개심술 환자에서 혈량증가를 위한 혈장단백제와 10% 펜타스타치가 심혈관계 및 혈액응고에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 마취과학교실

정 남 영 · 함 병 문

=Abstract=

Effects of Plasmanate and Pentastarch Infusion on Hemodynamic and Coagulation in Patients Undergoing Heart Surgery

Nam Young Chung, M.D. and Byung Moon Ham M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Ten percent pentastarch is a low-molecular weight hydroxyethyl starch with greater oncotic pressure and shorter intravascular persistence than 6% hetastarch. The purpose of this study was to determine the safety and efficacy of pentastarch as a plasma-volume expander as compared to plasmanate infusion in patients undergoing heart surgery. We were particularly interested in assessing hemodynamic responses and effects of pentastarch on bleeding and coagulation, and prospectively studied 24 patients undergoing open heart surgery or coronary revascularization. 12 patients were randomized to receive 10ml/kg of either plasmanate(group I) or 10% pentastarch(group II) and simultaneously to predonate the blood as the same amounts of colloid solution.

Hemodynamic and coagulation profiles were measured after induction of anesthesia and 5min and 30min after following colloid infusion.

The effects of colloid infusion with pentastarch on hemodynamic profiles(heart rate, mean arterial pressure, mean pulmonary arterial pressure, cardiac index, pulmonary capillary wedge pressure, central venous pressure, systemic venous resistance, pulmonary venous resistance) were not significantly different from those of plasmanate. The studies for five patients in plasmanate group were stopped because of severe hypotension during colloid infusion. The decrease in hemoglobin and platelet count were significantly greater in the pentastarch group than in the plasmanate group. Changes in PT, aPTT, serum osmolarity, PaO₂, and PvO₂, were similar between the two groups.

We conclude that pentastarch is a safe and effective colloid as similar to plasmanate to use as a plasma-volume expander.

Key Words : Plasmanate, Pentastarch, Hemodynamic, Coagulation

서 론

수술전후의 혈량증가 목적으로 정질용액과 교질용액이 사용되는데 특히 심장수술시 심폐우회로를 사용하는 경우는 그로 인한 실혈, 이노제의 사용, 모세혈관 투과도의 증가등으로 세포간질과 3rd space로의 혈장이동이 조장되므로 술후 다양한 정도의 저혈량 상태가 초래될 수 있으므로 혈량증가제로써 교질용액을 투여하여야 한다.

혈량증가를 위하여 사용되는 교질용액은 혈액, 신선동결혈장, 혈장단백제, 덱스트란 제제, 및 기타 인공교질용액이 사용되고 있는데, 전혈 또는 농축 적혈구 및 신선동결혈장은 간염이나 후천성 면역결핍증 등의 전염성 질환의 전이 위험성이 크고, 혈장단백제는 급속한 주입으로 심한 저혈압이 초래될 수 있으며, 덱스트란제제는 과민성반응, 항응고작용, 신독성과 혈액교차반응(cross matching of blood)에 대한 영향등으로 혈량증가제에 대한 연구가 계속되고 있다.

본원에서는 심폐우회로의 충전액으로 혈청 교질삼투압의 지나친 저하를 막기 위하여 가열 혈장 단백질인 plasmanate를 쓰고 있으나 prekallikrein activator로 인하여 심각한 저혈압을 유발하는 경우가 흔하여 사용하는데 많은 어려움이 따른다. 따라서 환자에게 안전하게 사용될 수 있는 혈량증가제의 개발이 절실한 실정이다. 1972년에 개발된 hetastarch는 hydroxyethyl starch의 일종으로 우수한 혈량증가 효과에도 불구하고 혈액응고 인자에 대한 영향으로 그 안전성에 대한 의문이 제기되어 사용이 제한되고 있으나, 근래에 hydroxyethyl기의 치환을 줄인 상대적 저분자량의 pentastarch가 개발되어 미국과 유럽등지에서 활발히 사용되고 있다(Figure 1).

따라서 본 연구에서는 예정된 개심술이나 관상동맥 우회술 환자에서 심폐 우회로를 위해 해파린을 투여하기전에 혈액 희석법으로 10% pentastarch를 혈량증가제로 사용하여 혈액학적 변화와 혈액응고에 미치는 영향을 plasmanate와 비교 검토하여 혈량증가제로써 pentastarch의 안전성과 효능을 밝히 고자 하였다.

Fig.1. Structure of pentastarch

대상 및 방법

서울 대학교 병원에서 예정된 개심술 또는 관상동맥 우회술 환자중 20세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 임신한 여자, 수술전 혈액응고기전 장애, 생명을 위협할 만한 간염이나 대사성 질환, 간질환, 또는 신질환자, 제란이나 우유등에 과민성 있는 환자, 교정되지 않는 심한 부정맥, 심한 빈혈환자(헤모글로빈 10gm %)는 대상에서 제외 하였다.

모든 환자는 전처치없이 마취유도전에 midazolam과 fentanyl 소량을 준후 요골동맥 카테터와 우측에는 Swan-Ganz 카테터(Edward, USA; 7Fr)를 내경정맥을 통해 거치하고 좌측에는 이중관을 좌측내경 또는 외경정맥에 거치하였다. fentanyl, midazolam, vecuronium과 산소로 마취하고 기준치 검사를 시행하였다. 심박출량은 온도회석법을 이용하여 호기말에 측정하였다. 활력징후를 관찰하면서 좌측 내경정맥의 이중관을 통해 10mg/kg의 혈액을 30분에서 1시간에 걸쳐 혈액백에 모으면서 말초혈관을 통해 동량의 교질용액을 동시에 투여하였다. 제 1군(n=12명)은 plasmanate(Plasmanate), 제 2군(n=12명)은 pentastarch(Pentaspan™)를 혈량증가제로 사용하였다. 수액유지량은 정질용액(하트만씨 용액)으로 지속주입하였다. 교질용액의 투여가 종료된 후 5분과 30분에 혈액학적 검사와 혈액응고검사를 실시하였으며 모든 검사는 해파린이 투여되기전에 시행되었다. 혈액학적 검사(90305, Spacelabs, USA)로는

심박수(heart rate, HR), 평균동맥압(mean arterial pressure, MAP), 심박출계수(cardiac index, CI), 평균폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure, MPAP), 중심정맥압(central venous pressure, CVP), 폐모세혈관쇄기압(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), 전신과 폐혈관저항(systemic and pulmonary vascular resistance, SVR and PVR)등을 시행하였고 혈액응고 검사로 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT), 트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT), 혈소판수등을 검사하였으며 혈색소치(hemoglobin, Hb), 동맥혈과 혼합 정맥혈 가스분석 및 혈청 전해질 삼투압(serum osmolarity, S-Osm)을 Gem-Stat(Mallinckrodt, USA)을 이용하여 측정하였다.

실험기간중 고혈압이 발생한 경우는 nitroglycerin 으로 치료하였으며 환자상태가 불안정하거나 inotropic agent 사용이 요구되는 경우는 실험을 중단하였다.

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며 repeated measures ANOVA를 사용하여 분석하였으며 $p < 0.05$ 를 통계학적으로 의미있다고 간주하였다.

결 과

본 연구에서 환자의 체중(kg)은 제 1군(plasmanate군)에서는 60.6 ± 9.9 과 166.5 ± 5.4 , 제 2군(pentastarch군)에서는 64.7 ± 6.6 과 159.7 ± 6.3 으로 두 군간에 의미있는 차이는 없다(Table 1).

두 군간의 혈액학적 변화에서 심박수(beats/min)는 제 1군에서는 88.4 ± 20.4 에서 교질용액 투여후 5

분과 30분에 91.2 ± 21.1 과 91.3 ± 19.5 로 의미있는 차이는 없었으며 제 2군에서도 68.4 ± 13.2 에서 71.3 ± 13.0 과 73.1 ± 13.4 로 의미있는 변화는 없었다(Figure 2). 평균동맥압(mmHg)과 평균폐동맥압(mmHg)은 제 1군에서 76 ± 11 과 26 ± 14 에서 교질용액 투여후 5분에 86 ± 10 과 23 ± 13 , 30분에 77 ± 9 와 23 ± 10 으로 의미있는 변화 없었으며, 제 2군에서도 89 ± 19 와 15 ± 3 에서 교질용액 투여후 5분에 87 ± 9 와 15 ± 4 , 30분에 79 ± 21 과 16 ± 4 으로 의미있는 변화는 없었다(Figure 2). 그러나 제 1군에서 5명의 환자가 심한 혈압하강 소견을 나타내어 실험을 중단하였다.

중심정맥압(mmHg)은 제 1군에서는 9.9 ± 4.5 에서 교질용액 투여후 5분과 30분에 8.8 ± 4.8 과 9.1 ± 3.1 로 유의한 차이가 없었으며 제2군에서도 6.8 ± 2.4 에서 교질용액 투여후 5분과 30분에 7.8 ± 3.3 과 7.4 ± 3.1 로 의미있는 차이는 없었다(Figure 3). 폐모세혈관쇄기압(mmHg)은 제 1군에서는 18.2 ± 11.0 에서 교질용액 투여후 5분과 30분에 18.9 ± 9.8 과 18.4 ± 7.9 로 제 2군에서는 10.8 ± 3.1 에서 교질용액 투여후 5분과 30분에 10.8 ± 3.6 과 11.0 ± 4.1 로 두 군 모두

Fig.2. Changes in heart rate(HR), mean arterial pressure(MAP) and mean pulmonary arterial pressure(MPAP) following infusion of pentastarch or plasmanate(Base; HR, MAP, and MPAP before infusion).

Group 1; plasmanate, Group 2; pentastarch.

Table 1. Demographic Data(mean±SD)

	Plasmanate	Pentastarch
Age(year)	41.1±16.9	59.3±8.6
Sex(M:F)	10:2	8:4
Body weight(kg)	60.6±9.9	64.7±6.6
Body height(cm)	166.4±5.4	159.7±6.3

증가하는 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다 (Figure 3).

심박출계수(L/min/m²)는 제 1군에서는 3±1에서 교질용액 투여후 5분과 30분에 2±1과 2±1로 제 2군에서는 2±1에서 교질용액 투여후 5분과 30분에 3±1과 2±1로 의미있는 변화는 없었다(Figure 4). 전신과 폐혈관저항(dyne·sec/cm⁵)은 제 1군에서는 1434±647과 153±86에서 교질용액 투여후 5분에 1684±727.4과 128.3±105였으며 30분에 1491±416.1과 135±89로 의미있는 변화 없었고, 제 2군에서는 2273.5±953.5과 112.7±42.5에서 교질용액 투여후 5분에 1752±552.3과 121±72.2였으며, 30분에 1898±617.3과 132.7±55.8로 감소하는 경향을 보였으나 통계학적인 의미는 없었다(Figure 5).

헤모글로빈과 혈액응고에 대한 영향을 보면, 헤모글로빈(gm%)과 혈소판수(10³/mm³)는 제 1군에서는 11.7±1.2와 180.4±47.4에서 교질용액 투여후 5분에 11.0±1.3과 174.7±49.9, 30분에 10.6±1.2와 162±40.6으로 감소하였으며 제 2군에서도 10.9±1.5와 176.7±51.5에서 8.5±1.1과 136.7±62.1, 30분에 8.3±1.2와 137±55.2로 감소하였으나 제 1군보다 더 크게 감소하였다(Figure 6)(p<0.05). 프로트롬빈 시간과 트롬보플라스틴 시간(sec)은 제 1군에

서는 12.5±3과 32.2±4.7에서 교질용액 투여후 5분에 13.0±4과 30.5±3.2, 30분에 13.2±1.1과 33.1±5.4로 교질용액 투여전후에 모두 정상범위를 유지하였으며 제 2군에서도 12.6±4와 32.3±4.8에서 교질용액 투여후 5분에 13.4±4과 33.5±4.6, 30분에 13.4±6.1과 39.5±7.7로 정상범위를 유지하였다(fig-ure 7).

동맥과 정맥의 가스분석검사서 동맥과 혼합정맥혈 산소분압(mmHg)은 제 1군에서 470±69.3과 470±69.3과 67.1±16.4에서 교질용액 투여후 5분에 430±69.6과 59.1±20, 30분에 502±180과 48.3±

Fig.4. Changes in cardiac index(CI) following infusion of pentastarch or plasmanate (Base; CI before infusion).

Group 1; plamanate, Group 2; pentastarch.

Fig.3. Changes in central venous pressure(CVP) and pulmonary capillary wedge pressure(PCWP) following infusion of pentastarch or plasmanate (Base; CVP and PCWP before infusion).

Group 1; plamanate, Group 2; pentastarch.

Fig.5. Changes in systemic vascular resistance (SVR) and pulmonary vascular resistance (PVR) following infusion of pentastarch or plasmanate (Base; SVR and PVR before infusion).

Group 1; plamanate, Group 2; pentastarch.

Fig.6. Changes in Hemoglobin(Hb) and Platelet (Plt) following infusion of pentastrach or plasmanate (Base; Hb and Plt before infusion) Group 1; plamanate, Group 2; pentastarch.

Fig.8. Changes in PvO₂, PaO₂, and serum osmolarity (S-osm) following infusion of pentastrach or plasmanate(Base; PvO₂, PaO₂, and S-osm before infusion). Group 1; plamanate, Group 2; pentastarch.

Fig.7. Changes in prothrombin time(PT) and activated partial thromboplastin time(aPTT) following infusion of pentastarch or plasmanate(Base; PT and aPTT before infusion). Group 1; plamanate, Group 2; pentastarch.

17.4로 의미있는 변화 없었으며 제 2군에서는 345 ± 94.2와 51 ± 17.1에서 교질용액 투여 후 5분에 364 ± 104와 52.6 ± 9.2, 30분에 365 ± 86.1과 44.8 ± 8.8로 유의한 변화 없었다(figure 8). 혈청 전해질 삼투압 (mOsm)은 제 1군에서 277 ± 3.9에서 교질용액 투여 후 5분과 30분에 265 ± 28과 334 ± 21로 의미있는 변화 없었으며 제 2군에서도 280 ± 20.8에서 279 ± 32와 281 ± 27로 유의한 차이 없었다(Figure 8).

고 안

적절한 순환 혈액량을 확보하는 것은 조직과 장기의 기능을 유지하는데 필수적이므로 저혈량 상태의 회복을 위하여 보다 효과적인 수액의 선택이 중요하다. 생리적 식염수와 하트만씨 용액등의 정질용액이 일차적으로 선택되어 왔으나, 정질용액은 일시적인 혈량증가효과를 갖으며 실험량의 교정을 위해서는 교질용액의 3배의 용량이 필요하여 폐와 말초의 부종을 초래하기 쉽고 혈장단백의 희석으로 인한 혈장 교질 삼투압이 감소하여 특히 심질환 환자등에서 혈액학적으로 불안정한 상태를 일으킬 수 있다^{1-5).}

교질용액은 교질 삼투압의 빠른 회복으로 혈장확장이 용이하여 혈액학적 안정을 빠르게 회복시켜 준다. 그러나 혈장증가 목적으로 사용되는 혈액 및 신선동결혈장은 간염과 후천성 면역 결핍증등의 감염성 질환의 전이 위험성이 크고 혈장 단백질은 심한 혈압하강을 유발하는 경우가 흔하며, 비단백 교질용액인 엑스트란은 망상내피계에 대한 영향, 과민성 반응, 신독성 가능성, 혈액교차반응에서의 문제점으로 인해서 보다 안전하고 효과적인 인공교질용액의 개발이 필요한 실정이다. 1972년 개발된 hydr-

oxyethyl starch제제중의 하나인 hetastarch는 과민 반응, 신독성, 혈액교차반응에 대한 영향이 없는 효과적인 혈량증가제이나 혈액응고와 지혈시간을 증가시키며, 조직체류시간(tissue retention time: half life, 10-15 days)이 매우 길고, 망상내피계 기능을 저하시킬 가능성이 있다고 보고하였다⁶⁻¹⁵⁾.

최근 개발된 pentastarch는 waxy starch로부터 얻어진 교질용액으로 그 구조는 glycogen과 유사하며 glucose unit의 C-2에 hydroxyethyl group이 ether linkage에 의하여 부착되어 있다(Figure 1). Pentastarch는 적은 평균분자량(molecular weight: 260000 daltons)과 하이드록실기의 치환(molar substitution ratio: 0.45)으로 혈장 아밀라제(serum amylase)에 의하여 빠른 혈관내 가수분해와 신장을 통한 빠른 배설이 특징이며, 평균분자 크기가 작아서 높은 교질삼투압(oncotic pressure)과 농축된 용액(10%)을 얻을 수 있다는 장점이 있다¹⁶⁻²⁰⁾. Pentastarch는 유럽에서는 혈액회석과 혈량확장제로 사용되며, 미국에서는 leukophoresis를 위해서 주로 사용되고 있다¹⁸⁻²⁰⁾.

심장수술 환자는 체내의 보상기전으로 인하여 항이뇨 호르몬(antidiuretic hormone)과 알도스테론(aldosterone)이 증가하여 심한 수액저류(fluid retention)가 흔하며 심한 패혈증 환자에서와 같이 급성 순환부전이 있는 경우 순환 혈류량의 부족으로 정맥환류와 혈액학적 불안정을 초래하므로 효과적인 혈량확장제의 사용이 필요하다. London등²¹⁾의 연구에서 개심술후의 환자와 패혈증환자에게 혈량증가제로 사용된 pentastarch는 알부민보다 교질삼투압을 더 크게 증가시키지만 혈압, 맥박수, 폐동맥쇄기압, 심박출량등의 혈액학적 비교수치에는 두 교질액간에 의미있는 차이가 없다고 하였다. Rackow등²²⁾은 패혈증환자에서 pentastarch와 알부민의 심혈관계에 대한 영향을 실험한 결과 두 군간에 차이 없이 모두 심박출계수를 증가시켰으나 중심정맥압과 폐모세혈관쇄기압은 pentastarch군이 알부민군보다 증가하였으며 이것은 pentastarch의 교질삼투압이 알부민보다 크기 때문에 혈장량을 더 크게 증가시킨다고 주장하였다. 그러나 본 연구에서는 중심정

맥압은 두 군 모두 의미있는 변화가 없었으나 폐모세혈관쇄기압은 두 군 모두 증가하였다.

Waxman등²³⁾은 화상환자에게 비단백 교질용액인 pentastarch를 사용하여 전부하, 심박출량, 산소공급량, 그리고 산소소모량이 증가하였으며 그 효과는 알부민 사용시보다 더 크거나 같다고 보고 하였으며, 다른 여러 연구에서도 비슷한 결과를 보고하였다^{4, 24, 25)}. 본 연구에서는 개심술 환자에서 혈장단백제와 pentastarch를 혈량증가제로 사용한 결과 혈액학적 변화에 대한 영향이 유사하였으나, 혈장단백제를 사용한 환자중 5명에서 심한 저혈압이 유발되어 실험을 중단하였다. 혈장단백제를 급속히 투여하면 심한 저혈압과 전신성 아나필락시스성 반응이 일어난다는 보고^{28, 29)}가 많다. Alving등³⁰⁾에 의하여 prekallikrein activator가 원인 물질임을 알게 되었고 Imanari등³¹⁾은 radiochemical estolytic procedure를 이용하여 심각한 저혈압의 원인은 prekallikrein activator인 Hageman factor fragment라고 제시하였다. prekallikrein activator는 외부에서 투여된 bradykinin보다 더 심각한 저혈압을 일으키는데 그 이유는 bradykinin의 80%가 폐를 통하여 한번 순환할 때 kininase에 의하여 불활성되나 prekallikrein activator는 prekallikrein에 작용하여 지속적인 bradykinin생성을 유발하여 저혈압이 지속되기 때문이라고 한다³²⁾. Van Roserelt등³³⁾도 혈장단백제에 의한 저혈압이 prekallikrein activator에 의해 bradykinin이 형성되기 때문이라고 하였다.

인공교질용액 투여시 큰 제한점중의 하나는 혈액응고에 대한 영향이라고 할 수 있다. 맥스트란제제나 hetastarch등에서 관찰되었던 혈액응고장애는 pentastarch 사용시 혈액회석에 의한 효과로 약간의 저하가 초래되지만 대부분 정상범위로 유지되며 알부민과 비교하여 큰 차이가 없다고 보고하고 있으며^{22, 26, 27)} 본 연구에서도 채혈량과 동시에 동량의 교질용액이 투여되었음에도 불구하고 pentastarch를 사용한 경우에 혈액회석이 더 커서 혈소판수와 혈색소치는 plasmanate군보다 더 감소하였다. pentastarch의 교질삼투압이 6% hetastarch나 알부민보다 커서 pentastarch 투여시 6% hetastarch나 알부

민의 1.2-1.5배의 혈량증가 효과를 나타내었다^{1-5, 19)}. 따라서 pentastarch가 plasmanate보다 교질삼투압이 높기 때문에 혈액희석 효과가 커서 혈소판수와 혈액색소치의 감소가 plasmanate군보다 크게 나타났다고 볼 수 있다. 그러나 London등¹⁶⁾은 pentastarch와 알부민 사용시 혈액희석에 의한 혈소판수와 혈액색소치 감소가 있으나 두 군간에 의미있는 차이는 없다고 하였다. 또한 교질용액의 혈액응고에 대한 연구에서 6% hetastarch는 알부민과 비교하여 프로트롬빈 시간과 트롬보플라스틴 시간을 의미있게 연장시키고 혈액응고인자 III의 활성도를 감소시키며 그것은 hetastarch의 혈중농도와 관련이 없다고 보고되어 있다^{27, 34, 35)}. Pentastarch와 hetastarch의 유사한 화학적 특성때문에 pentastarch의 혈액응고에 대한 영향이 위에 언급된 hetastarch와 유사하리라고 기대되지만 어떤 연구에서는 pentastarch의 혈액응고에 대한 영향이 혈액응고인자 III c(factor III;c)가 감소하는 것을 제외하고 알부민 투여시와 유사하다고 보고하였으며²²⁾ 본 연구에서도 이와 유사하게 프로트롬빈 시간과 트롬보플라스틴 시간이 pentastarch군과 혈장단백제군에서 의미있는 차이는 없었다.

결 론

혈액희석시 혈량증가제인 pentastarch의 안전성과 효능을 밝히고자 예정된 개심술이나 관상동맥 우회술환자 24명을 대상으로 교질용액인 plasmanate(n=12)와 pentastarch(n=12)를 혈량증가제로 사용하여 10ml/kg의 채혈을 하면서 동시에 동량의 교질용액을 투여한 후 두 교질용액의 심혈관계와 혈액응고에 대한 영향을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) pentastarch는 혈량증가제로 사용시 plasmanate와 비교하여 의미있는 혈액학적 차이는 없었으나 plasmanate의 경우 급속한 주입으로 인하여 심한 혈압하강이 유발될 수 있다.

2) 혈액희석효과로 인하여 혈소판수와 혈액색소치의 감소가 있었으며 pentastarch를 투여한 경우가

plasmanate의 경우보다 감소하였다.

3) PT와 aPTT는 plasmanate와 비교하여 pentastarch 사용시 의미있는 차이는 보이지 않았다.

따라서 펜타스타치는 혈장단백제와 유사한 혈장증가제로써 안전하고 효과적인 혈장확장효과를 나타내어, 특히 심장수술, 대량출혈, 패혈증, 화상등의 수액소생(fluid resuscitation)이 필요한 환자에게 효과적으로 사용할 수 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Rackow EC, Falk JL, Fein A, Siegel JS, Packman MI, Haupt MT, 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. 1983; 11(11): 839-50.
2. Hankeln K, Radel C, Beez M, Laniewski P, Bohmert F. Comparison of hydroxyl starch and lactated Ringer's solution on hemodynamics and oxygen transport of critically ill patients in prospective crossover studies. Crit Care Med. 1989; 17(2): 133-5.
3. Ley SJ, Miller K, Skov P, Preisig P. Crystalloid versus colloid fluid therapy after cardiac surgery. Heart Lung. 1990; 19(1): 31-40.
4. Waters LM, Christensen MA, Sate RM. Hetastarch: An alternative colloid in burn shock management. J Burn Care Rehabil. 1989; 10(1): 11-6.
5. Laks MD, Standeven J, Blair O. The effects of cardiopulmonary bypass with crystalloid and colloid hemodilution on myocardial extravascular water. J Thorac Cardiovas Surg. 1977; 73: 129-31.
6. Waxman K, Tremper KK, Mason GR. Blood and plasma substitutes: Plasma expansion and oxygen transport properties. West J Med.

- 1985; 145: 202-6.
7. Thompson WL, Hydroxyethyl starch. *Prog Clin Biol Res.* 1978; 19: 282-92.
8. Lazrove S, Waxman K, Shoemaker WC. Hemodynamic, blood volume and oxygen transport responses to albumin and hydroxyethyl starch infusions in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med.* 1980; 8: 302-6.
9. Hapt MT, Rachow EC. Colloid osmotic pressure and fluid resuscitation with hetastarch, albumin, and saline solutions. *Crit Care Med* 1982; 10: 159-62.
10. Moggro RA, Rha CC, Somberg ED, et al. Hemodynamic comparison of albumin and hydroxyethyl starch in postoperative cardiac surgery patients. *Crit Care Med.* 1983; 11: 943-5.
11. Thompson WL, Fukushima T, Rutherford RB, et al. Intravascular persistence, tissue storage and excretion of Hydroxyethyl starch. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 695-9.
12. Bontros A, Ruess R, Olson L. Comparison of hemodynamic pulmonary and renal effects of three types of fluids after major surgical procedures on the abdominal aorta. *Crit Care Med* 1979; 7: 9-12.
13. Lanske LO, Liljedahl SO. Plasma volume changes after infusions of various plasma expanders. *Resuscitation* 19; 5: 93-7.
14. Puri VK, Paidjoaty B, White L. Hydroxyethyl starch for resuscitation of patients with hypovolemia and shock. *Crit Care Med* 1981; 9: 833-6.
15. Lee WH, Cooper N, Weidner HG. Clinical evaluation of a new plasma expander: hydroxyethyl starch. *J Trauma* 1968; 8: 381-5.
16. London MJ, Franks M, Varier ED, Merrick SH, Levin J, Mangano DT, et al. The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 284-96.
17. Quon CY, Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of colloidal plasma volume expanders. *J Cardiothorac Anaesth* 1988; 2 (suppl1): 13-23.
18. Mishler JM, Hester JP, Heustis DW. Dosage and scheduling regimens for erythrocyte-sedimenting macromolecules. *J Clin Apheresis.* 1983; 1: 130-43.
19. Kohler H, Ischiedrich H, Clasen R. The effects of 500ml 10% hydroxyethyl starch 200/0.5 and 10% dextran 40 on blood volume. Colloid osmotic pressure and renal function in human volunteers. *Anaesthesist* 1982; 31: 61-3.
20. Korttila K, Grohn P, Gordin A. Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 273-7.
21. London MJ, Ho JS, Triedman JK. A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operations. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1989; 98(5): 785-97.
22. Rackow EC, Mecher C, Astiz ME, Griffel M, Falk JL, Weil MH. Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1989; 17: 394-8.
23. Waxman K, Holness R, Tominaga G, Chela P, Grimes J. Hemodynamic and oxygen transport effects of pentastarch in burn resuscitation. *Ann. Surg.* 1989; 209: 341-5.
24. Pippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MS. *Intensive care Medicine.* 2nd ed, Boston: Little Brown and Company. 1991; 1507-13.
25. Shoemaker WC, Ayers S, Grenvik A. Text-

- book of Critical Care. Philadelphia: WB Saunders 1989; 1301-16.
26. Strauss RG, Strump DC, Henriksen RA. Hydroxyethyl starch accentuates von Willebrand's disease. *Transfusion* 1985; 25: 235-7.
27. Kirklin JK, LellWA, Kouchoukos NT. Hydroxyethyl starch versus albumin for collid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. *Ann. Thoracic Surg.* 1984; 37: 40-6.
28. Colman RW, Paradoxical hypotension after volume expansion with plasma protein fraction. *N Engl J Med* 1978; 299(2): 97-8.
29. McMillin RD, Hood TR, Griffien WO Jr. Systemic anaphylaxis secondary to the use of 5 percent plasma protein fractions. *Am J Surg* 1978; 135(5): 706-7.
30. Alving BM, Hojima Y, Pisano JJ, Mason MS, Buckingham RE Jr, Mozen MM, et al. Hypotension associated with prekallikrein activator (Hageman-factor fragments) in plasma protein fraction. *N Engl J Med* 1978; 299(2): 66-70.
31. Imanari T, Wilcox GM, Pisano JJ, Sensitive radiochemical estrolytic assays for urokinase. *Clin Chem Acta* 1976; 71: 267-76.
32. Vane JR, The release and fate of vasoactive hormones in the circulation: the second Gaddum Memorial Lecture. *Br J Pharmacol* 1969; 35: 209-42.
33. Van Rovelst RF, Bakker JC, Sinclair DM, Damen J, Van Mourik JA. Bradykinin-mediated hypotension after infusion of plasma protein fraction. *J Lab Clin Med* 1982; 100(2): 288-95.
34. Stump DC, Staus RA, Henriksen RE, Petersen, Saunders R. Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion* 1985; 25: 349-54.
35. Lockwood DNJ, Bullen C, Machin SJ. A severe coagulopathy following volume replacement with hydroxyethyl starch in a Jehovah's witness. *Anaesthesia* 1988; 43: 391-3.
-