

prof. dr. hab.  
MAREK JAKUBOWSKI  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# Dezfluran

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 125 mg/m<sup>3</sup>  
NDSch: –  
NDSP: –  
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 20.06.2005

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.12.2005

---

**Słowa kluczowe:** dezfluran, wziewne środki znieczulające, NDS, narażenie zawodowe.

**Key words:** desflurane, volatile anaesthetics, OEL, occupational exposure.

Dezfluran należy do wziewnych środków ogólnie znieczulających. Są to substancje płynne, łatwo przechodzące w stan pary lub gazów. Substancje te są stosowane obecnie przy użyciu specjalnej aparatury do znieczulania, najczęściej w tzw. metodzie zamkniętej, która umożliwia dokładne dawkowanie środka znieczulającego w mieszaninie z tlenem. Dezfluran należy do grupy fluorowanych eterów. Jest niepalny, a w temperaturze pokojowej jest bezbarwną, przezroczystą cieczą o ostrym, nieprzyjemnym zapachu. Nie ma właściwości wybuchowych.

Narażenie zawodowe na dezfluran może występować u pracowników opieki medycznej. Stężenia dezfluranu w powietrzu sal operacyjnych wynosiły 0,2 ÷ 3,0 mg/m<sup>3</sup>. Dezfluran o stężeniu do 36 mg/m<sup>3</sup> stwierdzano w oddziałach intensywnej terapii oraz w pomieszczeniach, w których pacjenci odzyskiwali przytomność.

Dane dotyczące działania dezfluranu uzyskano jedynie u osób poddawanych narkozie. Wartości minimalnego stężenia dezfluranu w powietrzu pęcherzyków płucnych (MAC) w trakcie znieczulania są zależne od wieku pacjenta i wynoszą: około 8,3% objętościowych dla jednorocznych dzieci; 9,16% objętościowych dla noworodków oraz około 6% objętościowych dla dorosłych w wieku 40 lat, co odpowiada stężeniom około 750 000 ÷ 500 000 mg/m<sup>3</sup>, a 1 MAC dezfluranu odpowiada stężeniu około 85 000 mg/m<sup>3</sup>. Dezfluran wykazuje działanie drażniące na układ oddechowy, gdy stosuje się stężenia powyżej 1 MAC (około 85 000 mg/m<sup>3</sup>) dezfluranu, izofluranu lub sewofluranu. Próg działania można wyznaczyć eksperymentalnie, zwiększając stężenie badanego związku do uzyskania dzia-

---

\* Wartość NDS dezfluranu została przyjęta przez Międzyresortową Komisję ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy, która wniosowała o jej wprowadzeniu do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw pracy (stan na kwiecień 2007 r.).

Metoda oznaczania stężenia dezfluranu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2007, nr 1(51).

łania drażniącego. Stężeniem progowym dla dezfluranu jest 1 MAC (6%, około 8000 mg/m<sup>3</sup>), a dla izofluranu 1,5 MAC (1,8%). Halotan i sewofluran nie wykazują działania drażniącego na układ oddechowy.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych u ludzi oraz badań eksperymentalnych nie wykazano występowania zaburzeń czynności wątroby i nerek spowodowanych podawaniem dezfluranu.

Dezfluran ma stosunkowo małe wartości współczynników podziału tłuszcz: powietrze i krew: powietrze, mniejsze niż u innych związków z tej grupy i dlatego siła działania dezfluranu wyrażona wartością MAC jest mniejsza niż pozostałych związków. Także wartości współczynników podziału tkanka: krew dezfluranu są mniejsze niż izofluranu. Osiągnięcie stanu równowagi między wchłanianiem, rozmieszczeniem i wydalaniem zachodzi w przypadku dezfluranu szybko. Stosunek wartości stężenia w powietrzu pęcherzykowym do wartości stężenia w powietrzu wdychanym ( $F_A/F_I$ ) był po 30 min oddychania większy dla dezfluranu (0,9) niż dla izofluranu (0,73) czy halotanu (0,58).

Ze wszystkich obecnie stosowanych gazowych środków znieczulających dezfluran ulega przemianom ustrojowym w najmniejszym stopniu. Wydajność metabolizmu dezfluranu jest dziesięciokrotnie mniejsza niż izofluranu i wynosi około 0,02 ÷ 0,2% dawki. Niewielka wydajność przemiany do potencjalnie toksycznych metabolitów (fluorki, kwas trifluorooctowy) powoduje, że związek ten jest mniej toksyczny niż halotan czy izofluran.

Małe wartości współczynników podziału tkanki: krew i tkanki: powietrze powodują, że dezfluran jest szybko eliminowany z organizmu po zakończeniu podawania. Wartości stosunku stężeń dezfluranu w powietrzu pęcherzykowym ( $F_A$ ) do stężeń w powietrzu pęcherzykowym bezpośrednio po zakończeniu narkozy ( $F_{A0}$ ) ulegały eksponencjalnemu zmniejszeniu. Wartości stałych eliminacji (uzyskane na podstawie wyników badań na ochotnikach) wynosiły: dla okresu 10 ÷ 60 min po zakończeniu znieczulenia trwającego 2 h ( $n = 7$ ) 0,120/min; 4 h ( $n = 9$ ) 0,187/min i 8 h ( $n = 7$ ) 0,252 /min.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych pozwalających na ocenę zależności skutków działania dezfluranu od wielkości narażenia u personelu medycznego. Dotychczas nie ustalono w żadnym państwie wartości normatywu higienicznego dla dezfluranu. Przyjmując, że układem krytycznym działania dezfluranu jest OUN i zakładając taki sam mechanizm jego działania jak u innych związków z tej grupy, można zaproponować przyjęcie stężenia 125 mg/m<sup>3</sup> dezfluranu za wartość NDS. Wartość ta powinna być traktowana jako tymczasowa. Konieczne wydaje się przeprowadzenie badań doświadczalnych z udziałem ochotników, w których powinno się przebadać wpływ sewofluranu i dezfluranu na czynność OUN z zastosowaniem baterii testów psychometrycznych.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

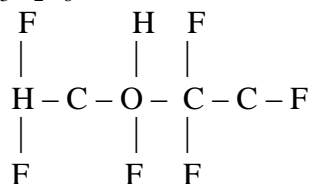
### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka dezfluranu (*Young, Apfelbaum 1995; Eger 1995; O'Keefe, Healy 1999; Clarke 1999*):

- nazwa chemiczna
- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

desflurane

$C_3H_2F_6O$



- nazwa CAS
- synonimy:

1,2,2,2-tetrafluoro-1-(difluorometoksy)etan  
desflurane, eter difluorometylo-1-fluoro-2,2,2-trifluoroetylowy, 1,222-tetrafluoroethyldifluoromethylether, I-653 i suprane.

Dezfluran jest nowoczesnym anestetykiem wziewnym. W temperaturze pokojowej jest bezbarwną, przezroczystą cieczą o ostrym, nieprzyjemnym zapachu. Jest związkiem niepalnym i nie ma właściwości wybuchowych.

Desfluran nie znajduje się w urzędowym wykazie substancji niebezpiecznych zgodnie z rozporządzeniem 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

Właściwości fizykochemiczne dezfluranu (*Young, Apfelbaum 1995; Eger 1995; O'Keefe, Healy 1999; Clarke 1999*):

|  |   |
|--|---|
| – masa cząsteczkowa  | 168   |
| – temperatura wrzenia  | 22,8 °C   |
| – gęstość względna<br>(w temp. 20 °C)                              | 1,465   |
| – ciśnienie pary nasyconej<br>(w temp. 20 °C)                      | 669 mmHg  |
| – współczynnik podziału  |   |
| - krew/powietrze   | 0,424   |
| - olej/powietrze   | 18,7  |
| – reaktywność  | dezfluran jest stabilny chemicznie, jedynie w przypadku dłuższego kontaktu z wapnem sodowanym (CaO + NaOH) powstają niewielkie ilości fluoroformu (CHF <sub>3</sub> ) |
| – współczynniki przeliczeniowe<br>(w temp. 25 °C; ciśn. 1013 hPa): | w warunkach normalnych 1 ppm odpowiada 6,92 mg/m <sup>3</sup> , 1 mg/m <sup>3</sup> odpowiada 0,153 ppm.  |

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Dezfluran należy do wziewnych środków ogólnie znieczulających. Są to substancje płynne, łatwo przechodzące w stan pary lub gazów. Substancje te zaliczane do różnych grup chemicznych są stosowane obecnie przy użyciu specjalnej aparatury do znieczulania, najczęściej w tzw. metodzie zamkniętej, która umożliwia dokładne dawkowanie środka znieczulającego w mieszaninie z tlenem. Dezfluran należy do grupy fluorowanych eterów. Jest niepalny. Minimalne stężenie (MAC wyrażone jako procent 1 atmosfery) \*\* dezfluranu w powietrzu pęcherzyków płucnych w trakcie znieczulania wynosi dla osób dorosłych około 6% objętościowych i jest większe od wartości MAC dla sevofluranu (2%), izofluranu (1,15%), halotanu (0,74%) czy enfluranu (1,7%) i mniejsze od wartości dla podtlenku azotu (104%). 1 MAC (6%) dla dezfluranu odpowiada stężeniu około 85 000 mg/m<sup>3</sup>.

Narażenie zawodowe może występować u pracowników opieki medycznej – lekarzy anestezyjologów, pielęgniarek anestezyjologicznych, instrumentariuszek, techników sal operacyjnych oraz lekarzy weterynarii. Przeprowadzono wiele badań mających na celu dokonanie oceny narażenia na działanie dezfluranu.

---

\*\* MAC jest to minimalne stężenie związku w stanie równowagi wymagane dla zniesienia u 50% osób odpowiedzi na bodźce bólowe, wyrażone jako procentowa zawartość związku w mieszaninie gazów anestetycznych przy ciśnieniu 1 atmosfery (*O'Keefe, Healy 1999*).

*Westphal* i in. (1998) dokonywali pomiarów narażenia w trakcie operacji szczękowo-twarzowych. Sala operacyjna miała laminarny przepływ powietrza (21,7 wymian na godzinę) oraz system usuwania gazu z urządzenia do inhalacji (40 l/min) połączony z centralnym systemem wentylacyjnym szpitala. Stężenia dezfluranu w strefie oddychania chirurgów w trakcie operacji mieściły się w zakresie  $0,2 \div 0,6 \text{ mg/m}^3$ , a podtlenku azotu w zakresie  $2,2 \div 5,3 \text{ mg/m}^3$ . Stężenia dezfluranu w powietrzu sal operacyjnych podczas 64 różnych zabiegów wynosiły średnio w strefie oddychania personelu  $0,006 \div 3,0 \text{ mg/m}^3$  (*Byhahn* i in. 1999). Na podstawie tych wyników wskazano, że w nowoczesnych salach operacyjnych narażenie na halogenowane anestetyki jest stosunkowo małe. Większe stężenia dezfluranu (do  $36 \text{ mg/m}^3$ ) stwierdzano w oddziałach intensywnej terapii (*Byhahn* i in. 1999) oraz w pomieszczeniach postanestetycznych, w których pacjenci odzyskiwali przytomność. Wynosiły one około  $17 \text{ mg/m}^3$  (*Westphal* i in. 1998a);  $12,7 \text{ mg/m}^3$  (*Sesslel, Bagwell* 1998) czy  $6,7 \div 17,7 \text{ mg/m}^3$  (*Byhahn* i in. 1998). Sugerowano konieczność zastosowania w tego typu pomieszczeniach, oprócz istniejących systemów klimatyzacji, wentylacji punktowej.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Dane dotyczące działania dezfluranu uzyskano jedynie dla osób poddawanych narkozie. Wartości MAC są zależne od wieku pacjenta i wynoszą około 8,3% objętościowych dla jednorocznych dzieci, 9,16% objętościowych dla noworodków oraz około 6% objętościowych dla dorosłych w wieku 40 lat, co odpowiada stężeniom około  $750\,000 \div 500\,000 \text{ mg/m}^3$  (*Mapleson* 1996).

### Skutki działania na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

*Rampil* i in. (1991) stwierdzili u ochotników narażanych na dezfluran o stężeniu ponad 1,24 MAC (około  $105\,400 \text{ mg/m}^3$ ) dezorganizację czynności podstawowej EEG bez objawów działania napadowego, pomimo prób sprowokowania pobudzenia. *Muzzi* i in. (1990) stwierdzili zwiększenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z guzami wewnątrzczaszkowymi, gdy stężenie dezfluranu wynosiło 1 MAC (około  $85\,000 \text{ mg/m}^3$ ). Gdy stężenie wynosiło 0,5 MAC (około  $42\,500 \text{ mg/m}^3$ ) nie było zmian ciśnienia w porównaniu do pomiaru u tych samych pacjentów bez narkozy (*Muzzi* i in. 1991).

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych o wpływie dezfluranu na OUN u personelu medycznego. Istnieją jednak nieliczne dane dla innych związków o podobnym działaniu. Hipoteza Meyera-Overtona zakłada, że siła działania narkotycznego związku jest zależna od powinowactwa do tłuszczów. Iloczyn wartości współczynnika podziału tłuszcz/gaz i miary działania narkotycznego (np. wartości MAC) jest stały. Iloczyn ten w wypadku szczurów wynosi 1,8 atm (*Fang* i in. 1997). Wydaje się w związku z tym, że zakładając działanie addytywne, można przyjąć za podstawę wnioskowania o potencjalnym działaniu na funkcje neurobehawioralne i psychomotoryczne wyniki badań uzyskane u osób narażonych na inne środki z tej grupy, uwzględniając w przeliczeniach stężeń wartości MAC.

*Luccini* i in. (1995) badali czynności neurobehawioralne u 62 osób, spośród paramedycznego personelu sal operacyjnych narażonych na mieszaninę enfluranu i podtlenku azotu. Średnie stężenia obu związków wynosiły odpowiednio 1,3 ppm ( $0,1 \div 18 \text{ ppm}$ ) i 62,6 ppm ( $7 \div 553 \text{ ppm}$ ). Grupę kontrolną stanowiło 46 nienarażonych pracowników szpitala. Do oceny

skutków narażenia wykorzystano test reakcji prostej. Badania wykonywano przed zakończeniem i po zakończeniu pracy pierwszego i ostatniego dnia tygodnia. Zaburzenia wykonywania testu stwierdzono tylko u osób narażonych na związek o stężeniach poniżej 100 ppm przy końcu tygodnia pracy. Nie stwierdzono zaburzeń w grupie nienarażonej. Nie było zależności ilościowej między wielkością narażenia i wynikami testu. Autorzy stwierdzili, że na wyniki mogły wpłynąć również takie czynniki, jak np. stres.

*Bruce* i in. (1974) przeprowadzili badania 20 ochotników narażanych w ciągu 4 h na podtlenek azotu o stężeniu 500 ppm ( $900 \text{ mg/m}^3$ ) z dodatkiem lub bez dodatku halotanu o stężeniu 15 ppm ( $120 \text{ mg/m}^3$ ). W trakcie narażenia łącznego 6 spośród 20 ochotników zasnęło na pewien czas. Dwie osoby przysnęły w trakcie narażenia wyłącznie na podtlenek azotu, a jedna osoba zasnęła w trakcie oddychania wyłącznie powietrzem. Bezpośrednio po zakończeniu narażenia ochotników poddano badaniu z zastosowaniem 12 testów (audiowizualne, tachistoscopia – rozpoznawanie błysków, skala pamięci Wechslera i skala inteligencji dla dorosłych Wechslera). Po narażeniu łącznym stwierdzono istotne obniżenie sprawności wykonania pięciu testów, a po narażeniu na podtlenek azotu – jednego testu. Podobne wyniki uzyskano u osób narażanych na podtlenek azotu i enfluran o stężeniach odpowiednio 500 ( $900 \text{ mg/m}^3$ ) i 15 ppm ( $114 \text{ mg/m}^3$ ), (*Bruce* i in. 1976). Autorzy badań stwierdzili, że po zakończeniu narażenia stężenia związków lotnych ulegają zmniejszeniu we krwi, a w konsekwencji także w OUN, dlatego skutki działania związku mogą być mniejsze niż podczas narażenia.

### **Skutki działania na układ oddechowy**

Dezfluran o stężeniach stosowanych do narkozy około  $85\,000 \text{ mg/m}^3$  (1 MAC) powoduje upośledzenie czynności układu oddechowego, które wyraża się zmniejszeniem objętości oddechowej i zwiększeniem częstości oddechów. W sumie prowadzi to do zmniejszenia wentylacji pęcherzykowej (*Jones* i in. 1990b). U osób otrzymujących narkozę z dezfluranem obserwowano zwiększenie stężenia ditlenku węgla w tętnicach, zmniejszenie reakcji układu oddechowego na ditlenek węgla oraz zwiększenie fizjologicznej przestrzeni martwej w płucach, tj. objętości powietrza dostającego się do pęcherzyków płucnych i nie podlegającego wymianie gazowej (*Lockhart* i in. 1991).

Dezfluran wykazuje najsilniejsze wśród związków z tej grupy działanie drażniące na układ oddechowy. Dezfluran o stężeniach rzędu około  $85\,000 \text{ mg/m}^3$  (6%, 1 MAC) lub większych powoduje kaszel, wstrzymywanie oddechu i kurcz krtani (*O'Keefe, Healy* 1999).

*TerRiet* i in. (2000) porównali działanie drażniące dezfluranu, izofluranu i sewofluranu w trakcie randomizowanego, podwójnie ślepego badania. Badanie przeprowadzono z udziałem 81 pacjentów (27 w grupie), nie poddanych premedykacji. Pacjenci oddychali w ciągu 60 s przez maskę mieszaninami zawierającymi badane związki o stężeniu 2 MAC (dezfluran 12%, około  $170\,000 \text{ mg/m}^3$ ; izofluran 2,3%,  $172\,500 \text{ mg/m}^3$  i sewofluran 4%,  $332\,000 \text{ mg/m}^3$ ). Rejestrowano objawy kaszlu, pieczenia i podrażnienia oraz okres tolerancji narażenia. Jeden z uczestników narażonych na sewofluran kasłał, ale ukończył badanie. U 11 osób narażonych na izofluran i 20 narażonych na dezfluran wystąpił kaszel. Ochotnicy narzekali lub zdejmowali maski. Badanie zakończyli wszyscy narażani na sewofluran – 20 osób narażonych na izofluran i 7 osób narażonych na dezfluran.

Dwunastu ochotnikom podawano sewofluran, halotan, izofluran i dezfluran o stężeniach: 0,5; 1 i 2 MAC w formie trzykrotnego wdechu (*Wilkes* i in. 2003). Za wartości MAC przyjęto: 0,75; 1,2; 1,8 i 6% objętościowych odpowiednio dla halotanu, izofluranu, sewofluranu i dezfluranu. Dla dezfluranu stężenia: 0,5; 1 i 2 MAC odpowiadały stężeniom około  $42\,500$ ;  $85\,000$  i  $170\,000 \text{ mg/m}^3$ . Oceniano szkodliwe skutki działania anestetyków na drogi

oddechowe (AAE – *adverse airway events*) przez pomiar przepływu powietrza przez płuca, wyrażony w litrach na minutę w czasie 30 s (3 wdechy – 3 wydechy). Każdy pomiar był przedstawiany w formie fali krzywej sinusoidalnej. Uzyskano łącznie 1256 fal przepływów. Na podstawie otrzymanych wykresów przepływu obliczono całkowitą liczbę AAE wyrażoną przypadkami zatrzymania oddechu, kaszlem i przejściowym zmniejszeniem przepływu wydechowego powietrza. Najsilniejsze działanie drażniące z badanych związków wykazywał dezfluran, a sewofluran – działanie najłabsze. W przypadku dezfluranu zanotowano 139 przypadków AAE na 324 uzyskane fale przepływu, halotanu 82/324, izofluranu 73/324 i sewofluranu 36/324.

Zgodnie z opinią *Eger* (2004) działanie drażniące na układ oddechowy nie występuje, gdy stosuje się stężenie 1 MAC dezfluranu (około 85 000 mg/m<sup>3</sup>), izofluranu lub sewofluranu. Próg działania można wyznaczyć eksperymentalnie, zwiększając stężenie do uzyskania działania drażniącego. Stężeniem progowym dla dezfluranu jest 1 MAC (6%), a dla izofluranu – 1,5 MAC (1,8%). Halotan i sewofluran nie wykazują działania drażniącego na układ oddechowy.

### ***Działanie hepatotoksyczne i nefrotoksyczne***

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych u ludzi nie wykazano występowania zaburzeń czynności wątroby spowodowanych podawaniem dezfluranu. Brak działania hepatotoksycznego jest spójny z danymi wskazującymi na niewielką wydajność metabolizmu dezfluranu w organizmie do fluorków, które mogą powodować uszkodzenie wątroby, stałą wartość pojemności minutowej serca i przepływu krwi przez wątrobę w trakcie znieczulenia dezfluranem oraz szybką eliminację po zakończeniu podawania (*Young, Apfelbaum* 1995).

Potencjalne ryzyko działania hepatotoksycznego dezfluranu może być w związku z tym uznane za niewielkie, co potwierdzono w przypadku pacjentów. *Naguib* i in. (1997) przeprowadzili badania u 30 dorosłych pacjentów, u których po wstępnej premedykacji podtrzymywano narkozę, stosując mieszaninę 60% podtlenku azotu i 40% tlenu z 2% dezfluranu. Nie stwierdzono zmian stężeń albuminy i bilirubiny w surowicy oraz aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) surowicy w ciągu 24 h po zakończeniu narkozy. Nie stwierdzono zwiększenia aktywności ALT i stężenia bilirubiny w surowicy u ochotników, którym podawano dezfluran w mieszaninie z tlenem o stężeniu 1,25 MAC (około 106 250 mg/m<sup>3</sup>) w ciągu 4 h (*Eger* i in. (1997a) lub 8 h (*Eger* i in. (1997b).

Obserwowane sporadycznie przypadki zapalenia wątroby (*Berghaus* i in. 1999; *Martin* i in. 1995) przypisuje się możliwemu wcześniejszemu uczuleniu pacjentów w wyniku wcześniejszego podawania halotanu. Dezfluran jest metabolizowany do kwasu trifluorooctowego, który może reagować z białkami wątroby, powodując odpowiedź immunologiczną u osób wrażliwych. W surowicy pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby spowodowane podawaniem halotanu, stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko białku mikrosomalnemu wątroby zmodyfikowanemu przez kwas trifluorooctowy (*O'Keefe, Healy* 1999).

Nie stwierdzono działania nefrotoksycznego dezfluranu. *Eger* i in. (1997b) przeprowadzili badania ochotników, którym podawano drogą inhalacyjną dezfluran o stężeniu 1,25 MAC (około 106 250 mg/m<sup>3</sup>) w ciągu 2 i 4 h (*Eger* i in. 1997a) lub 8 h (*Eger* i in. 1997b). W przeciwieństwie do sewofluranu nie stwierdzono w wyniku podawania dezfluranu zwiększonego wydalania w moczu takich markerów zaburzeń czynności nerek, jak: albumina, glukoza,  $\alpha$ -glutathiono-*S*-transferaza ( $\alpha$ -GST), kreatynina czy też zwiększenia stężenia azotu mocznika w surowicy (BUN) w ciągu 5 ÷ 7 dni po narażeniu.

## **Skutki działania na układ sercowo-naczyniowy**

Dezfluran podobnie jak izofluran, halotan i sewofluran powodują obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, jakkolwiek mechanizm tego procesu jest zróżnicowany. Halotan powoduje zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego, podczas gdy pozostałe związki – zmniejszenie oporności naczyń obwodowych (Golembiewski 2004).

U 21 młodych, zdrowych ochotników, którym drogą inhalacyjną podawano dezfluran o wzrastających stężeniach: 0,5; 1 lub 1,5 MAC (3; 6 i 9%) stwierdzono przy szybkim przejściu z 1 do 1,5 MAC zwiększenie tętna i ciśnienia tętniczego krwi (Ebert i in. 1997b). Dla dezfluranu stężenia: 0,5; 1 i 1,5 MAC odpowiadały stężeniom: około 42 500; 85 000 i 127 500 mg/m<sup>3</sup>.

Dezfluran i izofluran powodowały przejściowe zwiększenie tętna i ciśnienia tętniczego krwi u 12 ochotników, gdy stężenia we wdychanym powietrzu były równe wartości MAC lub większe. Objaw ten występuje jedynie w trakcie rozpoczynania procesu znieczulania, natomiast w trakcie jego trwania zmiany są nieznaczne (Weiskopf i in. 1994).

Przy stosowaniu dezfluranu do znieczulenia stymulację układu krążenia można zmniejszyć, unikając gwałtownego zwiększania stężenia i przekraczania stężenia progowego powodującego stymulację układu krążenia. Nie zaleca się stosowania dezfluranu jako jedynego czynnika znieczulającego w tych przypadkach, gdy zwiększenie ciśnienia krwi jest niepożądane (Eger 2004).

## **Obserwacje kliniczne. Działanie przewlekłe**

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano skutków przewlekłego narażenia na dezfluran.

## **Badania epidemiologiczne**

W dostępnym piśmiennictwie oraz bazach danych nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych dezofluranu.

## **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA**

### **Toksyczność ostra i krótkoterminowa**

Niezależnie od drogi podania, dezfluran nie został zaklasyfikowany pod kątem szkodliwości do żadnej kategorii niebezpieczeństwa.

Wartość MAC została określona dla świń na  $10 \div 0,5\%$  (Weiskopf i in. 1988). U szczurów wartości MAC zależały od szczepu i wynosiły od  $6,59 \div 0,74\%$  u szczurów Wistar i  $8,88 \div 0,59\%$  u szczurów Long-Evans (Gong i in. 1998).

Badania eksperymentalne były prowadzone z zastosowaniem związku o bardzo dużych, rzędu 1 MAC (około 85 000 mg/m<sup>3</sup>) stężeniach lub większych. W związku z tym są one praktycznie nieprzydatne do zaproponowania wartości NDS.

Eger i in. (1987) badali działanie toksyczne dezfluranu, izofluranu i halotanu u szczurów rasy Sprague-Dawley, którym przez 5 dni podawano fenobarbital w wodzie o stężeniu 1 mg/l, w celu wywołania indukcji enzymów mikrosomalnych. Po upływie doby szczury poddano działaniu wymienionych związków o stężeniu 1,2 MAC (odpowiednio: 5,7; 1,4 i 1,1%) przez godzinę. Stężenie tlenu zmniejszono do 12%. Zwierzęta z grupy kontrolnej od-

dychały powietrzem zawierającym 12% tlenu. Po 24 h wszystkie szczury zabijano ditlenkiem węgla. Uszkodzenia miększu wątroby wystąpiły u 27,2% zwierząt narażanych na halotan, u 7,7% narażanych na izofluran i nie wystąpiły u żadnego zwierzęcia narażanego na dezfluran. Martwica ogniskowa miększu wątroby wystąpiła odpowiednio u: 6,7; 1 i 0% zwierząt. Nie stwierdzono uszkodzeń płuc i nerek w żadnej grupie zwierząt.

Badania potencjalnego działania hepatotoksycznego dezfluranu przeprowadzono także u świń (*Holmes i in.* 1990). Ośmiu młodym samicom podawano dezfluran o stężeniach:  $0,8 \div 1,6$  MAC (około  $68\ 000 \div 136\ 000$  mg/m<sup>3</sup>) i/lub izofluran o stężeniach  $0,7 \div 1,4$  MAC w ciągu  $3 \div 8$  dni, aby osiągnąć skumulowaną dawkę 5,5 MAC razy liczba godzin. Aktywność aminotransferazy alaninowej w osoczu pozostawała w prawidłowym zakresie w próbkach krwi pobranych po zakończeniu eksperymentu, a następnie w 4 h lub  $3 \div 8$  dni po zakończeniu eksperymentu.

Badano wpływ szybkiego zwiększenia stężenia dezfluranu we wdychanym powietrzu na parametry hemodynamiczne i na stężenia amin katecholowych w surowicy (*Karzai i in.* 1997). Po premedykacji 7 świń flunitrazepamem zwierzęta uspiono przez podanie propofolu i vecuronium. Anestezję podtrzymywano N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, propofolem i dezfluranem (stężenie 2-procentowe w powietrzu wydychanym). Po 40 min stężenie dezfluranu zwiększono gwałtownie do 15%. Zwiększenie stężenia dezfluranu spowodowało nieistotne statystycznie zwiększenie akcji serca (11%) po 1; 2 i 4 min. Wystąpiło nagle obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Stężenia epinefryny i norepinefryny w osoczu nie uległy zmianie. Na podstawie wyników badań wykazano, że w przeciwieństwie do ludzi nagle zwiększenie stężenia podczas narkozy nie powoduje u świń hyperdynamicznej odpowiedzi ze strony układu krążenia.

*Almeida i in.* (2004) badali wpływ narażenia inhalacyjnego psów na dezfluran i izofluran na pracę serca i ciśnienie śródgłowe. W stanie śpiączki zwierzęta oddychały powietrzem zawierającym 1,5 MAC. Dokonywano pomiaru ciśnienia śródgłowego (IOP), średniego ciśnienia tętniczego (MAP) i żylnego (CVP), tętna (HR) i wskaźnika sercowego (CI). Oba związki nie powodowały istotnych zmian klinicznych u psów.

*Allaouchiche i in.* (2001) badali wpływ narażenia świń drogą inhalacyjną na propofol, izofluran i dezfluran na stres oksydacyjny. Znieczuleni ogólnemu poddano 3 grupy świń, po 10 zwierząt w każdej. Propofol podawano w dawce 8 mg/kg/h, a stężenia dezfluranu lub sewofluranu we wdychanym powietrzu wynosiły 1 MAC (dezfluran o stężeniu około  $85\ 000$  mg/m<sup>3</sup>). Dokonywano pomiarów stężeń dialdehydu malonowego (MDA), aktywności peroksydazy glutationowej (GPX) we krwi pobieranej z żyły szyjnej i w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) oraz aktywności dyzmutazy ponadtlenkowej (SOD) w krwi w drugiej i czwartej godzinie narkozy. MDA jest wskaźnikiem peroksydacji lipidów, natomiast GPX i SOD są ważnymi czynnikami antyoksydacyjnymi. Stężenia MDA w surowicy i w BAL były w grupie narażonej na dezfluran statystycznie większe niż w pozostałych grupach. W grupie tej stwierdzono także zmniejszenie aktywności GPX we krwi i w BAL. Sewofluran nie powodował zmian, natomiast podawanie propofolu powodowało zmniejszenie stężeń MDA i zwiększenie aktywności GPX. Nie stwierdzono zmian aktywności SOD. Wyniki wskazują, że dezfluran może powodować objawy stresu oksydacyjnego, niekorzystne ze względu na możliwość komplikacji w postaci stanów zapalnych zarówno lokalnych, jak i uogólnionych.

### **Toksyczność podprzewlekła i przewlekła**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej dezfluranu.



## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania mutagennego dezfluranu.

### Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego dezfluranu.

### Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania embriotoksycznego, teratogennego i wpływu na rozrodczość dezfluranu.

Prowadzono badania dotyczące możliwego wpływu środków ogólnie znieczulających na liczbę poronień i powstawanie wad wrodzonych u osób narażonych zawodowo na ich działanie. W 1974 r. *Cohen* i in. opublikowali wyniki największych badań epidemiologicznych z tego zakresu. Porównano 49 585 osób należących do personelu sal operacyjnych i 23 911 osób z grupy kontrolnej. U kobiet narażonych na działanie związków z tej grupy stwierdzono istotnie statystycznie większą liczbę spontanicznych poronień w stosunku do osób z grupy kontrolnej (od 17 do 19,5% w stosunku do 8,9 ÷ 15,1%). Nie podano danych dotyczących czasu pracy w narażeniu, wielkości narażenia i wentylacji sal. Także *Guirguis* i in. (1990) przeprowadzili badanie ankietowe, stwierdzając u kobiet narażonych na pary środków ogólnie znieczulających istotnie statystycznie zwiększenie liczby poronień i wad wrodzonych. Zgodnie z opinią *Byhahna* i in. (2001) brak było wyników badań epidemiologicznych wykonanych w sposób metodycznie poprawny, ponieważ w wielu państwach zabroniono zatrudniania kobiet w okresie ciąży i karmienia w narażeniu na halotan.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Dezfluran ulega wchłanianiu z płuc. Właściwości fizykochemiczne związków lotnych decydują o ich wchłanianiu, rozmieszczeniu i wydalaniu. Dezfluran ma stosunkowo małe wartości współczynników podziału tłuszcz: powietrze i krew: powietrze, mniejsze niż dla innych związków z tej grupy. W związku z tym, siła działania dezfluranu wyrażona wartością MAC jest mniejsza niż pozostałych związków (tab.1). Także wartości współczynników podziału tkanka:krew dla dezfluranu są mniejsze niż izofluranu (tab 2). Osiągnięcie stanu równowagi między wchłanianiem, rozmieszczeniem i wydalaniem zachodzi w wypadku dezfluranu szybko. Według *Yasuda* i in. (1991) stosunek stężenia w powietrzu pęcherzykowym do stężenia w powietrzu wdychanym ( $F_A/F_I$ ) był po 30 min oddychania większy dla dezfluranu (0,9) niż dla izofluranu (0,73) czy halotanu (0,58).

**Tabela 1.**

**Wartości współczynników podziału dezfluranu i innych lotnych środków znieczulających**  
(Caldwell 1994)

| Związek badany | Olej/powietrze <sup>a</sup> | Krew/powietrze <sup>a</sup> | Wartość MAC                       |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Dezfluran      | 18,7                        | 0,424                       | 6 (ok. 85 000 mg/m <sup>3</sup> ) |
| Sewofluran     | 53,4                        | 0,68                        | 1,71                              |
| Izofluran      | 91                          | 1,38                        | 1,15                              |
| Halotan        | 224                         | 2,57                        | 0,74                              |
| Methoxyfluran  | 970                         | 13                          | 0,16                              |

<sup>a</sup> Współczynnik podziału wyrażony stosunkiem stężeń związku w stanie równowagi w cieczy i powietrzu w temperaturze 37 °C.

**Tabela 2.**

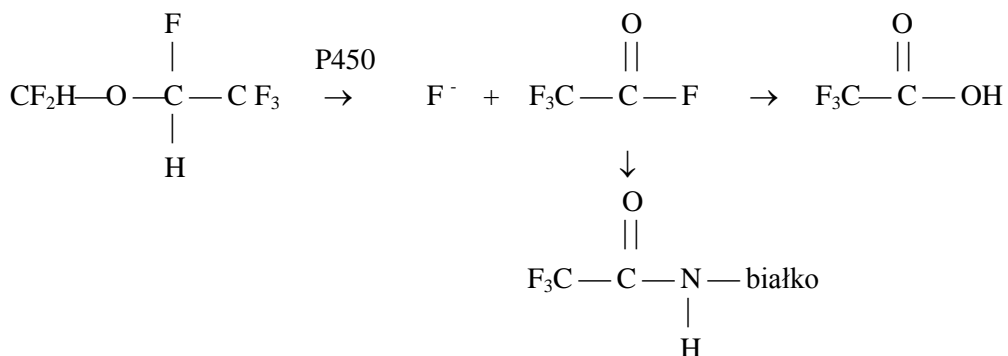
**Wartości współczynników podziału tkanka: krew dla dezfluranu i izofluranu**

| Obiekt badany | Współczynnik podziału tkanka: krew <sup>a</sup> |           |
|---------------|---|-----------|
|               | dezfluran                                       | izofluran |
| Mózg          | 1,3   | 1,6       |
| Serce         | 1,3   | 1,6       |
| Wątroba       | 1,3   | 1,8       |
| Nerka         | 0,9   | 1,1       |
| Mięśnie       | 2,0   | 2,9       |
| Tłuszcz       | 27,2  | 44,9      |

<sup>a</sup> Stosunek stężeń związku w tkankach w stanie równowagi, w temperaturze 37 °C.

## Metabolizm i wydalanie

Dezfluran jest metabolizowany do jonu fluorkowego i kwasu trifluorooctowego. Ten ostatni związek powstaje także w wyniku przemiany halotanu i wiąże się z białkami wątroby, powodując powstawanie przeciwciał (rys. 1).

**Rys. 1.** Szlak metaboliczny halotanu

Ze wszystkich obecnie stosowanych gazowych środków znieczulających z grupy fluorowanych eterów, dezfluran ulega przemianom ustrojowym w najmniejszym stopniu. Wydajność metabolizmu dezfluranu jest dziesięciokrotnie mniejsza niż izofluranu i wynosi około  $0,02 \div 0,2\%$  dawki (Kharasch 1996). Niewielka wydajność przemiany do potencjalnie toksycznych metabolitów (fluorki, kwas trifluoroctowy) powoduje, że związek ten jest mniej toksyczny niż halotan czy izofluran. W powietrzu wydychanym odzyskuje się 100% wchłoniętej dawki (Caldwell 1994; Yasuda i in. 1991).

Małe wartości współczynników podziału tkanki: krew i tkanki: powietrze powodują, że dezfluran jest szybko eliminowany z organizmu po zakończeniu podawania. Wartości stosunków stężeń dezfluranu w powietrzu pęcherzykowym ( $F_A$ ) do stężeń w powietrzu pęcherzykowym bezpośrednio po zakończeniu narkozy ( $F_{A0}$ ) ulegały eksponencjalnemu zmniejszeniu. Wartości stałych eliminacji (uzyskane w wyniku badania ochotników) wynosiły dla okresu 10 ÷ 60 min po zakończeniu znieczulenia trwającego 2 h ( $n = 7$ ) 0,120/min.; 4 h ( $n = 9$ ) 0,187/min i 8 h ( $n = 7$ ) 0,252 /min. Sevofluran ulegał eliminacji wolniej, a odpowiednie stałe wynosiły: 0,193; 0,290 i 0,283/min. W trakcie dłuższego okresu obserwacji stwierdzono również, że dezfluran ulega szybciej eliminacji przez płuca niż halotan i izofluran. Po 2 ÷ 5 dniach stosunek  $F_A/F_{A0}$  tych dwóch ostatnich związków był 20 ÷ 30-krotnie większy niż dezfluranu (Yasuda i in. 1991).

## **MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO**

Środki działające ogólnie znieczulająco powodują zmniejszenie pobudliwości ośrodkowego układu nerwowego prawdopodobnie w wyniku działania na kanały jonowe synaps, lecz molekularne podstawy zarówno miejsca, jak i rodzaju działania nie są znane (Gong i in. 1998).

## **DZIAŁANIE ŁĄCZNE**

Dezfluran podawany szczerom łącznie z alkoholami (metanol, etanol, butanol czy heksanol) wykazywał działanie addytywne. Zahamowanie odpowiedzi na ból (zacisk na ogonie) następowało w wyniku łącznego narażenia na 0,5 MAC dezfluranu (około 42 5000 mg/m<sup>3</sup>) i 0,4 ÷ 0,6 MAC każdego z alkoholi (Fang i in. 1997).

## **ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych pozwalających na ocenę zależności skutków działania dezfluranu od wielkości narażenia wśród personelu medycznego.

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

### **Istniejące wartości NDS i DSB**

Dotychczas nie ustalono wartości normatywów higienicznych dezfluranu. Istniejące wartości dla innych związków z tej grupy zamieszczono w tabeli 3.

**Tabela 3.**

**Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) dla halogenowanych eterów i N<sub>2</sub>O**  
(Hoerauf i in. 1999)

| Państwo/<br>organizacja/institucja | N <sub>2</sub> O,<br>mg/m <sup>3</sup><br>(ppm) | Halotan,<br>mg/m <sup>3</sup><br>(ppm)                         | Enfluran,<br>mg/m <sup>3</sup><br>(ppm)                        | Izofluran,<br>mg/m <sup>3</sup><br>(ppm) | Sewofluran,<br>mg/m <sup>3</sup><br>(ppm) | Dezfluran,<br>mg/m <sup>3</sup><br>(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) <sup>a</sup>                            | 40,3 (5) <sup>a</sup>  |  |  |   |  |
| 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)   | 15 (2)                                   | 16,4 (2)                                  | 13,8 (2)                                 |
| – ACGIH                            | 90 (50)   | 403 (50)<br>(1980 r.,<br>ostatnia<br>weryfikacja<br>w 1996 r.) | 571 (75)<br>(1980 r.,<br>ostatnia<br>weryfikacja<br>w 1996 r.) |  |   |  |

<sup>a</sup> 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 z 2005 r., nr 212 poz. 1969.

Istniejące dane na temat działania toksycznego uzyskiwano, gdy stężenia w powietrzu mieściły się w zakresie stężeń niezbędnych do uzyskania działania narkotycznego (stężenie 1 MAC lub większe).

Dyskusja na temat dopuszczalnych stężeń w powietrzu związków z grupy nowoczesnych lotnych czynników znieczulających nie została zakończona. Tylko w NIOSH opublikowano zalecenia ustalające wartości pułapowe na poziomie 2 ppm dla halotanu, enfluranu, izofluranu, sewofluranu i dezfluranu. Jedynie dla podtlenku azotu wartość ta wynosi 25 ppm. W państwach europejskich nie ustalono dotychczas wartości NDS dla dezfluranu, natomiast dla innych związków z tej grupy wartości te mieszczą się w zakresie od 2 ppm w Norwegii do 50 ppm w Wielkiej Brytanii. Wydaje się, że istnieje tendencja do proponowania wartości na poziomie 10 ÷ 20 ppm (Hoerauf i in. 1999).

### Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Jeśli przyjąć, że wyniki badań dotyczących wpływu narażenia na anestetyki na przebieg ciąży nie są dostatecznie udokumentowane, a ponadto nie można skutku tego przypisać określonym związkom, to jedynym układem, który można przyjąć za krytyczny dla całej grupy fluorowanych eterów i podtlenku azotu, jest ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

Wprawdzie nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących wpływu dezfluranu na OUN wśród personelu medycznego, ale istnieją nieliczne dane dla innych związków o podobnym działaniu. W hipotezie Meyera-Overtona założono, że siła działania narkotycz-

nego związków stosowanych do narkozy jest zależna od powinowactwa do tłuszczów. W przypadku omawianej grupy związków iloczyn wartości współczynnika podziału olej: powietrze i miary działania narkotycznego (np. wartości MAC) był zbliżony (tab. 4).

**Tabela 4.**

**Iloczyn wartości współczynnika podziału olej: powietrze i wartości MAC dla grupy wziewnych środków ogólnie znieczulających**

| Związek badany  | Olej : powietrze (O/P) | Wartość MAC | Wartość MAC · O/P (atm) |
|-----------------|------------------------|-------------|-------------------------|
| Podtlenek azotu | 1,4                    | 104         | 1,45                    |
| Dezfluran       | 18,7                   | 6           | 1,12                    |
| Sewofluran      | 53,4                   | 1,71        | 0,91                    |
| Eter etylowy    | 64,0                   | 1,92        | 1,22                    |
| Izofluran       | 91,0                   | 1,15        | 1,04                    |
| Halotan         | 224                    | 0,74        | 1,65                    |
| Enfluran        |                        | 1,7         |                         |

Wydaje się w związku z tym, że zakładając działanie addytywne, można przyjąć za podstawę wnioskowania o potencjalnym działaniu związku na funkcje neurobehawioralne i psychomotoryczne wyniki badań uzyskane u osób narażonych na inne środki z tej grupy, uwzględniając w przeliczeniach stężeń wartości MAC.

*Luccini* i in. (1995) badali czynności neurobehawioralne u osób spośród paramedycznego personelu sal operacyjnych narażonych na mieszaninę enfluranu i podtlenku azotu oraz izofluranu i podtlenku azotu. Praktycznie nie stwierdzili oni skutków działania na OUN, gdy stężenia enfluranu i N<sub>2</sub>O wynosiły 1,3 ppm (0,1 ÷ 18 ppm) i 62,6 ppm (7 ÷ 553 ppm). Odpowiadające temu narażeniu stężenie dezfluranu z uwzględnieniem wartości MAC wynosi  $(1,3/1,7 + 62,6/104) \cdot 6 = (0,76 + 0,6) \cdot 6 = 8,16$  ppm, czyli około 56,4 mg/m<sup>3</sup>.

*Bruce* i in. (1974) przeprowadzili badania 20 ochotników narażonych w ciągu 4 h na podtlenek azotu o stężeniu 900 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) z dodatkiem lub bez dodatku halotanu o stężeniu 120 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm). Uwzględniając wartości MAC obliczone analogicznie, stężenie podtlenku azotu odpowiadało stężeniu dezfluranu 199 mg/m<sup>3</sup> (28,8 ppm), a stężenie łączne podtlenku i halotanu – 149 ppm dezfluranu (1031 mg/m<sup>3</sup>). Po narażeniu łącznym stwierdzono istotne obniżenie sprawności wykonania pięciu testów, a po narażeniu na podtlenek azotu – jednego testu. Podobne wyniki uzyskano u osób narażonych na podtlenek azotu – enfluran o stężeniach odpowiednio 900 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) i 114 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm), (*Bruce* i in. 1975).

Przyjmując za podstawę wyniki eksperymentów *Bruce* i in. (1974; 1975), w których występowało narażenie na halotan lub enfluran o stężeniu równoważnym około 800 mg/m<sup>3</sup> dezfluranu i na podtlenek azotu o stężeniu równoważnym około 200 mg/m<sup>3</sup> dezfluranu, można za wartość LOAEL przyjąć stężenie dezfluranu równe około 1000 mg/m<sup>3</sup>.

Stosując trzy współczynniki niepewności:

- *A* = 2 – związany z różnicami wrażliwości osobniczej
- *B* = 2 – związany z przejściem z wartości LOAEL do wartości NOAEL
- *C* = 2 – wynikający z konieczności ekstrapolacji wyników uzyskanych dla innych niż dezfluran związków.

Wartość NDS dezfluranu oblicza się na podstawie wzoru:

$$\frac{1000\text{mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2} = 125\text{mg/m}^3.$$

Wartość stężenia NDS rzędu wartości 10 ppm ( $80 \text{ mg/m}^3$ ) została zaakceptowana dla izofluranu i enfluranu w kilku państwach. Biorąc pod uwagę, że działanie narkotyczne wyrażone wartością MAC jest dla dezfluranu około 5 ÷ 6-krotnie słabsze niż dla pozostałych związków z tej grupy, dlatego utrzymywanie stężeń poniżej  $125 \text{ mg/m}^3$  nie powinno powodować zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego i obniżenia sprawności personelu medycznego. Ta wartość stężenia powinna być traktowana jako tymczasowa. Konieczne wydaje się przeprowadzanie badań doświadczalnych z udziałem ochotników, podczas których należy przebadać wpływ sewofluranu i dezfluranu na czynność OUN z zastosowaniem baterii testów psychometrycznych.

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA**

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, oddechowy i krążenia (ciśnienie tętnicze krwi).

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria oraz EEG.

### **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy, oddechowy i krążenia (ciśnienie tętnicze krwi). W zależności od wskazań badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria oraz 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 czy 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 (ciśnienie tętnicze krwi). W zależności od wskazań badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria oraz EEG.

## **Narządy (układy) krytyczne**

Układ nerwowy, układ oddechowy i układ krążenia.

## **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, przewlekła choroba obturacyjna płuc oraz niedociśnienie tętnicze.

## **U w a g a**

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

## **PIŚMIENNICTWO**

*Allaouchiche B. i in.* (2001) Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth. Analg.* 93, 981-985.

*Almeida D.E. i in.* (2004) Evaluation of intraocular pressure in association with cardiovascular parameters in normocapnic dogs anesthetized with sevoflurane and desflurane. *Vet Ophthalmol.* 7, 265-269.

*Berghaus T.M. i in.* (1999) Hepatotoxicity following desulfrane anesthesia. *Hepatology* 29, 613-614.

*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., Westphal K., Strouhal U.* (1998) Mutterschutzgesetzes und Kontamination des Personals im Aufwachraum und auf der chirurgischen Intensivstation durch Inhalationsanästhetika. *Gesundheitswesen* 60, 586-591.

*Byhahn C., Lischke V., Westphal K.* (1999) Arbeitsplatzbelastung im Krankenhaus mit Lachgas und den neuen Inhalationsanästhetika. *Dtsch. Med. Wschr.* 124, 1327-141.

*Caldwell J.E.* (1994) Desflurane clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 27, 6-18.

*Clarke K.W.* (1999) Desflurane and sevoflurane. *Clin. Anesth.* 29, 793-810.

*Cohen E.N., Brown B.W., Bruce D.L.* (1974) Occupational disease among operating room personnel: a national study. *Anesthesiology* 41, 321-340.

*Ebert T.J., Muzi M., Lopatka C.W.* (1995) Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane. *Anaesthesiology* 83, 88-95.

*Eger II E.I. i in.* (1987) Studies of the toxicity of I-653. Halothane, and isoflurane in enzyme-induced, hypoxic rats. *Anesth. Analg.* 66, 1227-1229.

*Eger II E.I.* (1995) Physicochemical properties and pharmacodynamics of desflurane. *Anaesthesia* 50 (suppl.) 3-8.

- Eger II E.I.* i in. (1997a) Dose related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth. Analg.* 85, 1154-1163.
- Eger II E.I.* i in. (1997b) Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth. Analg.* 84, 160-168.
- Eger II E.I.* i in. (1998) The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane, and on the kinetic characteristics of compound S, in volunteers. *Anesth. Analg.* 86, 414-21.
- Eger II E.I.* (2004) Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am. J. Health – Syst. Pharm.* 61 (suppl. 4), S3-S10.
- 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.
- Golembiewski J.* (2004) Considerations in selecting an inhaled anesthetic agent: case studies. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 61( suppl. 4), S10-S17.
- Gong D.* i in. (1998) Rat strain minimally influences anesthetic and convulsant requirements of inhaled compounds in rats. *Anesth Analg.* 87:963-966
- Gurguis S.S., Pelmeur P.L., Roy M.L.* (1990) Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br J Ind Med.* 47:490-497.
- Hoerauf K.H.* i in. (1999) Occupational exposure to sevoflurane during sedation of adult patients. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 72, 174-177.
- Holmes M.A.* i in. (1990) Hepatocellular integrity in swine after prolonged desflurane ( I-653) and isoflurane anesthesia: evaluation of plasma alanine aminotransferase activity. *Anest. Analg.* 71, 249-253.
- Jones R.M.* i in. (1990a) Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane. *Brit. J. Anaesth.* 64, 482-487.
- Jones R.M., Cashman J.N., Mant T.G.K.* (1990b) Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anesthetic, desflurane ( I-653) in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 64,11-15.
- Karzai W.* i in. (1997) Rapid increase in inspired desflurane concentration does not elicit a hyperdynamic circulatory response in the pig. *Laboratory Animals* 31, 279-2829.
- Kharasch E.D.* (1996) Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anesth. Belgica* 47, 7-14.
- Lockhart S.H.* i in. (1991) Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology* 74, 484-488.
- Luccini R., Toffoletto F., Camerino D.* (1995) Neurobehavioral functions in operating theatre personnel exposed to anesthetic gases. *Med. Lav.* 86, 27-33.
- Luccini R., Belotti L., Cassitto M.G.* (1997) Neurobehavioral functions in operating theatre personnel: a multicenter study. *Med. Lav.* 88, 396-405.
- Mapleson W.W.* (1996) Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Brit. J. Anaesth.* 76, 179-185.
- Martin J.* (1995) Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 83, 1125-112.
- Muzzi D.A.* i in. (1990) The effect of desflurane on cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology*, 73 A1215.
- Muzzi D.A.* i in. (1991) The effect of desflurane with N<sub>2</sub>O on cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 75 A167.
- Naguib K.* i in. (1997) The safety and efficacy of desflurane. *M.E.J.Anesth.* 14, 33-449.
- O'Keefe N.J., Healy T.E.J.* (1999) The role of new anesthetic agents. *Pharm. Therap.* 84, 233-248.



*Rampil I.J.* i in. (1988) I-653 and isoflurane produce similar dose related changes in the encephalogram of pigs. *Anesthesiology* 69, 295-302.

*Rampil I.J.* i in. (1991) The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 74, 434-439.

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 2002 r., nr 217, poz. 1833 ze zm. DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769.

*Sessler D.I., Badgwell J.M.* (1998) Exposure of postoperative nurses to exhaled anesthetic gases. *Ansth. Analg.* 87, 1083-1088.

*TerRiet M.F.* i in. (2000) Which is most purgent: isoflurane, sevoflurane or desflurane? *Brit. J. Anaesth.* 85, 305-307.

*Weiskopf R.B.* i in. (1988) Cardiovascular effects of 1653 in swine. *Anesthesiology* 69, 303-309.

*Weiskopf R.B.* i in. (1994) Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 80, 1035-1045.

*Westphal K.* i in. (1998a) Exposition des Aufwachsraumpersonals mit Inhalationanästhetika. *Anaesthesiol. Reanimat.* 23, 157-160.

*Westphal K., Wilke H.J., Strouhal U.* (1998b) Exposure of surgeon to desflurane and nitrous oxide in intraoral operative procedures. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 42, 745.

*Wilkes A.R., Raj N., Hall J.E.* (2003) Adverse airway events during brief nasal inhalations of volatile anaesthetics: the effect of humidity and repeated exposure on incidence in volunteers preselected by response to desflurane. *Anaesthesia* 58, 207-216.

*Wrigley S.R.* i in. (1991) Induction and recovery characteristics of desflurane in day case patients: a comparison with propofol. *Anaesthesia* 46, 615-622.

*Yasuda N.* i in. (1991) Kinetics of desflurane, isoflurane and halotane in humans. *Anesthesiology* 74, 489-498.

*Young C.J., Apfelbaum J.L.* (1995) Inhalation anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J. Clin. Anesth.* 564-577.

*MAREK JAKUBOWSKI*

## **Desflurane**

### **A b s t r a c t**

Desflurane is a volatile anesthetic agent, methylethyl ether halogenated solely with fluorine. At room temperature, desflurane is a clear, colorless, volatile nonflammable liquid with an ether-like odor. Exposure levels for medical personnel depend on the method of administering the anesthetic. During endotracheal anesthesia with local exhaust measured levels have been in the 0.2 ÷ 3.0 mg/m<sup>3</sup> range. Higher concentrations, up to 36 mg/m<sup>3</sup> occurred during intensive therapy or in postoperative rooms.

The anesthetic potency of an inhalation agent is usually expressed in terms of its minimum alveolar concentration (MAC), a steady state concentration that prevents movement of 50% of the subjects in response to a painful stimulus. The MAC of desflurane decreases with age from 9.16% in neonates, 8.3 % in one-year-old children to

about 6% in adults. 1 MAC corresponds to the concentration of desflurane of about 85 000 mg/m<sup>3</sup>. Desflurane is irritating to the airway at concentrations higher than 1 MAC. There is no evidence of renal toxicity or hepatotoxicity with desflurane. Only 0.02 ÷ 0.2% of the dose is metabolized to the potentially toxic metabolites (fluorides, trifluoroacetic acid). Desflurane has a blood gas partition coefficient of 0.42, the lowest of all the available volatile agents, which means that equilibration and recovery occur quickly.

No occupational standard for desflurane is currently defined. Standards recommended by the European health authorities for other volatile anesthetics from this group (enflurane, isoflurane) are from 2 to about 380 mg/m<sup>3</sup>. In contrast, NIOSH of the USA recommends a general exposure limit of 2 ppm (from 13.8 mg/m<sup>3</sup> for desflurane to 16.4 mg/m<sup>3</sup> for sevoflurane) for all volatile anesthetics, which is mostly interpreted as a ceiling value.

Like other anesthetics desflurane affects the central nervous system. Assuming the same mechanism of action for all volatile anesthetics, an occupational exposure limit (OEL) of 125 mg/m<sup>3</sup> has been calculated for desflurane on the basis of results of a study in which human volunteers were exposed to halothane, enflurane and nitrous oxide, and the MAC values of these compounds.