

9.2 Fluids and electrolytes

(เฉพาะ colloid และ crystalloid)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	สรุปเหตุผลผลการเลือกยา
1	Sodium chloride	Sterile sol	บัญชี ก เงื่อนไข (ไม่ระบุ) เหตุผล มีหลักฐานชัดเจนว่า colloid ไม่ได้มีผลดีกว่า crystalloid และ colloid มีราคาแพงกว่า crystalloid
2	Dextran in normal saline with/without dextrose	Sterile sol	คัตยา Dextran in normal saline with/without dextrose รูปแบบ Steride sol ออกจากบัญชี เหตุผล เช่นเดียว sodium chloride
3	Gelatin	large volume parenteral	ไม่คัดเลือก เหตุผล จากประสบการณ์ของแพทย์ผู้สั่งใช้ยาพบว่า gelatin เกิด anaphylactoid reaction บ่อยกว่า starch โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อพิจารณาเทียบระหว่าง 0.2 of gelatin และ 0.02 of starch สารน้ำกลุ่ม starch ดีกว่า gelatin เนื่องจากเป็น product ของพืชไม่ใช่สัตว์จึงพบความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาแพ้ น้อยกว่ามาก
4	6% starch (MW = 130,000 dalton)	Sterile sol	ไม่คัดเลือกยา 6% starch (MW =130000 dalton) เหตุผล ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์มีความชัดเจนว่าไม่มีประโยชน์ที่เหนือกว่า crystalloids และอาจเพิ่มความเสี่ยงกับผู้ป่วยในบางภาวะ

1. ข้อมูลโดยสรุป

การให้สารน้ำมีความจำเป็นในการช่วยชีวิตในผู้ป่วยภาวะช็อก⁽¹⁾ สารน้ำที่ระบุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ NaCl ซึ่งเป็น crystalloid และ dextran ซึ่งเป็น colloid นอกจากนี้ยังมีรายสารน้ำ colloid เสนอเพื่อให้พิจารณาอีก 2 รายการ ได้แก่ gelatin และ 6% starch

ข้อมูลจากการสืบค้นในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และข้อแนะนำจากแนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศ บ่งชี้ว่ายังไม่มียาที่มีข้อมูลที่สนับสนุน colloid ว่ามีความเหนือกว่า crystalloid ทั้งในแง่อัตราการรอดชีวิต ผลข้างเคียง หรือค่าใช้จ่าย⁽²⁻¹³⁾ อีกทั้งกรณี colloid อย่าง gelatin ยังมีข้อกังวลเกี่ยวกับปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิสอีกด้วย⁽¹⁴⁾

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้พิจารณาข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์แล้วเห็นว่า สารน้ำกลุ่ม colloid ไม่ได้มีความเหนือกว่า crystalloid ทั้งในแง่ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และค่าใช้จ่าย จึงมีมติให้คงสารน้ำเฉพาะ crystalloid (NaCl solution) ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ส่วนสารน้ำประเภท colloid นั้นพิจารณาแล้วคัดออกจากบัญชี (dextran) และไม่เลือกไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (gelatin, 6% starch)

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

ภาคเอกชนได้เสนอรายการยา gelatin และ 6% starch เพื่อพิจารณาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ในการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาสำหรับ volume expanders นั้นได้รับความอนุเคราะห์จากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ จัดทำข้อมูลเชิงวิชาการเพื่อประกอบการพิจารณา (external reviewer) โดยมุ่งเน้นประเด็นสำคัญคือการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างสารน้ำกลุ่ม colloidal และ crystalloid ในการช่วยชีวิตจากภาวะช็อกและผู้ป่วยวิกฤต

สำหรับ 6% starch คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาวิสัญญีวิทยาและการระงับปวด ได้เสนอเข้าบัญชีเช่นกันโดยระบุเหตุผลดังต่อไปนี้

- 1) เนื่องจากการให้สารน้ำกลุ่ม colloids เป็นสิ่งจำเป็น และเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย ในการทำ resuscitation กรณี Acute massive blood loss ซึ่งผู้ป่วยควรได้รับเลือดทดแทน แต่ไม่สามารถจัดหาเลือดมาทดแทนได้ทัน [expert opinion]
- 2) สามารถระดับความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจได้เร็วกว่าสารน้ำประเภท Crystalloids [expert opinion]
- 3) ลดความเสี่ยงจากการได้รับเลือด
- 4) มีราคาถูกกว่าเลือด
- 5) ลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะ abdominal compartment syndrome และการบวมน้ำของเนื้อเยื่อ
- 6) การใช้สารน้ำกลุ่ม Colloids ในการผ่าตัดหลอดเลือด ทำให้รอยต่อระหว่างหลอดเลือดบริเวณนั้นมีการรอดชีวิต (survival) ของเนื้อเยื่อดีขึ้น
- 7) ให้คณะทำงานต่อรองราคา ยา ทำการต่อรองราคากลุ่ม Colloids เพื่อให้ราคายาลดลง
- 8) เลือกรายการนี้เนื่องจาก safety ดีกว่า gelatin ที่สามารถเกิด anaphylactic ได้มากกว่า และมี systematic review 2008 แนะนำการเลือกใช้ starch MW 130000

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1. การคัดเลือก 6% starch (MW =130000 dalton) ไว้ในบัญชี ค

เงื่อนไข ใช้สำหรับเป็นสารน้ำทดแทนในภาวะ shock resuscitation เช่น ในกรณี Acute massive blood loss, severe hypovolemia , septic shock เป็นต้น

- 1) ข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากกลุ่ม Plasma expanders (Crystalloids vs Colloids) พบว่า ข้อมูลจาก WHO, NGC guideline ซึ่งไม่มีหลักฐานเพียงพอที่สนับสนุนว่า Colloids มีประโยชน์เหนือกว่ายากกลุ่ม Crystalloids อีกทั้งงานวิจัยแบบ systemic review และ RCT ที่สืบค้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาในกลุ่ม colloids ด้วยกันเอง และระหว่างกลุ่ม Crystalloids และ Colloids⁽²⁻¹³⁾
- 2) จากข้อมูล Managing complications in pregnancy and childbirth, WHO 2002 กล่าวไว้อย่างชัดเจนถึงการให้ Colloids solution ว่าไม่มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลหรือข้อดีที่เหนือกว่า NaCl ซึ่งเป็นยาที่มีอยู่ในบัญชี ก เดิม และ Colloids solution เป็นยาที่มีราคาแพงเมื่อเทียบกับ NaCl และข้อมูลการแนะนำการใช้

Crystalloid เป็นแนวทางการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยที่มี hemoglobin >12 g/dL สำหรับ newborn septic shock in beyond the first hour of resuscitation⁽²⁻¹³⁾

- 3) ยังมีข้อจำกัดอีกมากในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในยาแต่ละตัว เนื่องจากข้อมูลมีอยู่อย่างจำกัดเมื่อทำการสืบค้นโดยการระบุตัวยาแต่ละตัว ดังนั้นข้อมูลที่ระบุในเอกสารส่วนใหญ่นี้จึงเป็นการสืบค้นในภาพรวม (กลุ่มยา)⁽²⁻¹³⁾
- 4) การจัดการกับภาวะ shock ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น trauma ข้อมูลการให้ fluid resuscitation ที่ดีที่สุดยังเป็นที่ขัดแย้ง โดยผู้เขียนแนะนำการให้ NaCl ในผู้ป่วย hemorrhagic shock การรักษาอาการตกเลือดด้วย crystalloid IV และ PRBCs เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด coagulopathy จากการลดสัดส่วนของเกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและอาจทำให้เกิด hypothermia และ systematic review ของงานวิจัยพบว่าการใช้ colloids ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงอัตราการตายหรือการเจ็บป่วยของผู้ป่วย trauma ข้อมูลจาก Cochrane Database ปี 2007 เปรียบเทียบระหว่าง Colloids และ crystalloids สำหรับเป็นสารนำทดแทนกรณีผู้ป่วยวิกฤตสรุปได้ว่าไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์จากงานวิจัยแบบ RCT ที่บ่งชี้ถึงประสิทธิผลของ colloids ในการลดความเสี่ยงของการตาย เมื่อเทียบกับ crystalloids ในผู้ป่วย trauma, burns หรือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทำศัลยกรรมและการใช้ colloids ไม่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้ง colloids มีราคาแพงกว่า crystalloids จึงเป็นการยากในการใช้สารนำเหล่านี้อย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับจริง ภายนอกบริบทของการศึกษาวิจัย สำหรับแนวทางการรักษาภาวะ hypovolemia หรือ hypovolemic shock ระดับรุนแรงในผู้ใหญ่ saline solutions เป็นที่ต้องการโดยทั่วไปในผู้ป่วยที่มีภาวะ severe volume depletion ที่ไม่ได้เกิดจากภาวะเลือดออกเนื่องจาก saline solutions มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ colloid และราคาถูก^(1, 15)

ข้อเสนอ: ชะลอการคัดเลือก 6% starch (MW =130000 dalton)

เหตุผล ข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่ม Plasma expanders (Crystalloids vs Colloids) พบว่าข้อมูลจาก WHO, NGC guideline ซึ่งไม่มีหลักฐานเพียงพอที่สนับสนุนว่า Colloids มีประโยชน์เหนือกว่ายากลุ่ม Crystalloids ไม่ว่าจะ เป็น albumin, dextrans, gelatins และ hydroxyethyl starch solutions (*The Clinical Use of Blood Handbook, WHO 2002, The Clinical Use of Blood Handbook in Medicine Obstetrics Surgery & Anaesthesia, Trauma & Burns, WHO 2002, Managing complications in pregnancy and childbirth, WHO 2002, NGC guideline*) อีกทั้งงานวิจัยแบบ systemic review และ RCT ที่สืบค้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาในกลุ่ม colloids ด้วยตนเอง และระหว่างกลุ่ม Crystalloids และ Colloids จากข้อมูล Managing complications in pregnancy and childbirth, WHO 2002 กล่าวไว้อย่างชัดเจนถึงการใช้ Colloids solution ว่าไม่มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลหรือข้อดีที่เหนือกว่า NaCl ซึ่งเป็นยาที่มีอยู่ในบัญชีก เดิม และ Colloids solution เป็นยาที่มีราคาแพงเมื่อเทียบกับ NaCl และข้อมูลการแนะนำการใช้ Crystalloid เป็นแนวทางการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยที่มี hemoglobin >12 g/dL สำหรับ newborn septic shock in beyond the first hour of resuscitation (*NGC guideline*)

ยังมีข้อจำกัดอีกมากในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในยาแต่ละตัว เนื่องจากข้อมูลมีอยู่อย่างจำกัดเมื่อทำการสืบค้นโดยการระบุตัวยาแต่ละตัว ดังนั้นข้อมูลที่ระบุในเอกสารส่วนใหญ่นี้จึงเป็นการสืบค้นในภาพรวม (กลุ่มยา)

**สรุปการเปรียบเทียบระหว่าง Colloid กับ Crystalloid ต่างกันหรือไม่
ในการช่วยชีวิตจากภาวะช็อคและผู้ป่วยวิกฤต**

Review of Colloid vs Crystalloid (in addition to those previously gathered prior to 2011)

Question :	<p>1. Does colloid has any evidence of superior quality to crystalloid ?</p> <p>2. Is there data showing better secondary outcome (other than mortality) with colloid ?</p> <p>3. Should colloid be recommended or avoided in certain situation ?</p>
	<p>Term: Colloid, Crystalloid</p> <p>Result: 882 articles</p> <p style="padding-left: 40px;">177 RCT, trials, CPG and meta analysis</p> <p style="padding-left: 40px;">3 within the past year</p>
Interpretation of data	
Question: 1 & 2	<p>1. Does colloid has any evidence of superior quality to crystalloid ? AND</p> <p>2. Is there data showing better secondary outcome (other than mortality) with colloid ?</p>
	<p>Colloid especially HES may potentially have certain superior effect than crystalloid such as better ability to increase CO,CI with severe hypovolemia. However, these qualities did not translate into better final outcome, not even intermediate secondary outcome such as oxygen delivery, creatinine level, or blood pressure. Also there were conflicting evidence to these effects; some could not be replicated. Thus, these differences in some parameters could not be taken as enough scientific evidences at this point to suggest superiority of colloid over crystalloid.</p>
Question: 3	<p>3. Should colloid be recommended or avoided in certain situation ?</p>
	<p>Colloid use poses some hazard. Both in animal and human RCT, use of colloid can result in interference with coagulation (esp high MW colloid), greater hemodilution effect, increased fluid creep, renal tubular cell toxicity, and increased intracranial pressure (in head injury). Given the changing paradigm of fluid therapy in shock and sepsis (adequate/restricted fluid strategy rather than liberal fluid), and concomitant use of vasopressor, use of colloid may not be fully recommended as the preferred choice based on current evidence and may actually be associated with detrimental effects.</p>
Proposed Decision	<p><u>Currently, there is not enough evidence to suggest including HES into NLEM.</u></p> <p>(Note: there is a recently finished (Dec 2009-March 2012) large well designed trial (6S trial) that randomized 800 patients with severe sepsis in 30 Scandinavian ICUs to fluid resuscitation using either 6% HES 130/0.4 in Ringer's acetate or Ringer's acetate alone) – Result of this trial may help to further evaluate the necessity of colloid therapy.</p>

Article details (in addition to those already gathered)

1.1 Articles favors benefit of colloid over crystalloid

[Anaesthesia](#). 2011 Sep;66(9):819-27 10 studies of 891 randomized pt with major surgery. Using esophageal doppler to monitor fluid status, there is no preference shown with the type of fluid use. Potential shortened hospital stay with colloid use was not reproduced in established enhanced recovery facilities.

[Intensive Care Med](#). 2010 Apr;36(4):697-701 24 critically sepsis and 24 hypovolemic pt received different types of colloid or crystalloid. Colloid group showed better increase in cardiac filling and stroke volume, but no differences in oxygen delivery and no data on final outcome.

[Crit Care Med.](#) 2010 Nov;38(11):2117-24. 237 pt after cardiac surgery received volume bolus. 119 with HES, 118 with NSS. No difference in death or creatinine but HES group showed better hemodynamics and less pneumonia. More pt in HES group also received plasma.

[Eur J Anaesthesiol.](#) 2010 Sep;27(9):794-800. 11 ICUs involved 200 mixed postoperative hypovolaemic patients (50 patients per group). In postoperative hypovolaemic patients, lactated Ringer's solution can significantly improve haemodynamics at the end of volume loading, but this effect completely disappears at 120 min. Ten millilitres per kilogram of colloid bolus (especially HES) improved the haemodynamics at 120 min; however, this was by only 5-25% compared with baseline. The colloids caused significantly larger AUCs than lactated Ringer's solution, but only in the cardiac index, GEDVI and DO2I, plus human albumin in the SVV. The haemodilution effect was significantly greater in colloids vs. lactated Ringer's solution.

1.2 Articles NOT favoring benefit of colloid over crystalloid

[Ann Surg Oncol.](#) 2012 Mar 27; 10 patients underwent HIPEC , no differences in urine output between given colloid and crystalloid

[Resuscitation.](#) 2012 Feb 19; In rat model with shock, only HES-RA result in 85% renal perfusion rescue whereas HES-NaCl, NaCl, and RA did not. However, creatinine clearance decreased in all group with no significant differences.

[Anesth Analg.](#) 2012 Jan;114(1):159-69. METAANALYSIS of 36 RCT studies using HES6% vs. other colloid, crystalloid. Conclusion RR of death 0.95 with non-significant p value. Overall poor study quality to give definitive conclusion.

[Anesth Analg.](#) 2011 Oct;113(4):803-10 No differences of maternal cardiac output when giving colloid coload with crystalloid vs. no colloid coload in spinal anesthesia during cesarean delivery.

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2011 Mar 16;(3):CD000567. From 65 studies, there is no evidence from RCTs that resuscitation with colloids reduces the risk of death, compared to resuscitation with crystalloids, in patients with trauma, burns or following surgery.

[Vet Anaesth Analg.](#) 2011 Jul;38(4):336-43 14 horses were given anesthesia. Administration of IV HES (2.5 mL kg⁻¹), over 1 hour) in combination with LRS does not attenuate the decrease in COP typically seen during anesthesia with crystalloid administration alone. Based on these results, administration of HES at this rate and total volume would not be expected to prevent fluid shifts into the interstitium through its effects on COP.

[Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.](#) 2010 Jun;22(6):340-5. Nine RCTs 1998 patients were included in the review. No differences were found between colloid and crystalloid resuscitation with respect to 28-day mortality, mean arterial pressure and heart rate. But a significant difference was observed in cardiac index. Subgroup analysis suggested a statistically significant difference in CI when albumin was used in resuscitation but synthetic colloids did not have such effect.

[Dis Colon Rectum.](#) 2009 Dec;52(12):1935-40. 64 pt undergoing colectomy. 3 arms DBRCT. Goal-directed fluid management with a colloid/balanced salt solution offers no advantage to standard therapy, had longer hospital stay and is more costly.

1.3 Articles SHOWING HARM of colloid

[Paediatr Anaesth.](#) 2012 Apr;22(4):379-85. 15 piglets as animal model were tested. Impairment of clot formation by moderate isovolaemic hemodilution did not significantly differ between ICS, GEL, and HES. Profound hemodilution of more than 50% of the estimated blood volume with GEL and HES caused significant impairment of clot formation in comparison to ICS and has to be considered when using high amounts of these synthetic colloids.

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2011 Nov 9;11:CD001208. No benefit of albumin over crystalloid in fluid resuscitation in critically-illed, burn and hypovolemia. Indeed there may be more harm RR 2.93 and 1.26 for burn, hypovolemia.

[Anesth Analg.](#) 2012 Feb;114(2):371-4. HES and high concentration albumin showed harmful effect on renal tubular cell viability (HK-2) in comparison to crystalloid.

1.4 Other Articles

[Anaesth Intensive Care](#). 2011 Mar;39(2):262-7. 66 physicians answered questionnaire. For head injury, 85% of MD chose crystalloid (concordant with guideline). Only 20% of intensive care registrars chose early colloid (not concordant with guideline). Preference of fluid was discipline specific and this finding should be a target for learning opportunity.

การพิจารณาเปรียบเทียบยากลุ่ม colloids และยากลุ่ม crystalloids

พบหลักฐานเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาเป็น 2 ประเภท คือ

1) ข้อมูลที่ชี้ว่าไม่มีหลักฐานเพียงพอสนับสนุนระบุว่า *colloids* มีประโยชน์เหนือกว่า *crystalloids*

1.1 จาก The Clinical Use of Blood Handbook, WHO 2002⁽²⁾

❖ เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียระหว่าง Crystalloids and Colloids ดังนี้

Replacement fluids	Advantages	Disadvantages
Crystalloids	<ul style="list-style-type: none">◆ Few side-effects◆ Low cost◆ Wide availability	<ul style="list-style-type: none">◆ Short duration of action◆ May cause oedema◆ Weighty and bulky
Colloids	<ul style="list-style-type: none">◆ Longer duration of action◆ Less fluid required to correct hypovolaemia◆ Less weighty and bulky	<ul style="list-style-type: none">◆ No evidence that they are more clinically effective◆ Higher cost◆ May interfere with clotting◆ Risk of anaphylactic reactions

❖ Crystalloid solutions with a similar concentration of sodium to plasma (normal saline or balanced salt solutions) are effective as replacement fluids. Dextrose (glucose) solutions do not contain sodium and are poor replacement fluids. Crystalloid replacement fluids should be infused in a volume at least three times the volume lost in order to correct hypovolaemia.

❖ All colloids solutions (albumin, dextrans, gelatins and hydroxyethyl starch solutions) are replacement fluids. However, they have not been shown to be superior to crystalloids in resuscitation. There is no evidence that colloid solutions are superior to normal saline (sodium chloride 0.9%) or balanced salt solutions (BSS) for resuscitation.

1.2 จาก The Clinical Use of Blood Handbook in Medicine Obstetrics Surgery & Anaesthesia, Trauma & Burns, WHO 2002⁽³⁾ เปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียระหว่าง Crystalloids and Colloids ดังนี้

❖ All colloid solutions (albumin, dextrans, gelatines and hydroxyethyl starch solutions) are replacement fluids. However, they have not been shown to be superior to crystalloids in resuscitation.

❖ All colloid solutions are replacement fluids. However, only crystalloid solutions that contain a sodium concentration similar to plasma are suitable as replacement fluids.

❖ Colloids require smaller infusion volumes than crystalloids. They are usually given in a volume equal to the blood volume deficit.

❖ *Choice of replacement fluid* : There is some debate about the choice of fluid used for the initial replacement of blood loss in order to maintain blood volume. Crystalloid replacement fluids, such as normal saline or Ringer's lactate solution, leave the circulation more rapidly than colloids. For this reason, at least three times the volume of blood lost should be used: that is, 3 ml of crystalloid to every 1 ml of blood loss. If colloid fluids are used, the amount infused should be equal to the volume of blood lost.

1.3 Perel, et al⁽⁴⁾ ทำการ review งานวิจัย randomized and quasi-randomised trials (1974-2002) เปรียบเทียบ efficacy and safety ระหว่าง crystalloid solutions and colloid solutions มีรายละเอียดดังนี้

Colloids compared to crystalloids:

Hydroxyethyl starch (HES) = Ten trials compared HES with crystalloids, including a total of 374 randomised participants. The pooled relative risk (RR) was 1.16 (95% CI 0.68-1.96).

Modified gelatin = Seven trials compared modified gelatin with crystalloid, including a total of 346 randomised participants. The pooled RR was 0.54 (95% CI 0.16-1.85).

Roberts I et al ให้ความเห็นว่า “ There is no evidence from randomized controlled trials that resuscitation with colloids reduces the risk of death, compared to resuscitation with crystalloids, in patients with trauma, burns or following surgery. As colloids are not associated with an improvement in survival, and as they are more expensive than crystalloids, it is hard to see how their continued use in these patients can be justified outside the context of randomized controlled trials” และ “No evidence that colloids are more effective than crystalloids in reducing mortality in people who are critically ill. Fluid replacement, giving fluids intravenously to replace lost blood, is used to try to maintain blood pressure and reduce the risk of dying. Blood product, non-blood products or combinations are used, including colloid or crystalloid solutions. Colloids are increasingly used but they are more expensive than crystalloids. The review of trials found no evidence that colloids reduce the risk of dying compared with crystalloids”.

1.4 Janine D et al⁽⁵⁾ สรุป systemic reviews เกี่ยวกับ choice of fluids ดังนี้

- ❖ Systematic reviews comparing all types of crystalloids and colloids : The four systematic reviews showed either no difference between crystalloids and colloids with respect to mortality, or a trend towards crystalloids being slightly more effective (although not significantly so).
- ❖ Systematic review comparing isotonic crystalloids versus any colloid : There was a significant difference in terms of mortality between crystalloids and colloids, favoring crystalloids, in the trauma-sub-group. No conclusions can be drawn from these reviews regarding the effectiveness of a particular type of colloid or crystalloid for a given trauma patients.
- ❖ Systematic review of different classes of colloids : There were no statistically significant differences between different classes of colloids regarding mortality.

1.5 Blood safety and clinical technology, WHO 2005⁽⁶⁾ ให้ความเห็นว่า

“Procedures for availability and accessibility of plasma substitutes such as crystalloids and colloids should be developed. For management of mild to moderate blood loss, plasma substitutes should be used as volume expanders. Preparation and storage of sufficient quantity of blood components would ensure that these are readily available for the use of clinicians. The inventory should be managed in order to minimise wastage and outdating of blood units”.

1.6 Managing complications in pregnancy and childbirth, WHO 2002⁽⁷⁾ ให้ความเห็นเกี่ยวกับการใช้ Colloid fluids ดังนี้

- ❖ Colloid solutions are composed of a suspension of particles that are larger than crystalloids. Colloids tend to remain in the blood where they mimic plasma proteins to maintain or raise the colloid osmotic pressure of blood.
- ❖ Colloids are usually given in a volume equal to the blood volume lost. In many conditions where the capillary permeability is increased (e.g. trauma, sepsis), leakage out of the circulation will occur and additional infusions will be necessary to maintain blood volume.
- ❖ Points to remember

- There is no evidence that colloid solutions (albumin, dextrans, gelatins, HES solutions) have advantages over normal saline or balanced salt solutions for resuscitation.
- There is evidence that colloid solutions may have an adverse effect on survival.
- Colloid solutions are much more expensive than normal saline and balanced salt solutions.
- Human plasma should not be used as a replacement fluid. All forms of plasma carry a similar risk as whole blood of transmitting infection, such as HIV and hepatitis.

1.7 Grocott และคณะ⁽⁸⁾ ศึกษาเกี่ยวกับ Fluid management and Clinical outcomes สรุปได้ว่า

“The available clinical outcome data (mortality and major morbidity) provide no evidence for the relative benefit between crystalloid and colloid fluid therapy or between the different types of colloid. Data are increasing to support the concept that physiologically balanced electrolyte composition results in better clinical outcomes (in particular, reduced incidence of impaired renal function and coagulopathy) when compared with saline-based fluids.

1.8 Dellinger และคณะ⁽¹²⁾ ศึกษาเกี่ยวกับ Management of severe sepsis and septic shock อธิบายว่า

“Fluid resuscitation may consist of natural or artificial colloids or crystalloids. There is no evidence based support for one type of fluid over another. Although prospective studies of choice of fluid resuscitation in patients with septic shock only are lacking, meta-analysis of clinical studies comparing crystalloid and colloid resuscitation in general and surgical patient populations indicate no clinical outcome difference between colloids and crystalloids and would appear to be generalizable to sepsis populations. As the volume of distribution is much larger for crystalloids than for colloids, resuscitation with crystalloids requires more fluid to achieve the same end-points and results in more edema”.

และได้อธิบายปริมาณการใช้ crystalloids and colloids ในข้อบ่งใช้ hypovolemia ดังนี้

“Fluid challenge in patients with suspected hypovolemia (suspected inadequate arterial circulation) may be given at a rate of 500–1000 ml of crystalloids or 300–500 ml of colloids over 30 min and repeated based on response (increase in blood pressure and urine output) and tolerance (evidence of intravascular volume overload)”.

2) หลักฐานสนับสนุนว่า *colloids* มีประโยชน์เหนือกว่า *crystalloids*

2.1 American Thoracic Society Documents⁽¹⁶⁾ อธิบายว่า *colloids* are superior to *crystalloids* ดังนี้

- ❖ Colloids restore intravascular volume and tissue perfusion more rapidly than crystalloids in all shock states, regardless of vascular permeability
- ❖ Treatment of dialysis-related hypotension with colloids is superior to crystalloids for chronic dialysis patients; presumably, colloids are similarly superior for acute ill patients (II-A)
- ❖ Colloids are superior to crystalloids in intravascular volume replacement with large-volume paracentesis (II-A) and as adjunctive therapy to antibiotics in treating spontaneous bacterial peritonitis (II-A)
- ❖ Meta-analyses of critical care colloid use are conflicting because of entry trial heterogeneity and varied analytic techniques, and a large prospective trial suggests a neutral influence of colloids on clinical outcomes
- ❖ All colloids affect the coagulation system, with dextran and starch solutions having the most potent antithrombotic effects. There is conflicting evidence that HES increases the risk of bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. HES administration may increase the risk of acute renal failure in patients with sepsis.

การพิจารณาคัดเลือกยากลุ่ม colloids

1) ข้อมูลทางวิชาการที่ชี้ว่าไม่มีหลักฐานในการสนับสนุนว่า colloids ชนิดใดมีความปลอดภัยเหนือกว่ากัน

1.1 Bunn et al⁽⁹⁾ ทำการ reviews งานวิจัย randomized and quasi-randomised trials (1974-2004) เปรียบเทียบ efficacy and safety (mortality) ของ colloid solutions in critically ill and surgical patients thought to need volume replacement มีรายละเอียดดังนี้

Deaths were obtained from 36 trials :

For albumin vs HES 20 trials (n=1029) reported mortality. The pooled RR was 1.17 (95% CI 0.91-1.50).

For albumin vs gelatin 4 trials (n=542) reported mortality. RR was 0.99 (95% CI 0.69-1.42).

For gelatin vs HES 11 trials (n=945) reported mortality. RR was 1.00 (95% CI 0.78-1.28).

“There is **no evidence that one colloid solution is more effective or safe than any other**, although the confidence intervals are wide and do not exclude clinically significant differences between colloids. Larger trials of fluid therapy are need if clinically significant differences in mortality are to be detected or excluded. No strong evidence to be certain of the safety of any particular type of colloid solution for replacing blood fluids”.

1.2 Barron et al⁽¹⁰⁾ ทำการ review ศึกษาเปรียบเทียบ safety ของ colloids (HES, Gelatin and Albumin) มี criteria คือ randomized controlled trials (RCTs), nonrandomized controlled trials (NCTs), cohort studies, pharmacovigilance studies (PVSs) and meta-analyses (MAs) โดยมี adverse events เช่น mortality, anaphylactoid reactions, pruritus, coagulopathy, renal failure, hepatic dysfunction and tissue deposition ดังนี้

❖ Mortality

Hemodilution with HES was investigated in 1 RCT of patients with acute ischemic stroke⁽¹¹⁾. The trial was stopped prematurely because of a significant increase in mortality related to cerebral edema among HES recipients.

❖ Anaphylactoid reactions

จากการศึกษา 9 studies พบว่า The pooled incidence rate ratio of anaphylactoid reactions เรียงตามลำดับดังนี้ HES = 4.51, Albumin = 9.44 และ Gelatin = 12.4 (95% CI) เห็นได้ว่า HES ก่อให้เกิด anaphylactoid reactions ได้น้อยกว่า albumin และ gelatin โดย Michael E et al มี comment ดังนี้ “Although potentially life threatening, anaphylactoid reactions were relatively infrequent for all colloids. HES, as compared with albumin, more than quadrupled the incidence of anaphylactoid reactions, whereas dextran more than doubled them. The incidence of these reactions in recipients of gelatin was greater by more than an order of magnitude than that after albumin infusion. Because artificial colloids are derived from nonhuman source materials, they may be recognized as foreign and hence are more likely to provoke an immune-mediated response. The foreign nature of artificial colloids may also hinder metabolic clearance and promote tissue deposition”.

❖ Pruritus

จากการศึกษา 14 studies ศึกษาความสัมพันธ์ของ MW และ concentration ของ HES ต่อการเกิด pruritus (n=2598; receiving HES = 2173(83.6%) vs no HES = 425(16.4%) พบว่าผลของการเกิด pruritus ขึ้นกับ dose ของ HES อย่างมีนัยสำคัญ ส่วน MW และ molar substitution of HES มีผลทำให้เกิด pruritus บ้าง (อย่างไม่มีนัยสำคัญ) และไม่มีรายงานการก่อให้เกิด pruritus ใน colloids ชนิดอื่น โดย Michael E et al มี comment ดังนี้ “Although the effect was dose related, many patients receiving less than the recommended 20 mL/kg HES maximum were affected^(17, 18) In a cardiac surgery study, more than half of the patients developing pruritus had received less than the recommended HES maximum.

❖ Coagulopathy

HES administration can lead to reduction in circulating factor VIII and von Willebrand factor level, impairment of platelet function, prolongation of partial thromboplastin time and activated partial thromboplastin time, and increase in bleeding complications. Coagulopathy and hemorrhage associated with HES are often encountered in cardiac surgery, a setting in which susceptibility to such complications is heightened by transient acquired platelet dysfunction resulting from the procedure. Thus, in cardiac surgery studies with albumin as the control, HES has resulted in platelet depletion and dysfunction, prothrombin time and activated partial thromboplastin time prolongation, and increased postoperative bleeding. Results of 1 RCT suggested that postoperative bleeding might be greater in patients receiving HES of high (450,000 dalton) rather than medium (200,000 dalton) molecular weight⁽¹⁹⁾. This result was not supported, however, by results of 1 NCT of 200 patients showing postoperative blood loss significantly greater after pump priming with HES of medium molecular weight than with albumin⁽²⁰⁾. Furthermore, in 1 meta-analysis of RCTs, bleeding was increased by HES, as compared with albumin, and the effects of HES of high and medium molecular weight were similar⁽²¹⁾. Bleeding complications can be particularly troublesome because of the long half-life of HES and because discontinuation of HES infusion cannot immediately resolve coagulopathy.

❖ Renal failure

HES has been demonstrated to increase sensitive markers of renal tubule damage in surgical patients⁽²²⁾. In 1 RCT of sepsis patients, HES exposure was recently shown to be an independent risk factor for acute renal failure⁽²³⁾. In the renal transplantation setting, HES reduced urinary output, increased creatinine levels and dopamine requirement, and increased the need for hemodialysis or hemodiafiltration^(24, 25). By contrast, in 1 NCT, no significant difference was evident in delayed graft function after renal transplantation with administration of HES to the donor⁽²⁶⁾. Adverse effects of HES in kidney transplantation have, however, been controversial. Gelatin, as compared with albumin as pump prime in cardiac surgery, elevated creatinine levels⁽²⁷⁾.

❖ Hepatic dysfunction

In 1 RCT, HES deposition in hepatic Kupffer cells was associated with worsening of hepatic dysfunction after HES infusion⁽²⁸⁾. Pump priming with HES, as compared with albumin, during cardiac surgery has been found to increase levels of liver enzymes during and after cardiopulmonary bypass surgery⁽²⁹⁾.

❖ Tissue deposition

HES is deposited in a variety of tissues, including skin, liver, muscle, spleen, intestine, trophoblast, and placental stoma. Such deposition often has been described in association with pruritus. Tissue deposits persist as long as 54 months after HES administration⁽³⁰⁾.

❖ Author's comment for HES

Outside the United States, HES products of varying molecular weight and/or molar substitution have been introduced. It has often been argued that adverse effects of HES are primarily attributable to preparations of higher molecular weight and greater molar substitution. The basis for such putative differences is the more rapid clearance of HES of lower molecular weight and less highly substituted forms. In our MA, neither HES molecular weight nor molar substitution significantly affected the odds of pruritus. More broadly, our systematic review failed to reveal consistent differences among HES preparations with respect to safety. In any case, results of our review suggest the need to consider the contrasting safety profiles of colloids in clinical decision making.

1.3 ข้อมูล Practice guideline: NGC guideline⁽¹²⁾ อธิบายถึงการเลือกใช้ crystalloids หรือ colloids ในการรักษา severe sepsis and septic shock in adults ดังนี้

❖ Fluid resuscitation may consist of natural or artificial colloids or crystalloids. There is no evidence-based support for one type of fluid over another.

❖ Fluid challenge in patients with suspected hypovolemia (suspected inadequate arterial circulation) may be given at a rate of 500–1,000 mL of crystalloids or 300–500 mL of colloids over 30 mins and repeated based on response (increase in blood pressure and urine output) and tolerance (evidence of intravascular volume overload).

Recommendations for newborn septic shock in beyond the first hour of resuscitation จาก NGC guideline⁽¹³⁾ ดังนี้ “Fluid Resuscitation. Fluid losses and persistent hypovolemia secondary to diffuse capillary leak can continue for days. Ongoing fluid replacement should be directed at clinical end points, including perfusion and central venous pressure. Crystalloid is the fluid of choice in patients with hemoglobin >12 g/dL. Packed red blood cell transfusion can be added in newborns with hemoglobin <12 g/dL.”

1.4 ข้อมูลจาก Uptodate 18.3⁽¹⁾ (2011) สืบค้น ณ วันที่ 28 กุมภาพันธ์ 2554

การจัดการกับภาวะ shock ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น trauma ข้อมูลการให้ fluid resuscitation ที่ดีที่สุดยังเป็นที่ขัดแย้ง โดยผู้เขียนแนะนำการให้ NaCl ในผู้ป่วย hemorrhagic shock การรักษาอาการตกเลือดด้วย crystalloid IV และ PRBCs เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด coagulopathy จากการลดสัดส่วนของเกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและอาจทำให้เกิด hypothermia และ systematic review ของงานวิจัยพบว่าการใช้ colloids ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงอัตราการตายหรือการเจ็บป่วยของผู้ป่วย trauma ข้อมูลจาก Cochrane Database ปี 2007 เปรียบเทียบระหว่าง Colloids และ crystalloids สำหรับเป็นสารน้ำทดแทนกรณีผู้ป่วยวิกฤต สรุปได้ว่าไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์จากงานวิจัยแบบ RCT ที่บ่งชี้ถึงประสิทธิผลของ colloids ในการลดความเสี่ยงของการตาย เมื่อเทียบกับ crystalloids ในผู้ป่วย trauma, burns หรือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทำศัลยกรรม และการใช้ colloids ไม่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้ง colloids มีราคาแพงกว่า crystalloids จึงเป็นการยากในการใช้สารน้ำเหล่านี้อย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับจริง ภายนอกบริบทของการศึกษาวิจัย

สำหรับแนวทางการรักษาภาวะ hypovolemia หรือ hypovolemic shock ระดับรุนแรงในผู้ใหญ่ saline solutions เป็นที่ต้องการโดยทั่วไปในผู้ป่วยที่มีภาวะ severe volume depletion ที่ไม่ได้เกิดจากภาวะเลือดออก เนื่องจาก saline solutions มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ colloid และราคาถูก

■ Management of shock in adult trauma⁽¹⁾

The best approach to fluid resuscitation remains controversial. We suggest that initial fluid resuscitation for trauma patients in hemorrhagic shock consist of two liters of normal saline (NS) (Grade 2C). The infusion is given as rapidly as possible through short, large gauge (16 or larger) peripheral IVs.

Treatment of hemorrhage with IV crystalloid and PRBCs increases the risk of coagulopathy from dilution of platelets and clotting factors, and possibly hypothermia. Prevention of coagulopathy is critical, but the best approach is unknown. If bleeding is severe, clinicians cannot wait for laboratory values to guide transfusion, and such measurements may be inaccurate. For patients with severe ongoing bleeding who have received four units of PRBCs, we give one unit of fresh frozen plasma (FFP) for every unit of PRBCs (ie, four units of FFP are given once four units of PRBCs are given). We also give six units of platelets once six units of PRBCs have been transfused.

The value of colloids (albumin, dextran) for resuscitation of traumatic shock is unproven [23-25]. Colloids effectively increase intravascular volume and may maintain plasma oncotic pressure at more normal levels compared with crystalloids. However, a systematic review of trials comparing resuscitation fluids found that use of colloids did not improve mortality or morbidity among trauma patients [23].

■ Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults⁽¹⁵⁾

Colloid versus crystalloid — Both isotonic saline solutions and colloid-containing solutions have been used to replace the extracellular fluid deficit. Some physicians have advocated the administration of a colloid-containing solution (such as albumin or hydroxyethyl starch [hetastarch]) because of two possible advantages over fluid repletion with saline: (1) more rapid plasma

volume expansion, since the colloid solution remains in the vascular space (in contrast to saline, two-thirds of which enters the interstitium); and (2) a lesser risk of pulmonary edema, since dilutional hypoalbuminemia will not occur [9].

However, randomized controlled trials and meta-analyses have failed to demonstrate either of these theoretical benefits [10-18]:

- A well-executed multicenter trial randomly assigned nearly 7000 hypovolemic medical and surgical ICU patients to fluid resuscitation using either 4 percent albumin or normal saline [10]. All-cause mortality at 28 days (the primary end point of the study), multiorgan failure, the duration of hospitalization, and effect upon systemic pH were similar in both groups [19].
- A meta-analysis of 55 studies, published before the above trial, pooled and analyzed data from nearly 3000 critically ill patients randomly assigned to treatment with albumin or crystalloid [17]. There was no evidence for either improved outcome or increased mortality in patients given albumin. Subset analysis identified no group of patients, including those with trauma, burns, hypoalbuminemia, or ascites, that derived statistically significant benefit or harm from albumin transfusion.

In addition, colloid-containing solutions are not more effective in preserving pulmonary function [10,12,13,15]. This lack of protection is due at least in part to the relatively high permeability of the alveolar capillaries to albumin, leading to a higher interstitial oncotic pressure than in subcutaneous tissue [20]. As hypoalbuminemia occurs, there is a parallel reduction in alveolar interstitial protein concentration since less albumin moves across the capillary wall. The net effect is little or no change in the transcapillary oncotic pressure gradient and therefore little tendency to the development of pulmonary edema [21,22]. In comparison, acute saline-induced hypoalbuminemia can lead to peripheral edema, which is a cosmetic but not life-threatening problem [22].

Saline solutions are equally effective in expanding the plasma volume, although 1.5 to 3 times as much saline must be given because of its extravascular distribution [10,12,23-25]. This is not deleterious, however, since fluid loss also leads to an interstitial fluid deficit that is repaired by saline administration.

In summary, saline solutions are generally preferred in patients with severe volume depletion not due to bleeding; they seem to be as safe and as effective as colloid-containing solutions, and are much less expensive [10,11,14,18].

3.2. ข้อสรุป: ไม่คัดเลือก Gelatin รูปแบบ large volume parenteral ไว้ในบัญชียา

ข้อมูลจาก Martindale 2012⁽¹⁴⁾ พบว่า ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reactions) รวมทั้งปฏิกิริยา anaphylactic ได้เกิดขึ้นหลังจากได้รับ gelatin หรืออนุพันธ์ของ gelatin ซึ่งการให้สารน้ำนี้แบบ infusion อย่างรวดเร็วอาจเป็นการกระตุ้นการปลดปล่อยสาร histamine และสารที่มีฤทธิ์ vasoactive อื่นๆ โดยตรง

ข้อเสนอ: เห็นชอบตามที่คณะทำงานฯ เสนอคือ ไม่คัดเลือก Gelatin รูปแบบ large volume parenteral ไว้ในบัญชียา

เหตุผล เนื่องจากประเด็นด้านความปลอดภัยของ Gelatin พบว่า ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reactions) รวมทั้งปฏิกิริยา anaphylactic ได้เกิดขึ้นหลังจากได้รับ gelatin หรืออนุพันธ์ของ gelatin ซึ่งการให้สารน้ำนี้แบบ infusion อย่างรวดเร็วอาจเป็นการกระตุ้นการปลดปล่อยสาร histamine และสารที่มีฤทธิ์ vasoactive อื่นๆ โดยตรง⁽¹⁴⁾ ซึ่งสอดคล้องกับเหตุผลที่คณะทำงานฯ เสนอ

GELATIN

◆ Adverse Effects

- Hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions have occurred after the infusion of gelatin or its derivatives. Rapid infusion of gelatin derivatives may directly stimulate the release of histamine and other vasoactive substances. (Last reviewed: 2010-07-26; last modified: 2005-09-30)

- [Adverse Effects](#)

◆ Hypersensitivity.

Severe anaphylactoid reactions have been reported with infusion of modified fluid gelatin solutions.^(31, 32) As of June 2006, the Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee⁽³³⁾ had also received 70 reports of hypotension or hypersensitivity reactions associated with succinylated gelatin. Although severe hypersensitivity reactions to gelatin-based plasma expanders appear to be rare, they may be under-reported and fatalities have occurred.⁽³²⁾ The possibility of cross reactivity between succinylated gelatin and polygeline has also been considered; there are a few reports of patients who, after a reaction during clinical use with one plasma expander, have shown a positive skin test result to the other.^(34, 35) (4,5) Some hypersensitivity reactions have been attributed to the use of gelatin as an excipient in vaccines⁽³⁶⁻³⁸⁾ (6-8) and other injectable drug products.⁽³⁹⁾ A haemostatic gelatin sponge put into place at the end of spinal surgery for a disc hernia was thought to be responsible for a delayed hypersensitivity reaction that caused oedema of the soft tissues and subsequent tingling and paresis of the lower limbs; removal of the sponge produced improvement.⁽⁴⁰⁾ (Last reviewed: 2010-07-26; last modified: 2010-06-22)

References:

1. Colwell C. Management of shock in adult trauma [online]. Waltham, MA: Uptodate Inc; 2010 [updated 2010 Sep 9; cited 2011 Feb 28]; Available from: <http://www.uptodateonline.com/>.
2. World Health Organization. Replacement fluids. The clinical use of blood handbook. Geneva: World Health Organization; 2002. p. 9-20.
3. World Health Organization. Replacement fluids. The clinical use of blood handbook in general medicine, obstetrics, paediatrics surgery & anaesthesia, trauma & burns. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2011, Issue 3. Art. No.:CD000567. DOI:10.1002/14651858.CD000567.pub4.
5. Dretzke J, Sandercock J, Bayliss S, Burls A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of prehospital intravenous fluids in trauma patients. Health Technology Assessment. 2004;8(23).
6. Bharucha ZS, Jolly JG, Dhingra-Kumar N, Wikanta M, Pulimood R, Singh R, et al. Special Supplement: Blood Safety and Clinical Technology (Part 1/2). Indian J Pract Doc. 2005;3(1):2006-03-04.
7. McCormick M. Managing complications in pregnancy and childbirth: A guide for midwives and doctors. Geneva: World Health Organization; 2002.
8. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. Anesth Analg. 2005;100(4):1093-106.
9. Bunn F, Trivedi D. Colloid solutions for fluid resuscitation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012, Issue 7. Art. No.:CD001319. DOI:10.1002/14651858.CD001319.pub5.
10. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. Arch Surg. 2004;139(5):552-63.
11. Hypervolemic hemodilution treatment of acute stroke. Results of a randomized multicenter trial using pentastarch. The Hemodilution in Stroke Study Group. Stroke. 1989;20(3):317-23.
12. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004;32(3):858-73.
13. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med. 2002;30(6):1365-78.
14. Sweetman S (Ed). Martindale: the complete drug reference London: Pharmaceutical Press; 2012.

15. Rose BD, Mandel J. Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults [online]. Waltman, MA: Uptodate Inc; 2010 [updated 2010 Jun 10; cited 2011 Feb 28]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
16. Martin GS, Matthay MA, Abraham ER, Evans TW, Matuschak GM, Slutsky AS, et al. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1247-59.
17. Sharland C, Huggett A, Nielson MS, Friedmann PS. Persistent pruritus after pentastarch infusions in intensive care patients. *Anaesthesia*. 1999;54(5):500-1.
18. Morgan PW, Berridge JC. Giving long-persistent starch as volume replacement can cause pruritus after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(5):696-9.
19. Boldt J, Knothe C, Zickmann 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.
20. Keyser EJ, Latter DA, Morin JE, Murshid AA, Denis F, de Varennes B. Pentastarch versus albumin in cardiopulmonary bypass prime: impact on blood loss. *J Card Surg*. 1999;14:279-86.
21. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:527-34.
22. Kumle B, Boldt J, Piper S, Schmidt C, Suttner S, Salopek S. The influence of different intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly. *Anesth Analg*. 1999;89:1124-30.
23. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):911-6.
24. Bernard C, Alain M, Simone C, Xavier M, Jean-Francois M. Hydroxyethylstarch and osmotic nephrosis-like lesions in kidney transplants [letter]. *Lancet*. 1996;348(8865):1595.
25. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet*. 1996;348(9042):1620-2.
26. Deman A, Peeters P, Sennesael J. Hydroxyethyl starch does not impair immediate renal function in kidney transplant recipients: a retrospective, multicentre analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1517-20.
27. Himpe D, Van Cauwelaert P, Neels H, Stinkens D, Van den Fonteyne F, Theunissen W, et al. Priming solutions for cardiopulmonary bypass: comparison of three colloids. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1991;5(5):457-66.
28. Christidis C, Mal F, Ramos J, Senejoux A, Callard P, Navarro R, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol*. 2001;35(6):726-32.
29. Saunders CR, Carlisle L, Bick RL. Hydroxyethyl starch versus albumin in cardiopulmonary bypass prime solutions. *Ann Thorac Surg*. 1983;36(5):532-9.
30. Sirtl C, Laubenthal H, Zumtobel V, Kraft D, Jurecka W. Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): dose-dependent and time-related. *Br J Anaesth*. 1999;82:510-5.
31. Blanloeil Y, Gunst JP, Spreux A, Cozian A, Dixneuf B. Accidents anaphylactoides severes apres perfusion d'une gelatine fluide modifiee en solution equilibree. *Therapie*. 1983;38(5):539-46.
32. Walker SR, MacSweeney ST. Plasma expanders used to treat or prevent hypotension can themselves cause hypotension. *Postgrad Med J*. 1998;74:492-4.
33. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Problems with colloids in fluid resuscitation. *Aust Adverse Drug React Bull*. 2006;25:10.

34. Russell WJ, Fenwick DG. Anaphylaxis to Haemaccel(TM) and cross reactivity to Gelifusin(TM). *Anaesth Intensive Care*. 2002;30:481-3.
35. Russell WJ, Fenwick DG. Cross-reactivity between Gelifusin and Haemaccel. *Anaesth Intensive Care*. 2003;31:121-2.
36. Kelso JM. The gelatin story. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:200-2.
37. Patja A, et al. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination [Abstract]. *Pediatrics*. 2001;107:398.
38. Pool V, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States [Abstract]. *Pediatrics*. 2002;110:1241.
39. Sakaguchi M, et al. A case of anaphylaxis to gelatin included in erythropoietin products. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:349-50.
40. Purello-D'Ambrosio F, et al. Allergy to gelatin. *Allergy*. 2000;55:414-15.