperimentale di emorragia nel cane, il sanguinamento dalle incisioni aveva una durata da tre a quattro volte superiore nei cani che assumevano da 20 a 30 ml/kg di amido eterificato rispetto al gruppo di controllo trattato con soluzione fisiologica.⁸¹ I profili coagulativi che ne derivavano non presentavano differenze significative rispetto a quelli rilevati in altri studi sperimentali e vennero attribuiti all'emodiluizione. In confronto a volumi corrispondenti di destrano, l'amido eterificato è associato a un minore grado di sanguinamento dalle incisioni.

Gli effetti svolti dal pentastarch sui parametri della coagulazione sono simili a quelli dell'amido eterificato; tuttavia, con il primo non sono state notate variazioni significative nella lisi del coagulo attivata dall'urochinasi e nei tempi di sanguinamento.⁸² Inoltre, gli effetti esercitati sulle frazioni del fattore VIII derivano unicamente dall'emodiluizione quando sia stato impiegato il pentastarch.

Nei pazienti umani con gravi stati settici e scarsa perfusione sistemica, le variazioni a carico di protrombina, tempo di protrombina attivata, conteggio piastrinico, tempo di sanguinamento e livelli di fibrinogeno erano simili a quelle rilevate in pazienti che avevano assunto il pentastarch e in quelli trattati con albumina al 5%.⁵⁰ Il fattore VIII:c diminuiva in misura più significativa nel gruppo trattato con pentastarch. Non vennero evidenziati segni clinici di sanguinamento e il tasso di mortalità era uguale in entrambi i gruppi.

L'assunzione di amido eterificato da parte del sistema reticolo-endoteliale ha provocato sostanzialmente un'attenuazione della fagocitosi ed è stata messa in relazione con una compromissione della funzione immunitaria;⁸² tuttavia, non è ancora stato dimostrato che queste ultime siano clinicamente significative.^{83,84}

PROSPETTIVE FUTURE

Sono state condotte diverse ricerche sperimentali per studiare frazioni di idrossietil-amido che differiscono dall'amido eterificato o dal pentastarch. Le segnalazioni si riferiscono tutte alle frazioni come penta-frazioni, mentre i fluidi sono dotati di intervalli variabili di peso e numero molecolare. Una frazione di amido idrossietilico ottenuta in laboratorio e dotata di peso molecolare compreso fra 100.000 e 500.000 Da e peso molecolare medio di 110.000 Da è stata utilizzata sperimentalmente per ripristinare velocemente la volemia e impedire le perdite capillari. Benché la penta-frazione consenta di raggiungere valori di pressione osmotica colloidale paragonabili a quelli prodotti dall'amido eterificato, per ottenere la stessa emodiluizione ne sono sufficienti quantitativi significativamente minori.³⁷ Alla dose di 15 ml/kg, la penta-frazione è più efficace del pentastarch per ripristinare il volume plasmatico nelle vittime di ustioni e risulta superiore all'albumina nel ridurre il flusso dei liquidi e il conseguente edema in tessuto ovino ustionato, mantenendo in tale modo l'integrità della vascolarizzazione polmonare.⁸⁵

A differenza di altri colloid sintetici (fra cui destrano ad elevato peso molecolare e preparati a base di amido idrossietilico dotati di peso molecolare maggiore [oltre 300.000 Da] o inferiore [al di sotto di 50.000 Da]) le penta-frazioni chiudono fisicamente gli spazi fra le cellule endoteliali separate, aumentando in tale modo il coefficiente di respingimento dell'albumina.^{3,37,86-88} La forma moderatamente ramificata delle molecole che compongono la sostanza ne favorisce l'intrappolamento nell'ambito dei pori interendoteliali. Infine, è possibile che si verifichi una interazione stereochimica fra le molecole della penta-frazione e la parete endoteliale che consente la ritenzione e la formazione di una barriera. Anche quando venne rilevata la perdita di fibrinogeno lineare ad elevato peso molecolare (400.000 Da) attraverso lesioni digiunali, la penta-frazione si è dimostrata più efficace nel ridurre il fabbisogno di liquidi.⁸⁶

Note sugli Autori

I Dr. Rudloff e Kirby sono affiliati al Veterinary Institute of Trauma, Emergency and Critical Care at the Animal Emergency Center and Referral Services, Milwaukee, Wisconsin. Sono entrambi Diplomate of the American College of Veterinary Emergency and Critical Care. Il Dr. Kirby è anche Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine.

Bibliografia

1. Dextran, low molecular weight, in Sewester CS, Olin BR, Hebel SK, et al (eds): *Drug Facts and Comparisons*, St. Louis, Wolters Kluwer, March 1996, p 94.

2. Rainey TG, Read CA: Pharmacology of colloids and crystalloids, in Chernow B (ed): *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 272-290.
3. Oz MC, Zikria BA, McLeod PF, et al: Hydroxyethyl starch macromolecules protect against increases in microvascular permeability following ischemia-reperfusion injury. *Surg Forum* 40:48-50, 1989.
4. Klotz U, Kroemer H: Clinical pharmacokinetic considerations in the use of plasma expanders. *Clin Pharmacokinet* 12:123, 1987.
5. Mishler JM: Synthetic plasma volume expanders—Their pharmacology, safety and clinical efficacy. *Clin Hematol* 13:75-92, 1984.
6. Thompson WL, Fukushima T, Rutherford RB, et al: Intravascular persistence, tissue storage, and excretion of hydroxyethyl starch. *Surg Gynecol Obstet* 131:965-972, 1970.
7. Kaminski MV, Haase TJ: Fluid resuscitation of the critically ill: Albumin and colloid osmotic pressure implications for fluid resuscitation. *Crit Care Clin* 8(2):311-322, 1992.
8. Tullis JL: Albumin 1: Background and use. *JAMA* 237: 355-359, 1977.
9. Yedger S: Tissue sites of catabolism of albumin in rats. *Am J Physiol* 244: E101-E107, 1983.
10. Cotter SM: Clinical transfusion medicine. *Comp Trans Med* 30:188-224, 1991.
11. Kirby R: Colloids: Those magic fluids. 6th IVECCS Proc: 648, 1994.
12. Doweiko JP, Nompoggi DJ: Role of albumin in human physiology and pathophysiology. *J Parenter Enter Nutr* 15:207-211, 1991.
13. Jusko WJ, Gretch M: Plasma and tissue protein binding of drugs in pharmacokinetics. *Drug Metab Rev* 5:43-140, 1976.
14. Karp WB, Kinsley M, Subramanyan SB, et al: Binding properties of glycosylated albumin and acetaldehyde albumin. *Alcohol Clin Exp Res* 9:429-432, 1985.
15. Lundsgaard-Hansen P, Tschirren B: Modified fluid gelatin as a plasma substitute, in *Blood Substitutes and Plasma Expanders*. New York, Alan R. Liss, 1978, pp 227-257.
16. Frawly JP, Artz CP, Howard JM: Plasma retention and urinary excretion of dextran and modified fluid gelatin in combat casualties. *Surgery* 37:784, 1955.
17. Watson J: Mechanisms of hypersensitivity to intravenous agents. *Vet Res Commun* 7:195-200, 1983.
18. Lutz H: Animal experiments on the effect of colloidal plasma substitutes in hemorrhagic shock in the dog. *Bibl Haematol*:232-247, 1969.
19. Griffel MI, Kaufman BS: Fluid resuscitation of the critically ill: Pharmacology of colloids and crystalloids. *Crit Care Clin* 8(2):235-253, 1992.
20. Moore RM, Bertone AL, Muir WW: Effect of high-molecular weight dextran macromolecules on low-flow ischemia and reperfusion of the large colon in horses. *Am J Vet Res* 57:1067-1073, 1996.
21. Huch K, Schmidt J, Schrott W, Sinn HP, et al: Hyperoncotic dextran and systemic aprotinin in necrotizing rodent pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 30:812-816, 1995.
22. Ammon R: Das Vorkommen von Dextranase im menschlichen Gewebe. *Enzymologia* 25:245-251, 1963.
23. Gray I: Metabolism of plasma expanders studied with carbon-14-labeled dextran. *Am J Physiol* 174:462-466, 1953.
24. Hauser CJ, Shoemaker WC, Turpin I: Oxygen transport responses to colloids and crystalloids in critically ill surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 150:811-816, 1980.
25. Bergqvist D: Dextran and haemostasis: A review. *Acta Chir Scand* 31:320-324, 1982.
26. Aberg M, Bergentz S, Hedner U: Effect of dextran and induced thrombocytopenia on the lysis of ex vivo thrombi in dogs. *Acta Chir Scand* 143:91-94, 1977.
27. Aberg M, Hedner V, Bergentz S: Effect of dextran on factor VIII and platelet function. *Ann Surg* 189:243-247, 1979.
28. Gruber UF, Messmer K: Colloids for blood volume support. *Prog Surg* 15:49-76, 1977.
29. Concannon KT, Haskins SC, Feldman BF: Hemostatic defects associated with two infusion rates of dextran 70 in dogs. *Am J Vet Res* 53:1369-1375, 1992.
30. Rampling MW: Red cell agglutination and yield stress, in Lowe GDO (ed): *Clinical Blood Rheology*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1988, pp 45-64.
31. Janes AW, Mishler JM, Lowe B: Serial infusion effects of hydroxyethyl starch on ESR, blood typing and crossmatching and serum amylase levels. *Vox Sang* 32:131-134, 1977.
32. Ibister JP, Fischer MD: Adverse effects of plasma volume expanders. *Anaesth Intensive Care* 8:145-151, 1980.
33. Matheson NA, Diomi P: Renal failure after administration of dextran 40. *Surg Gynecol Obstet* 131:661-668, 1970.
34. Hedin H, Richter W: Pathomechanisms of dextran-induced anaphylactoid/anaphylactic reactions in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 68:122, 1982.
35. Dextran 1, in Sewester CS, Olin BR, Hebel SK, et al (eds): *Drug Facts and Comparisons*, St. Louis, Wolters Kluwer, March 1996, p 93f.
36. Webb AR, Nash GB, Dormandy JA, et al: A comparison of the effects of artificial plasma substitutes, albumin and saline solutions on in vitro apparent blood viscosity. *Clin Hemorheol* 10:287, 1990.
37. Webb AR, Tighe D, Moss RF, et al: Advantages of a narrow-range, medium molecular weight hydroxyethyl starch for volume maintenance in a porcine model of fecal peritonitis. *Crit Care Med* 19:409-416, 1991.
38. Webb AR, Barclay SA, Bennett ED: In vitro colloid osmotic pressure of commonly used plasma substitutes: A study of the diffusability of colloid molecules. *Intensive Care Med* 15:116, 1989.
39. Hulse JD, Yacobi A: Hetastarch: An overview of the colloid and its metabolism. *Drug Intell Clin Pharm* 17:334-341, 1983.
40. Khosropour R, Lackner F, Steinbereithner K, et al: Comparison of the effect of pre- and intra-operative administration of medium molecular weight hydroxyethyl starch (HES 200/0.5) and dextran 40(60) in vascular surgery. *Anaesthetist* 29:616, 1980.
41. Shoemaker WC, Schluchter M, Hopkins JA, et al: Fluid therapy in emergency resuscitation: Clinical evaluation of colloid and crystalloid regimens. *Crit Care Med* 9:367, 1981.
42. Lazrove S, Waxman K, Shippey C: Hemodynamic blood volume and oxygen transport responses to albumin and hydroxyethyl starch infusions in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 8:302-306, 1980.
43. Rackow EC, Weil MH, MacNeil AR: Effects of crystalloid and colloid fluids on extravascular lung water in hypoproteinemic dogs. *J Appl Physiol* 62:2421-2425, 1987.
44. Haupt MT, Rackow EC: Colloid osmotic pressure and fluid resuscitation with hetastarch, albumin and saline solutions. *Crit Care Med* 10:159-162, 1982.
45. Mishler JM, Hester JP, Hustis DW, et al: Panel II: Dosage and scheduling regimens for erythrocyte-sedimenting macromolecules. *J Clin Apheresis* 1:130, 1983.
46. Kortilla K, Grohn P, Gordin A, et al: Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. *J Clin Pharmacol* 24:273-282, 1984.
47. Köhler H, Zschiedrich H, Clasen R, et al: Blutvolumen, kolloidosmotischer Druck und Nierenfunktion von Probanden nach Infusion mittel-molekularer 10% Hydroxyäthylstärke 200/0.5 und 10% Dextran 40. [The effects of hydroxyethyl starch 200/0.5 and 10% dextran 40 on blood volume, colloid osmotic pressure and renal function in human volunteers.] *Anesthetist* 31:61, 1982.
48. London M, Ho J, Friedman J, et al: A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operations. *J Cardiovasc Surg* 97:785-797, 1989.
49. Mastroianni L, Low H, Rollman J, et al: Hemodynamic effects of pentastarch versus albumin in post open-heart surgery patients. *Clin Pharmacol Ther* 43:168, 1988.
50. Rackow EC, Mecher C, Asitz M, et al: Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 17:394-398, 1989.
51. Waxman K, Holness R, Tominga G, et al: Hemodynamic and oxygen transport effects of pentastarch in burn resuscitation. *Ann Surg* 209:341-345, 1988.
52. Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, et al: Macromolecules reduce abnormal microvascular permeability in rat limb ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 17:1306, 1989.
53. Zimmerman BJ, Granger DN: Role of xanthine oxidase-derived oxidants and granulocytes in ischemia/reperfusion, in Schlag G, Redl H, Siegel JH (eds): *Shock, Sepsis, and Organ Failure: First Wiggers Bernard Conference*. New York, Springer Verlag, 1990, pp 382-403.
54. Boldt J, Mueller M, Heesen M, et al: Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 24:385-391, 1996.
55. Lewis D, Church D, Hosgood G: Effect of intravenous administration of hydroxyethyl-starch-deferoxamine on oxygen-derived free radical generation in cancellous bone specimens obtained from dogs. *Am J Vet Res* 11:1613-1617, 1994.
56. Hallaway PE, Eaton JW, Panter SS, et al: Modulation of deferoxamine toxicity in clearance by covalent attachment of biocompatible polymers. *Proc Natl Acad Sci USA*:10108-10112, 1989.
57. Rackow EC, Falk JL, Fein A, et al: Fluid resuscitation in circulatory shock: A comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 11:839, 1983.
58. Demling RH, Harms B, Kramer G, et al: Acute versus sustained hypoproteinemia and posttraumatic pulmonary edema. *Surgery* 92:79, 1982.
59. Kramer GC, Harms BA, Bodai BI, et al: Effects of hypoproteinemia and increased vascular pressure on lung balance in sheep. *J Appl Physiol* 55:1514, 1983.

60. Harms BA, Rosenfeld DJ, Pahl AC, et al: Pulmonary transvascular fluid filtration response to hypoproteinemia and Hespan infusion. *J Surg Res* 48:408-414, 1990.
61. Ducey JP, Mozingo DW, Lamiell JM, et al: A comparison of the cerebral and cardiovascular effects of complete resuscitation with isotonic and hypertonic saline, hetastarch, *J Trauma* 29: 1510-1518, 1989.
62. Trumble ER, Muizelaar JP, Myseros JS, et al: Coagulopathy with the use of hetastarch in the treatment of vasospasms. *J Neurosurg* 82:44-47, 1995.
63. Cully MD, Larson CP, Silverberg GD: Hetastarch coagulopathy in a neurosurgical patient (letter). *Anesthesiology* 66:706-707, 1987.
64. Damon L, Adams M, Stricker RB, Ries C: Intracranial bleed during treatment with hydroxyethyl starch (letter). *N Engl J Med* 317:964-965, 1987.
65. Nearman HS, Herman ML: Toxic effects of colloids in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 7:713-723, 1991.
66. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1:467-469, 1977.
67. Ballinger WF II, Solanke TF, Thompson WL: Effect of hydroxyethyl starch upon survival of dogs subjected to hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 122:33, 1966.
68. Porter SS, Goldberg RJ: Intraoperative allergic reactions to hydroxyethyl starch: A report of two cases. *Can Anaesthesiol Soc J* 33:394-398, 1986.
69. Strauss RG: Review of the effects of hydroxyethyl starch on the blood coagulation system. *Transfusion* 21:299-302, 1981.
70. Macintyre E, Mackie IJ, Ho D, et al: The haemostatic effects of hydroxyethyl starch used as a volume expander. *Intensive Care Med* 11:300-303, 1985.
71. Howard J, Teng, C, Loeffler R: Studies of dextrans of various molecular sizes. *Ann Surg* 143:369-372, 1956.
72. Haass A, Stoll M, Trieb J: Hemodilution in cerebral circulatory disturbances: Indications, implementation, additional drug treatment, and alternatives, in Koscielnny J, Kieswetter H, Jung F, Haass A (eds): *Hæmodilution: New Aspects in the Management of Circulatory Blood Flow. Improvement of Macro- and Microcirculation*. New York, Springer Verlag, 1992, pp 52-114.
73. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, et al: Influence of different intravascular volume therapies on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 76:1185-1190, 1993.
74. Scherer R, Giebler R, Kampe S, Lox WJ: Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution on collagen-induced platelet aggregation and ATP secretion. *Infusionsther Transfusionsmed* 21:310-314, 1994.
75. Stump DC, Strauss RG, Henrikson RA, et al: Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion* 25:349-354, 1985.
76. Strauss RG, Stump DC, Henrikson RA, Saunders R: Effects of hydroxyethyl starch on fibrinogen, fibrin clot formation and fibrinolysis. *Transfusion* 25:230-234, 1985.
77. Cheng C, Lerner MA, Lichtewinstein S, et al: Effect of hydroxyethyl starch on hemostasis. *Surg Forum Metab*:48-50, 1988.
78. Alexander B: Effects of plasma expanders on coagulation and hemostasis: Dextran, hydroxyethyl starch, and other macromolecules revisited. *Prog Clin Biol Res* 19:293-330, 1978.
79. Alexander B, Odake K, Lawlor D, et al: Coagulation, hemostasis, and plasma expanders: A quarter century enigma. *Fed Proc* 34:1429-1440, 1975.
80. Smiley LE, Garvey MS: The use of hetastarch as adjunct therapy in 26 dogs with hypoalbuminemia: A phase two clinical trial. *Vet Intern Med* 8:195-202, 1994.
81. Karlson KE, Garzon AA, Shafon GW, Chu CJ: Increased blood loss associated with administration of certain plasma expanders: Dextran 75, dextran 40, and hydroxyethyl starch. *Surgery* 62:670-678, 1967.
82. Strauss RG, Stansfield RA, Henriksen RA, Villhauer PJ: Pentastarch may cause fewer side effects on coagulation than hetastarch. *Transfusion* 28:257-260, 1988.
83. Schildt B, Bouveng R, Sollenberg M: Plasma substitute induced impairment of the reticuloendothelial system function. *Acta Chir Scand* 141:7-13, 1975.
84. Shatney C, Deepika K, Militello PR, et al: Efficacy of hetastarch in the resuscitation of patients with multisystem trauma and shock. *Arch Surg* 118:804-809, 1983.
85. Brazeal BA, Honeycutt D, Traber LD, et al: Pentafraction for superior resuscitation of the ovine thermal burn. *Crit Care Med* 23:332-339, 1995.
86. Zikria BA, King TC, Stanford J, et al: A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery* 105:625-631, 1989.
87. Zikria BA, Subbarao C, Goldberg G, et al: Reduction of ischemia-reperfusion injury of the myocardium by hydroxyethyl starch macromolecules. *Circ Shock* 78(Suppl):4, 1988.
88. Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, et al: Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury. *Arch Surg* 125:930-934, 1990.