

mg inż. MAŁGORZATA
KUPCZEWSKA-DOBECKA
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Sewofluran

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 55 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 20.06.2005

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.12.2005

Słowa kluczowe: sewofluran, NDS, narażenie zawodowe, anestetyki.

Key words: sevoflurane, OEL, occupational exposure, anesthetics.

Sewofluran (SVF) w temperaturze pokojowej jest bezbarwną, przezroczystą, lotną cieczą, bez zapachu. Jest to nowoczesny anestetyk z grupy polifluorowanych eterów, który został wprowadzony do praktyki klinicznej w 1990 r.

Wielkość narażenia na sewofluran w salach operacyjnych zależy od wyposażenia sal w kontrolowaną klimatyzację i wentylację, a także od metod podawania anestetyku. Stężenie średnie ważone dla 8-godzinnego czasu zmiany roboczej określono na około 5 mg/m³. Okazjonalnie oznaczono wartości pułapowe stężeń sewofluranu w zakresie 800 ÷ 2000 mg/m³.

Skutki niepożądanego działania sewofluranu obserwowano u ludzi poddawanych narkozie tym anestetykiem. Dotyczyły one przede wszystkim narażenia na ten związek o bardzo dużych stężeniach, tzn. anestetycznych lub subanestetycznych. Sewofluran o stężeniu 1 ÷ 8% w mieszaninie z tlenem (83 000 ÷ 664 000 mg/m³) powoduje znieczulenie w ciągu 2 min zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Sewofluran powoduje u ludzi zależną od dawki depresję ośrodkowego układu nerwowego, wykazuje działanie na układ sercowo-naczyniowy i oddechowy oraz powoduje zmniejszenie aktywności nerwowo-mięśniowej.

Personel medyczny bloków operacyjnych narażony na działanie różnych anestetyków uskarżał się na: subiektywne odczucie zmęczenia, bóle głowy i rozdrażnienie. W dostępnym piśmiennictwie nie opisano skutków zawodowego narażenia na sewofluran. Uważa się, że 1 ÷ 5% sewofluranu wchłanianego przez drogi oddechowe ulega przemianie metabolicznej w wątrobie z udziałem cytochromu P-450 (CYP) 2E1, uwalniając związki fluoru oraz heksafluoroizopropanol (HFIP) i ditlenek węgla.

* Wartość NDS sewofluranu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Dotychczas nie ustalono wartości normatywów higienicznych sewofluranu. W NIOSH proponuje się przyjęcie stężenia $16,6 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) sewofluranu za wartość pułapową związku. Jeden z producentów sewofluranu zaleca przyjęcie dopuszczalnej wielkości narażenia zawodowego nie większej niż 166 mg/m^3 (20 ppm). W państwach europejskich zmierza się do ustalenia limitu narażenia zawodowego sewofluranu w zakresie $83 \div 166 \text{ mg/m}^3$ ($10 \div 20$ ppm), tj. między dopuszczalnymi wartościami izofluranu i enfluranu. Ponieważ w dostępnym piśmiennictwie nie ma danych pozwalających na ocenę skutków działania sewofluranu w zależności od jego stężenia w powietrzu środowiska pracy, dlatego zaproponowano ustalenie wartości NDS sewofluranu na podstawie analogii do innych chlorowcopodstawionych eterów.

Sewofluran w porównaniu z innymi anestetykami:

- nie wykazuje właściwości drażniących na drogi oddechowe
- wykazuje najmniejsze ciśnienie pary nasyconej w temperaturze $20 \text{ }^\circ\text{C}$
- ma najwyższą temperaturę wrzenia (760 mmHg)
- jest jedynym znanym fluorowanym anestetykiem, który nie metabolizuje do kwasu trifluorooctowego substancji o uznanym działaniu hepatotoksycznym
- wartość MAC około 2,05% (*minimum alveolar concentration*), tj. minimalne stężenie w stanie równowagi wymagane dla zniesienia u 50% osób odpowiedzi na bodźce bólowe mieści się między wartościami MAC dla dezfluranu (6%), halotanu (0,74%) i izofluranu (1,15%)
- w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania teratogenego sewofluranu, natomiast w przypadku halotanu wykazano jego działanie teratogenne na podstawie wyników badań epidemiologicznych.

Zakładając działanie addytywne anestetyków, za podstawę wnioskowania o potencjalnym działaniu na funkcje neurobehawioralne i psychomotoryczne przyjęto wyniki badań uzyskane u osób narażonych na inne środki z tej grupy, uwzględniając w przeliczeniach stężeń ich wartości MAC.

Na podstawie wyników badań 20 ochotników narażonych w ciągu 4 h na podtlenek azotu o stężeniu 900 mg/m^3 (500 ppm), z dodatkiem lub bez dodatku halotanu o stężeniu 120 mg/m^3 (15 ppm), wykazano istotne zmniejszenie sprawności wykonania pięciu testów behawioralnych i psychomotorycznych, a po narażeniu na podtlenek azotu tylko jednego testu. Podobne wyniki uzyskano u osób narażonych na podtlenek azotu i enfluran o stężeniach odpowiednio 500 lub 15 ppm (900 i 114 mg/m^3). Przyjmując za podstawę obliczeń wyniki tych eksperymentów, wyliczono równoważne stężeniom halotanu i podtlenku azotu stężenie sewofluranu wynoszące około 354 mg/m^3 i przyjęto je za wartość LOAEL. Stosując pięć współczynników niepewności, zaproponowano przyjęcie stężenia 55 mg/m^3 (≈ 7 ppm) za wartość NDS sewofluranu, tj. między wartościami NDS halotanu i izofluranu $40,3 \div 32 \text{ mg/m}^3$ ($4 \div 5$ ppm) a dezfluranu – 125 mg/m^3 (10 ppm). Zaproponowano także nieustalenie wartości NDSCh sewofluranu, ponieważ związek nie wykazuje działania drażniącego na drogi oddechowe. Ta wartość NDS powinna być traktowana jako tymczasowa do czasu przeprowadzenia badań doświadczalnych z użyciem sewofluranu.

Wyniki przeprowadzonych w ostatnim czasie badań wskazują, że monitorowanie stężenia heksafluoroizopropanolu w moczu jest dobrym wskaźnikiem narażenia na sewofluran. Należy rozważyć przyjęcie za biomarker narażenia na sewofluran wielkość stężenia heksafluoroizopropanolu w moczu pod koniec zmiany roboczej. Wydaje się celowe przeprowadzenie dalszych badań w celu oszacowania dopuszczalnej wielkości heksafluoroizopropanolu w moczu, która by odpowiadała stężeniu sewofluranu w powietrzu o zaproponowanej dopuszczalnej wielkości narażenia, tj. 55 mg/m^3 (≈ 7 ppm).

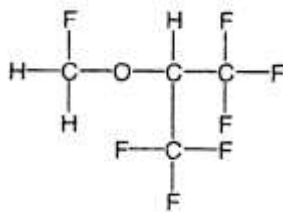
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka sewofluranu (OSHA 2004; ICSC 2002; Abbot... 1995):

- nazwa chemiczna 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-(fluorometoksy)propan
- wzór sumaryczny $\text{C}_4\text{H}_3\text{F}_7\text{O}$

– wzór strukturalny



– nazwa CAS
– numer CAS
– numer WE (EINECS)
– numer indeksowy
– synonimy:

sevoflurane
28523-86-6
substancja nie znajduje się w wykazie EINECS
brak
sewofluran, SVF, sevoflurane, sevorane, ultane eter fluorometylowo-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometylo)etylowy, eter fluorometylo-1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propylo-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometylo)etylowy, MR6S4 i 9CI.

Sewofluran jest nowoczesnym anestetykiem wprowadzonym do praktyki klinicznej w 1990 r. Jest to polifluorowany eter metyloizopropylowy.

Sewofluran nie znajduje się w rządowym wykazie substancji niebezpiecznych w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne sewofluranu (OSHA 2004; SIGMA 2004; IPCS 2002; Scientific... 1998; Abbot... 1995):

– postać	w temp. pokojowej bezbarwna, przezroczysta, lotna ciecz
– zapach	w temp. pokojowej bez zapachu
– masa cząsteczkowa	200,055
– temperatura wrzenia	58,6 °C
– gęstość względna	1,52
– gęstość względna par	1,1 w temp. 20 °C (powietrze = 1). Pary są cięższe od powietrza i mogą kumulować w niższych położonych miejscach, powodując ubytek tlenu. Duże stężenia substancji w powietrzu mogą być osiągnięte bardzo szybko wskutek parowania w temp. 20 °C
– ciśnienie pary nasyconej	157 kPa w temp. 20 °C; 197 kPa w temp. 25 °C; 317 kPa w temp. 36 °C
– współczynnik podziału oktanol-woda	log Kow = 1,75
– rozpuszczalność w wodzie	słabo rozpuszczalny

– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach

– reaktywność

miesza się z etanolem, eterem, chloroformem i benzyną

ulega degradacji w przypadku kontaktu z takimi absorbentami stosowanymi do pochłaniania ditlenku węgla, jak: tlenek wapnia, wodorotlenki sodu i potasu, np. w aparaturze do znieczuleń. W przypadku absorbentów alkalicznych, np. na bazie wodorotlenku potasu, w wyniku odłączenia się fluorowodoru powstaje eter pentafluoroizopropanowo-fluorometylowy (PIFE) nazywany także związkem A (*compound A*). Możliwa jest także dysocjacja sewofluranu do heksafluoroizopropanolu (HFIP) i formaldehydu, który ulega dalszej degradacji do metanolu i mrówczanu. Metanol może reagować z kolei ze związkiem A, tworząc produkt addycji – związek B (*compound B*)

– rozkład

w kontakcie z gorącą powierzchnią lub płomieniem substancja rozkłada się, tworząc żrące dymy zawierające fluorowodór

– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C i ciśn. 1013 hPa)

1 ppm odpowiada 8,3 mg/m³, 1 mg/m³ odpowiada 0,12 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Sewofluran jest nowoczesnym anestetykiem wprowadzonym do praktyki klinicznej w 1990 r. Jest stosowany do narkozy zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Sewofluran jest halogenowanym eterem metyloizopropylowym stosowanym w mieszaninie z tlenem lub podtlenkiem azotu, oprócz takich halogenowanych gazów anestetycznych, jak: halotan, enfluran, izofluran, dezfluran i metoksyfluran.

W USA oceniono (Anesthetic... 1999), że około 200 000 pracowników opieki medycznej (lekarzy anestezjologów, pielęgniarek anestezjologicznych, instrumentariuszek, techników sal operacyjnych, pomocy pielęgniarstwa, chirurgów, zespołów opieki postanestezjologicznej, dentystów i ich asystentów, higienistów dentystycznych, lekarzy weterynarii i ich asystentów oraz pracowników personelu radiologicznego) jest potencjalnie narażonych zawodowo na anestetyki halogenowane. Zgodnie z raportem NIOSH (McCammon 1997) przeprowadzono wszechstronne badania stężeń gazów anestetycznych, w tym sewofluranu, w pomieszczeniach sal operacyjnych w Main Hospital i w Primary Care Clinic New Alaska. Na podstawie wyników prawie wszystkich pomiarów wykazano, że stężenia badanych gazów wynosiły poniżej oznaczalności metody, a jedynie w przypadku 2 prób (na 50 pobranych) oznaczono sewofluran na poziomie > 16,6 mg/m³ (2 ppm), tj. wartości pułapowej sugerowanej w opracowaniach NIOSH równej 19,92 i 84,66 mg/m³ (2,4 i 10,2 ppm). Takie wartości stężenia związku wystąpiły w salach dentystycznej rehabilitacji dziecięcej, gdzie stosowano sewofluran do narkozy.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Europie w nowoczesnych salach operacyjnych z kontrolowaną klimatyzacją i wentylacją, wykazano, że narażenie na halogenowane anestetyki nie przekracza dopuszczalnych wielkości narażenia (Byhahn 2001a). Z drugiej jednak strony podano, że podczas używania anestetyków w salach operacyjnych ze złą wentylacją lub złą kontrolą narażenia – szczególnie podczas zabiegów bronchoskopii u dzieci, gdzie występuje duży wyciek gazu znieczulającego między bronchoskopem a ścianą tchawicy, stwierdzono w powietrzu duże stężenia środków do narkozy. Ten sam problem występuje w pomieszczeniach postanestetycznych (PACU) lub w oddziałach intensywnej opieki medycznej (ICU) pozbawionych odpowiedniej wentylacji.

Wielkość narażenia na sewofluran w salach operacyjnych zależy od metody podawania anestetyku, tj. od stosowanej metody znieczulenia. Podczas dozowania sewofluranu metodą intubacji dotchawiczej w pomieszczeniu z instalacją wyciągową miejscową wywiewną stężenia substancji w powietrzu wynosiły odpowiednio $4,15 \div 24 \text{ mg/m}^3$ ($0,5 \div 2,9 \text{ ppm}$), (Scientific... 1998). Stężenia sewofluranu wynosiły około 400 mg/m^3 (50 ppm) w przypadku stosowania anestetyku do narkozy u dzieci w pomieszczeniu bez instalacji wyciągowej wywiewnej. Natomiast w przypadku półotwartych systemów anestetycznych występowały ekstremalnie duże stężenia sewofluranu w powietrzu, nawet 2000 mg/m^3 ($100 \div 240 \text{ ppm}$), (Westphal i in. 1997a; 1997c; Raj i in. 2003).

Stosunkowo duże stężenia anestetyku występują też w momencie indukcji znieczulenia, tj. w bardzo krótkim czasie $5 \div 6 \text{ s}$, kiedy stężenie sewofluranu w mieszaninie gazowej do narkozy wynosi około 7% ($581\,000 \text{ mg/m}^3$). Na podstawie wyników badań narażenia na sewofluran podczas 23 indukcji wykazano, że maksymalne stężenie sewofluranu wynosiło około 141 mg/m^3 (17 ppm), (Hall 1997).

Na podstawie wyników badań Hoeraufa (1997a) przeprowadzonych w pomieszczeniach sal operacyjnych ustalono, że 8-godzinne średnie narażenie sewofluranu wynosi $< 8,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) dla pielęgniarek pomocniczych i poniżej $4,15 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) dla chirurgów i anestezjologów. W wypadku gdy wyliczenia średniego narażenia obejmowały tylko czas przeprowadzania znieczulenia, wówczas wielkość narażenia na sewofluran była większa od $4,15 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm), ale mniejsza od $8,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) dla całego personelu biorącego udział w zabiegu.

Hoerauf i in. (1999) przeprowadzili pomiary stężeń sewofluranu w powietrzu sal operacyjnych podczas 17 zabiegów ginekologicznych i 8 urologicznych. Średnie stężenie ważone dla 8-godzinnego czasu zmiany roboczej wynosiło $4,8 \text{ mg/m}^3$ (0,58 ppm). Okres znieczulenia wynosił $49,6 \pm 24 \text{ min}$. Sewofluran w mieszaninie z tlenem podawano o średnim stężeniu $1,63 \pm 0,6\%$ ($112\,880 \pm 49\,800 \text{ mg/m}^3$).

Ocenę narażenia na anestetyki w województwie łódzkim przeprowadzili Krajewski i in. (2003). Oznaczono wielkość stężeń sewofluranu w powietrzu 22 sal 5 łódzkich szpitali podczas operacji, w których zastosowano dotchawicze znieczulenie sewofluranem. Sale operacyjne były wyposażone w systemy wentylacyjne – klimatyzację lub systemy usuwania anestetyków połączone z centralnym systemem wentylacyjnym szpitala. Stężenie średnie ważone dla 8-godzinnego czasu zmiany roboczej wynosiło $3,2 \pm 6,2 \text{ mg/m}^3$ ($0,4 \pm 0,75 \text{ ppm}$), a stężenie pułapowe oznaczono na poziomie $23,5 \text{ mg/m}^3$ (2,87 ppm).

W tabeli 1. przedstawiono dane dotyczące wielkości narażenia personelu medycznego sal operacyjnych na sewofluran na podstawie prac opublikowanych w latach 1997-2004.

Tabela 1.
Narażenie personelu medycznego na sewofluran

Miejsce i opis narażenia, osoby narażone	Rodzaj czynnika stosowanego do znieczulenia	Czas narażenia	Stężenie sewofluranu	Stężenie podtlenku azotu	Piśmiennictwo
Sala operacyjna, pielęgniarka instrumentująca	3 ÷ 8% SVF w N ₂ O	45 min	< 0,249 mg/m ³ (< 0,03 ppm)	–	<i>McCammon</i> i in. 1997
Sala operacyjna, anestezjolog	3 ÷ 8% SVF w N ₂ O	45 min	< 0,249 mg/m ³ (0,03 ppm)	30,6 mg/m ³ (17 ppm)	<i>McCammon</i> i in. 1997
Operacja kardiologiczna, chirurg	2 ÷ 4% SVF	105,5 min	1,2±0,4 mg/m ³ (0,14±0,05 ppm)	–	<i>Westphal</i> i in. 1997b
Intubacja ETT u dorosłych w salach klimatyzowanych i wyposażonych w system usuwania pozostałości, anestezjolog	nie podano	–	1,2±1 mg/m ³ (0,14±0,12 ppm)	–	<i>Byhahn</i> i in. 1998
Operacja kardiologiczna (n = 10) chirurg	2 ÷ 4% SVF	237,5 min	1,5±0,25 mg/m ³ (0,18±0,03 ppm)	–	<i>Westphal</i> i in. 1997b
Intubacja dotchawicza ETT u dzieci w salach klimatyzowanych i wyposażonych w system usuwania pozostałości, anestezjolog	nie podano	–	2±1,5 mg/m ³ (0,24±0,18 ppm)	–	<i>Byhahn</i> i in. 1998
Sala pooperacyjna rehabilitacji dentystycznej u dzieci	SVF 2,5 ÷ 4%; 50/50 O ₂ /N ₂ O	59 min	2,8 mg/m ³ (0,34 ppm)	14,4 mg/m ³ (8 ppm)	<i>McCammon</i> i in. 1997
Intubacja dotchawicza ETT u dzieci (n = 5) w salach klimatyzowanych i wyposażonych w system usuwania pozostałości, anestezjolog	SVF 2,1±0,18%	–	2,9 mg/m ³ (0,35 ppm)	13,9±23,4 mg/m ³ (7,74±12,98 ppm)	<i>Byhahn</i> i in. 2001b
Intubacja ETT u dzieci (n = 5) w salach klimatyzowanych i wyposażonych w system usuwania pozostałości, chirurg	SVF 2,1±0,18%	–	3,2 mg/m ³ (0,39 ppm)	13,8±24,3 mg/m ³ (7,69±13,52 ppm)	<i>Byhahn</i> i in. 2001b
Sale operacyjne 5 łódek szpitali, dotchawicze znieczulenie <i>uncuffed</i> i <i>cuffed</i> . Sale operacyjne (22) były wyposażone w systemy wentylacyjne: klimatyzację lub systemy usuwania anestetyków połączone z centralnym systemem wentylacyjnym szpitala	SVF w N ₂ O	185 ÷ 245 min	3,2±6,2 mg/m ³ (0,4±0,75 ppm) – średnia ważona 23,5 mg/m ³ (2,87 ppm) – stężenia pułapowe	–	<i>Krajewski</i> i in. 2003

cd. tab. 1.

Miejsce i opis narażenia, osoby narażone	Rodzaj czynnika stosowanego do znieczulenia	Czas narażenia	Stężenie sewofluranu	Stężenie podtlenku azotu	Piśmiennictwo
Sala rehabilitacji denty- stycznej u dzieci, sala pooperacyjna	4% SVF w 50/50 O ₂ /N ₂ O	73 min	3,32 mg/m ³ (0,4 ppm)	–	<i>McCammon</i> i in. 1997
Sala rehabilitacji denty- stycznej u dzieci, pielęgniarka	2,5 ÷ 4% SVF; 50/50 O ₂ /N ₂ O	131 min	3,32 mg/m ³ (0,4 ppm)	12,6 mg/m ³ 7 ppm	<i>McCammon</i> i in. 1997
Operacja oftalmologiczna – znieczulenie dotchawi- cze, pielęgniarka	0,8 ÷ 3,2% SVF/65% N ₂ O/O ₂	60 min	4,15 (0,8 ÷ 10) mg/m ³ (0,5 ppm (0,1 ÷ 1,2) ppm)	5,22(2,52 ÷ 22) mg/m ³ 2,9 (1,4 ÷ 12,2) ppm	<i>Hoerauf</i> i in. 1997b
Operacja oftalmologiczna – znieczulenie dotchawi- cze, pielęgniarka	0,8 ÷ 3,2% SVF/65% N ₂ O/O ₂	64 min	4,15 (2,5 ÷ 18,3) mg/m ³ (0,5 ppm (0,3 ÷ 2,2) ppm)	14,6 (11,3 ÷ 29) mg/m ³ (8,1 (6,3 ÷ 16,1) ppm)	<i>Hoerauf</i> i in. 1997b
Intubacja ETT u dorosłych w salach klimatyzowanych i wyposażonych w system usuwania pozostałości, chirurg	nie podano	–	4,5 ± 3,2 mg/m ³ (0,54 ± 0,39 ppm)	–	<i>Byhahn</i> i in. 1998
17 zabiegów ginekologicznych i 8 urologicznych	1,63±0,6% SVF w O ₂	49,6±24 min	4,8 mg/m ³ (0,58 ppm) – średnia ważona	–	<i>Hoerauf</i> i in. 1999
Operacja chirurgiczna, chirurg	SVF w 35% O ₂ i 65% N ₂ O	–	4,9 (1,1 ÷ 15) mg/m ³ (0,59 ppm (0,13 ÷ 1,8 ppm))	–	<i>Hoerauf</i> i in. 1997a
Sala rehabilitacji denty- stycznej u dzieci, pielęgniarka	4% SVF w 50/50 O ₂ /N ₂ O	89 min	5 mg/m ³ (0,6 ppm)	–	<i>McCammon</i> i in. 1997
Operacja oftalmologiczna – znieczulenie dotchawi- cze, anestezjolog	0,8 ÷ 3,2% SVF/65% N ₂ O/O ₂	60 min	5 (1,7 ÷ 13,3) mg/m ³ (0,6 ppm (0,2 ÷ 1,6) ppm)	8,6 (5 ÷ 45,7) mg/m ³ (4,8 (2,8 ÷ 25,4) ppm)	<i>Hoerauf</i> i in. 1997b
Operacja chirurgiczna, pielęgniarka	SVF w 35% O ₂ i 65% N ₂ O	–	5 (1,1 ÷ 31,6) mg/m ³ (0,61 ppm (0,13 ÷ 3,81 ppm))	–	<i>Hoerauf</i> i in. 1997a
Sala rehabilitacji denty- stycznej u dzieci, asystent dentystryczny	2,5 ÷ 4% SVF; 50/50 O ₂ /N ₂ O	94 min	5,8 mg/m ³ (0,7 ppm)	34,2 mg/m ³ (19 ppm)	<i>McCammon</i> i in. 1997
Operacja chirurgiczna, anestezjolog	SVF w 35% O ₂ i 65% N ₂ O	–	6,2 (1,1 ÷ 15,3) mg/m ³ (0,75 ppm (0,13 ÷ 1,85 ppm)	–	<i>Hoerauf</i> i in.1997a
Intubacja dotchawicza ETT u dzieci (n = 20) w salach klimatyzowanych i wyposażonych w system usuwania pozostałości, anestezjolog	2,92±1,52% SVF	–	7,2 mg/m ³ (0,87 ppm)	17,5 ± 7,4 mg/m ³ 9,73±4,12 ppm	<i>Byhahn</i> i in. 2001b

cd. tab. 1.

Miejsce i opis narażenia, osoby narażone	Rodzaj czynnika stosowanego do znieczulenia	Czas narażenia	Stężenie sewofluranu	Stężenie podtlenku azotu	Piśmiennictwo
Operacja oftalmologiczna – znieczulenie dotchawicze, anestezjolog	0,8 ÷ 3,2% SVF/65% N ₂ O/O ₂	64 min	7,5 (3,3 ÷ 38,2) mg/m ³ (0,9 ppm (0,4 ÷ 4,6) ppm)	27 (22 ÷ 133) mg/m ³ (15,1 (12,4 ÷ 73,8) ppm)	<i>Hoerauf</i> i in. 1997b
Operacje pediatryczne (n = 20) w klimatyzowanych salach operacyjnych, osoby znieczulane	2,9±1,5 % SVF	75,3 min	7,5 mg/m ³ (0,9 ppm)	17,5±21 mg/m ³ (9,7±11,7 ppm)	<i>Byhahn</i> i in. 2000
Sala rehabilitacji dentystrycznej u dzieci, pielęgniarka instrumentująca	2,5 ÷ 4%; 50/50 O ₂ /N ₂ O	88 min	7,5 mg/m ³ (0,9 ppm)	–	<i>McCammon</i> i in. 1997
Intubacja dotchawicza ETT u dzieci w salach klimatyzowanych i wyposażonych w system usuwania pozostałości, chirurg	nie podano	–	7,5±2,6 mg/m ³ (0,95±0,31 ppm)	–	<i>Byhahn</i> i in. 1998
Intubacja dotchawicza ETT u dzieci (n = 20) w salach klimatyzowanych i wyposażonych w system usuwania pozostałości, chirurg	2,92±1,52% SVF	–	7,9±10,4 mg/m ³ (0,95±1,25 ppm)	1,9±8,1 mg/m ³ (10,43±4,53 ppm)	<i>Byhahn</i> i in. 2001b
Operacje pediatryczne (n = 20) w klimatyzowanych salach operacyjnych/stan powrotu do przytomności po narkozie	nie podano	10,5 min	8,3 mg/m ³ (1,0 ppm)	55,8±45,7 mg/m ³ (31,0±25,41 ppm)	<i>Byhahn</i> i in. 2000
Sala operacyjna, pielęgniarka	3 ÷ 8% SVF w N ₂ O	69 min	9,13 mg/m ³ (1,1 ppm)	77,4 mg/m ³ (43 ppm)	<i>McCammon</i> i in. 1997
Sala rehabilitacji dentystrycznej u dzieci, anestezjolog	4% SVF w 50/50 O ₂ /N ₂ O	119 min	10,8 mg/m ³ (1,3 ppm)	1,8 mg/m ³ (1 ppm)	<i>McCammon</i> i in. 1997
Sala rehabilitacji dentystrycznej u dzieci, anestezjolog	2,5 ÷ 4% SVF; 50/50 O ₂ /N ₂ O	128 min	14,1 mg/m ³ (1,7 ppm)	19,8 mg/m ³ (11 ppm)	<i>McCammon</i> i in. 1997
Wprowadzenie do znieczulenia w masce u dorosłych w salach bez klimatyzacji, ale wyposażonych w system usuwania pozostałości, pielęgniarka	SVF: 9 ÷ 12 l/min	–	18,3 (1,7 ÷ 79) mg/m ³ (2,2 ppm (0,2 ÷ 9,5) ppm)	–	<i>Hobbhahn</i> 1998

cd. tab. 1.

Miejsce i opis narażenia, osoby narażone	Rodzaj czynnika stosowanego do znieczulenia	Czas narażenia	Stężenie sewofluranu	Stężenie podtlenku azotu	Piśmiennictwo
Wprowadzenie do znieczulenia w masce u dorosłych w salach klimatyzowanych i wyposażonych w system usuwania pozostałości, pielęgniarstwo	SVF: 9 ÷ 12 l/min	–	20,8 (5,8 ÷ 166) mg/m ³ 2,5 ppm (0,7 ÷ 20 ppm)	–	<i>Hobbhahn</i> 1998
Operacja oftalmologiczna – znieczulenie dotchawicze, pielęgniarstwo – indukcja	0,8÷3,2% SVF/65% N ₂ O/O ₂	10 min	24 (19 ÷ 30) mg/m ³ 2,9 ppm (2,3 ÷ 3,6) ppm	76,5 (66,6÷ 179) mg/m ³ 42,5 (37,0 ÷ 99,4) ppm	<i>Hoerauf</i> i in. 1997b
Operacje pediatryczne (n = 20) w klimatyzowanych salach operacyjnych, indukcja	6,6±0,8 % SVF	19,5 min	2,8 mg/m ³ (3,4 ppm)	66,7 ±21 mg/m ³ (37,1±11,7 ppm)	<i>Byhahn</i> i in. 2000
Sala rehabilitacji dentystrycznej u dzieci, pielęgniarstwo instrumentująca	4% SVF w 50/50 O ₂ /N ₂ O	23 min	2,8 mg/m ³ (3,4 ppm)	16,2 mg/m ³ (9 ppm)	<i>McCammon</i> i in. 1997
Wprowadzenie do znieczulenia w masce u dorosłych w salach klimatyzowanych i wyposażonych w system usuwania pozostałości, anestezjolog	SVF: 9 ÷ 12 l/min	–	36,5 (8,3 ÷ 233) mg/m ³ (4,4 ppm (1 ÷ 28,1 ppm)	–	<i>Hobbhahn</i> 1998
Operacja oftalmologiczna – znieczulenie dotchawicze, anestezjolog – indukcja	0,8 ÷ 3,2% SVF/65% N ₂ O/O ₂	10 min	44,8 (30,7 ÷ 98,8) mg/m ³ (5,4 ppm (3,7 ÷ 11,9) ppm)	171 (161 ÷ 219) mg/m ³ (95,2 (89,5 ÷ 121,9) ppm)	<i>Hoerauf</i> i in. 1997b
Wprowadzenie do znieczulenia w masce u dorosłych w salach bez klimatyzacji, ale wyposażonych w system usuwania pozostałości/anestezjolog	SVF: 9 ÷ 12 l/min	–	54,8 (12,45 ÷ 19,6) mg/m ³ (6,6 ppm (1,5 ÷ 23,6 ppm)	–	<i>Hobbhahn</i> 1998
Operacje ortopedyczne (n = 23) – indukcja	8% SVF/ O ₂	5 ÷ 6 s	68,9 (34 ÷ 141) mg/m ³ (8,3 ppm (4,1 ÷ 17 ppm)	31,1 mg/m ³ (17,3 ppm)	<i>Hall</i> 1997
Sala rehabilitacji dentystrycznej u dzieci, dentysta	2,5 ÷ 4%; 50/50 O ₂ /N ₂ O	122 min	83 mg/m ³ (10,2 ppm)	–	<i>McCammon</i> i in. 1997
Wprowadzenie do znieczulenia w masce u dorosłych w salach klimatyzowanych i niewyposażonych w system usuwania pozostałości, pielęgniarstwo	SVF: 9 ÷ 12 l/min	–	11 (53 ÷ 228) mg/m ³ 13,2 ppm (6,4 ÷ 27,5 ppm)	–	<i>Hobbhahn</i> 1998

cd. tab. 1.

Miejsce i opis narażenia, osoby narażone	Rodzaj czynnika stosowanego do znieczulenia	Czas narażenia	Stężenie sewofluranu	Stężenie podtlenku azotu	Piśmiennictwo
Sala operacyjna wyposażona w urządzenie do usuwania zużytych gazów. Bronchoskopia aparaturą półotwartą u dzieci ($n = 25$), anestezjolog	2 ÷ 3% SVF w 80% O ₂	–	124,5 (0 ÷ 402) mg/m ³ (15 ppm (0 ÷ 48,4 ppm))	–	<i>Westphal</i> i in. 1997c
Wprowadzenie do znieczulenia w masce u dorosłych w salach klimatyzowanych i niewyposażonych w system usuwania pozostałości, anestezjolog	SVF: 9 ÷ 12 l/min	–	142,3 (64,7 ÷ 297) mg/m ³ (17,2 ppm (7,8 ÷ 35,8 ppm))	–	<i>Hobbhahn</i> 1998
Personel medyczny (Belgia i Francja), 50 osób	nie podano	221 min	157,7 (0 ÷ 1161,7) mg/m ³ 19 ppm (0 ÷ 139,9 ppm)	–	<i>Haufroid</i> i in. 2000
Sala operacyjna bez klimatyzacji. Bronchoskopia aparaturą półotwartą u dzieci ($n = 25$), chirurg	2 ÷ 3% SVF w 80% O ₂	–	219 (19,9 ÷ 401,7) mg/m ³ (26,4 ppm (2,4 ÷ 48,4 ppm))	–	<i>Westphal</i> i in. 1997a
Sala operacyjna bez klimatyzacji. Bronchoskopia aparaturą półotwartą u dzieci ($n = 25$), anestezjolog	2 ÷ 3% SVF w 80% O ₂	–	376 (0 ÷ 2282) mg/m ³ (45,3 ppm (0 ÷ 275 ppm))	–	<i>Westphal</i> i in. 1997c
Sala operacyjna bez klimatyzacji. Bronchoskopia aparaturą półotwartą u dzieci ($n = 25$), chirurg	2 ÷ 3% SVF w 80% O ₂	–	497 (26,6 ÷ 2282,5) mg/m ³ 59,9 ppm (3,2 ÷ 275 ppm)	–	<i>Westphal</i> i in. 1997a

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Skutki niepożądanego działania sewofluranu obserwowano u osób poddawanych narkozie tym związkiem. Objawy działania występowały po narażeniu na związek o bardzo dużych stężeniach, tj. stężeniach anestetycznych lub subanestetycznych. Zgodnie z informacją producenta, sewofluran o stężeniu 1 ÷ 8% w mieszaninie z tlenem (83 000 ÷ 664 000 mg/m³) powoduje znieczulenie w ciągu 2 min zarówno u dorosłych, jak i u dzieci (Abbot... 1995). Wielkość stężenia sewofluranu maleje wraz z wiekiem pacjenta (*Mapleson* 1996). Terminem *minimum alveolar concentration* (MAC) określa się minimalne stężenie w stanie równowagi

wymagane dla zniesienia u 50% osób odpowiedzi na bodźce bólowe. Większość badaczy przyjmuje średni poziom MAC dla sewofluranu w wysokości 2% (166 000 mg/m³), (Scientific...1998).

Według danych firmy Abbot, w okresie pooperacyjnym obserwowano u pacjentów następujące niepożądane skutki działania sewofluranu:

- u 10% badanych – nudności lub wymioty, kaszel i obniżenie ciśnienia krwi
- u osób starszych (ponad 10% przypadków) – bradykardię
- u >10% znieczulanych dzieci – pobudzenie psychoruchowe
- u około 1% badanych – nudności, wymioty, wzmożony kaszel, hypotensję, tachykardię, pobudzenie, senność, gorączkę i skurcz krtani, a także przejściowy wzrost poziomu glukozy i leukocytów we krwi oraz wzrost stężenia fluorków w osoczu, a okazjonalnie przejściowe zmiany również w testach funkcji wątroby.

W tabeli 2. podano wartości stężenia sewofluranu powodujące znieczulenie w mieszaninie z tlenem lub z podtlenkiem azotu (Abbot ...1995).

Tabela 2.

Wartości MAC sewofluranu w pęcherzykach płucnych (Abbot... 1995)

Wiek pacjenta	Wartość stężenia sewofluranu	
	Stężenie SVF w O ₂	Stężenie SVF/65%N ₂ O/35%O ₂
0 miesięcy ÷ 1 miesiąc	3,3% (273 900 mg/m ³)	–
1miesiąc ÷ 6 miesięcy	3,0% (249 000 mg/m ³)	–
6 miesięcy ÷ 3 lata	2,8% (232 400 mg/m ³)	2,0% (166 000 mg/m ³)
3 lata ÷ 12 lat	2,5% (207 500 mg/m ³)	–
25 lat	2,6% (215 800 mg/m ³)	1,4% (116 200 mg/m ³)
40 lat	2,1% (174 300 mg/m ³)	1,1% (91 130 mg/m ³)
60 lat	1,7% (141 100 mg/m ³)	0,9% (74 700 mg/m ³)
80 lat	1,4% (116 200 mg/m ³)	0,7% (58 100 mg/m ³)

Sewofluran powoduje zależną od wielkości dawki depresję ośrodkowego układu nerwowego, wykazuje działanie na układ sercowo-naczyniowy i oddechowy, powoduje także zmniejszenie aktywności nerwowo-mięśniowej (*Sanjay i in. 1996; O'Keefe, Healy 1999*).

Zgodnie z dokumentacją IPCS (2002), narażenie na pary sewofluranu może spowodować: zawroty głowy, bóle głowy, bradykardię, senności, a nawet utratę przytomności. Duże stężenia sewofluranu w powietrzu powodują ubytek tlenu, a to może być przyczyną utraty przytomności i śmierci. Sewofluran podrażnia skórę, co przejawia się zaczerwienieniem i wysuszeniem skóry. Działa drażniąco na oczy, powodując zaczerwienienie i ból.

Według OSHA (2004) głównym skutkiem działania sewofluranu jest działanie drażniące na oczy, zmniejszenie częstości oddychania, hypotensja, bradykardia, dreszcze,

nudności i bóle głowy, a narządami krytycznymi działania związku są oczy i układ oddechowy.

Skutki działania na OUN

Sewofluran powoduje zależne od wielkości dawki zmiany w zapisie EEG. Zmiany w czynności bioelektrycznej mózgu występowały, gdy stężenie sewofluranu wynosiło > 1 MAC (około 150 000 mg/m³), (Sanjay i in. 1996; O’Keeffe, Healy 1999).

O’Keeffe i Healy (1999) opisują przypadki wystąpienia drgawek u pacjentów znieczulanych sewofluranem podczas narkozy, jak i w okresie wychodzenia z narkozy.

Zgodnie z informacją podaną przez producenta sewofluranu, związek powoduje, podobnie jak i inne anestetyki, rozszerzenie naczyń krwionośnych w mózgu w zależności od wielkości dawki (Abbot... 1995). Podczas operacji neurochirurgicznych stwierdzano wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) jako następstwo rozszerzenia naczyń w mózgu.

Przeprowadzono badania w grupie 12 zdrowych ochotników (7 mężczyzn i 5 kobiet), których narażano przez maskę na sewofluran o stężeniach subanestetycznych, tj. 0,3-procentowych (24 900 mg/m³) i 0,6-procentowych (49 800 mg/m³) oraz dla porównania w grupie kontrolnej podawano placebo, a w trzeciej grupie podtlenek azotu o stężeniu równoważnym wartości MAC. Każde narażenie podzielono na 3 okresy: okres podstawowy (około 5 min), inhalacja (35 min) oraz zdrowienie (60 min). Badani wypełniali kwestionariusz osobowy, w którym oceniali swoje odczucia w skali od 0 (brak skutków) do 5 (ekstremalne odczucia). Ochotnicy byli także poddani obserwacji, podczas której oceniano poziom znieczulenia, funkcje psychomotoryczne, (test DSST, *digit symbol substitution test*), pamięć, wrażliwość na ból (test „ice-cold water”) oraz parametry fizjologiczne (tętno, ciśnienie krwi i nasycenie hemoglobiny tlenem). Odczucia subiektywne były wyraźnie związane z wielkością narażenia na oba anestetyki. Jednocześnie sewofluran powodował większy stopień amnezji, zaburzenia funkcji psychomotorycznych i senność niż podtlenek azotu o równoważnym stężeniu MAC. Podtlenek azotu powodował natomiast większą wrażliwość na ból niż sevofluran o stężeniu równoważnym (Galinkin i in. 1997).

Opisano dwa przypadki wystąpienia polineuropatii u dwóch zdrowych mężczyzn w wieku 23 i 27 lat w następstwie znieczulenia 1,25 MAC (około 187 000 mg/m³) sewofluranem przez 8 h. Dolegliwości bólowe utrzymywały się u badanych od kilku tygodni do 12 miesięcy (Goldberg 1999).

Skutki działania na układ oddechowy

Sewofluran powoduje upośledzenie czynności układu oddechowego wyrażające się zaburzeniami spirometrycznymi odpowiednio do zastosowanej dawki, tj. obniżeniem wentylacji minutowej i objętości oddechowej oraz zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej, tj. podwyższeniem ciśnienia parcjalnego CO₂ i zmniejszeniem pH krwi (O’Keeffe, Healy 1999; Abbot... 1995; Sanjay i in. 1996).

Sewofluran może powodować słabe podrażnienie górnych dróg oddechowych, ale nie zaobserwowano zwiększonej ilości wydzieliny w drzewie tchawiczo-oskrzelowym. U dzieci, którym podawano sewofluran przez maskę, występował statystycznie istotny wzrost przypadków kaszlu, jednak mniejszy niż w przypadku znieczulenia halotanem (Abbot... 1995). Sewofluran jest dobrze tolerowany przez pacjentów z astmą oskrzelową. Nie ma zapachu, a takie skutki, jak: trudności w oddychaniu, kaszel, pobudzenie oraz skurcz krtani występują bardzo rzadko i są przemijające (Sanjay i in. 1996).

Nie wykazano działania drażniącego sewofluranu na drogi oddechowe. Przeprowadzono badania 81 ochotników, którym przez 60 s podano przez maskę sewofluran o stężeniu 2 MAC (tj. 4% – 332 000 mg/m³). Tylko jeden z ochotników uskarżał się na podrażnienie przejawiające się kaszlem. W celu porównania badanym podano także takie nowoczesne anestetyki, jak dezfluran i izofluran o stężeniach 2 MAC, tj. odpowiednio 12 i 2,3%. Podrażnienie przejawiające się kaszlem lub wymagające zdjęcia z twarzy maski odczuwało 74% osób narażonych na dezfluran i 41% narażonych na izofluran. Różnice między badanymi grupami były znamienne (*Eger, Edmond 2004*). Gdy osobom badanym podano przez maskę nowoczesne anestetyki o stężeniu 1 MAC, nie obserwowano działania drażniącego gazów na drogi oddechowe.

Podczas 3-krotnego wdechu podawano 12 ochotnikom przez maskę środki znieczulające: sewofluran, halotan, izofluran i dezfluran o stężeniach: 0,5; 1 lub 2 MAC, stosując podczas badań 3 różne poziomy wilgotności powietrza (*Wilkes i in. 2003*). Wartość MAC przyjęto na poziomie: 0,75; 1,2; 1,8 lub 6% odpowiednio dla halotanu, izofluranu, sewofluranu i dezfluranu. Dla sewofluranu stężenia: 0,5; 1 i 2 MAC odpowiadały stężeniom: 74 700; 149 400 i 298 800 mg/m³. Oceniano odwracalne skutki działania anestetyków na drogi oddechowe (AAE, *adverse airway events*), mierząc pomiar przepływ powietrza przez płuca (w litrach na minutę) w czasie 30 s (3 wdechy i 3 wydechy). Każdy pomiar był przedstawiony na wykresie w postaci fali krzywej sinusoidalnej. Od wszystkich ochotników uzyskano łącznie 1296 fal przepływu. Na podstawie otrzymanych wykresów przepływu obliczono całkowitą liczbę AAE wyrażoną: przypadkami zatrzymania oddechu u badanych, kaszlem i przejściowym zmniejszeniem przepływu powietrza wdychanego. Sewofluran wykazywał najmniejsze działanie drażniące spośród badanych anestetyków (sewofluran < halotan < izofluran < dezfluran). W przypadku sewofluranu zanotowano 36 przypadków AAE na 324 uzyskane fale przepływu od narażonych na sewofluran (w celu porównania: 82/324 dla izofluranu, 73/324 dla halotanu i 139/324 dla dezfluranu). Liczba obserwowanych przypadków AAE wzrastała wraz ze stężeniem anestetyku i tak dla sewofluranu zaobserwowano: 7/36; 9/36 i 20/36 AAE – odpowiednio o stężeniach: 0,5; 1 i 2 MAC (74 700; 149 400 i 298 800 mg/m³).

Skutki działania na układ sercowo-naczyniowy

Sewofluran działa rozkurczająco na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co przejawia się zależnym od wielkości dawki zmniejszeniem ciśnienia krwi i oporności naczyń obwodowych, a także obniżeniem ciśnienia tętniczego w płucach (*O'Keefe, Healy 1999*). Sewofluran podany zdrowym ochotnikom o stężeniu 1,2 MAC (około 180 000 mg/m³) spowodował zmniejszenie o 30% ciśnienia tętniczego krwi (*Sanjay i in. 1996*).

U 12 zdrowych ochotników, którym podawano sevofluran lub dezfluran o stężeniu 1 MAC oraz 1¼ MAC przez 8 h, stwierdzono zmniejszenie ciśnienia krwi porównywalne dla obu anestetyków. U 21 młodych osób, którym podawano we wzrastających stężeniach sewofluran lub dezfluran w zakresie: ½; 1 oraz 1½ MAC, obserwowano zależne od dawki zmiany w liczbie uderzeń serca. Przejście od wartości 1 i 1½ MAC powodowało zwolnienie tętna i ciśnienia w grupie osób narażonych na sewofluran oraz wzrost w grupie narażonej na dezfluran (*Eger, Edmond 2004*).

Podawanie sewofluranu o stężeniach 83 000 ÷ 179 280 mg/m³ (0,4 ÷ 1,2 MAC) zdrowym ochotnikom powodowało zmniejszenie liczby uderzeń serca w jednostce czasu. Jednocześnie dostępne dane wskazują, że znieczulenie dzieci sewofluranem o stężeniu około 149 400 mg/m³ (1 MAC) powodowało wzrost liczby uderzeń serca w jednostce czasu 3 ÷ 10 uderzeń/minutę (*Sanjay i in. 1996; O'Keefe, Healy 1999*).

W badaniach klinicznych wykonanych przez producenta anestetyków obserwowano przypadki niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów obciążonych ryzykiem choroby niedokrwiennej – nie podano jednak danych ilościowych z badań (Abbot... 1995).

Obniżenie aktywności nerwowo-mięśniowej

Zwiotczenie mięśni wystarczające do przeprowadzenia intubacji dotchawiczej osiąga się wówczas, gdy podaje się związki sewofluranu o stężeniu 4,53% (375 990 mg/m³) u 50% dorosłych pacjentów (Sanjay i in. 1996; O'Keefe, Healy 1999).

Działanie hepatotoksyczne i nefrotoksyczne

Na podstawie wyników współczesnych badań wykazano, że takie chlorowcopochodne anestetyki, jak enfluran i izofluran nie powodują uszkodzenia wątroby (Byhahn i in. 2001a). Zgodnie z informacją producenta (Abbot ...1995) sewofluran był dobrze tolerowany przez pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby.

Przeprowadzono badania ochotników pod kątem działania nefrotoksycznego i hepatotoksycznego sewofluranu, degradowanego pod wpływem absorbentów ditlenku węgla do związku A (tj. eteru difluorowinylowego), którego działanie toksyczne na wątrobę i nerki wykazano u szczurów. Narażano 13 ochotników płci męskiej na sewofluran o stężeniu 1,25 MAC (186 750 mg/m³) przez 8 h i przepływ gazu 2 l/min. Kontrolowano poziom: glukozy, białka, *N*-acetylo- β -*D*-glukozaamidazy (NAG) i α -glutatio-*S*-transferazy (α GST) w okresie od 24 h przed znieczuleniem do 3 dni po zakończeniu znieczulenia. Oznaczano poziom kreatyniny i azotu mocznikowego, aktywność amino-transferazy alaninowej, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny we krwi (Ebert i in. 1998). Mierzono także wielkość stężenia związku A w osoczu po degradacji sewofluranu oraz stężenie jonów fluorkowych. Największe stężenie związku A podczas znieczulenia wynosiło 282,2 \pm 50 mg/m³ (34 \pm 6 ppm), a średnie stężenie – 224,1 \pm 58,1 mg/m³ (27 \pm 7 ppm). Średni poziom fluorków w osoczu 2 h po znieczuleniu wynosił 66,2 \pm 14,7 μ mola. Fizjologiczne stężenie fluorków w osoczu wynosi 50 μ moli (Kharasch 1995). Nie wykazano znamienych zmian w poziomie mierzonych markerów czynności wątroby i nerek.

Potencjalne skutki działania sewofluranu na nerki pracowników narażonych na ten anestetyk w salach operacyjnych oceniano podczas 61 zabiegów chirurgicznych metodą znieczulenia otwartego (25 przypadków) i metodą znieczulenia półotwartego (36 przypadków). Grupę kontrolną stanowiły 43 osoby. W moczu narażonych oznaczano: stężenie sewofluranu, podtlenku azotu, białko całkowite (TUP), *N*-acetylo- β -*D*-glukozaamidazę (NAG) i syntetazę glutaminową (GSU). Średnie stężenie sewofluranu w powietrzu wynosiło 2,32 mg/m³ (0,28 ppm), (w zakresie 0,1 ÷ 1,88 ppm), a podtlenku azotu – 31,3 ppm (0,9 ÷ 111,6 ppm). Obserwowano znamienne wyższy poziom TUP. Stwierdzono istnienie zależności między stężeniem sewofluranu a aktywnością NAG ($r = 0,3$; $p < 0,05$) oraz między stężeniem sewofluranu a aktywnością GSU ($r = 0,65$; $p < 0,001$), (Trevisan 2003).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Personel medyczny bloków operacyjnych narażony na działanie różnych anestetyków uskarżał się na subiektywne odczucie zmęczenia, bóle głowy i rozdrażnienie (Haufroid i in. 2000). W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie opisano skutków przewlekłego narażenia na sewofluran.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie przeglądowym oraz w bazach danych nie ma informacji na temat badań epidemiologicznych narażenia na sewofluran.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Sewofluran nie został zaklasyfikowany pod kątem szkodliwości do żadnej kategorii niebezpieczeństwa, niezależnie od drogi podania Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych sewofluranu podano w tabeli 3.

Nie obserwowano działania nefrotoksycznego sewofluranu u zwierząt (*Sanjay* i in. 1996). W celu oceny funkcji nerek przez 7 dni podawano szczurom 3 h dziennie sewofluran o stężeniu 1 MAC (2,2% = 182 600 mg/m³). Nie obserwowano u zwierząt wzrostu poziomu kreatyniny i BUN w osoczu (*Kanematsu* 1990). Sewofluran był degradowany przez absorbenty ditlenku węgla (tlenek wapnia, wodorotlenki sodu i potasu) do nefrotoksycznego haloalkanu, tj. do eteru pentafluoroizopropanowofluorometylowego (PIFE) nazywanego także związkem A (*compound A*). Na podstawie wyników badań wykazano, że związek A jest nefrotoksyczny dla zwierząt i prawdopodobnie również dla ludzi (*Eger, Edmond* 2004). Podawany szczurom związek A o stężeniu około 100 ppm powodował uszkodzenie nerek charakteryzujące się martwicą proksymalnych kanalików nerkowych. Obserwowano zwiększone wydalanie glukozy z moczem, proteinurię oraz wzrost aktywności *N*-acetylo-β-*D*-glukozoamidazy (NAG) i α-glutatio-*S*-transferazy (αGST), (*Ebert* i in. 1998). Stwierdzono, że związek A o większych stężeniach powodował wzrost poziomu kreatyniny w osoczu i azotu mocznikowego we krwi.

Tabela 3.

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych sewofluranu

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Stężenie-dawka/czas	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Mysz	inhalacyjna	234 890 mg/m ³ 28 300 ppm/3 h	wartość LC ₅₀ (zmiany w zachowaniu, tremor, sinica i zmiany skórne)	Kiso... 1987
Szczur	inhalacyjna	234 890 mg/m ³ 28 300 ppm/3 h	wartość LC ₅₀ (zmiany w zachowaniu, tremor, sinica i zmiany skórne)	Kiso... 1987
Szczur	inhalacyjna	124 500 mg/m ³ 15 000 ppm/10 min	padnięcia zwierząt, znieczulenie	Life... 2002
Szczur, mysz	inhalacyjna	48 140 ÷ 688 900 mg/m ³ 58 000 ÷ 83 000 ppm	wartość LC ₅₀	Scientific... 1998
Mysz	dootrzewnowa	10 500 mg/kg	wartość LD ₅₀	Drugs... 1990
Szczur	dootrzewnowa	6300 mg/kg	wartość LD ₅₀	Drugs... 1990

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Stężenie-dawka/czas	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Mysz	dożołądkowa	18 200 mg/kg	wartość LD ₅₀	Drugs... 1990
Szczur	dożołądkowa	10 800 mg/kg	wartość LD ₅₀	Drugs... 1990
Szczur, mysz	dożołądkowa	108 000 ÷ 37 200 mg/kg	wartość LD ₅₀	Scientific... 1998

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej sewofluranu.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Nie wykazano działania mutagennego sewofluranu w teście Ames u *Salmonella typhimurium* TA1535 i TA100 (Baden i in. 1982). W pierwszym etapie bakterie na płytce były narażone na pary sewofluranu o stężeniach 0,1 ÷ 30% (8300 ÷ 2 490 000 mg/m³) przez 8 h. W kolejnym badaniu наносono ciekły anestetyk w ilościach: 1; 10 lub 30 µl na płytkę. Test przeprowadzono bez systemu aktywacji metabolicznej i z systemem aktywacji metabolicznej.

Nie wykazano działania mutagennego sewofluranu w teście wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) o stężeniach: 0,08; 0,15; 0,3 i 0,61 µmol/ml, tj. 0,5; 1, 2 i 4% obj. (41 500; 83 000; 166 000 i 332 000 mg/m³), (Hoerauf i in. 2000).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania rakotwórczego sewofluranu.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania embriotoksycznego, teratogenne oraz wpływu sewofluranu na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Sewofluran po spożyciu może wchłaniać się do organizmu z układu pokarmowego oraz w postaci par z układu oddechowego (ICSC 2002). Równowaga pęcherzykowa jest osiągnięta szybko, tj. 85% w 30 min (Sanjay i in. 1996).

Współczynniki podziału (Scientific... 1998; Abbot ...1995):

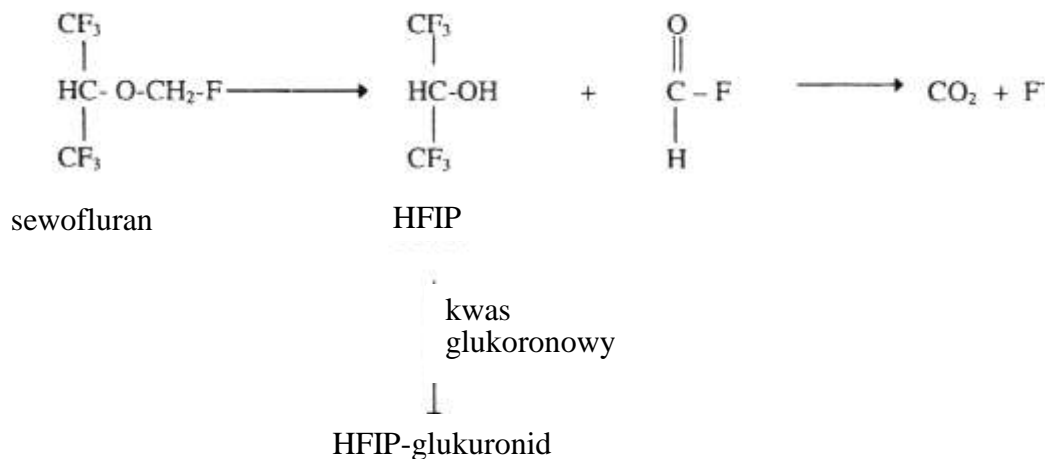
- krew/faza gazowa = 0,68
- krew/mózg = 1,7
- krew/tłuszcz = 47,5
- woda/faza gazowa = 0,36
- olej/faza gazowa = 47,2 ÷ 53,9.

Metabolizm i wydalanie

Uważa się, że 1 ÷ 5% sewofluranu wchłanianego przez drogi oddechowe ulega przemianie metabolicznej w wątrobie z udziałem cytochromu P-450 (CYP) 2E1 i uwolnieniem związków fluoru, heksafluoroizopropanolu (HFIP) i ditlenku węgla. Fluorki są wydalane z moczem (Scientific...1998; O'Keefe, Healy 1999; Kharasch 1995). Sewofluran jest jedynym znanym fluorowanym anestetykiem, który nie metabolizuje do kwasu trifluorooctowego substancji o uznanym działaniu hepatotoksycznym (Abbot... 1995). Heksafluoroizopropanol szybko ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym i jest wydalany z moczem (Sanjay i in. 1996; O'Keefe, Healy 1999).

W postaci niezmienionej sewofluran jest wydalany przez drogi oddechowe. Średni klirens wydalania przez płuca wynosi 3,58 l/min (Sanjay i in. 1996). W sali pooperacyjnej wartość największego stężenia sewofluranu oznaczono na poziomie 149,4 mg/m³ (18 ppm) w czasie około 10,5 h od przewiezienia pacjenta po znieczuleniu (Byhahn 2001a).

Schemat metabolizmu sewofluranu zamieszczono na rysunku 1. (O'Keefe, Healy 1999; Kharasch 1995):



Rys. 1. Schemat metabolizmu sewofluranu (O'Keefe, Healy 1999; Kharasch 1995)

Metabolizm sewofluranu jest szybki. Fluorki i heksafluoroizopropanol oznaczono w osoczu już po 5 min od rozpoczęcia znieczulenia (Kharasch 1995). Największe stężenie fluorków w osoczu obserwuje się w ciągu 1 h po zakończeniu znieczulenia. Stężenie fluorków jest proporcjonalne do zastosowanej dawki sewofluranu. Stężenia nieorganicznych fluorków u osób dorosłych poddanych narkozie sewofluranem na poziomie 1 ÷ 2 wartości MAC (150 000 ÷ 300 000 g/m³) wynosiły 10 ÷ 20 μM, a poddanych narkozie sewofluranem na poziomie 2 ÷ 7 wartości MAC (300 000 ÷ 1 050 000 mg/m³) – 20 ÷ 40 μM, natomiast w przypadku zasto-

sowania większych stężeń sewofluranu stężenia fluorków wynosiły $20 \div 90 \mu\text{M}$. Szczytowe stężenie heksafluoroizopropanolu w osoczu jest osiągane później niż w przypadku fluorków. U pacjentów otrzymujących sewofluran o stężeniu 3,7 wartości MAC największe stężenie heksafluoroizopropanolu oznaczono 2 ÷ 10 h po zakończeniu znieczulenia. Średnie stężenie heksafluoroizopropanolu wynosiło 0,06 mmol/kg.

U około 7% osób dorosłych poddanych badaniom klinicznym w szpitalu Abbot w 1995 r. stężenie fluorków we krwi po znieczuleniu sewofluranem wynosiło $> 50 \text{ M}$. Stężenie jonów fluorkowych we krwi było największe po 2 h od zakończeniu znieczulenia sewofluranem i osiągnęło poziom wyjściowy po 48 h. W badanej grupie nie stwierdzono statystycznie znamiennych objawów klinicznych upośledzenia funkcji nerek. Również badania grupy pacjentów poddanych operacjom chirurgicznym i znieczulanych sewofluranem nie wykazały znamiennych zmian w czynności nerek (Golembiewski 2004).

Na sewofluran o stężeniu 1,25 MAC ($186\,750 \text{ mg/m}^3$) narażano przez 8 h 13 ochotników płci męskiej przy przepływie gazu 2 l/min (Ebert i in. 1998). Średnie stężenie fluorków w osoczu 2 h po znieczuleniu wynosiło $66,2 \pm 14,7 \mu\text{mola}$.

Na podstawie wyników badań 86 pracowników zatrudnionych w Novara Hospital biorących udział w zabiegach chirurgicznych dokonano oceny zależności między narażeniem na sewofluran a poziomem heksafluoroizopropanolu w moczu pod koniec zmiany roboczej. Stężenia heksafluoroizopropanolu wyrażono w mikrogramach na litr (A-HFIPu) i w mikrogramach na gram kreatyniny (C-HFIPu). Heksafluoroizopropanol (HFIPu) w moczu oznaczano także przed podjęciem pracy. Stwierdzono istotną korelację między wielkością narażenia a stężeniem heksafluoroizopropanolu w moczu ($R = 0,782$, $p < 0,0001$ dla SE/A-HFIPu i $R = 0,862$, $p < 0,0001$ dla SE/C-HFIPu), (Barbic 2003).

Przeprowadzono badania 145 osób zatrudnionych podczas operacji w 18 salach operacyjnych w celu znalezienia zależności między poziomem heksafluoroizopropanolu (Cu, mikrogramy/l) w moczu a stężeniem sewofluranu w powietrzu (CI, ppm). Średnie stężenie sewofluranu w powietrzu wynosiło $6,4 \text{ mg/m}^3$ (0,77 ppm), a zakres stężeń $0,4 \text{ mg/m}^3 \div 232 \text{ mg/m}^3$, tj. $0,05 \div 27,9 \text{ ppm}$. Uzyskaną zależność określa równanie regresji:

$$\log \text{Cu} (\mu\text{g/l}) = 0,813 \cdot \log \text{CI} (\text{ppm}) + 2,517.$$

Zależność ta była istotna statystycznie ($r = 0,79$, $n = 145$, $p < 0,0001$). Zgodnie z równaniem wyliczono, że poziomy heksafluoroizopropanolu w moczu na poziomie 488 lub 160 $\mu\text{g/l}$ odpowiadają stężeniom sewofluranu w powietrzu odpowiednio 16,6 lub 4,15 mg/m^3 (2 lub 0,5 ppm), (Imbriani 2001).

Haufroid i in. (2000) przeprowadzili badania mające na celu uzyskanie biologicznego wskaźnika narażenia personelu sal operacyjnych na sewofluran. Badania przeprowadzono w grupie 50 osób, a próbki powietrza pobierano w strefie oddychania badanych przez cały czas trwania znieczulenia metodą dozymetrii pasywnej. Próbkę moczu pobierano przed rozpoczęciem zmiany roboczej (BA) i pod koniec znieczulania pacjenta (EA) w celu oznaczenia stężenia heksafluoroizopropanolu, F- i kreatyniny. Średnie stężenie sewofluranu w powietrzu wynosiło $157,7 \text{ mg/m}^3$ (19 ppm), (w zakresie $0 \div 139,9 \text{ ppm}$, tj. $0 \div 1161 \text{ mg/m}^3$), a średni czas znieczulenia wynosił 221 min ($60 \div 435 \text{ min}$). Wyznaczono korelację między stężeniem sewofluranu w powietrzu a stężeniem heksafluoroizopropanolu w moczu: $r = 0,81$, $p < 0,0001$ oraz między stężeniem sewofluranu w powietrzu a stężeniem F- w moczu: $r = 0,56$, $p < 0,0001$. Stwierdzono istnienie istotnej zależności między logarytmem stężenia heksafluoroizopropanolu w moczu (wyrażanej w miligramach na litr lub w miligramach na gram kreatyniny) a logarytmem stężenia sewofluranu w powietrzu ($r = 0,89$, $p < 0,0001$).

Autorzy zaproponowali monitorowanie stężenia heksafluoroizopropanolu w moczu osób narażonych na sewoflurach jako wskaźnik narażenia. Na podstawie wyników badań wyznaczono wartości heksafluoroizopropanolu na poziomie 9,6 i 4,3 mg/g kreatyniny jako odpowiadające stężeniom sewofluranu w powietrzu odpowiednio 415 i 166 mg/m³ (50 i 20 ppm).

W tabeli 4. zamieszczono wielkości stężenia sewofluranu w powietrzu w zależności od stosowanej metody znieczulenia, tj. metody zamkniętej (intubacja dotchawicza) lub półotwartej (przez maskę) oraz odpowiadające im wartości stężenia heksafluoroizopropanolu i fluorków w moczu.

Tabela 4.

Stężenia heksafluoroizopropanolu i fluorków w moczu podczas narażenia pacjenta w warunkach znieczulenia na sewofluran o stężeniach anestetycznych

Oznaczone związki	Metoda zamknięta (n = 6)	Metoda półotwarta (n = 44)	Suma (n = 50)
Stężenia sewofluranu w powietrzu	0,8 mg/m ³ (0 ÷ 2,5 mg/m ³) 0,1 ppm (0 ÷ 0,3 ppm)	180,1 mg/m ³ (18,3 ÷ 1161,1 mg/m ³) 21,7 ppm (2,2 ÷ 139,9 ppm)	157,7 mg/m ³ (0 ÷ 1161,1 mg/m ³) 19,0 ppm (0 ÷ 139,9 ppm)
Heksofluoroizopropanol w moczu (EA)	0	7,4 (0 ÷ 58,8) mg/l 4,8 (0,2 ÷ 24,8) mg/g kreatyniny	6,4 (0 ÷ 58,8) mg/l 4,2 (0,2 ÷ 24,8) mg/g kreatyniny
Fluorki w moczu (EA)	0,48 (0,23 ÷ 1,17) mg/l 0,31 (0,15 ÷ 0,80) mg/g kreatyniny	1,00 (0,17 ÷ 3,00) mg/l 0,74 (0,11 ÷ 3,29) mg/g kreatyniny	0,94 (0,17 ÷ 3,00) mg/l 0,68 (0,11 ÷ 3,29) mg/g kreatyniny

W tabeli 5. zamieszczono biologiczne wskaźniki narażenia zawodowego na sewofluran.

Tabela 5.

Proponowana wielkość heksafluoroizopropanolu w moczu jako biologiczny wskaźnik narażenia na sewofluran

Oznaczone związki	Wielkość narażenia		
Sewofluran w powietrzu	16,6 mg/m ³ (2 ppm)	166 mg/m ³ (20 ppm)	415 mg/m ³ (50 ppm)
Heksofluoroizopropanol w moczu	0,8 mg/l 1,2 mg/g kreatyniny	6,8 mg/l 4,3 mg/g kreatyniny	16,7 mg/l 9,6 mg/g kreatyniny

Gentili (2004) przeprowadził badania wśród 36 osób personelu medycznego w salach operacyjnych. Oznaczano stężenie sewofluranu w powietrzu i w moczu narażonych osób. Średnie stężenie sewofluranu w powietrzu wynosiło 5,4 mg/m³ (0,65 ppm), a w moczu – 2,1 µg/l. Wyznaczono zależność między wielkością stężenia sewofluranu w powietrzu a w moczu:

$$\log \text{SVF (mocz)} = 0,6566 \log \text{SVF (powietrze - strefa oddychania)} + 0,386$$

$(r^2 = 0,583, p < 0,0005).$

Badano metabolizm sewofluranu u zwierząt. Psy narażano na 3-procentowy (249 000 mg/m³) sewofluran przez 3 h. Pobierano próby powietrza wdychanego i wydychanego oraz próbki krwi i moczu. Po 21 dniach od narażenia procedurę powtórzono z 4-procentowym (332 000 mg/m³) sewofluranem. Szczury narażano na 2-procentowy (166 000 mg/m³) sewofluran przez 2 lub 4 h i po zakończeniu narażenia zabijano je. Nie obserwowano istotnych zmian w wynikach badań chemicznych osocza oraz we krwi u psów. Wydalanie metabolitów sewofluranu było całkowite po 48 h. Zidentyfikowano w moczu sprzężony z kwasem glukuronowym heksafluoroizopropanol oraz fluorki. Stężenie fluorków u szczurów tuż po zakończeniu narażenia wynosiło 2,9 μmola/l dla zwierząt narażanych przez 2 h i 2,5 μmola/l dla zwierząt narażanych przez 4 h. W tym samym czasie wielkość zmetabolizowanego sewofluranu była większa u psów niż u szczurów (*Martis* i in. 1981).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat mechanizmu działania sewofluranu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Sewofluran jest często stosowany do narkozy łącznie z podtlenkiem azotu (tab. 1). W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji liczbowych na temat łącznego działania sewofluranu i podtlenku azotu.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie opublikowano dane dotyczące działania sewofluranu u ludzi o stężeniach anestetycznych lub subanestetycznych. Nie znaleziono natomiast danych pozwalających na ocenę zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia na sewofluran u personelu medycznego.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS i DSB

Nie ustalono dotychczas wartości normatywów higienicznych sewofluranu w poszczególnych państwach. W większości państw europejskich zaleca się utrzymywanie anestetyku o możliwie najmniejszym stężeniu przez stosowanie: zamkniętych systemów znieczuleń, wyposażanie sal operacyjnych i pooperacyjnych w odpowiednio wydajne urządzenia klimatyzacyjne oraz wentylację (*Byhahn* 2001a). Dla pozostałych halogenowanych anestetyków (tab. 6) zaproponowano dopuszczalne wielkości narażenia zawodowego w państwach europejskich równe 5 ÷ 50 ppm jako średnie ważone stężenie dla 8-godzinnego czasu zmiany roboczej (*Hoerauf* i in. 1999). W Polsce ustalono wartość NDS dla halotanu, tj. 2-bromo-2-

-chloro-1,1,1-trifluoroetanu równą 40 mg/m³ (5 ppm) oraz wartość NDSCh równą 100 mg/m³. Zaproponowano także przyjęcie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) równej 2,5 µg kwasu trifluorooctowego/ml krwi.

W NIOSH w swoich opracowaniach literaturowych (*McCammon* i in. 1997; *Criteria...* 1977; *Anesthetic...* 1999) zasugerowano przyjęcie do oceny warunków higienicznych pracy wartości pułapowej sewofluranu równej 16,6 mg/m³ (2 ppm). Jednocześnie podkreślono, że jeśli narażenie na gazy anestetyczne występuje łącznie z narażeniem na podtlenek azotu, to zalecana wartość pułapowa dla anestetyku wynosi 4,15 mg/m³ (0,5 ppm), (*McCammon* i in. 1997). W raporcie NIOSH stwierdzono, że żaden pracownik nie może być narażony na halogenowane anestetyki o stężeniach większych niż 16,6 mg/m³ (2 ppm) występujących w środowisku pracy w okresie pomiarowym nie dłuższym niż 1 h (*Criteria...* 1977).

Tabela 6.

Wartości normatywów higienicznych sewofluranu i innych halogenowanych anestetyków w poszczególnych państwach (*Hoerauf* i in. 1999; *Byhahn* 2001a)

Państwo/ organizacja/ instytucja	Podtlenek azotu, mg/m ³ (ppm)	Halotan, mg/m ³ (ppm)	Enfluran, mg/m ³ (ppm)	Izofluran, mg/m ³ (ppm)	Sewofluran, mg/m ³ (ppm)	Dezfluran, mg/m ³ (ppm)
Austria	–	40,3 (5)	–	–	–	–
Dania	180 (100)	40,3 (5)	15,2 (2)	–	–	–
Francja	–	16,2 (2)	–	–	–	–
Niemcy	180 (100)	40,3 (5)	152 (20)	75 (10)	–	–
U.K.	180 (100)	80,6 (10)	381 (50)	375 (50)	–	–
Polska	90 (50)	40,3 (5)	–	–	–	–
Norwegia	180 (100)	40,3 (5)	15,2 (2)	15 (2)	–	–
Szwecja	180 (100)	40,3 (5)	76 (10)	75 (10)	–	–
Szwajcaria	180 (100)	40,3 (5)	76 (10)	75 (10)	–	–
USA:						
– NIOSH	45 (25)	16,2 (2)	15,2 (2) ^a	15 (2) ^a	16,4 (2) ^a	13,8 (2) ^a
– ACGIH	90 (50)	403 (50) (1980 r. ostatnia weryfikacja w 1996 r.)	571 (75) (1980 r. ostatnia weryfikacja w 1996 r.)	–	–	–

^a Wartość pułapowa zaproponowana przez NIOSH (*McCammon* i in. 1997; *Criteria...* 1977; *Anesthetic...* 1999)

Według Scientific Basis for Swedish nie ma podstaw naukowych do ustalenia normatywów higienicznych sewofluranu w powietrzu środowiska pracy.

Jeden z producentów sewofluranu – firma Abbott Laboratories zaleca, aby dopuszczalna wielkość narażenia zawodowego nie przekraczała stężenia 166 mg/m³ (20 ppm).

Opierając się na danych podanych w pracy *Hoerauf* i in. (1999), naukowcy z państw Unii Europejskiej zmierzają do ustalenia limitu narażenia zawodowego dla sewofluranu w

zakresie $83 \div 166 \text{ mg/m}^3$ ($10 \div 20 \text{ ppm}$), tj. między dopuszczalnymi normatywnymi wartościami izofluranu i enfluranu.

Toksykologzy niemieccy proponują do oceny warunków pracy podczas narażenia na sewofluran w salach przyjąć stężenie 83 mg/m^3 (10 ppm) związku (Westphal 1997b).

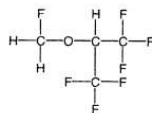
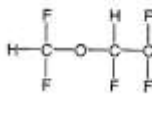
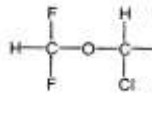
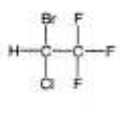
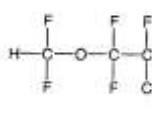
W ACGIH zaproponowano ustalenie wartości TLV dla halotanu i enfluranu odpowiednio 403 i 571 mg/m^3 . Wartość normatywu dla enfluranu zaproponowano w 1980 r. przez analogię do halotanu, zakładając że enfluran jest mniej toksyczny od halotanu (ACGIH 2004). Wartość ta była weryfikowana ostatnio w 1996 r.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji pozwalających na ocenę zależności skutków działania sewofluranu od wielkości narażenia wśród personelu medycznego, dlatego do wyliczenia wartości NDS uwzględniono dane dla innych związków o podobnym działaniu. W tabeli 7. porównano właściwości sewofluranu z właściwościami innych podobnych anestetyków: dezfluranu, izofluranu, halotanu i enfluranu.

Tabela 7.

Porównanie właściwości sewofluranu z innymi podobnymi anestetykami (Young, Apfelbaum 1995)

Porównywane właściwości	Sewofluran	Dezfluran	Izofluran	Halotan	Enfluran
Wzór strukturalny					
Zapach	przyjemny	nieprzyjemny	nieprzyjemny	przyjemny	nieprzyjemny
Działanie drażniące na drogi oddechowe	-	+	+	-	+
Palność	niepalny	palny	niepalny	niepalny	niepalny
Ciśnienie pary w temp. 20 °C	157 mmHg	669 mmHg	238 mmHg	243 mmHg	175 mmHg
Temp. wrzenia 760 mmHg	58,6 °C	22,8 °C	48,5 °C	49 ÷ 51 °C	56,5 °C
MAC, % (≈ 40 l)	2,05	6,0	1,15	0,76	1,68
Porównywane właściwości	sewofluran	dezfluran	izofluran	halotan	enfluran
Metabolizm	< 5%	> 0,02%	< 0,2%	≈ 17 ÷ 20%	2,4%
Metabolity	fluorki, HFIP	fluorki, TFA	fuorki, bromki i chlorki, TFA	fluorki, TFA	fluorki, TFA

cd. tab. 7.

Porównywane właściwości	Sewofluran	Dezfluran	Izofluran	Halotan	Enfluran
Odwracalne skutki działania toksycznego					
Układ nerwowy	↑CBF ↓CPP	↑ICP aktywacja SNA	↑CBF ↓CPP	↑CBF ↑ICP	drgawki
Układ sercowo-naczyniowy	↓tętno	↑↑↑ tętno	↑ tętno	↓ tętno	↑ tętno
Wątroba	–	–	–	+	–

CBF – przepływ krwi w mózgu (*cerebral blood flow*); CPP – ciśnienie krwi w naczyniach mózgu (*cerebral perfusion pressure*); ICP – ciśnienie wewnątrzczaszkowe (*intracranial pressure*); SNA – czynność współczulnego układu nerwowego (*sympathetic nerve activity*); HFIP – heksafluoroizopropanol; TFA – kwas trifluorooctowy.

Sewofluran w porównaniu z innymi anestetykami:

- nie wykazuje właściwości drażniących na drogi oddechowe
- wykazuje najniższe ciśnienie pary nasyconej w temperaturze 20 °C
- ma najwyższą temperaturę wrzenia (760 mmHg)
- jest jedynym znanym fluorowanym anestetykiem, który nie metabolizuje do kwasu trifluorooctowego substancji o uznanym działaniu hepatotoksycznym
- wartość około 2,05% MAC sewofluranu mieści się między wartościami MAC dla dezfluranu (6%), halotanu (0,74%) i izofluranu (1,15%)
- w dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania teratogennego sewofluranu, natomiast w przypadku halotanu wykazano jego działanie teratogenne na podstawie wyników epidemiologicznych (*Bielnicka 1994*).

W hipotezie Meyera-Overtona (*Fang i in. 1997*) założono, że siła działania narkotycznego związków stosowanych do narkozy jest zależna od powinowactwa do tłuszczów. Iloczyn wartości współczynnika podziału tłuszcz/gaz i miary działania narkotycznego (np. wartości MAC) jest stały. Wydaje się w związku z tym, że zakładając działanie addytywne anestetyków, można przyjąć za podstawę wnioskowania o potencjalnym działaniu na funkcje neuro-behawioralne i psychomotoryczne wyniki badań uzyskane u osób narażonych na inne środki z tej grupy, uwzględniając w przeliczeniach stężenia wartości MAC.

Bruce i in. (1974) przeprowadzili badania 20 ochotników narażonych w ciągu 4 h na podtlenek azotu o stężeniu 900 mg/m³ (500 ppm) z dodatkiem lub bez dodatku halotanu o stężeniu 120 mg/m³ (15 ppm). Po narażeniu łącznym stwierdzono istotne zmniejszenie sprawności wykonania pięciu testów, a po narażeniu na podtlenek azotu tylko jednego testu. Podobne wyniki uzyskano u osób narażonych na podtlenek azotu i enfluran o stężeniach odpowiednio 500 lub 15 ppm (900 i 114 mg/m³), (*Bruce i in. 1976*).

Przyjmując za podstawę obliczeń wyniki eksperymentów *Bruce i in. (1974; 1976)*, w których występowało narażenie na halotan o stężeniu równoważnym około 345 mg/m³ sewofluranu i na podtlenek azotu o stężeniu równoważnym około 82 mg/m³ sewofluranu, można stężenie około 354 mg/m³ przyjąć za wartość LOAEL sewofluranu.

Stężenia równoważne obliczono w następujący sposób:

- stężenie sewofluranu równoważne stężeniu halotanu

$$15 \text{ ppm} / 0,74\% \cdot 2,05\% \cdot 8,3 \text{ mg/m}^3 = 345 \text{ mg/m}^3$$

- stężenie sewofluranu równoważne stężeniu podtlenku azotu
 $500 \text{ ppm}/104\% \cdot 2,05\% \cdot 8,3 \text{ mg/m}^3 = 82 \text{ mg/m}^3$
- stężenie sewofluranu równoważne wartości LOAEL
 $345 \text{ mg/m}^3 + 82 \text{ mg/m}^3 = 427 \text{ mg/m}^3$,

gdzie:

- 0,74% – wartość MAC halotanu
- 104% – wartość MAC podtlenku azotu
- 15 ppm – stężenie halotanu
- 500 ppm – stężenie podtlenku azotu
- $8,3 \text{ mg/m}^3$ to 1 ppm sewofluranu.

Stosując następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, różnice wrażliwości osobniczej
- $B = 1$, różnice międzygatunkowe i droga podania inna niż inhalacyjna
- $C = 1$, przejście z badań krótkoterminowych do długoterminowych
- $D = 2$, zastosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 2$, konieczność ekstrapolacji wyników,

obliczono wartość NDS sewofluranu na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{427 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 2} \approx 55 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie stężenia 55 mg/m^3 ($\approx 7 \text{ ppm}$) za wartość NDS sewofluranu, tj. wartości mieszczącej się między wartościami NDS halotanu i izofluranu $40,3 \div 32 \text{ mg/m}^3$ ($4 \div 5 \text{ ppm}$) a wartością dezfluranu równą 125 mg/m^3 (10 ppm). Zaproponowana wartość NDS sewofluranu powinna być traktowana jako tymczasowa do czasu przeprowadzenia badań doświadczalnych z użyciem sewofluranu.

Proponuje się nieustalenie wartości NDSch sewofluranu, ponieważ związek nie wykazuje działania drażniącego na drogi oddechowe.

Dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym

Na podstawie wyników ostatnio przeprowadzonych badań wykazano, że monitorowanie stężenia heksafluoroizopropanolu w moczu jest dobrym wskaźnikiem narażenia na sewofluran. Biorąc pod uwagę wyniki dwóch badań, tj. *Imbriani* (2001) oraz *Haufroida* i in. (2000), przedstawiono w tabeli 9. zależność poziomu heksafluoroizopropanolu w moczu od stężenia sewofluranu w powietrzu.

Należy rozważyć także przyjęcie wielkości heksafluoroizopropanolu w moczu pod koniec zmiany roboczej za biomarker narażenia na sewofluran. Z równania regresji zamieszczonej w pracy *Imbriani* (2001) obliczono, że stężeniu sewofluranu w powietrzu o stężeniu równym zaproponowanej wartości NDS (55 mg/m^3) odpowiada stężenie heksafluoroizopropanolu w moczu równe około $1,6 \text{ mg/l}$.

Tabela 9.

Zależność poziomu heksafluoroizopropanolu w moczu od stężenia sewofluranu w powietrzu

Sewofluran, mg/m ³ (ppm)	Heksafluoroizopropanol w moczu, mg/l ^a	Heksafluoroizopropanol w moczu, mg/l ^b $\log \text{HFIP } (\mu\text{g/l}) = 0,813 \cdot \log \text{SVF (ppm)} + 2,517$
4,15 (0,5)	–	0,16
16,6 (2)	0,8	0,49
58,1 (7)	–	1,58
83 (10)	–	2,1
166 (20)	6,8	3,71
415 (50)	16,7	7,76

^a *Haufroid* i in. (2000); ^b *Imbriani* (2001).

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, oddechowy i układ krążenia oraz błony śluzowe oczu i skórę.

Badania pomocnicze: zapis EKG, a w zależności od wskazań spirometria, EEG.

Zakres badania okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, układ oddechowy i układ krążenia oraz błony śluzowe oczu i skórę. W zależności od wskazań badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: zapis EKG, a w zależności od wskazań spirometria, EEG.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin

następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, układ oddechowy i układ krążenia oraz błony śluzowe oczu i skórę. W zależności od wskazań badanie neurologiczne. Badania pomocnicze: zapis EKG, a w zależności od wskazań spirometria, EEG.

Narządy (układy) krytyczne

Układ nerwowy, oddechowy i krążenia oraz błony śluzowe oczu i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, niedociśnienie tętnicze, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz przewlekłe stany zapalne skóry.

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Test ekspozycyjny – oznaczanie heksafluoroizopropanolu (HFIP) w moczu. Wartość DSB (dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym) powinna wynosić 2 mg/l HFIP w moczu pod koniec zmiany roboczej.

PIŚMIENNICTWO

Abbot Laboratories (1995) Material safety data sheet. Abbott Park (II).

ACGIH (2004) Documentation of the TLVs and BEIs. Enflurane.

Anesthetic gases (1999) Guidelines for workplace exposures. OSHA.

Baden J.M. i in. (1982) Mutagenicity of experimental inhalational anesthetic agents: sevoflurane, synthane, dioxychlorane, and dioxifylurane. *Anesthesiology* 56, 462-3.

Barbic F. (2003) Urinary hexafluoroisopropanol in the assessment of occupational exposure to sevoflurane: methodologic features and critical points. *Ital. Med. Lav. Ergon.* 25(3), 95-7.

Bielnicka B. (1994) Halotan. Dokumentacja proponowanej wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego. Biuletyn Międzyresortowej Komisji ds. Aktualizacji Wykazu NDS i NDN Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy 10, 5-45.

Bruce D.L., Bach M.J., Arbit J. (1974) Trace anaesthetic effects on perceptual, cognitive, and motor skills. *Anesthesiology* 40, 453-458.

Bruce D.L., Bach M.J. (1976) Effects of trace anaesthetic gases on behavioral performance of volunteers. *Br. J. Anesth.* 48, 871-876.

Byhahn C. i in. (1998) Occupational exposure during mask induction and use of different types of endotracheal tubes. *Anaesth. Intensivmed.* 39, 627-32.

Byhahn C. i in. (2000) Occupational exposure to sevoflurane and nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Third Meeting of the ISMG. Heidelberg, Abstract 004

Byhahn C. i in. (2001a) Occupational exposure to volatile anaesthetics. *CNS Drugs* 15(3), 197-215.

Byhahn C. i in. (2001b) Surgeon's occupational exposure to nitrous oxide and sevoflurane during pediatric surgery. *World J. Surg.* 25 (9), 1109-12.

Criteria for a recommended standard occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors (1977) NIOSH.

Drugs in Japan (1990) 591 [cyt. za RTECS 2004].

Ebert T.J., Frink E.J. Jr, Kharasch E.D. (1998) Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1,25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 88(3), 601-10.

Eger I.I., Edmond I. (2004) Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *American Journal of Health-System Pharmacy* 10 (15), suppl. 4. Vol. 61,3-10.

Fang Z. i in. (1997) Anesthetic potencies of n-alkanols. Results of additivity and solubility studies suggest a mechanism of action similar to that for conventional inhaled anesthetics. *Anesth. Analg.* 84, 1042-1048.

Galinkin J.L. i in. (1997) Subjective, psychomotor, cognitive, and analgesic effects of subanesthetic concentrations of sevoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 87, 1082-8.

Gentili A. i in. (2004) Exposure of personnel to sevoflurane during paediatric anaesthesia. *Europ. J. Anaesthesiol.* 21, 638-645.

Goldberg M.E. (1999) Peripheral neuropathy in healthy men volunteers anesthetized with 1,25 MAC sevoflurane for 8 hours. *Pharmacotherapy* 19 (10), 1173-1176.

Golembiewski J. (2004) Considerations in selecting an inhaled anesthetic agent. Case studies. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 61(4), 10-17.

Hall J.E. (1997) Environmental monitoring during gaseous induction with sevoflurane. *Br. J. Anaesthesia* 79, 1123-1126.

Haufroid V. i in. (2000) Biological monitoring of exposure to sevoflurane in operating room personnel by the measurement of hexafluoroisopropanol and fluoride in urine. *Biomarkers* 5(2), 141-151.

Hobbhahn J. (1998) Inhalation induction with sevoflurane in adults – efficacy, safety, patient preference and occupational exposure. *Anaesth. Intensivmed.* 39, 627-32.

Hoerauf K.H. i in. (1997a) Occupational exposure to sevoflurane and nitrous oxide in operating room personnel. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 69, 134-8.

Hoerauf K.H. i in. (1997b) Occupational exposure to sevoflurane, halothane and nitrous oxide during paediatric anaesthesia. *Anaesthesia* 52, 215-9.

Hoerauf K.H. i in. (1999) Occupational exposure to sevoflurane during sedation of adult patients. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72, 174-7.

Hoerauf K.H. i in. (2000) Sister chromatid exchanges in lymphocyte cultures exposed to halthane and sevoflurane. *Abstract. Anesth. Analg.* 90, 170.

Imbriani M. (2001) Biological monitoring of occupational exposure to sevoflurane. *Med. Lav.* 92(3), 173-80.

ICSC, International Chemical Safety Cards (2002) WHO/IPCS/ILO, 1436.

Kanematsu T. (1990) Effects of sevoflurane on renal form and function. *Nichidai Igaku Zasshi* 49(2), 135-144.

Kharasch E.D. (1995) Biotransformation of sevoflurane. *Anesth. Analg.* 81, 27-38.

Kiso to Rinscho (1987) Clinical report. Yubunsha Co., Ltd., 1-5, Kanada Suda-Cho, Chiyoda-ku, KS Bldg., Tokyo 101, Japan, 21, 5497 [cyt. za RTECS 2004].

Krajewski W. i in. (2003) Occupational exposure to anaesthetics. Monitoring of airborne concentrations of nitrous oxide and halogenated anaesthetics in operating rooms. *Pol. J. Environ. Studies.* 12, suppl. I, 115-119.

Life and Sciences (2002) 71, 571 [cyt. za RTECS 2004].

O'Keefe N.J., Healy T.E.J. (1999) The role of new anesthetic agents. *Pharmacol. & Therapeutics* 84, 233-248.

Mapleson W.W. (1996) Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Brit. J. Anaesthesia* 76, 179-185.

Martis L. i in. (1981) Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats. *Anesthesia and Analgesia* 60(4), 186-191.

McCammon Ch. i in. (1997) NIOSH, Health hazard evaluation. Report 97-0062-2662. New Alaska, Native Medical Center, Anchorage.

Natsume N. (1990) Teratogenicity caused by halothane, enflurane, and sevoflurane, and changes depending on O₂ concentration. *Teratology* 42(6), 30A.

OSHA Chemical Sampling Information (2004) [www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_266605.html].

Patel S., Goan K. (1996) Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its chemical use in general anaesthesia. *Drugs* 51, 658-700.

Raj N. i in. (2003) Evaluation of personal, environmental and biological exposure of paediatric anaesthetists to nitrous oxide and sevoflurane. *Anaesthesia* 58, 630-636.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833; ze zm. DzU 2005 r. nr 212, poz. 1769.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2004) [komputerowa baza danych].

Sanjay S. i in. (1996) Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. New Zeland, Adis International Limited.

Scientific basis for swedish occupational standards (1998) Consensus report for sevoflurane and dezflurane. *Arbete och Hals* XIX, 25.

SIGMA-ALDRICH. [http://www.sigmaaldrich.com/Area_of_Interest/Europe_Home/Poland.html].

Trevisan A. (2003) Biological indices of kidney involvement in personnel exposed to sevoflurane in surgical areas. *Am. J. Ind. Med.* 44(5), 474-80.

Young C.J., Apfelbaum J.L. (1995) Inhalational anesthetics. Dezflurane and sevoflurane. *J. Clin. Anesthesia* 7, 564-577.

Westphal K. i in. (1997a) Sevoflurane contamination during padiatric bronchoscopy. *Anaesthesist* 46, 677-82.

Westphal K. i in. (1997b) Occupational exposure with inhalation anesthetics during cardiac surgery. *Z. Herz Thorax Gefasschir* 11, 244-8.

Westphal K. i in. (1997c) Exposure of the pediatric surgeon to inhalation anesthetic during pediatric bronchoscopy procedures. *Pneumologie* 51, 1123-1126

Wilkes A.R. i in. (2003) Adverse airway events during brief nasal inhalations of volatile anesthetics: the effect of humidity and repeated exposure on incidence in volunteers preselected by response to desflurane. *Anesthesia* 58, 207-216.

MALGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

Sevoflurane

A b s t r a c t

Sevoflurane (SVF) is a nonflammable and non-explosive liquid. It is a clear, colorless, nonpungent liquid. Sevoflurane is a polyfluorinated methyl isopropyl ether inhalation general anaesthetic with lower solubility in blood and body tissues than halothane. Sevoflurane has been demonstrated to be an appropriate agent for use in neurosurgery, caesarean section, coronary artery bypass surgery and in non-cardiac patients at risk for myocardial ischaemia.

Like other potent inhalation anaesthetics, sevoflurane depresses respiratory function and blood pressure in a dose-related manner. Sevoflurane in concentration of 1-8% in, mixture with oxygen ($83\ 000\text{-}664\ 000\ \text{mg/m}^3$) produces anaesthesia in 2 minutes both in adults and children. The rapid pulmonary elimination of sevoflurane minimizes the amount of anaesthetic available for metabolism. In humans <5% of sevoflurane absorbed is metabolized to hexafluoroisopropanol with release of inorganic fluoride and carbon dioxide.

An assessment of health risk from exposure to this inhalant anaesthetic poses a serious problem for the employers, mostly due to the fact that this compound belongs to the category for which no Maximum Admissible Concentration has been established. Consequently, there is no obligation to measure their air concentration in workplace.

Based on additive action of anaesthetics, its minimum alveolar concentration values and data from experiments on human, the OEL value for sevoflurane has been proposed. Decrease of efficiency in behavioral and psychomotoric tests was observed in volunteers exposed to anaesthetics. LOAEL of $354\ \text{mg/m}^3$ has been estimated.

The MAC value of $55\ \text{mg/m}^3$ for sevoflurane in assessment of workplace hazards has been proposed. This exposure level is to protect the surgical staff from adverse neurological, cardiovascular, respiratory and irritant effects.