심장수술을 시행하는 환아에서 혈장증량제로 사용한 히드록시에칠스타치가 혈액응고에 미치는 영향

*분당서울대학교병원 마취통증의학과, 서울대학교 의과대학 마취과학교실

김 경 옥* · 한 선 숙 · 김 종 성

Effects of Intravascular Volume Therapy with a Hydroxyethyl Starch (HES 130/0.4) on Blood Coagulation in Children Undergoing Cardiac Surgery

Kyoung Ok Kim, M.D.*, Sun Sook Han, M.D., and Chong Sung Kim, M.D.

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi-do; Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Hydroxyethyl starch (HES) is used for intravascular volume expansion in cardiac surgery. Studies have produced conflicting data on the effects of intraoperative HES administration on postoperative bleeding. We evaluated the effects of intraoperative HES infusion, shortly after the termination of cardiopulmonary bypass (CPB), on hemostasis following a cardiac operation.

Methods: According to a prospective, random sequence, 30 children undergoing cardiac surgery received one of the following; fresh frozen plasma (FFP)(n = 10), HES 130/0.4 (n = 10), or HES 200/0.5 (n = 10) shortly after CPB termination. Standard coagulation variables were measured using arterial blood samples

Results: While the use of allogenic blood/ blood products and aPTT did not differ significantly among the groups, blood loss during the 24 hours following surgery increased significantly in the HES 200 group and PT after fluid infusion increased in both HES groups.

Conclusions: Our study shows that the administration of moderate dose of HES (130/0.4) in children undergoing cardiac surgery did not cause more bleeding than FFP administration. Thus, this HES (130/0.4) solution appears to be a safe alternative plasma substitute for intravascular volume replacement in this patient population. (Korean J Anesthesiol 2004; 47: 379~84)

Key Words: cardiopulmonary bypass, hydroxyethyl starch.

서 론

히드록시에칠스타치(Hydroxyethyl starch, HES)는 알부민에 유사한 콜로이드의 특성을 갖는 제제로 가격도 알부민에 비해 저렴하고 공급에 제한이 없으며 감염의 가능성이 없어서 혈장 증량제로 널리 사용되고 있다.¹⁾

그러나 심폐우회술을 시행 받는 환자에서는 HES 사용이 술 후 출혈량과 수혈량을 증가시켰다는 여러 보고가 있어서 HES의 사용이 보편적이지 않다.²⁻⁴⁾ 출혈량의 증가는 HES의 사용에 따른 혈소판의 기능 장애, 혈액 응고 장애가

체외순환(cardiopulmonary bypass, CPB)에 따른 헤파린화(heparinization), 혈액 희석, 저혈소판증과 연관되어 응고 장애를 악화시키기 때문이다.^{5,6)}

그러나 기존의 연구는 수화정도(degree of substitution)가 크고 고분자량(high molecular weight)인 HES를 사용하였고 현재 새로 개발된 저분자량의 HES (HES 130/0.4)는 기존의 고분자량 HES에 비교하여 혈액 응고에 미치는 영향이 적은 것으로 여러 연구에서 증명되었다.^{7,8)} 소아에서 중간 분자량의 HES (200/0.5)를 CPB전에 혈장 증량제로 사용한 연구는 있으나⁹⁾ HES (130/0.4)를 CPB후에 혈장증량제로 사용하였을 때 혈액 응고에 미치는 영향을 본 연구는 저자들이 문헌 조사한 결과 없었다.

이번 연구에서는 소아에서 심폐우회술 후에 분자량이 다른 두 종류의 HES를 각각 혈장증량제로 사용하였을 때 신전동결혈장과 비교하여 수술 후 혈액응고와 출혈량에 미치는 영향을 알아보고 향후 혈액 제제 대용으로 사용이 가능

논문접수일 : 2004년 1월 14일

책임저자 : 김종성, 서울특별시 종로구 연건동 28번지

서울대학교 소아병원 마취통증의학과, 우편번호: 110-744

Tel: 02-760-3651, Fax: 02-745-5587

E-mail: kimcs@snu.ac.kr

한 지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

개심술이 예정된 소아 중 진단명이 심실중격결손, 심방중격결손 또는 팔로씨 증후군이고 나이는 6개월 이상인 환자 30명을 대상으로 하였다. 환자 중에 수술 전 항응고제를 사용하거나 혈액응고 검사에 이상이 있는 환아는 연구대상에서 제외되었다.

환아가 수술실에 도착 후 심전도, 혈압계, 맥박산소 측정기 감시 하에 thiopental sodium, atropine, vecuronium 정주와 sevoflurane 흡입으로 마취를 유도하고, 마취 유지는 isoflurane 0.5-1 vol%와 fentanyl, vecuronium의 간헐적인 투여로 하였다. 심폐우회술 이탈 후 dopamine 5-10µg/kg/min과 nitroglycerine 1-2µg/kg/min을 환자의 활력 징후에 따라 조절하면서 지속적으로 정주하였고 환자의 hematocrit이 30% 이하일 때 적혈구 농축액을 투여하였다.

CPB 충전액은 알부민, Plasma solution A, 동종 혈액을 주 구성으로 하여 hematocrit을 30% 내외로 유지하였고 여기에 sodium bicarbonate와 mannitol을 추가하였다. CPB 방법은 막형 산화기를 사용하여 비박동성 혈류를 2.2-2.4 L/min/m² 속도로 관류하였고 초미세여과술(ultrafiltration)을 CPB 이탈 후에 시행하였다. Heparin 250 unit/kg를 초회 투여하고 1시간 마다 활성 혈액 응고 시간을 측정하여 500초를 유지하도록 추가 투여량을 결정하였다. CPB 이탈 후 protamine을 heparin의 초회량에 대하여 1 : 1의 비율로 투여하고 활성 혈액 응고 시간을 120초 이하로 유지하기 위하여 필요에 따라 추가 투여하였다.

연구 대상은 무작위로 세 군으로 나누어 CPB 이탈 후 protamine으로 heparin의 작용을 역전시킨 후 FFP군은 10 ml/kg의 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP)을 40분에서 50분에 걸쳐서 서서히 투여하였고 HES군은 다시 HES 130과 HES 200군으로 나누어 HES 130군은 10 ml/kg의 voluven[®] (Hydroxyethyl Starch 130/0.4), HES 200 군은 pentaspan[®] (Hydroxyethyl Starch 200/0.5)을 40분에서 50분에 걸쳐서 서서히 투여하였다. 혈액응고의 정도를 비교하기 위하여 마취 유도 후 심폐기 가동 전, 심폐기 이탈 후 FFP 또는 HES투여하기 직전, 중환자실 도착 시, 수술 후 첫 날 아침 네 번에 걸쳐서 hematocrit, 혈소판, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT)을 측정하고, 수술 후 24시간 동안의 수혈 요구량, 실혈량을 측정하였다.

각 측정치의 통계학적 분석을 위하여 SPSS 10.0 (SPSS Inc., U.S.A)을 사용하였고 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 세 군간의 비교는 단일 항목은 비모수검정인 Kruskal-Wallis를, 반복 측정된 혈액학적 검사는

반복측정분산분석(repeated measures ANOVA)을 이용하였다.

결 과

FFP군, HES 130군, HES 200군에서 대상이 된 환아간의 연령, 성별 및 체중 간의 차이는 없었다(Table 1). 혈액응고에 영향을 미치는 인자인 체외순환기간은 세 군간에 차이는 없었으나 최저 체온은 HES 200군에서 낮게 측정되었다(P < 0.05, Table 1).

마취 유도 후에 측정된 hematocrit, 혈소판, PT, aPTT 수치는 세 군에서 의미 있는 차이는 없었으며, 심폐기 이탈 후에는 모든 환자에서 hematocrit, 혈소판의 감소와 PT, aPTT의 증가가 관찰되었으나(P < 0.05), 군 간에 차이는 보이지 않았다(Table 2). 수액 투여 후에는 HES 130군과 HES 200군에서 FFP 군과 비교시 PT의 증가가 관찰되었고(P < 0.05) 수술 다음날 측정된 PT는 세 군간에 차이가 없었다(Table 2).

모든 환아들에서 수혈이 시행되었고 수술 다음날까지의 수혈량은 세 군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 실혈량은 HES 200군에서 의미 있게 높게 측정되었다(P < 0.05, Table 3). 연구 기간 중에 출혈에 의한 재수술은 없었다.

수액이 투여되는 동안 중심정맥압의 급격한 상승은 관찰되지 않았고 소변량도 양호하였다(Table 4).

Table 1. Patient and Procedural Characteristics

	FFP	HES 130	HES 200
N	10	10	10
Age (months)	37.5 ± 32.2	36.4 ± 24.4	19.1 ± 17.0
Number of infant	1	1	4
Sex (female : male)	7 : 3	4 : 6	5 : 5
Body weight (kg)	14.7 ± 6.8	14.2 ± 5.9	10.6 ± 4.02
Height (cm)	96.7 ± 21.5	94.8 ± 19.6	81.7 ± 14.1
Bypass duration (min)	56.7 ± 23.9	63.1 ± 24.4	57.7 ± 15.8
Lowest temperature on CPB	31.2 ± 1.8	30.9 ± 2.2	29.0 ± 1.7*
Diagnosis (n)	ASD : 6 VSD : 4 TOF : 0	ASD : 5 VSD : 3 TOF : 2	ASD : 2 VSD : 7 TOF : 1

Data expressed as mean ± SD ASD = atrial septal defect; VSD = ventricular septum defect; TOF = tetralogy of fallot; *: P < 0.05 compared to FFP group.

Table 2. Perioperative Coagulation Variables and Hematocrit (mean $\pm$ SD)

Variables ^a	FFP	HES 130	HES 200
Hematocrit (%)			
After induction of anesthesia (baseline)	31.9 $\pm$ 2.4	31.8 $\pm$ 1.9	30.9 $\pm$ 2.1
After protamine, before study fluid administration	28.8 $\pm$ 2.9*	27.5 $\pm$ 3.6*	28.6 $\pm$ 4.6*
End of surgery	28.9 $\pm$ 3.0	29.9 $\pm$ 3.4	27.2 $\pm$ 4.8
POD #1	34.9 $\pm$ 3.0	34.1 $\pm$ 2.4	34.4 $\pm$ 2.8
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{l}$)			
After induction of anesthesia (baseline)	262 $\pm$ 91	238 $\pm$ 80	256 $\pm$ 79
After protamine, before study fluid administration	123 $\pm$ 59*	104 $\pm$ 36*	88 $\pm$ 28*
End of surgery	131 $\pm$ 42	133 $\pm$ 49	94 $\pm$ 37
POD #1	143 $\pm$ 27	151 $\pm$ 37	142 $\pm$ 38
aPTT (sec) [29–45]			
After induction of anesthesia (baseline)	40.6 $\pm$ 5.8	43.3 $\pm$ 7.3	43.6 $\pm$ 8.1
After protamine, before study fluid administration	67.1 $\pm$ 27.0*	68.7 $\pm$ 22.7*	71.8 $\pm$ 23.5*
End of surgery	49.7 $\pm$ 13.7	59.2 $\pm$ 11.6	76.6 $\pm$ 22.1
POD #1	38.4 $\pm$ 4.8	38.0 $\pm$ 4.0	42.0 $\pm$ 11.2
Prothrombin time (INR)[0.8–1.2]			
After induction of anesthesia (baseline)	1.14 $\pm$ 0.10	1.18 $\pm$ 0.06	1.14 $\pm$ 0.13
After protamine, before study fluid administration	1.95 $\pm$ 0.41*	2.1 $\pm$ 0.42*	2.18 $\pm$ 0.29*
End of surgery	1.44 $\pm$ 0.13	2.01 $\pm$ 0.26 [†]	2.22 $\pm$ 0.32 [†]
POD #1	1.25 $\pm$ 0.07	1.31 $\pm$ 0.09	1.33 $\pm$ 0.18

Data expressed as mean $\pm$ SD. ^aNumbers in brackets are the normal range for these variables. POD #1 = first postoperative day, aPTT = activated partial thromboplastin time, *: P < 0.05 compared to baseline value. [†]: P < 0.05 compared to FFP group.

Table 3. Postoperative Blood Loss and Transfusion Requirements (0–24 h)

	FFP	HES 130	HES 200
Blood loss	9.7 $\pm$ 4.9	10.3 $\pm$ 5.5	17.5 $\pm$ 9.6*
Transfusion requirements			
Red blood cells	10.3 $\pm$ 6.6	9.8 $\pm$ 6.9	12.5 $\pm$ 4.8
Fresh frozen plasma	7.0 $\pm$ 9.3	9.6 $\pm$ 13.6	7.7 $\pm$ 7.0

Data expressed as mean $\pm$ SD. Units of all values are ml/kg. *: P < 0.05 compared to FFP group.

Table 4. Mean (range) Changes in Central Venous Pressure (CVP) and Urine Output during Fluid Infusion Period

	FFP	HES 130	HES 200
CVP (mmHg)			
Before fluid infusion	9.3 $\pm$ 3.6	7.6 $\pm$ 3.6	10.7 $\pm$ 2.7
After fluid infusion	10.0 $\pm$ 3.8	7.5 $\pm$ 3.2	11.6 $\pm$ 2.5
Urine output (ml/kg)	14.0 $\pm$ 7.6	20.4 $\pm$ 9.1	11.4 $\pm$ 3.1

Data expressed as mean $\pm$ SD.

고 찰

이번 연구에서는 심장 수술 환아에서 혈장 증량제로 분자량이 다른 두 종류의 HES와 신선동결혈장이 혈액응고와 실혈량, 수혈량에 미치는 영향을 알아보았다. 심장 수술 환자에서 HES의 사용이 혈액 응고에 미치는 영향에 대해서는 논란이 많다. 어떤 저자들은 HES가 혈액응고에 영향이 없다고 보고하였고,^{10,11)} 다른 연구들에서는 수술 중 HES의 사

용이 환자들의 혈액 응고에 영향을 주어 실혈량과 수혈량을 증가시켰다고 기술하였다.²⁻⁴⁾ 그러나 이 연구들은 고분자량 HES (Mw: 450,000 daltons, DS: 0.7 [hetastarch])를 사용한 성인에서의 결과이다.

교질수액제제는 심한 저혈량증을 치료하는데 널리 사용되며¹²⁾ 대표적인 합성 교질수액제제로는 dextran, gelatin, hydroxyethyl starch가 있다. 교질수액제제는 대부분이 출혈이 있는 환자에서 사용되거나 출혈의 위험성이 있는 상황의 예를 들면, 수술이나 외상 등의 환자들에게 사용되므로 이들 제제가 혈액 응고나 혈소판 기능에 미치는 영향에 대해

항상 논란이 되어 왔다. 상기의 합성 교질수액제제가 모두 혈액응고 장애와 연관이 있지만 임상적으로 출혈량이나 수혈량을 증가시키는데 대해서는 아직 이견이 있다.¹³⁾ 혈장 증량제를 사용하는데 있어서 대륙간에도 차이가 있는데, 유럽에서는 gelatin과 중간 분자량 HES (Mw: 200,000 daltons)가 널리 사용되고, 미국에서는 고분자량의 HES가 널리 사용되며 gelatin은 판매되고 있지 않다.¹⁴⁾

합성 교질수액제제 중에서 HES는 아나필라토이드 반응이 적고 유럽에서 가장 많이 사용되고 있다.^{15,16)} HES는 옥수수 전분에서 추출한 아밀로펙틴의 수화에 의해서 만들어지며 수화 정도(degree of substitution, DS), 수화 양상(pattern of substitution)에 따라 아밀라제에 의한 대사가 결정되고 이것에 의해 약리학적 성질이 달라진다.¹⁴⁾ 글루코스 10단위 당 히드록시에틸기(-CH₂CH₂OH)의 수가 DS인데, 클수록 아밀라제에 의한 분해가 느려지므로 체내에 머무는 시간이 길어진다.¹³⁾ 글루코스 단위 중에서 히드록시에틸기로 대체될 수 있는 탄소기는 C2, 3, 6 세 곳이며 수화 양상은 다양할 수 있는데 C2/C6의 비율이 높으면 분해가 느려지고 체내에 오래 머물 수 있다(Fig. 1).¹⁴⁾ 따라서 HES (200/0.5/6) 제제는 평균 분자량 200,000 daltons, 글루코스 10단위 당 다섯개의 히드록시에틸기를 가지고 있으며, C2/C6 비율이 6 즉, C2 위치가 C6 위치에 비해 여섯 배 더 히드록시에틸기로 대체되었음을 의미한다.

HES는 혈장과 조직에 축적되어 혈액 응고에 장애를 초래할 수 있는데 그 원인으로 제시되고 있는 것은 factor VIII과 von Willebrand factor의 감소다. 자원자를 대상으로 한 연구에서 고분자량의 HES와 중간분자량의 HES의 투여 후 factor VIII과 von Willebrand factor의 현저한 감소가 관찰되었고^{16,17)} 비슷한 결과는 임상 연구에서도 보고되었다.¹⁸⁾ 이

Fig. 1. Substitution pattern of glucose unit in hydroxyethyl starch.

러한 합병증은 분자량이 크고 수화 정도가 클수록 두드러지며 대표적인 제제는 hetastarch로 평균 분자량 450,000 daltons, 수화 정도는 0.7이다.¹⁹⁾

제 3세대 HES로 최근에 개발된 HES (130/0.4)는 평균 분자량 130,000 daltons, 수화 정도는 40%이다. 따라서 체내에 머무는 시간이 적으리라고 생각되는데 기존의 HES 제제와 달리 10일 동안 반복적으로 주입하여도 혈장에 축적되지 않으며²⁰⁾ 혈장 증량 효과를 다른 상용 HES 제제와 비교하였을 때 투여 후 4시간 내지 6시간 동안 동일한 효과를 보였다.²¹⁾ 따라서 기존의 고분자량의 HES 제제에 비해서 혈액 응고에 미치는 영향이 적을 것으로 예상되어 많은 연구가 이루어져 왔으며 출혈이나 혈액응고에 장애가 예상되는 환자에서 사용할 수 있는 대체 제제로 주목을 받고 있다.

영아나 어린이에서 안전하게 사용할 수 있는 혈장 증량제의 종류가 많지 않고 CPB 이후에 혈액 응고 장애를 교정하는데 도움이 되리라 생각되어, 저자들은 소아 심장 수술에서 CPB 이후에 혈장 증량제로 10-15 ml/kg의 FFP를 통상적으로 사용하고 있다. 이번 연구에서는 기존에 투여하던 FFP와 HES를 비교하여 그 차이를 알아보고자 하였으며, 따라서 수액 투여량을 기존의 FFP 투여량과 같이 10 ml/kg로 정하였다. HES의 1일 허용량이 20 ml/kg로 되어있지만 이미 혈액응고 장애가 존재할 가능성이 있는 환아이고 단시간에 투여하는 것이라 적은 양에서 실시하였다.

이번 연구는 전향적 연구로서 대상을 체외 순환기간과 체온의 하강이 유사하리라 생각되는 단순 심기형을 가진 환아로 하여 수액 외에 영향을 미칠 수 있는 인자를 최대한 줄였다. 그럼에도 HES 200군에서 최저 체온이 다른 군에 비해서 통계학적으로 낮게 나왔으며 이러한 낮은 체온이 혈액 응고에 영향을 미쳐 교란 인자로 작용할 수 있다고 생각된다. 체외 순환 후에는 사용한 수액 제제와 상관없이 모든 환아에서 PT와 aPTT가 증가하였는데 이것은 체외 순환에 따른 예상된 결과였다. 수액 투여 후 FFP 군에서는 PT, aPTT가 모두 투여전과 비교시 감소하여서 혈액응고 상태가 개선되는 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었고, HES 130군은 두 수치가 약간 감소하였으며 HES 200군에서는 두 수치가 투여 전에 비하여 오히려 증가하여 혈액응고 상태가 악화되는 양상을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

임상적으로도 차이가 있는지를 보기 위하여 체중에 따른 실혈량과 수혈량 비교하였는데 실혈량은 HES 200군에서 의미 있게 증가하였지만 수혈량에는 차이가 없었다. HES 200군에서 실혈량이 증가한 것은 FFP 군과 비교하여 PT 수치로 평가한 혈액응고 상태가 저하되었기 때문이라고 생각된다. HES 200군에서 혈액응고 상태가 저하되었던 원인으로 는 HES (200/0.5) 자체가 응고체계에 미치는 영향 외에도

우선 환아 연령으로 볼 때 12개월 미만의 영아의 수가 4명으로 나머지 군에 비하여 많아서 이것이 환아의 수액에 대한 반응이나 항상성에 영향을 미쳤을 가능성과 심폐기 중의 낮은 최저 체온이 혈액 응고 장애를 초래했을 가능성 등이 있다. 이외에도 CPB 후와 수술 종료시의 HES 200군에서의 낮은 혈소판 수치가 영향을 미칠 수 있겠으나 통계학적으로는 유의하지 않았다.

중환자실에서의 수혈은 환자 상태에 따라 사용한 수액에 대해서 정보가 없는 흉부외과 의사에 의해서 시행되었다. HES 200군에서 실혈량이 증가하였는데도 수혈량은 차이가 없었던 이유로는 객관적인 수혈의 기준이 없었기 때문에 수혈량을 결정함에 있어서 순환 의사 개인의 치료 성향이 반영되었을 가능성과 실혈량이 통계학적으로는 차이가 있었으나 임상적으로 수혈량에 영향을 미칠 정도의 차이는 아니었을 가능성이 있다. 따라서 HES (200/0.5)의 투여가 실혈량과 수혈량에 미치는 영향에 대해서는 이 연구만으로는 결론 내리기 어렵다고 생각된다.

또한 이번 연구의 대상이 단순 심기형으로 체외 순환의 기간이 길지 않고 체온의 하강도 크지 않으며 혈액 응고의 장애가 심하지 않았기 때문에 이번 연구 결과를 복잡 심기형을 가진 환아 등 극저체온, 긴 체외 순환이 필요한 환아까지 적용하기 어려우며, 또한 환아의 대상 수가 적고 특정 기간에 중등도의 양을 투여한 것이라 이 결과를 일반화하기 어렵다고 본다.

이 연구에서는 체외 순환 후 수술 종료시까지 투여된 10 ml/kg의 HES (130/0.4)는 같은 시기에 동량으로 투여된 신선 동결혈장과 비교하였을 때 PT의 일시적인 증가는 보였으나, 수혈량, 실혈량에 큰 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. 소아 심장 수술환자에서 CPB 종료 후 혈장 증량제가 요구될 때 신선동결혈장 대신에 HES (130/0.4)를 사용한다면 수혈에 의한 감염의 문제, 비용의 문제, 혈액의 부족 등의 문제를 해결하는데 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

- Lazrove S, Waxman K, Shippy C, Shoemaker WC: Hemodynamic, blood volume, and oxygen transport responses to albumin and hydroxyethyl starch in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 1980; 8: 302-6.
- Boldt J, Knothe C, Zickman B, Andres P, Dapper F, Hempelmann G: Influence of different intravascular volume therapies on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1993; 76: 1185-90.
- Cope JT, Banks D, Mauney MC, Lucktong T, Shockey KS, Kron IL, et al: Intraoperative hetastarch infusion impairs hemostasis after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 78-83.
- Knutson JE, Deering JA, Hall FW, Nuttall GA, Schroeder DR, White RD, et al: Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery? *Anesth Analg* 2000; 90: 801-7.
- Strauss RG: Review of the effects of hydroxyethyl starch on the blood coagulation system. *Transfusion* 1981; 21: 299.
- Bick RL: Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass: etiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemostas* 1976; 3: 59.
- Langeron O, Doelger M, Ang ET, bonnet F, Capdevila X, Coriat P: Voluven[®], a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001; 92: 855-62.
- Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A: The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 565-71.
- Boldt J, Knothe C, Schindler E, Hammermann H, Dapper F, Hempelmann G: Volume replacement with hydroxyethyl starch solution in children. *Br J Anaesth* 1993; 70: 661-5.
- Diehl JT, Lester JL III, Cosgrove DM: Clinical comparison of hetastarch and albumin in postoperative cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 674-9.
- Munsch CM, MacIntyre E, Machin SJ, Mackie IJ, Treasure T: Hydroxyethyl starch: an alternative to plasma for postoperative volume expansion after cardiac surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 675-8.
- Boldt J, Mentges D, Papsdort M: Volume therapy: new aspects of an old topic? In: Vincent JL, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Heidelberg: Springer Verlag. 1997; 399-410.
- Salmon JB, Mythen MG: Pharmacology and physiology of colloids. *Blood Rev* 1993; 7: 114-20.
- Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG: An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; 25: 258-68.
- Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L: Reactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mecanismes. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13: 301-10.
- Stump DC, Strauss RG, Henriksen RA, Petersen RE, Saunders R: Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion* 1985; 25: 349-54.
- Korttila K, Grohn P, Gordon A, Sundberg S, Salo H, Nissinen E, et al: Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 273-82.
- Dalrymple-Hay M, Aitchison R, Collins P, Sekhar M, Colvin B: Hydroxyethyl starch induced acquired von Willebrand's disease. *Clin Lab Haematol* 1992; 14: 209-11.
- Treib J, Haass A, Pindur G: Coagulation disorders caused by

- hydroxyethyl starch. Thromb Haemost 1997; 78: 262-8.
20. Bepperling F, Opitz J, Waitzinger J: HES 130/0.4, a new HES specification: pharmacokinetics after multiple infusions of 10% solutions in healthy volunteer. Crit Care 1999; 3(Suppl 1): 154.
21. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J: Effect of a new hydroxyethyl starch (HES) specification 6% HES 130/0.4 on blood and plasma volumes after bleeding in 12 healthy male volunteers. Clin Drug Invest 1999; 17: 119-25.
-