

개심수술후 혈량 증가를 위한 10% Pentastarch와 5% Albumin 용액의 비교연구

장병철* · 유경중* · 박재희* · 김시호* · 홍용우** · 고신옥** · 강면식* · 조범구*

=Abstract=

10% Pentastarch Versus 5% Albumin Solution for Volume Expansion Following Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Open Heart Surgery

Byung-Chul Chang, M.D.* , Kyung Jong Yoo, M.D.* Jae Hee Park, M.D.* , Si Ho Kim, M.D.* ,
Yong Woo Hong, M.D.** , Shin Ok Koh, M.D.** , Meyun Shick Kang, M.D.* , Bum Koo Cho, M.D.*

Pentastarch is a hydroxyethyl starch similar to hetastarch, but lower average molecular weight and fewer hydroxyethyl groups which result in enhanced enzymatic hydrolysis and faster renal elimination. This report was performed to compare the clinical efficacy and safety of 10% pentastarch (Pentaspan[®], group I) for plasma volume expansion after open heart surgery with that of 5% albumin (Plasmanate[®], group II). There were no statistically significant differences between the group I (n=18) and group II (n=19) in the preoperative parameters (age, sex, body weight) and operative parameters (bypass time, aorta cross clamping time). During the first 24 hours after arrival of the patient in the surgical intensive care unit, colloid solution (500~1000 ml) was infused to maintain left atrial pressure of more than 8 mmHg, or cardiac index of 2.0 L/min/M² of more.

In results, there were 3 complications of hypotension immediately after infusion of 5% albumin solution and 2 among the 3 patients were excluded for the study. However there was no complication after infusion of 10% pentastarch solution. Hemodynamic responses to infusion was similar for both groups, although in group I a greater increase in both left atrial pressure (mean 1.8 versus 0.7 mmHg, $p < 0.05$) and right atrial pressure (mean 2.2 versus 1.7 mmHg, $p < 0.05$) was observed during infusion of the first 500 ml. There were no significant differences in any of the measured respiratory parameters (PaO₂, intrapulmonary shunt, and effective lung compliance). Homodilution with colloid significantly reduced hemoglobin (mean 1.2 versus 0.8 gm/dl), and serum protein and albumin level (total protein; 4.8 ± 0.5 versus 5.2 ± 0.5 gm/dl, $p < 0.05$; albumin; 3.2 ± 0.4 versus 3.6 ± 0.6 gm/dl, $p < 0.05$) by 6:00 AM on 1 day postoperatively, however there were no significant differences on 7 day postoperatively. The mean serum colloid osmotic pressure and osmolarity was similar in both group. There were no abnormal findings of liver function and kidney function in all the patients. There were no significant between-group differences in bleeding time, platelets, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and amount of chest tube output measured on 1st and 7th postoperative

* 연세대학교 심장혈관센터 심장혈관외과

* Division of Cardiovascular Surgery

** 연세대학교 심장혈관센터 심장마취과

** Division of Cardiac Anesthesiology

연세대학교 의과대학 심혈관연구소

Yonsei Cardiovascular Center and Yonsei Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine

† 이 논문은 제일약품의 일부 보조로 연구되었음.

통신저자: 장병철, (120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세심혈관센터, Tel. (02) 361-5114, Fax. (02) 393-2041

day. These findings demonstrated that 10% pentastarch is more effective and safe for plasma volume expansion than 5% albumin solution with no adverse effects on coagulation. Also 10% pentastarch is less expensive than 5% albumin and it would appear to be a reasonable first choice for plasma volume expansion.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1994;27:177-86)

Key words : 1. Heart surgery
2. Pentastarch
3. Albumin

서 론

개심수술후에는 체외순환에 따른 혈액회석과 혈류역학의 변화 등에 따라 체액의 분포에 변화가 일어나며 조직의 부종이 발생한다. 체외순환이 끝나는 수술직후부터는 다시 혈류역학을 정상상태로 만들어 각장기로 가는 혈류량을 충분히 유지하여야 수술중 손상된 조직이 회복될 수 있다. 개심수술후 주요 장기로가는 혈류량을 충분히 유지하기 위하여 심박출량 등 혈동학을 감시 (monitoring)하면서 수액요법 (fluid therapy)을 하게되는데, 이때 가장 중요한 것이 심실이완기압 또는 심실이완기용량 (ventricular end-diastolic volume)을 충분히 증가시켜 Starling 곡선 (Starling's curve)의 이상적인 심실충진압 (ventricular filling pressure)으로 최대의 심박출량을 유지하는 것이라고 할 수 있다.

심실충진압을 증가시키고 순환혈량을 증가시키기 위하여 사용되는 colloid 제제로는 혈장, 전혈, 열처리된 알부민 등의 혈액제제와 1960년대이후 사용된 저분자량의 덱스트란 (low molecular weight dextran)과 hetastarch (Hespan[®]) 등이 있으며¹⁾, 1980년대 이후 dextran과 hetastarch의 합병증을 감소시키기 위해 새로 개발된 10% pentastarch (Pentastarch[®])가 있다²⁻⁴⁾. 그의 심실충진압을 증가시키기 위하여 crystalloid 용액도 많이 사용하고 있으나 crystalloid 용액은 주사후 수시간이내에 80% 이상이 혈관내에서 혈관외 또는 소변으로 배설되기 때문에 개심수술후 환자의 심박출량을 증가시키기 위해 사용하기는 적절치 못하다⁵⁾.

최근까지 우리나라에서는 개심수술후 순환혈류량을 증가시키기 위해서 동종혈액을 많이 사용하여 왔으며, 경우에 따라서는 5% 알부민용액을 사용하여 왔으나, 동종혈액 (homologous blood) 사용에 따른 감염 등의 합병증에 의해 동종혈액을 가능하면 사용하지 않으려는 경향이다⁶⁾. 더구나 1980년대 후반부터 급속히 확산되고 우리나라에서도 문제화 되고 있는 후천성 면역결핍증후군 (acquired

immunodeficiency syndrome, 일명 AIDS)의 감염은 동종혈액사용량에 비례하여 증가될 수 있기 때문에⁷⁾ 가능하면 동종혈액을 사용하지 않으려는 경향이다. 따라서 이러한 동종혈액사용을 줄이고 대신 사용할 수 있는 colloid 용액으로는 5% 알부민용액이 있다. 알부민용액은 사람의 혈청을 열처리하였기 때문에 투여후 감염의 위험이 없으나 값이 비교적 비싸며, 투여후 저혈압이 발생할 수 있는 심각한 단점이 보고되어 있다^{8,9)}.

1980년대에 개발된 pentastarch는 과거 저분자량덱스트란의 단점인 혈액응고 장애와 오랫동안 체내에서 분해되지 않는 hetastarch의 단점을 보완한 새로운 저분자량의 hydroxyethyl starch로 체내분해속도가 빠르며 hetastarch에 비해 분자량이 적고, 조형이 10%로 농도가 높기 때문에 혈류량을 증가시키기에는 매우 유용한 것으로 보고되어 있다¹⁰⁾. 특히 pentastarch는 관상동맥우회로 조성술 등 개심수술환자에서도 연구되어 5% 알부민과 동일한 효과가 있는 것으로 판명되었으며 pentastarch 사용에 따른 합병증은 거의 없는 것으로 보고되어¹¹⁻¹³⁾, 최근 구미에서는 외상이나 수술후 순환혈량 증량제로 많이 사용되고 있다.

저자들은 최근 국내에 도입된 10% pentastarch 용액 (Pentastarch[®])이 혈류역학에 미치는 효과와 혈액 콜로이드 삼투압 (colloid osmotic pressure)의 변화, 간기능 및 신기능, 그리고 혈액응고 장애에 미치는 영향을 알아보고자 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1992년 7월부터 1993년 10월까지 연세대학교 심장혈관센터에서 개심수술을 받은 환자중 심장판막질환 (n=32)이나 선천성심장질환수술 (n=5)을 받은 성인 환자를 연구 대상으로 전향적연구를 하였다.

2. 연구 방법

환자는 수술전에 무작위로 추출하여 제 1군 (5% 인혈

청 알부민 용액, Plasmanate[®], 녹십자)과 제 2군(10% pentastarch (Pentaspán[®], 제일약품)의 두군으로 분류하였다. 대상환자들은 수술전 임상소견 즉 병력, 이학적 소견, 단순흉부 X-선 촬영, 12-lead 심전도 및 폐기능을 기록하며 수술전 긴장, 신장 및 혈액응고 상태를 검사하여 기록하였다.

수술시 마취후 요골동맥에 캐눌라를 삽관하여 동맥압을 연속감시하며 동맥혈 검사, 혈액의 삼투압, 콜로이드 삼투압 (colloid osmotic pressure), 피브리노겐 (fibrinogen) 측정시 혈액을 이곳을 통하여 채취하였다. 내경정맥을 통하여 triple lumen Swan-Ganz 심도자[®]를 폐동맥까지 삽입하여 폐동맥압을 연속 감시하였으며, 심박출량을 열회석법을 이용하여 측정하였다.

중등도의 저체온하에 개심수술을 하였으며 이때 심근 보호를 위하여 고칼륨 정질 (crystalloid) 심정지액을 사용하였다. 수술시 동종혈액 수혈을 감소시키기 위하여 인공 심폐기 내에 있는 환자혈액은 수술이 끝나면 모두 환자에게 수혈을 하였다. 항응고제로 사용한 heparin을 중화시키기 위하여 protamine sulfate를 activated coagulation time에 따라 적정량 투여하였으며, 개심수술후 사용하는 심근 수축제나 혈관이완제 등은 수술후 필요하면 적정량을 연속투여하였다. 환자상태가 허락하여 콜로이드를 500 ml 투여하는 동안에는 투여약물 용량을 변화시키지 않았으며 수술후 1일까지 중단치 않았다.

1) 투여방법

콜로이드 제제는 적절한 정질 (crystalloid)액과 1:1의 비율로 정맥주입하였다. 주입시에는 infusion pump (Terumo[®], Japan)를 사용하여 일정시간 균일하게 투여되도록 한다. Colloid 용액 (plasmanate나 pentastarch)의 투여는 수술전 수축기 혈압의 10%내외로 유지하되 심박출량이 2.0 L/min/M² 이상이면, 환자의 혈동학이 안정되도록 투여하였다. 이때 환자의 좌심방압이 18 mmHg이상 되지 않도록 하였다. 콜로이드주사는 1000 ml까지 투여하는 것으로 하되 colloid 투여중 출혈 등 합병증이 발생되는 경우에는 합병증을 기록하며 이후에는 콜로이드를 투여하지 않았으며 외과적 출혈이 있는 경우에는 동종전혈이나 냉동혈장 등 동종혈액을 수혈하는 것을 원칙으로 하였다. 그러나 외과적 출혈이 없는 경우에는 환자의 혈색소가 9.0 gm/dl까지는 동종혈액을 수혈하지 않는 것을 원칙으로 하되 그 이하에서는 동종적혈구를 수혈하였다.

2) 수술후 폐내단락 (intrapulmonary shunt) 및 폐탄성 (pulmonary compliance) 검사

수술후 집중치료실로 환자가 입원되면 흡기 산소농도를

100%로 기계적 조절호흡을 시킨다. 동맥혈과 혼합정맥혈을 채취하고 효과적인 폐탄성 (effective pulmonary compliance)을 측정하였다. 폐내단락 (intrapulmonary shunt, Qs/Qt)은 $(CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - CvO_2)$ 의 방정식을 이용하여 계산하였다(여기서 CcO_2 =end-pulmonary capillary oxygen content, CaO_2 =systemic arterial oxygen content, 그리고 CvO_2 =mixed venous oxygen content 임). 혈액내 산소함량과 폐포-동맥혈 산소차이 (alveolar-arterial oxygen difference, A-aDO₂)는 표준공식에 따라 측정하였다¹⁴⁾. 그리고 효과적인 폐탄성은 tidal volume/peak end-expiratory airway pressure의 공식으로 계산하였다¹⁵⁾.

3) 검사방법

헤파린 중화가 끝난다음 colloid 용액을 투여하기 최소 15분전에 연구에 필요한 검사들을 하였으며, 투여직후 수술후 1일 및 7일에 연구에 필요한 검사들을 하였다. Colloid 투여후 혈류역학의 변화, 혈색소, 혈청전해질, 동맥혈 가스, colloid osmotic pressure, plasma osmolarity 등은 4시간 간격으로 수술후 1일 오전까지 측정하였으며, 혈류량 증가를 위하여 500 ml가 다시 재주입되면 역시 같은 방법으로 30분후에 재 검사하였다. 간기능, 신기능 및 혈액 응고검사는 수술후 1일과 수술후 7일에 검사하였다.

4) 연구에 제외되는 환자

수술전 응고장애나, 출혈성 경향이 있는 환자, 과거 개심수술을 받고 재수술하는 환자, 수술전 감염 또는, 간기능이나 신기능에 장애가 있어 수술후 fluid over-load로 합병증이 발생할 가능성이 있는 환자나 Pentaspán[®] 투여로 합병증이 발생할 가능성이 있는 환자는 연구대상에서 제외하였다. 또한 연구대상이 되었다라도 수술후 혈색소가 10 gm/dl, 헤마토크릿이 30% 이하인 환자, 수술전후 perioperative myocardial infarction이 있는 환자, 좌심방압이 18 mmHg 이상인 심부전증 환자는 연구를 중단하였다.

5) 연구의 통계적 분석

연구군이나 대조군내에서 수술전과 수술후 콜로이드를 투여한 다음 측정된 자료의 그룹내에서의 비교는 paired student t-test를 하였고, 콜로이드 500 ml 투여 전후의 제 1군과 제 2군의 비교자료는 un-paired student-t test를 하였다.

수술직후 대조군과 연구군을 분류하기 위하여 무작위 선택할 때 고려되지 않은 임상적 자료가 독립적으로 영향을 미칠 수 있는 사항들, 예로 수술후 사용하는 혈관이완제, 심장수축 강화제나 혈관수축제 또는 수술시 투여된 크리스탈로이드 (crystalloid) 제제 등의 영향을 평가하기 위하여 각변수들을 종합하고, 그룹내 (within group)의 이러

표 1. 대상환자들의 임상양상

	10% Pentastarch	5% Albumin
Preoperative		
Age(year)	42.83 ± 13.52	42.18 ± 11.26
Body weight (Kg)	54.81 ± 10.43	55.00 ± 7.57
Predonation (unit)	1.86 ± 0.69	2.00 ± 0.63
Intraoperative		
ACC time(min)	77.78 ± 31.76	74.59 ± 31.97
Bypass time(min)	105.78 ± 35.49	112.06 ± 42.12
Postoperative		
Total transfusion (ml)	1040.00 ± 313.51	1023.53 ± 352.72
Autologous blood (ml)	906.67 ± 281.49	975.00 ± 352.72
Chest tube output (ml) (until 6:00 AM, 1st postoperative day)	637.22 ± 367.45	644.41 ± 346.77

ACC : aorta cross clamping

한 변수들은 unpaired t-test로 비교하였다. 두군사이 (between group)의 약물의 주입시간은 Mann-Whitney 검정으로 두군을 비교하였다.

통계자료는 평균 ± 표준편차(mean ± standard deviation)로 표시하였으며 p값이 0.05 이하인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 혈류역학에 미치는 영향

혈압은 pentastarch 투여군이 투여전 135.1 ± 17.5 mmHg에서 투여후 126.2 ± 18.2 mmHg로 변하였고 albumin 투여군이 125.7 ± 22.1 mmHg에서 127.1 ± 17.0 mmHg로 변하였으며, 맥박수는 pentastarch 투여군이 투여전 분당 98.5 ± 12.3회에서 투여후 97.7 ± 18.0회로 변하였고 albumin 투여군은 97.7 ± 18.8회에서 투여후 104.7 ± 14.2회로 증가되었으나, 각군내에 통계적 유의성이 없었으며, 두군사이에도 통계적 유의성이 없었다(표 2).

좌심방압은 pentastarch 투여군이 수술전 9.6 ± 3.8 mmHg에서 11.4 ± 3.1 mmHg로 증가되었고, albumin 투여군이 8.1 ± 3.5 mmHg에서 8.9 ± 3.8 mmHg로 증가되어 pentastarch 투여군이 albumin 투여군에 비해 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p < 0.05).

심박출계수(cardiac index)는 pentastarch 투여군이 투여전 2.7 ± 0.7 L/min/M²에서 3.6 ± 1.3 L/min/M²으로 현저히 증가되었고, albumin 투여군도 3.1 ± 0.9 L/min/M²에서 3.4 ± 0.9 L/min/M²로 통계적으로 유의하게 증가되었으나(p < 0.05), 두군사이에 통계적 유의성은 없었다.

표 2. 혈류역학에 미치는 영향

	투여전	투여후
Systolic pressure(mmHg)		
Pentastarch	135.1 ± 17.5	126.2 ± 18.2
Albumin	125.7 ± 22.1	127.1 ± 17.0
Heart rate(/min)		
Pentastarch	98.5 ± 12.3	97.7 ± 18.0
Albumin	97.7 ± 18.8	104.7 ± 14.2
Systolic pulmonary artery pressure(mmHg)		
Pentastarch	23.9 ± 6.3*	28.4 ± 9.2
Albumin	29.3 ± 9.6	29.7 ± 9.4
Left atrial pressure(mmHg)		
Pentastarch	9.6 ± 3.8	11.4 ± 3.1
Albumin	8.1 ± 3.5	8.9 ± 3.8*
Right atrial pressure(mmHg)		
Pentastarch	7.7 ± 3.2*	9.9 ± 2.9
Albumin	5.8 ± 3.2*	7.5 ± 3.5*
Cardiac output (L/min)		
Pentastarch	4.3 ± 1.3	5.7 ± 1.9
Albumin	4.7 ± 1.3	5.2 ± 1.4
Cardiac index (L/min/m ²)		
Pentastarch	2.7 ± 0.7*	3.6 ± 1.3
Albumin	3.1 ± 0.9	3.4 ± 0.9

* p < 0.05 within group, * p < 0.05 between group

2. 혈액검사에 미치는 영향

혈색소(hemoglobin)는 pentastarch 투여군이 투여전 10.4 ± 0.9 gm/dl에서 투여후 9.2 ± 1.3 gm/dl로 평균 1.2 gm/dl 감소되었고, albumin 투여군도 투여전 9.9 ± 0.9 gm/dl에서 9.1 ± 1.3 gm/dl로 평균 0.8 gm/dl 두군 모두 통계적으로 유의하게 감소되었으나(p < 0.05), 두군간에는 통계적 유의성이 없었다. 수술후 7일에는 pentastarch 투여군이 9.9 ± 1.3 gm/dl, albumin 투여군이 10.2 ± 1.1 gm/dl로 투여전 상태와 비슷하게 증가되었다. 헤마토크릿(hematocrit)도 혈색소와 마찬가지로 pentastarch 투여군이 투여전 31.3 ± 3.3%에서 투여후 27.1 ± 4.1%로 감소되었고, albumin 투여군도 투여전 29.9 ± 0.9%에서 27.5 ± 3.3%로 두군 모두 통계적으로 유의하게 감소되었으나(p < 0.05), 두군간에는 통계적 유의성이 없었다. 수술후 7일에는 pentastarch 투여군이 29.9 ± 4.3%, albumin 투여군이 30.8 ± 3.4%로 투여전 상태와 비슷하게 증가되었다.

콜로이드 삼투압(colloid osmotic pressure)은 체외순환전에 23.0 ± 3.0 mmHg이었으나, 체외순환후 급격히 감소되어 pentastarch 투여전에 17.9 ± 1.8 mmHg로 감소되었다(p < 0.05). 그러나 pentastarch 투여후에는 다시 21.5 ±

표 3. 혈액 및 혈청전해질에 미치는 영향

	수술전	주입전	주입후	수술후 7일
Hemoglobin (g/dl)				
Pentastarch	12.6 ± 1.6	10.4 ± 0.9*	9.2 ± 1.3	9.9 ± 1.3
Albumin	12.9 ± 1.3	9.9 ± 0.9*	9.1 ± 1.3*	10.2 ± 1.1
Hematocrit (%)				
Pentastarch	38.3 ± 6.0	31.3 ± 0.9*	27.1 ± 4.1*	29.9 ± 4.3
Albumin	38.8 ± 4.1	29.9 ± 0.9	27.5 ± 3.3*	30.8 ± 3.4
Na ⁺ (mM/L)				
Pentastarch	139.9 ± 3.1	139.7 ± 4.3	138.9 ± 4.2	137.6 ± 1.9
Albumin	138.7 ± 4.4	139.2 ± 4.2	138.1 ± 3.5	136.8 ± 4.1
K ⁺ (mM/L)				
Pentastarch	4.1 ± 0.5	3.7 ± 0.5	3.9 ± 0.5	4.1 ± 0.5
Albumin	4.1 ± 0.5	3.7 ± 0.3	3.9 ± 0.4	4.0 ± 0.5
Colloid osmotic pressure (mmHg)				
Pentastarch	23.0 ± 3.0*	17.9 ± 1.8*	21.5 ± 2.7	-
Albumin	20.2 ± 3.7*	15.3 ± 2.6*	18.2 ± 3.1	-
Osmorality (mOsm/L)				
Pentastarch	287.2 ± 8.4	290.4 ± 22.8	291.1 ± 12.3	-
Albumin	290.0 ± 10.9	296.6 ± 8.4	289.7 ± 11.9	-

* p < 0.05 within group, * p < 0.05 between group

2.7 mmHg로 증가되었다(p < 0.05). Albumin 투여군에서도 체외순환전에 20.2 ± 3.7 mmHg였으나 체외순환후에 15.3 ± 2.6 mmHg로 매우 감소되었다. 그리고 albumin 투여후에는 다시 18.2 ± 3.1 mmHg로 다시 증가되었고(p < 0.05), 두군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p < 0.05). 그러나 혈청삼투압(serum osmolarity)은 체외순환전 pentastarch 투여군과, albumin 투여군이 각각 287.2 ± 8.4 mOsm/L, 290.0 ± 10.9 mOsm/L였고, 체외순환후 약물투여전 290.4 ± 22.8 mOsm/L, 296.6 ± 8.4 mOsm/L였으며, 약물투여후에는 291.1 ± 12.3 mOsm/L, 289.7 ± 11.9 mOsm/L로 통계적인 차이가 없었다.

3. 혈청단백의 변화

혈청단백의 변화는 pentastarch 투여군에서 투여전 총단백이 7.3 ± 0.6 gm/dl에서 투여후 4.8 ± 0.5 gm/dl로 감소되었고(p < 0.05), 알부민도 투여전 4.5 ± 0.4 gm/dl에서 3.2 ± 0.4 gm/dl로 통계적으로 유의하게 감소되었다(p < 0.05). 그러나 수술후 7일에는 총단백이 6.8 ± 0.6 gm/dl로 알부민이 3.9 ± 0.4 gm/dl로 다시 증가되었다. 반면 albumin 투여군에서는 총단백이 투여전 6.9 ± 0.7 gm/dl에서 5.2 ± 0.6 gm/dl로 약간 감소되었고(p < 0.05), 알부민도 4.4 ± 0.6 gm/dl에서 3.6 ± 0.6 gm/dl로 감소되었으나, pentastarch 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(p <

0.05). Albumin 투여군에서도 수술후 7일 검사결과 총단백이 6.8 ± 0.8 gm/dl, 알부민이 4.1 ± 0.4 gm/dl로 다시 증가되었으나 수술후 7일에 검사한 혈청단백을 비교한 결과 두군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 4).

4. 간 및 신기능에 미치는 영향:

간기능에 대한 pentastarch의 영향을 albumin과 비교하여 본 결과 SGOT는 투여전 18.2 ± 8.7 IU, 25.5 ± 20.2 IU였으나, 투여후 수술후 1일 55.4 ± 17.3, 64.4 ± 22.0 IU로 각각 증가되었으나(p < 0.05), 두군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. SGPT는 pentastarch 투여군이 수술전 15.3 ± 8.3 IU에서 수술후 1일 13.8 ± 6.9 IU로 변화되었으며, albumin 투여군은 수술전 15.3 ± 6.9 IU에서 26.1 ± 16.7 IU로 증가되어 pentastarch 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 증가되었지만(p < 0.05), 두군 모두 정상범주에 속하였다.

신기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 수술전후 BUN과 creatinine의 변화를 관찰한 결과 BUN은 pentastarch 투여군이 수술전 12.8 ± 4.8 mg/dl에서 수술후 1일 9.8 ± 3.9 mg/dl로, albumin 투여군이 15.4 ± 3.9 mg/dl에서 11.4 ± 3.6 mg/dl로 변하여 두군 사이에 통계적 유의성이 없었다. Creatinine도 pentastarch 투여군이 수술전 0.9 ± 0.2 mg/dl에서 수술후 1일 0.9 ± 0.2 mg/dl로, albumin

표 4. 간 및 신기능에 미치는 영향

	주입전	주입후 1일	수술후 7일
Total bilirubin (mg/dl)			
Pentastarch	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.4
Albumin	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.4
Total protein (g/dl)			
Pentastarch	7.3 ± 0.6*	4.8 ± 0.5*	6.8 ± 0.6
Albumin	6.9 ± 0.7*	5.2 ± 0.6**	6.8 ± 0.8
Albumin (g/dl)			
Pentastarch	4.5 ± 0.4*	3.2 ± 0.4	3.9 ± 0.4
Albumin	4.4 ± 0.6*	3.6 ± 0.6**	4.1 ± 0.4
SGOT (IU/L)			
Pentastarch	18.2 ± 8.7*	55.4 ± 17.3*	21.2 ± 8.1
Albumin	25.5 ± 20.2*	64.1 ± 22.0*	23.4 ± 7.5
SGPT (IU/L)			
Pentastarch	15.3 ± 8.3	13.8 ± 6.9*	31.8 ± 22.6
Albumin	15.3 ± 6.9	26.1 ± 16.7*	27.9 ± 14.2
Blood urea nitrogen (mg/dl)			
Pentastarch	12.8 ± 4.8	9.8 ± 3.9	10.9 ± 5.9
Albumin	15.4 ± 3.9	11.4 ± 3.6	11.5 ± 3.3
Creatinine (mg/dl)			
Pentastarch	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2
Albumin	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2

* p < 0.05 within group, ** p < 0.05 between group

투여군이 0.9 ± 0.2 mg/dl에서 0.9 ± 0.2 mg/dl로 변하여 두 군 사이에 통계적 유의성이 없었다. 수술후 7일 퇴원전에 검사한 BUN 및 creatinine도 모두 정상 범주에 속하여 간 및 신기능에 이상을 일으키지 않았다(표 4).

5. 출혈량 및 혈액응고에 미치는 영향

수술후 1일 오전 6:00까지 흉관을 통한 배액량은 pentastarch 투여군이 평균 637.2 ± 367.5 ml, albumin 투여군이 평균 644.4 ± 346.8 ml로 두군 사이에 수술후 출혈량에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

수술후 1일에 검사한 혈소판수는 수술전에 비하여 매우 감소되었으나 pentastarch 투여군(85000/mm³)과 albumin 투여군(80000/mm³) 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그리고 또한 bleeding time, partial thromboplastin time에도 수술전에 비해 차이가 없었으며 두군 사이에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 5).

6. 폐기능에 미치는 영향

동맥혈 산소분압은 100% 산소 투여시 pentastarch 투여군이 투여전 483.2 ± 113.7 mmHg에서 투여후 452.5 ± 110.4 mmHg로 약간 감소되었고, albumin 투여군이 투여

전 456.5 ± 92.4 mmHg에서 투여후 432.5 ± 99.4 mmHg로 감소되었으나 통계적 유의성이 없었고, 두군 사이에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 동맥혈 이산화탄소 분압도 투여전후 및 두군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 6).

폐내단락(intrapulmonary shunt, Qs/Qt)는 pentastarch 투여군이 투여전 9.4 ± 4.8%에서 투여후 10.5 ± 3.8%로 약간 증가되었으나 통계적 유의성은 없었다. 또한 albumin 투여군도 투여전 10.7 ± 3.8%에서 투여후 12.1 ± 4.1%로 약간 증가되었으나 통계적 유의성이 없었으며, 두군 사이에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

폐탄성(pulmonary compliance)은 pentastarch 투여군이 투여전 51.0 ± 14.0 ml/cmH₂O에서 투여후 46.1 ± 7.5 ml/cmH₂O로 약간 감소되었으나 통계적 유의성은 없었다. albumin 투여군은 투여전 44.4 ± 10.4 ml/cmH₂O에서 투여후 49.8 ± 18.0 ml/cmH₂O로 약간 증가되었으나 통계적 유의성이 없었으며, 두군 사이에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 6).

7. 약물투여에 따른 합병증

5% albumin (Plasmanate®) 투여군 3명에서 투여직후 혈

표 5. 혈액응고에 미치는 영향

	수술전	수술후 1일	수술후 7일
Bleeding time (sec)			
Pentastarch	159 ± 99(7)	142 ± 58(11)	113 ± 20(3)
Albumin	199 ± 65(4)	131 ± 42(9)	147 ± 37(4)
Platelet (×1,000/ul)			
Pentastarch	197 ± 64(18)*	85 ± 33(18)*	315 ± 94(17)
Albumin	190 ± 52(16)*	80 ± 25(17)*	272 ± 113(17)
Fibrinogen (mg/dl)			
Pentastarch	395 ± 107(14)	469 ± 135(15)*	998 ± 202(16)
Albumin	386 ± 149(13)	449 ± 99(11)*	961 ± 259(13)
PT (INR)			
Pentastarch	1.5 ± 0.8 (18)	1.6 ± 0.3(18)	2.2 ± 1.0(17)
Albumin	1.3 ± 0.2 (16)	1.7 ± 0.3(15)	2.0 ± 0.8(16)
aPTT (sec)			
Pentastarch	32 ± 12(18)	30 ± 5(18)	29 ± 7(16)
Albumin	27 ± 4(16)	31 ± 5(15)	28 ± 7(13)

PT : Prothrombin time, aPTT : Activated partial thromboplastin time
* p < 0.05 within group, (): number of patients

표 6. 폐기능에 미치는 영향

	주입전	주입후
Qs/Qt (%)		
Pentastarch	9.4 ± 4.8(13)	10.5 ± 3.8(13)
Albumin	10.7 ± 3.8(11)	12.1 ± 4.1(12)
Effective compliance (ml/cmH ₂ O)		
Pentastarch	51.0 ± 14.0(18)	46.1 ± 7.5(18)
Albumin	44.4 ± 10.4(11)	49.8 ± 18.0(11)
PaO ₂ (mmHg)		
Pentastarch	483.2 ± 113.7(18)	452.5 ± 110.4(18)
Albumin	456.5 ± 92.4(17)	432.5 ± 99.4(17)
PaCO ₂ (mmHg)		
Pentastarch	32.1 ± 5.9(18)	34.2 ± 7.1(18)
Albumin	32.2 ± 5.9(17)	34.4 ± 6.1(17)

Qs/Qt : intrapulmonary shunt, (): number of patients

압이 감소하는 저혈압의 합병증이 발생하였다. 이 중 1례에서는 일시적으로 중단하였다가 정맥주입속도를 감소하여 계속 투여할 수 있었으나 2례는 심한 저혈압으로 투여를 중단하고 연구대상에서 제외하였다. 그러나 10% pentastarch를 투여한 환자들에서는 합병증이 발생하지 않았다.

고 찰

개심수술후 환자관리를 하는데 가장 중요한 것은 심박

출량을 유지하는 것이라 할 수 있다. 심박출량의 변화에 미치는 요인으로 심장 전부하(pre-load), 후부하(after-load), 심근 수축력(cardiac contractility)과 심박동수(heart rate) 등이 있다. 이들 심박출량에 미치는 중요한 요인들은 개심수술시 좌심방내로 삽입한 좌심방 캐놀라(left atrial cannula), Swan-Ganz 도자, 동맥캐놀라 및 심방 심실외막에 부착한 페이스팅 전극을 이용하여 심박출량의 변화에 미치는 요인들의 상태를 감시할 수 있을 뿐 아니라, 인위적으로 이들 요인들의 상태를 변화시켜 심박출량을 증가시킬 수 있다.

개심수술후 순환혈량을 증가시키기 위해서 동종혈액을 사용하여 오다가 수술중례가 급격히 증가되기 시작한 1970년대 이후 동종혈액의 공급에 차질이 생겼으며, 동종혈액사용에 따른 합병증 특히 간염이나 1980년대 후반부터 급격히 확산되고 있는 후천성 면역결핍증후군 환자의 증가 등에 따라 수술후 수액요법으로 동종혈액 대신 텍스트란이나 Starch 등의 colloid 제재를 많이 사용하여왔다¹⁻⁶⁾. 1960년대에 사용된 저분자량 텍스트란(low molecular weight dextran)은 동종혈액 수혈에 따른 합병증이 없는 장점이 있으며, 혈액의 점도를 감소시켜 혈액의 말초순환을 증가시키는 장점으로 수술전후에 많이 사용되었으나, 환자의 출혈성 경향을 증가시키는 단점으로¹⁾ 개심수술시에는 흔히 사용되지 못하였다.

그러나 6% hydroxyethyl starch인 hetastarch 용액은 관상동맥우회로 조성수술후 혈량증가를 위하여 사용한 결

과, 수술후 혈액응고 장애가 발생치 않으며 간장, 신장, 폐장 등에 이상을 초래하지 않는 안전하고, 효과적인 수액제재로 알려졌다^{5, 12)}. 더구나 순환혈량증가의 면에서 알부민 용액에 버금가는 수액제재이면서 값이 알부민용액의 약 절반밖에 되지 않기 때문에 개심수술후 수액요법으로 흔히 사용되어 왔다. 그러나 hetastarch는 혈청내 alpha amylase에 의해 polymer가 가수분해되는 속도를 결정하는데 사용되는 molar substitution ratio (M.S. ratio; 글루코즈 한분자당 hydroxyethyl group 분자들의 수)가 0.7로 매우 높으며, molecular weight가 50,000~70,000 daltons 사이로 alpha amylase에 의해 가수분해되어 배설되는 시간이 매우 길어 혈관내 작용시간이 24~36시간으로 매우 길며, 정상인의 임상실험 결과 인체에 미치는 악영향은 발견할 수 없었으나 마지막 제거되는 반감기가 17일로 매우 긴 단점이 있는 것으로 보고되었다¹³⁾.

1980년대에 hetastarch (Hespan[®])가 임상적으로 많이 사용되고 있으나, 좀더 체내에서 제거되는 시간이 짧고 합병증이 없는 새로운 pentastarch제재가 최근 개발되었다. Pentastarch는 M.S. 비율이 0.45이며 Mn=63,000 daltons, Mw=264,000으로 작용시간이 18~24시간, 평균 반감기가 2.5시간으로 hetastrach에 비해 체내에 머물러 있는 시간이 매우 짧다. 즉 혈액내에 머물러 있는 시간이 96시간 이내로 hetastarch에 비해 매우 우수한 혈량 증량제로 알려져 있다¹⁰⁾.

1. 혈류역학에 미치는 영향

심박출량의 변화에 미치는 요인들중 전부하를 증가시켜 좌심실의 이완기말 용량을 증가시키는 방법으로는 크리스탈로이드(crystalloid)를 사용하기도 하지만 이 용액은 정맥주사후 수시간이내에 혈관밖이나 체외로 나가기 때문에⁵⁾ 혈관외 체액이 증가되고 혈관내 혈량이 감소되는 개심수술후 수액요법으로는 적합하지 않다. 개심수술후 혈관내 순환혈량을 증가시키기 위하여 colloid 용액을 주로 사용하고 있다¹⁻⁴⁾. 콜로이드(Colloid) 용액을 정주하면 혈액의 콜로이드삼투압(colloid osmotic pressure)을 증가시켜 혈관외 체액을 혈관내로 끌어들이므로 적은양의 콜로이드 용액도 크리스탈로이드에 비해 혈량증가에 효과적일 뿐 아니라, 체외순환후 조직부종(tissue edema)을 감소시키는 효과가 있기 때문에 개심수술후 colloid 용액을 많이 사용하고 있다^{8, 9)}. 본연구 결과 Pentaspan[®]은 500ml 투여후 Plasmanate[®]에 비해 좌심방압이 통계적으로 유의하게 증가되었고 심박출계수는 두군 모두에서 증가되어 두가지 모두 혈류량 증량제로 매우 유용한 콜로이드 제재로 생각

되었다. 그러나 평균 동맥압이나 심박동수에는 변화가 없었다. 이는 약물투여전에 혈류량이 심박동수를 증가시키고 혈압이 떨어질 만큼 심한 저혈류량 상태가 아니었기 때문으로 생각할 수 있다. 그러나 Plasmanate[®] 투여중 3레에서 저혈압의 합병증이 나타난 것은 매우 관심을 두어야 할 사항으로 관심을 가져야 할 중요한 합병증으로 생각된다. 1970년대초에 Harrison 등¹⁶⁾과 Bland 등¹⁷⁾에 의해 혈청단백용액(plasma protein solution)을 투여한 다음 저혈압이 보고된 이래 그 저혈압의 원인이 혈청단백용액에 있는 sodium acetate가 저혈압의 주된 원인으로 작용하며⁸⁾ 또한 prekallikrein activator activity와 관계있는 것으로 보고되었다⁹⁾. 따라서 혈장단백용액 주입시에 특히 유의해야 할 것은 순환혈류량이 적은 환자에서는 천천히 매우 조심스럽게 투여하도록 권장하고 있다. 저자들의 환자의 경우 500ml를 4시간에 걸쳐 주입하였는데도 이러한 합병증이 발생될 수 있었던 것은 투여전 환자의 혈류량이 매우 적고, 전신혈관이 매우 수축된 상태에서 전신혈관이 확장되면서 일어난 것으로 생각된다. 따라서 저혈량성 쇼크나, 혈류량이 매우 적은 환자의 경우 우선 정질용액(crystalloid solution)을 먼저 투여하여야 하며, Plasmanate[®]를 투여하고자 할때는 천천히 투여하는 것이 좋으리라 생각된다.

2. Colloid osmotic pressure 및 삼투압(osmolarity)에 미치는 영향

개심수술을 위하여 체외순환을 하는 경우 인공심폐기내 충전액 사용에 따라 콜로이드삼투압(colloid osmotic pressure)은 매우 감소되며, 체내 수분이 많이 축적된다(English 등 1971). 본연구결과 개심수술후 콜로이드삼투압이 현저히 감소되었고 삼투압 자체는 변화가 없었다. 그러나 콜로이드 500ml 투여후 콜로이드삼투압은 두군 모두 체외순환 전 상태에 가까이 증가되는 것으로 보아 개심수술후 콜로이드 투여가 체내 콜로이드삼투압을 증가시키고, 체내 수분량을 감소시키는데 매우 중요한 역할을 하리라 생각된다. 그러나 Pentaspan[®]와 Plasmanate[®] 사이에는 콜로이드 삼투압에 미치는 영향에 차이가 없었다. 저자들의 경우 개심수술시 충전액에 20% albumin 용액 100ml를 추가하지만 상기한 결과를 미루어 볼때 개심수술시 Pentaspan[®]을 보충하는 것도 수술시 부종에 따른 합병증을 예방하는 데 한 방법이 될 수 있을 것으로 생각된다.

또한 개심수술직후 콜로이드 투여에 따른 폐의 부종을 간접적으로 알아보기 위하여 동맥혈 산소분압, 폐내단락과 폐탄성을 조사한 결과 여러저자들의 보고와^{4, 11, 12, 18)} 마

찬가지로 모든례에서 심각한 폐부종의 증후는 보이지 않았다. 또한 콜로이드 투여전·후에 폐내단락이나, 폐탄성의 변화가 없는 것으로 나타나 pentastarch나 albumin 용액 모두 비교적 안전하게 사용할 수 있는 콜로이드제제로 생각된다.

3. 혈액 및 혈청 단백질에 미치는 영향

콜로이드용액을 주입하는 경우 혈관내 순환혈류량이 증가되고 콜로이드 용액을 투여한 다음 혈색소와 헤마토크릿이 일정량 감소하게 된다. 저자들의 경우 혈색소가 9.0 gm/dl 이하인 경우 동종혈액 수혈의 지침으로 삼았다. 연구결과 Pentaspan[®]이나 Plasmanate[®] 500 ml 투여후 혈색소가 두군 모두 평균 0.8 gm/dl 감소하였다. 물론 콜로이드 투여당시 약간의 출혈이 있는 것을 감안해야 하겠지만 콜로이드 500 ml 투여후 혈색소가 감소되는 것은 순환혈류량이 증가되었기 때문으로 생각된다. 그러나 혈청 전해질은 뚜렷한 차이가 없어서 비교적 안전하게 사용할 수 있는 콜로이드제제로 생각된다.

콜로이드 주입에 따른 간기능 및 신기능의 변화를 관찰한 결과 다른 저자의 보고와⁴⁾ 같이 간기능 및 신기능에는 장애가 없는 것으로 나타났다. 그러나 수술후 1일 검사한 SGOT는 개심수술후 정상범주에 속하였고, SGPT도 역시 정상이었으나, Plasmanate[®] 투여군에서 Pentaspan[®] 투여군에 비해 약간 높게 나타난 이유는 알 수 없었다.

개심수술후 혈청단백의 변화를 관찰한 결과 역시 London 등⁴⁾의 보고와 같이 개심수술직후 단백질 및 알부민이 현저히 감소되었다. 그러나 Plasmanate[®] 투여군에서는 Pentaspan[®] 투여군에 비해 혈청 단백질과 알부민이 현저히 증가되었으나, 수술후 7일에는 Pentaspan[®] 투여군이 더욱 증가되어 두군 사이에 차이가 없었다. 이는 열처리된 동종혈액 성분이 수술후 오랫동안 체내에 머무르지 못하고 혈액 내에서 제거된다고 생각할 수 있다.

4. 혈액응고에 미치는 요인과 응고장애

1989년 London 등⁴⁾은 관동맥 우회로조성수술환자에 수술후 pentastarch를 사용한 결과 이 pentastarch는 개심수술후 혈량 증량제로써 5% 알부민제제에 버금가는 우수한 colloid 제제로 혈액응고 장애를 초래하지 않았다고 보고하였다. Pentastarch의 장점으로 hetastarch 용액은 혈액희석에 따른 영향 이외에도 혈액내 응고단백(fibrinogen 등)을 현저히 감소시켜 응고장애가 발생할 가능성이 있으나 pentastarch 용액은 hetastarch 용액에 비해 혈액 응고단백의 감소가 적은 것으로 보고되어 수술후 더욱 안전하게

사용할 수 있을 것으로 보고되어 있다.^{3, 18)} 본 연구에서는 수술후 1일 오전 6시까지 흉부 배액관으로 배액되는 출혈량이 제1군이 평균 637 ml, 제2군이 평균 644 ml로 사용 콜로이드 종류에 따른 출혈량에는 차이가 없었다. 특히 모든 수술이 한팀에 의해 수술되었기 때문에 출혈량에는 차이가 없는 것으로 생각된다.

저자들은 혈액응고 단백질에 대한 정밀한 조사는 하지 않았으나, 콜로이드 투여전후 bleeding time은 변화가 없었고, 수술후 혈소판수에 있어서도 두군사이에 차이가 없는 것으로 미루어 수술후 연구에 사용된 5% albumin 용액이나 10% pentastarch 용액에 의해 혈액응고장애나 콜로이드 투여에 따른 출혈 등의 합병증이 없었기 때문에 개심수술후에 안전하게 사용할 수 있는 혈량 증량제로 생각되었다.

결 론

1980년대에 개발된 pentastarch는 과거 저분자량덱스트란의 단점인 혈액응고장애와 오랫동안 체내에서 분해되지 않는 hetastarch의 단점을 보완한 새로운 저분자량의 hydroxyethyl starch로 체내분해속도가 빨라 체내에서 빨리 가수분해되어 배설되는 장점이 있다.

저자들은 개심수술환자에서 수술후 혈량증량제로 최근 개발된 10% pentastarch용액(Pentaspan[®])이 정맥 주입시 혈류역학에 미치는 효과, 혈액 및 혈청전해질에 미치는 영향, 콜로이드 삼투압(colloid osmotic pressure)에 미치는 영향, 폐기능에 미치는 영향과 간기능 및 신기능에 미치는 영향을 5% albumin 용액(Plasmanate[®])과 비교 검토하였으며, 10% pentastarch 투여에 따른 혈액응고장애 등의 합병증 여부를 검토하였다.

1. 5% albumin을 투여한 환자에서 약물투여직후 3명에서 쇼크 상태가 발생하였으나 10% pentastarch 투여군에서는 합병증이 없었다.
2. 혈압과 맥박수는 투여전후 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 좌, 우심방압이 두군 모두에서 약물투여후 증가되었으며, 10% pentastarch를 투여한 환자군에서 통계적으로 유의하게 더욱 증가되었다.
3. 두군 모두 투여후, 수술후 1일에 측정된 혈색소, 헤마토크릿, 혈청 총단백, albumin이 감소되었으나, 10% pentastarch 투여군에서 통계적으로 유의하게 더욱 감소되었다. 그러나 수술후 7일에 측정된 검사결과는 두군이 비슷하여 통계적 차이가 없었다.
4. 두군 모두 투여후 colloid osmotic pressure가 증가되었

으나, 10% pentastarch 투여군에서 더욱 증가되었다. 그러나 intrapulmonary shunt와 lung compliance에는 차이가 없었다.

5. 두군 모두 혈액 응고장애가 없었으며, 간기능이나, 신기능에도 장애를 일으키지 않았다.

따라서 이상의 연구 결과 개심수술후 혈량 증량제로 새로 개발된 10% pentastarch 제제는 매우 안전하고 유용한 약물로 생각된다. 그러나 500ml 투여 직후 hemoglobin이 약 1.0 gm/dl 정도 감소된다는 사실을 염두에 두어야 하리라 생각한다.

References

1. Thompson WL, Wayt DH, Walton RP. *Bleeding volume indices of hydroxyethyl starch, dextran, blood, and glucose.* Proc Soc Exp Biol Med 1964;115:474-7
2. Strauss RG, Villhauer PJ, Imig KM et al. *Selecting the optimal dose of low-molecular weight hydroxyethyl starch (Pentastarch) for granulocyte collection.* Transfusion 1987;27:350-2
3. Strauss RG, Stanfield C, Henriksen RA, Villhauer PJ. *Pentastarch may cause fewer effects on coagulation than hetastarch.* Transfusion 1988;28:257-60
4. London MJ, Ho JS, Friedman JK, 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 Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:785-97
5. Hankeln K, Radcliff C, Beez M, et al. *Comparison of hydroxyl starch and lactated Ringer's solution on hemodynamics and oxygen transport of critically ill patients in prospective cross over studies.* Crit Care Med 1989;17:133
6. 김동관, 장병철, 김현옥, 권오현, 강면식, 조범구. 개심수술후 수술전 자가헌혈을 이용한 자가수혈의 효과. 대흉외지 1992;25: 685-92
7. Friedland GH, Klein RS. *Transmission of the human immunodeficiency virus.* New Engl J Med 1987;317(18):1125-35
8. Olinger GN, Werner PH, Bonchek LI, Boerboom LE. *Vasodilator effects of the sodium acetate in pooled protein fraction.* Ann Surg 1979;190(3):305-11
9. Heinonen J, Peltola K, Himberg J-J, Suomela H. *Correlation of hypotensive effect of plasma protein fraction with prekallikrein activator activity: A clinical study in patients having open-heart surgery.* Ann Thorac Surg 1982;33(3):244-9
10. Mishler JM, Hester JP, Heustis DW, Rock GA, Strauss RG. *Dosage and scheduling regimens for erythrocyte sedimenting macromolecules.* J Clin Apheresis 1983;1:130-43
11. Diehl JT, Lester JL, Cosgrove DM. *Clinical comparison of hetastarch and albumin in postoperative cardiac patients.* Ann Thorac Surg 1982;34:674-9
12. Kirklin JK, Lell WA, Kouchoukos NT. *Hydroxyethyl starch versus albumin of colloid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization.* Ann Thorac Surg 1984;37:40-6
13. Yacobi A, Stoll RG, Sum CY, Lai CA, Gupta SD, Hulse JD. *Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch in normal subjects.* J Clin Pharmacol 1982;22:206-12
14. Shapiro BA, Harrison RA, Walton J. *Clinical applications of blood gases.* 3rd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1982 pp. 209-24
15. Burton GG, Gee GN, Hodgkin JE. *Respiratory care: a guide to clinical practice.* Philadelphia: JB Lippincott, 1977 pp. 215-33
16. Harrison GA, McCulloch CH, Robinson M. et al. *Hypotensive effects of stable plasma prote in solution (SPPS): a preliminary communication.* Med J Aust 1971;2:1040. 1971
17. Bland JHL, Laver MB, Lowenstein E. *Hypotension due to 5 per cent plasma protein fractions.* N Engl J Med 1972;286:109
18. Rackow EC, Mecker C, Astiz ME, et al. *Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion.* Crit Care Med 1989;17:19-23