

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 15.03.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 23.03.2017

© Akademia Medycyny

## Wpływ płynoterapii na krzepnięcie i fibrynolizę

### *Impact of fluid therapy on coagulation and fibrinolysis*

Piotr F. Czempik

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach



### Streszczenie

Ostatnie wytyczne Europejskiego Towarzystwa Anestezjologii (ESA, 2013) w trakcie krwotoku około-operacyjnego zalecają w pierwszej kolejności wyrównywanie objętości wewnątrznaczyniowej za pomocą izotonicznych, zbilansowanych roztworów krystaloidów oraz koloidów. Jednakże koloidy, zwłaszcza koloidy syntetyczne z grupy hydroksyetylowanej skrobi, mogą indukować zaburzenia procesów krzepnięcia i fibrynolizy. Prezentowany artykuł stanowi przegląd wpływu różnych krystaloidów, hydroksyetylowanej skrobi, sukcylinowanej żelatyny oraz ludzkiej albuminy na czynniki krzepnięcia, płytki krwi oraz proces fibrynolizy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 342-347.*

*Słowa kluczowe: krystaloidy, koloidy, krzepnięcie, fibrynoliza, koagulopatia z rozcieńczenia*

### Abstract

The most recent guidelines from the European Society of Anaesthesiology (ESA, 2013) during perioperative bleeding recommend initial volume replacement with isotonic, balanced crystalloids and colloids. However colloids, especially synthetic colloids of hydroxyethyl starch variety, may derange processes of coagulation and fibrinolysis. The current review article summarises impact of different crystalloids, hydroxyethyl starch, succinylated gelatin and human albumin on coagulation factors, platelets and process of fibrinolysis. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 342-347.*

*Keywords: crystalloids, colloids, coagulation, fibrinolysis, dilutional coagulopathy*

### Wprowadzenie

Coraz częściej w literaturze fachowej podkreśla się, aby płyny infuzyjne traktować jak typowe środki farmakologiczne, dla których zastosowania istnieją określone wskazania, dawkowanie (dotyczy przede wszystkim syntetycznych roztworów koloidalnych), przeciwwskazania oraz działania uboczne (np. ryzyko koagulopatii). Zastosowanie określonego płynu infuzyjnego będzie zależało od przestrzeni wodnej organizmu, z której tracony jest płyn. Płyny infuzyjne mogą być podawane w celu wyrównania niewidocznej utraty płynów przez płuca i skórę, objętości krwi krążącej w trakcie krwotoku, lub optymalizacji wypełnienia łożyska naczyniowego w przebiegu sepsy/wstrząsu

septycznego. Wybór płynu może być podyktowany patofizjologią pacjenta, co w przypadku uporczywych wymiotów (zasadowica hipochloremiczna) lub obrzęku mózgu będzie skłaniało do podania tzw. soli fizjologicznej, w celu zwiększenia osmolalności osocza. W końcu podanie określonego płynu infuzyjnego będzie uzależnione od specyficznych cech pacjenta, jak np. przewlekła hiponatremia, czy nabyte zaburzenia krzepnięcia. Podczas planowania resuscytacji płynowej w pierwszej kolejności musimy zdecydować jaki rodzaj płynu ma być podany. Płyny infuzyjne możemy podzielić ogólnie na roztwory niezbilansowane oraz zbilansowane. Roztwory niezbilansowane odbiegają składem od składu surowicy krwi, przedstawicielem jest 0,9% NaCl.

Z kolei roztwory zbilansowane cechują się wartością różnicy silnych jonów (ang. strong ion difference, SID) około 40 mmol/L. Roztwory zbilansowane w mniejszym stopniu wpływają na równowagę elektrolitową oraz metaboliczną ustroju i w większości sytuacji klinicznych będą preferowanymi płynami infuzyjnymi. Ponadto płyny infuzyjne możemy podzielić na roztwory krystaloidowe oraz koloidowe. Roztwory krystaloidowe to roztwory elektrolitów, których jony w określonych warunkach mają zdolność do krystalizacji, stąd nazwa. Koloidy to roztwory makromolekuł (białka, zmodyfikowane wielocukry), gdzie jako rozpuszczalnik stosowane są roztwory elektrolitów (niezbilansowane i zbilansowane). Zastosowanie koloidów, zwłaszcza z grupy hydroksyetylowanej skrobi (HES), powinno być starannie wyważone, gdyż zwiększają one ryzyko AKI oraz wskaźnik śmiertelności w populacji krytycznie chorych. Wg Europejskiej Agencji Leków roztwory hydroksyetylowanej skrobi powinny być stosowane wyłącznie do leczenia hipowolemii w przebiegu krwotoku, kiedy stosowanie wyłącznie krystaloidów jest niewystarczające [1]. Ta sama organizacja przestrzega przed użyciem koloidów z grupy hydroksyetylowanej skrobi u pacjentów z cechami koagulopatii, zaleca wstrzymanie jej podaży przy pierwszych oznakach koagulopatii, oraz monitorowanie układu krzepnięcia w przypadku powtarzanej podaży HES [1].

### Wpływ krystaloidów na hemostazę

Europejskie Towarzystwo Anestezjologii (ESA) w swoich wytycznych dotyczących postępowania w masowych krwotokach [2,3], zalecają bieżące, oparte na protokołach postępowania, wyrównywanie utraty płynu z przestrzeni pozakomórkowej, w pierwszej kolejności za pomocą izotonicznych roztworów krystaloidów (2C). Ponadto te same wytyczne zalecają użycie zbilansowanych roztworów krystaloidów oraz zbilansowanych roztworów koloidów (2C), czyli takich, w których w celu zapewnienia neutralności elektrycznej oraz izotoniczności *in vitro* zamiast jonów chloru zastosowano aniony organiczne (głównie octan lub mleczan) [2,3].

Wpływ krystaloidów na krzepnięcie wynika głównie z rozcieńczenia osoczowych czynników krzepnięcia oraz trombocytów. Efekt koagulopatyczny krystaloidów widoczny jest dopiero przy wysokich rozcieńczeniach. W jednym z badań *in vitro*, w którym badano wpływ 20-80% rozcieńczenia krwi pełnej za pomocą

0,9% NaCl wykazano, że zaburzenia trwałości skrzepu były istotne przy 60-procentowym rozcieńczeniu, natomiast polimeryzacja fibryny była dopiero zaburzona przy 80-procentowym rozcieńczeniu, co wykazano za pomocą analizy tromboelastograficznej [4]. Efekt ten, ze względu na ograniczony okres półtrwania krystaloidów w łożysku naczyniowym, jest przejściowy i możliwy do całkowitego odwrócenia poprzez podaż preparatów zawierających czynniki krzepnięcia oraz płytki krwi, chociaż nie jest to postępowanie częste. Nadmierne rozcieńczenie za pomocą roztworów niezbilansowanych prowadzi do kwasicy rozcieńczeniowo-hiperchloremicznej, jednakże jej wpływ na krzepnięcie oraz utratę krwi jest ograniczony [5]. Dopiero głęboka kwasica metaboliczna może wywoływać zmiany strukturalne cz. IX, zaburzać tworzenie cz. Xa i IIa oraz rozpad fibrynogenu, oraz wpływać na zużycie białka C [6]. Roztwory zbilansowane krystaloidów, takie jak mleczanowy roztwór Ringera, roztwór Hartmann, Plasmalyte<sup>®</sup>, Optilyte<sup>®</sup>, Sterofundin<sup>®</sup>, mają znikomy wpływ na hemostazę.

### Wpływ koloidów na hemostazę

Wpływ roztworów koloidowych na krzepnięcie i fibrynolizę będzie dwukierunkowy: rozcieńczenie czynników krzepnięcia i trombocytów oraz specyficzny wpływ poszczególnych preparatów na hemostazę. Wpływ koloidów na rozcieńczenie czynników krzepnięcia będzie bardziej istotny niż w przypadku roztworów krystaloidów, ze względu na większy efekt objętościowy, co potwierdziły liczne badania porównujące koloidy z krystaloidami, takie jak CRYSTMAS, FIRST, CRISTAL, czy CHEST [7-10]. Znaczenie ma tutaj również okres półtrwania koloidu w łożysku naczyniowym, przy czym roztwory HES o większej masie cząsteczkowej oraz wyższym stopniu podstawienia, charakteryzują się wolniejszą biodegradacją. W przypadku HES efekt objętościowy będzie również zależał od ciśnienia osmotycznego roztworu, mianowicie roztwory 6-procentowe posiadają efekt objętościowy 100%, natomiast w przypadku roztworów 10-procentowych efekt ten wynosi 130-145%, z powodu przechodzenia wody z przestrzeni śródmiąższowej do wewnątrznaczyniowej [11]. Koagulopatia z rozcieńczenia wywołana przez koloidy będzie w końcu uzależniona od dawki koloidu. Dawkowanie dostępnych na rynku polskim koloidów zawiera tabela I.

Poza ogólnym wpływem koloidów na rozcieńczenie czynników krzepnięcia, będziemy mieli również do

czynienia ze specyficznym wpływem poszczególnych preparatów na parametry krzepnięcia i fibrynolizę. Starsze generacje syntetycznych koloidów charakteryzowały się większym wpływem na hemostazę. Najistotniejszy wpływ na wyniki leczenia w kontekście zaburzeń krzepnięcia będzie miał wpływ syntetycznych koloidów na polimeryzację fibryny, jakkolwiek ten negatywny efekt można przynajmniej częściowo odwrócić stosując suplementację fibrynogenu pod postacią koncentratu fibrynogenu lub krioprecypitatu. Użycie koncentratu fibrynogenu będzie bezpieczniejsze z punktu widzenia powikłań zakrzepowo-zatorowych, które mogą towarzyszyć podaży allogenicznych produktów krwiopochodnych [12]. Ogólną gradację wpływu koagulopatycznego koloidów można przedstawić następująco: dekstran > HES 0,6 > HES 0,5 > HES 0,4; żelatyna > albumina ludzka [11].

### Wpływ hydroksyetylowanej skrobi na hemostazę

Roztwory HES są polimerami naturalnej amylopektyny, która została zmodyfikowana poprzez hydroksyetylację przy atomach węgla C2, C3 lub C6 cząsteczek glukozy. Najważniejszymi cechami fizykochemicznymi HES są: masa cząsteczkowa (m.cz.), stopień podstawienia resztami hydroksyetylowymi, stosunek podstawienia C2/C6 oraz ciśnienie osmotyczne roztworu. Na tej podstawie można podzielić

HES na roztwory o wysokiej (> 400 kDa), średniej (200-400 kDa), niskiej m.cz. (< 200 kDa); wysokim (0,62-0,75), średnim (0,5), niskim (0,4) stopniu podstawienia oraz wysokim (> 8) i niskim (< 8) stosunku podstawienia C2/C6. Na podstawie masy cząsteczkowej oraz stopnia podstawienia można podzielić roztwory na szybko (m.cz. < 200 kDa; 0,38-0,55) oraz wolno (m.cz. > 200 kDa; 0,6-0,8) metabolizowane. Przykładowo, klirens osoczowy HES 0,4 jest 20-krotnie większy niż HES 0,5-0,75 [13]. Jako ogólna zasada roztwory HES szybko metabolizowane, w porównaniu do roztworów wolno metabolizowanych, w mniejszym stopniu wpływają na hemostazę [11]. Najnowsza, trzecia generacja HES (stopień podstawienia 0,4) w najmniejszym stopniu wpływa na hemostazę, w stosunku do starszych generacji (stopień podstawienia 0,7; 0,6; 0,5). HES 0,4 nawet w tak wysokich dawkach jak 50-70 ml/kg nie zmniejsza stężenia cz. VIII oraz cz. von Willebranda [14]. Najnowsza generacja HES również w mniejszym stopniu wchodzi w interakcje z trombocytami. Ogólnie stopień podstawienia cząsteczki glukozy oraz masa cząsteczkowa mają ciągle umiarkowany wpływ na zaburzenia krzepnięcia, decydują one raczej o ich właściwościach farmakokinetycznych. Nie wykazano różnic w oddziaływaniu koagulopatycznym, jeśli chodzi o surowiec, z którego wyprodukowano preparat (skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana) [11]. Niespecyficzny wpływ HES na hemostazę wynika

Tabela I. Dawkowanie popularnych roztworów koloidów (dane producentów)

Table I. Popular colloids and their maximal doses (according to manufacturers)

Nazwa preparatu	Rodzaj koloidu	Producent	Maks. dawka (ml/kg/24h)	Uwagi dot. dawkowania
Geloplasma	Zhydrolizowana/sukcynyłowana żelatyna zawieszona w zbilansowanym roztworze elektrolitów	Fresenius Kabi	brak informacji; średnio 500-1000 mL; do 10-20% objętości krwi	gdy podano > 2-3L oznaczyć stężenie białka
Gelaspan	4% sukcynyłowana żelatyna zawieszona w zbilansowanym roztworze elektrolitów	B. Braun	brak informacji; średnio 500-1000 mL; do 20% obj. krwi	
Voluven	10% HES 130/0,4 zwieszona w 0,9% NaCl	Fresenius Kabi	18	Ograniczyć stosowanie do 24h
Tetraspan	6% HES 130/0,42 zawieszona w zbilansowanym roztworze elektrolitów	B. Braun	30	Ograniczyć stosowanie do 24h
Volulyte	6% HES 130/0,4 zwieszona w zbilansowanym roztworze elektrolitów	Fresenius Kabi	30	
Human Albumin 50g/L	95-procentowa albumina ludzka	Baxter	wg potrzeb	

z rozcieńczenia czynników krzepnięcia i trombocytów, głównie fibrynogenu. Niedobór fibrynogenu (cz. I) w czasie krwotoku pojawia się jako pierwszy, ze względu na jego zaburzoną produkcję w czasie krwawienia oraz reakcją fibrynolityczną towarzyszącą masywnemu krwawieniu [15]. Ponadto fibrynogen w osoczu występuje w stężeniach tysiąckrotnie (g/L) wyższych od pozostałych czynników krzepnięcia (mg/L), co prowadzi do szybkiej utraty znacznych jego ilości podczas masywnego krwotoku. Dochodzi również do niedoboru innych czynników krzepnięcia: VIII (starsze generacje HES), VII, II, X, XIII, cz. von Willebranda (starsze generacje HES), przy czym niedobór czynników II, X, XIII jest większy, niż wynikałoby to z rozcieńczenia (specyficzne oddziaływanie koagulopatyczne). Stężenie czynnika VIII oraz von Willebranda, które są białkami ostrej fazy, rośnie w bezpośrednim okresie po zabiegu, natomiast przeciwdziała temu podaż wolno metabolizowanych roztworów HES. Rozcieńczenie wiąże się również z niedoborem trombocytów, a co za tym idzie brakiem powierzchni komórkowych sprzyjających krzepnięciu. Niespecyficzny efekt koagulopatyczny HES jest szczególnie widoczny po przetoczeniu ponad 1,5 L preparatu lub u pacjentów *a priori* z zaburzeniami krzepnięcia. Wpływ HES na powstawanie skrzepu wydaje się dwufazowy. Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* z zastosowaniem tromboelastometrii wykazano, że po małych i średnich dawkach HES, czas krzepnięcia był skrócony, co związane było z przyspieszoną polimeryzacją fibryny, natomiast po dużych dawkach czas krzepnięcia był wydłużony, co przemawiało za koagulopatią. Potwierdzono niepełną skuteczność preparatu fibrynogenu w niwelowaniu zaburzeń krzepnięcia wywołanych przez HES [16,17].

Jeżeli chodzi o specyficzny wpływ HES na zaburzenia krzepnięcia, to jego podaż prowadzi do obniżenia prokoagulacyjnej aktywności cz. VIII (VIII: c). Opłaszczanie trombocytów przez makromolekuły HES prowadzi do zmniejszonej ekspresji receptorów glikoproteinowych GP IIb/IIIa oraz Ib-V-IX na powierzchni trombocytu, co skutkuje utrudnionym wiązaniem z ligandem (odpowiednio fibrynogen i czynnik von Willebranda). Prowadzi to do zmniejszonego potencjału płytek do adhezji do śródbłonna naczyniowego, agregacji, oraz zaburzonego tworzenia skrzepu, co można wykazać odpowiednio w badaniach agregometrycznych (np. Multiplate) oraz w badaniach wiskoelastycznych (ROTEM, TEG). Negatywny wpływ HES na

funkcje płytek krwi najbardziej dotyczy preparatów wolno metabolizowanych. HES zaburza również interakcję pomiędzy fibrynogenem oraz trombiną (I-IIa) oraz pomiędzy cz. XIII i fibryną. Czynnikiem XIII jest podstawowym czynnikiem wpływającym na łączenie krzyżowe monomerów fibryny (polimeryzacja), a tym samym na stabilność nowopowstałego skrzepu. Zarówno badania *in vitro*, jak i *in vivo* wykazały nasiloną fibrynolizę po podaniu HES, jak i brak takiego efektu, w związku z czym znaczenie kliniczne tego zjawiska pozostaje niejasne [18,19]. Skuteczność leku antyfibrynolitycznego, w celu hamowania postulowanego nadmiernego działania fibrynolitycznego HES, pozostaje niejednoznaczna. W jednym z wcześniejszych badań, dotyczącym pacjentów kardiochirurgicznych, wykazano brak skuteczności kwasu traneksamowego w odwracaniu koagulopatii wywołanej przez HES 200/0,5 [20]. W jednym z późniejszych badań, przeprowadzonych w tej samej populacji pacjentów kardiochirurgicznych, w celu odwrócenia działania HES zastosowano ponownie kwas traneksamowy (Exacyl) w dawce 10 mg/kg podanej w ciągu 30 min w czasie indukcji znieczulenia, a następnie wlew dożylny ciągły w dawce 1 mg/kg/h przez 12 h. Na podstawie badania tromboelastograficznego wykazano upośledzenie trwałości skrzepu po podaniu HES oraz zmniejszenie utraty krwi po podaniu kwasu traneksamowego [21]. Z nieopublikowanych jeszcze badań autora wynika, że zarówno HES 130/0,4, jak i sukcylinowana żelatyna, nie nasilają fibrynolizy w warunkach badania *ex vivo*.

### Wpływ sukcylinowanej żelatyny na hemostazę

Żelatyny to roztwory polidispersyjne (cząsteczki o różnym stopniu rozproszenia) polipeptydów otrzymywanych poprzez degradację kolagenu bydłowego. Wyróżniamy żelatyny sukcylinowane powstałe w wyniku reakcji z anhidrazą kwasu bursztynowego, oraz żelatyny poligelinowe zawierające mocznikowe wiązania krzyżowe. Na podstawie badań wykazano, że wpływ żelatyny na hemostazę jest najmniejszy ze wszystkich koloidów syntetycznych. Efekt ten zbliżony jest do roztworów albuminy ludzkiej. Poza niespecyficznym wpływem rozcieńczeniowym na osocze i komórkowe czynniki krzepnięcia, żelatyna zmniejsza stężenie fibronektyny. Fibronektyna jest białkiem globularnym krwi, które wraz z fibryną bierze udział w tworzeniu skrzepu. W jednym z badań *in vitro* z uży-

ciem panelu różnych agonistów agregacji płytek krwi wykazano, że różne roztwory żelatyny hamują agregację trombocytów, przy czym preparat poligelinowy bez dodatku jonów wapnia charakteryzował się mniejszym wpływem hamującym [22]. W jednym z badań *in vivo*, również wykazano negatywny wpływ żelatyny na agregację płytek krwi [23], przy czym w obu badaniach wykazano zmniejszenie stężenia czynnika von Willebranda po podaniu preparatu zawierającego żelatynę. Sugeruje się, że czynnik von Willebranda łączy się z żelatyną poprzez swój receptor kolagenowy. W porównaniu z HES preparaty żelatyny w mniejszym stopniu wpływają na polimeryzację fibryny oraz trwałość skrzepu [24]. Zastosowanie roztworów żelatyn jest bezpieczniejsze w przypadku krwawiących pacjentów ortopedycznych [25]. Również w populacji pediatrycznej zaleca się stosowanie bezpieczniejszych z hemostatycznego punktu widzenia roztworów sukcylinowanej żelatyny. Autorzy postulują, że żelatyna może stanowić alternatywę dla bardziej kosztownego roztworu 5-procentowej ludzkiej albuminy [26]. Istotną różnicą w porównaniu z preparatami HES jest fakt, że efekt działania żelatyny można praktycznie całkowicie odwrócić poprzez podanie koncentratu fibrynogenu. Po podaniu preparatu obserwuje się powrót parametrów oceniających trwałość/sprężystość skrzepu do wartości wyjściowych [27].

### Wpływ ludzkiej albuminy na hemostazę

Ocenia się, że wpływ ludzkiej albuminy na parametry krzepnięcia jest najmniejszy ze wszystkich roztworów koloidowych [28]. Odgrywa tu rolę głównie efekt rozcieńczeniowy, ponieważ ludzka albumina raczej nie wykazuje dodatkowych specyficznych działań zaburzających status koagulologiczny pacjenta. Roztwory ludzkiej albuminy nie wpływają również na funkcję płytek krwi. Pomimo tego, przy dużych rozcieńczeniach *in vitro*, efektu koagulopatycznego albuminy nie można wytłumaczyć wyłącznie rozcieńczeniem czynników krzepnięcia [29]. Efekt rozcień-

zeniowy ludzkiej albuminy łatwo odwrócić poprzez podaż fibrynogenu [28] oraz cz. XIII (składnik koncentratów fibrynogenu). W odniesieniu do hemodilucji spowodowanej 5-procentową ludzką albuminą koncentrat fibrynogenu powodował normalizację parametrów świadczących o rozpoczęciu tworzenia, propagacji oraz trwałości skrzepu, a cz. XIII działał synergistycznie w odniesieniu do trwałości skrzepu [30].

### Podsumowanie

Wpływ zbilansowanych krystaloidów na krzepnięcie jest niewielki, krótkotrwały oraz uzależniony od stopnia rozcieńczenia czynników krzepnięcia oraz trombocytów. Podaż 0,9% NaCl prowadzi do kwasicy rozcieńczeniowo-hiperchloremicznej i może nasilać współistniejącą kwasicę metaboliczną i wpływać niekorzystnie na aktywność enzymatyczna białek kaskady krzepnięcia. Roztwory z grupy koloidów w największym stopniu wpływają na krzepnięcie i fibrynolizę, zarówno poprzez rozcieńczenie czynników krzepnięcia i trombocytów, jak i specyficzne działanie poszczególnych preparatów. Najbardziej niekorzystne oddziaływanie na krzepnięcie mają roztwory hydroksyetylowanej skrobi, które w istotnym stopniu upośledzają trwałość skrzepu. Bezpieczniejsze są pod tym względem roztwory żelatyny. Za najbardziej bezpieczne z koagulologicznego punktu widzenia uważa się koloidy naturalne z grupy ludzkiej albuminy.

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Piotr F. Czempik

Katedra i Klinika Anestezjologii

i Intensywnej Terapii ŚUM

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

ul. Medyków 14; 40-752 Katowice

☎ (+48 32) 789 42 01

✉ piotr.czempik@wp.pl

### Piśmiennictwo

1. European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. [www.ema.eu](http://www.ema.eu)
2. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(6):270-382.

3. Czempik P, Krzych EJ. Wytyczne postępowania w masywnych krwotokach. W: Pomocy! Krwotok! Od teorii do praktyki klinicznej. Gdańsk: Viamedica; 2015.
4. De Lorenzo C, Calatzis A, Welsch U, Heindl B. Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. *Anesth Analg*. 2006;102(4):1194-200.
5. Song JW, Shim JK, Kim NY, Jang J, Kwak YL. The effect of 0.9% saline versus plasmalyte on coagulation in patients undergoing lumbar spinal surgery; a randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2015;20:128-34.
6. Kozek-Langenecker SA. Fluids and coagulation. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:285-91.
7. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care*. 2012;16:R94.
8. James M, Michell W, Joubert IA, et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth*. 2012;107:693-702.
9. Anane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2013;310:1809-17.
10. Myburgh JA, Finfer S, Billot L, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-11.
11. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology*. 2005;103(3):654-60.
12. Fenger-Eriksen C, Christioiansen K, Laurie J, et al. Fibrinogen concentrate and cryoprecipitate but not fresh frozen plasma correct low fibrinogen concentrations following in vitro haemodilution. *Thromb Res*. 2013;131:e210-e213.
13. Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH: Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopedic surgery: A randomised, double-blind study. *Drugs R D*. 2004;5:1-9.
14. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, et al. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg*. 2013;96:1453-9.
15. Martini WZ, Chinkes DL, Pusateri AE, Holcomb JB, Yu YM, Zhang XJ, et al. Acute changes in fibrinogen metabolism and coagulation after hemorrhage in pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289(5):E930-4.
16. Winstedt D, Thomas OD, Nilsson F, Olanders K, Schött U. Correction of hypothermic and dilutional coagulopathy with concentrates of fibrinogen and factor XIII: an in vitro study with ROTEM. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014;22:73.
17. Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif W, Klingler A, Schobersberger W, et al. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. *Anesth Analg*. 2006;102:347-51.
18. Niemi TT, Kuitunen AH. Artificial colloids impair haemostasis: An in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:373-8.
19. Omar MN, Shouk TA, Khaleq MA. Activity of blood coagulation and fibrinolysis during and after hydroxyethyl starch (HES) colloidal volume replacement. *Clin Biochem*. 1999;32:269-74.
20. Kuitunen AH, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Niemi TT. Tranexamic acid does not correct the haemostatic impairment caused by hydroxyethyl starch (200kDa/0.5) after cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17(8):639-45.
21. Chakravarthy M, Muniraj G, Patil S, Suryaprakash S, Mitra S, Shivalingappa B. A randomized prospective analysis of alteration of hemostatic function in patients receiving tranexamic acid and hydroxyethyl starch (130/0.4) undergoing off pump coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth*. 2012;15(2):105-10.
22. Evans PA, Glenn JR, Heptinstall S, Madira W. Effects of gelatin-based resuscitation fluids on platelet aggregation. *Br J Anaesth*. 1998 Aug;81(2):198-202.
23. de Jonge E, Levi M, Berends F, van der Ende AE, ten Cate JW, Stoutenbeek CP. Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thromb Haemost*. 1998;79(2):286-90.
24. Niemi TT, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH. Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2006;102(4):998-1006.
25. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg*. 2007;105(4):905-17.
26. Haas T, Preinreich A, Oswald E, Pajk W, Berger J, Kuehbachner G, et al. Effects of albumin 5% and artificial colloids on clot formation in small infants. *Anaesthesia*. 2007;62:1000-7.
27. Kind SL, Spahn-Nett GH, Emmert MY, Eismon J, Seifert B, Spahn DR, et al. Is dilutional coagulopathy induced by different colloids reversible by replacement of fibrinogen and factor XIII concentrates? *Anesth Analg*. 2013;117(5):1063-71.
28. Winstedt D, Hanna J, Schött U. Albumin-induced coagulopathy is less severe and more effectively reversed with fibrinogen concentrate than is synthetic colloid-induced coagulopathy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(2):161-9.
29. Pathirana S, Wong G, Williams P, Yang K, Kershaw G, Dunkley S, et al. The effects of haemodilution with albumin on coagulation in vitro as assessed by rotational thromboelastometry. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43(2):187-92.
30. Hanna J, Winstedt D, Schött U. Fibrinogen and FXIII dose response effects on albumin-induced coagulopathy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(7):553-62.