

Małgorzata Kupczewska-Dobecka

Renata Soćko

OCENA RYZYKA ZWIĄZANEGO Z NARAŻENIEM PERSONELU MEDYCZNEGO NA DZIAŁANIE SEWOFLURANU I IZOFLURANU, WZIEWNYCH ŚRODKÓW ANESTETYCZNYCH – PROBLEM DLA PRACODAWCÓW

ASSESSMENT OF HEALTH RISK OF SEVOFLURANE AND ISOFLURANE EXPOSURE AMONG SURGICAL STAFF: A PROBLEM FOR EMPLOYERS

Zakład Informacji Naukowej, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź

STRESZCZENIE

Sewofluran (Sevorane) i izofluran (Foran), polifluorowane anestetyki, są stosowane do narkozy zarówno u dorosłych jak i u dzieci, zwykle w mieszaninie z tlenem lub podtlenkiem azotu. Ocena ryzyka związanego z ostrą i przewlekłą ekspozycją personelu sal operacyjnych na działanie tych wziewnych anestetyków stanowi trudny problem dla pracodawców. Wynika to głównie z braku konieczności przeprowadzania pomiarów stężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w powietrzu środowiska pracy, dla których nie określono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS). Pracodawca jest jednak obowiązany do ustalenia, czy w środowisku pracy występuje czynnik chemiczny stwarzający zagrożenie.

Problemem ustalenia NDS-ów w Polsce dla omawianych anestetyków zajął się Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych, który zaproponował do oceny środowiska pracy przyjąć wartość NDS sewofluranu równą 55 mg/m^3 (ok. 7 ppm), natomiast dla izofluranu – 32 mg/m^3 (ok. 4 ppm). Zaproponowane wartości zabezpieczają pracowników przed niekorzystnym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy, sercowo-naczyniowy, oddechowy i przed działaniem drażniącym. Med. Pr., 2006;57(6):557–566

Słowa kluczowe: gazy anestetyczne, izofluran, sewofluran, normatywy higieniczne

ABSTRACT

Sevoflurane and isoflurane are polyfluorinated anesthetics used during surgical treatment of both adults and children. They are usually applied as mixtures with oxygen or dinitrogen monoxide. An assessment of health risk of exposure to these inhalant anesthetics poses a serious problem for employers, mostly due to the fact that maximum admissible concentrations (MAC) for these compounds have not been established. Consequently, there is no obligation to measure their air concentration in the workplace. However, the employer is responsible for determining whether or not a given hazardous agent is present in the work environment. The setting of MAC values for sevoflurane and isoflurane has recently been considered by the Expert Group for Chemical Hazards that proposed to accept 55 mg/m^3 (7 ppm) and 32 mg/m^3 (4 ppm), respectively as MAC values in assessing workplace hazards. These exposure levels should protect the surgical staff from adverse neurological, cardiovascular, respiratory, and irritant effects. Med Pr 2006;57(6):557–66

Key words: anesthetic gases, isoflurane, sevoflurane, MAC value, STEL value

Adres autorek: św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: dobecka@imp.lodz.pl

Nadesłano: 14.09.2006

Zatwierdzono: 30.10.2006

WSTĘP

Narażenie zawodowe na wziewne środki anestetyczne występuje u pracowników opieki medycznej, takich jak lekarze anestezjologów, chirurdzy, pielęgniarki anestezjologiczne, instrumentariuszki, pomoce pielęgniarskie, technicy sal operacyjnych, zespoły opieki postanestezjologicznej, dentyści i ich asystenci, higieniści dentyści, lekarze weterynarii i ich asystenci. Do znieczulenia ogólnego w medycynie, stomatologii i weterynarii najczęściej stosowanym gazem jest tlenek diazotu. Narażenie na ten związek zostało dobrze scharakteryzowane w szpitalnych salach zabiegowych i w gabinetach stomatologicznych. Generalnie, stężenia tego związku w powietrzu pomieszczeń zabiegowych wahają się w du-

żym zakresie wartości ($11\text{--}7990 \text{ mg/m}^3$). Obserwacje personelu medycznego i badania epidemiologiczne wykazały neurotoksyczne, embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne działanie tlenu diazotu. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono zaburzenia metabolizmu neuroprzekazników, zahamowanie biosyntezy metioniny oraz działanie immunosupresyjne w zakresie odporności humoralnej (1). Obok tlenu diazotu duże zagrożenie, zwłaszcza dla anestezjologów, stanowi halotan (2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroetan). W przypadku zatrucia ostrego halotan działa głównie na ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy oraz wątrobę i nerki. Badania epi-

demiologiczne, przeprowadzone wśród personelu medycznego, wykazały, że jest on hepatotoksyczny. Ocena stanu czynnościowego wątroby wskazuje na podwyższenie aktywności aminotransferaz i zmiany aktywności enzymów mikrosomalnych u narażonych. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują jednoznacznie na możliwość pojawienia się wad rozwojowych płodów, jeżeli ciężarne samice były narażane na działanie halotanu (2).

Poszukiwano nowych polihalogenowanych anestetyków wziewnych, które charakteryzowałyby się mniejszą szkodliwością od powszechnie używanego halotanu. W latach 1980–1990 do praktyki wprowadzono nowe polifluorowane anestetyki tj. IZOFLURAN (2-chloro-2-(difluorometoksy)-1,1,1-trifluoroetan) i SEWOFLURAN (1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-(fluorometoksy)propan). Są to substancje płynne, łatwo przechodzące w stan pary lub gazów, ich temperatury wrzenia do 50–60°C, są niepalne, nie posiadają własności wybuchowych, nie rozpuszczają się w wodzie lub rozpuszczają się słabo. Pary polifluorowanych anestetyków są cięższe od powietrza i mogą kumulować się w niższej położonych miejscach, powodując ubytek tlenu. Wysokie stężenia substancji w powietrzu mogą być osiągnięte bardzo szybko na skutek parowania w temperaturze 20°C. Ciśnienie pary nasyconej sewofluranu w temperaturze 20°C wynosi 157 kPa, natomiast izofluranu 32 kPa (3,4).

Ocena ryzyka związanego z ostrą i przewlekłą ekspozycją personelu sal operacyjnych na działanie wziewnych anestetyków stanowi trudny problem dla pracodawców. Wynika to głównie z braku konieczności przeprowadzania pomiarów stężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w powietrzu środowiska pracy, dla których nie określono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia w powietrzu środowiska pracy. Pracodawca jest jednak obowiązany do ustalenia, czy w środowisku pracy występuje czynnik chemiczny stwarzający zagrożenie oraz do dokonania i udokumentowania oceny ryzyka zawodowego stwarzanego przez czynnik chemiczny. W ocenie ryzyka zawodowego pracodawca jest obowiązany uwzględnić, m.in., niebezpieczne właściwości czynnika chemicznego, informacje dotyczące zagrożenia, rodzaj, poziom i czas trwania narażenia, wartości dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym, jeżeli zostały ustalone, wyniki oceny stanu zdrowia pracowników, warunki pracy.

Celem pracy jest przegląd dostępnych danych literaturowych, które umożliwiają oszacowanie ryzyka związanego z narażeniem zawodowym na izofluran i sewofluran.

NARAŻENIE ZAWODOWE

Sewofluran (SVF, Sevorane, Sevofluran; Ultane) i Izofluran (Foran) są stosowane do narkozy zarówno u dorosłych jak i u dzieci, zwykle w mieszaninie z tlenem lub podtlenkiem azotu. Izofluran jest szczególnie polecany w anestezji do zabiegów neurochirurgicznych (5), kardiochirurgicznych i w transplantologii (6). Szerokie zastosowanie izofluranu zawdzięcza temu, że ma wyższy współczynnik terapeutyczny niż halotan, ponadto w odróżnieniu od innych anestetyków wziewnych izofluran w minimalnym stopniu ulega biotransformacji *in vivo*, co decyduje o jego bardzo małej toksyczności.

Badania przeprowadzone w ostatnich latach w Europie, w nowoczesnych salach operacyjnych z kontrolowaną klimatyzacją i wentylacją, wskazują, że narażenie na halogenowane anestetyki jest poniżej dopuszczalnych poziomów narażenia (7). 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 pomiędzy bronchoskopem a ścianą tchawicy, stwierdzono wysokie stężenia środków do narkozy w powietrzu. Ten sam problem występuje w pomieszczeniach postanestetycznych lub w oddziałach intensywnej opieki medycznej pozbawionych odpowiedniej wentylacji.

Poziomy narażenia na sewofluran w salach operacyjnych zależą 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 4,15–24 mg/m³ (0,5–2,9 ppm) (8). W przypadku stosowania anestetyku do narkozy u dzieci w pomieszczeniu bez instalacji wyciągowej wywiewnej stężenia wynosiły ok. 400 mg/m³ (50 ppm). W przypadku półotwartych systemów anestetycznych występowały ekstremalnie wysokie stężenia SVF w powietrzu – ok. 800–2000 mg/m³ (100–240 ppm) (9,10–12). Stosunkowo wysokie stężenia anestetyku występują też w momencie indukcji znieczulenia, tj. w bardzo krótkim czasie 5–6 sekund, kiedy stężenie sewofluranu w mieszaninie gazowej do narkozy wynosi ok. 7%. Badania stężeń sewofluranu podczas 23 indukcji wykazały, że maksymalne stężenie SVF wynosiło ok. 141 mg/m³ (17 ppm) (13). Badania Hoeraufa (14), przeprowadzone w pomieszczeniach sal operacyjnych, pozwoliły na skalkulowanie 8-godzinnego średniego narażenia na poziomie poniżej 8,3 mg/m³ (1 ppm) dla pielęgniarek pomocniczych i 4,15 mg/m³ (0,5 ppm) dla chirurgów i anestezjologów. W przypadku

wyliczenia średniego narażenia tylko w czasie przeprowadzania znieczulenia poziom narażenia na sewofluran był wyższy od $4,15 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm), ale niższy od $8,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) dla całego personelu biorącego udział w zabiegu. Hoerauf (15) przeprowadził pomiary stężeń sewofluranu w powietrzu sal operacyjnych podczas 17 zabiegów ginekologicznych i 8 urologicznych. Stężenie średnie ważone 8-godzinnym czasem zmiany roboczej wynosiło $4,8 \text{ mg/m}^3$ (0,58 ppm). Okres znieczulenia wyniósł $49,6 \pm 24$ min. Sewofluran podawano w mieszaninie z tlenem, w średnim stężeniu $1,63 \pm 0,6\%$. W powietrzu różnych sal operacyjnych anesteziolodzy narażeni byli na izofluran w zakresie stężeń: $1,425\text{--}3,75 \text{ mg/m}^3$.

Ocenę narażenia na anestetyki w województwie łódzkim przeprowadzili Sitarek i wsp. (16) oraz Krajewski i wsp. (17). Oznaczono poziomy stężenie sewofluranu i izofluranu w powietrzu 22 sal operacyjnych, 5 łódzkich szpitali, podczas operacji, w których zastosowano dotchawicze znieczulenie sewofluranem lub izofluranem. Sale operacyjne były wyposażone w systemy wentylacyjne: klimatyzację lub systemy usuwania anestetyków, połączone z centralnym systemem wentylacyjnym szpitala. Stężenie średnie ważone 8-godzinnym czasem zmiany roboczej SVF wynosiło $3,2 \pm 6,2 \text{ mg/m}^3$ (0,4 ± 0,75 ppm). Stężenia pułapowe oznaczono na poziomie $23,5 \text{ mg/m}^3$ (2,87 ppm). Stężenie średnie izofluranu ważone 8-godzinnym czasem zmiany roboczej wynosiło $2,7 \pm 5,8 \text{ mg/m}^3$ (0,35 ± 0,77 ppm). Wartość maksymalnego stężenia izofluranu wynosiła $88,2 \text{ mg/m}^3$, a minimalna wartość stężenia była na poziomie $0,01 \text{ mg/m}^3$.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Miarą siły działania anestetycznego jest tzw. wartość MAC. Jest to minimalne stężenie anestetyku w powietrzu pęcherzyków płucnych w trakcie znieczulania, wymagane dla zniesienia odpowiedzi na bodźce bólowe. Wartość średnia MAC wynosi odpowiednio dla halotanu – 0,74%, izofluranu – 1,15%, sewofluranu – 2%, podtlenku azotu – 104% (18). Zależność wartości MAC od wieku pacjenta przedstawiono w tabeli 1.

Personel medyczny bloków operacyjnych narażony na działanie różnych anestetyków uskarżał się na subiektywne odczucie zmęczenia, bóle głowy, rozdrażnienie (1,2). W dostępnym piśmiennictwie nie opisano w sposób ilościowy skutków przewlekłego narażenia na nowoczesne polifluorowane anestetyki. Opisane w literaturze skutki działania izofluranu i sewofluranu dotyczą przede wszystkim ludzi poddanych narkozie tym związkiem, a nie personelu medycznego.

Sewofluran powoduje zależną od dawki depresję ośrodkowego układu nerwowego, wykazuje działanie na układ sercowo-naczyniowy i oddechowy, powoduje obniżenie aktywności nerwowo-mięśniowej (21,22). Zgodnie z dokumentacją International Program on Chemical Safety (IPCS) (4), narażenie na parę sewofluranu może spowodować zawroty głowy, bóle głowy, bradykardię, senność, utratę przytomności. Wysokie stężenia sewofluranu w powietrzu powodują ubytek tlenu, co może być przyczyną utraty przytomności i śmierci. Sewofluran podrażnia skórę, powoduje jej zaczerwienienie i wysuszenie. Działa drażniąco na oczy, powodując zaczerwienienie i ból. Według Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (23) głównym skutkiem działania sewofluranu jest działanie drażniące na oczy, obniżenie częstości oddychania, hypotensja, rzadkoskurcz, dreszcze, nudności, bóle głowy, a narządy krytyczne to oczy i układ oddechowy.

Izofluran wykazuje działanie układowe. Zaburza funkcje ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i układu sercowo-naczyniowego (3,23). Ponadto wykazuje działanie drażniące na oczy, skórę, co przejawia się zaczerwienieniem i wysuszeniem skóry oraz działa drażniąco na błony śluzowe dróg oddechowych (3,24,25). Izofluran zmniejsza opór dróg oddechowych hamując odruchy z drzewa oskrzelowego i działając bezpośrednio na mięśnie gładkie oskrzeli. Zwiększa tętniczy i całkowity przepływ krwi przez wątrobę oraz przez mięśnie szkieletowe. W odróżnieniu od enfluranu nie wywołuje drgawek. W mniejszym stopniu niż halotan wpływa depresyjnie na autoregulację mózgowego przepływu krwi. Może powodować wzrost ciśnienie

Tabela 1. Wartość MAC sewofluranu i izofluranu w zależności od wieku pacjenta (19,20)

Wiek pacjenta	MAC sewofluranu w tlenie %
0–1 miesięcy	3,3
6 miesięcy – 3 lata	2,8
25 lat	2,6
40 lat	2,1
60 lat	1,7
80 lat	1,4

Wiek pacjenta	MAC izofluranu w tlenie %
Do 12 miesięcy	1,60–1,85
1–5 lat	1,50–1,60
Od 20 do 40 lat	1,25–1,30
Od 40 do 60 lat	1,10–1,20
Powyżej 60 lat	1,00–1,10

śródczaszkowego. Izofluran zmniejsza zużycie tlenu przez tkankę mózgową o 30% (20). Narażenie na pary izofluranu może spowodować zawroty głowy, bóle głowy, rzadkoskurcz, senność, utratę przytomności. Wysookie stężenia izofluranu w powietrzu powodują spadek procentowej zawartości tlenu w powietrzu co może być przyczyną utraty przytomności i śmierci. (25). Według OSHA (23) głównym skutkiem działania izofluranu jest działanie drażniące na oczy, na układ oddechowy (obniżenie częstości oddechów), układ sercowo-naczyniowy (obniżenie ciśnienia krwi, rzadkoskurcz) i ośrodkowy układ nerwowy (bóle głowy). U osób narażonych mogą wystąpić dreszcze oraz nudności.

Skutki działania na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Sewofluran powoduje zależne od dawki zmiany w EEG. Zmiany w czynności bioelektrycznej mózgu występowały w stężeniu sewofluranu powyżej 1 MAC (21,22). O'Keefe (22) opisuje przypadki wystąpienia drgawek u pacjentów znieczulanych SVF podczas narkozy jak i w okresie wychodzenia z narkozy. Zgodnie z informacją producenta, podobnie jak inne anestetyki, sewofluran powoduje zależne od dawki rozszerzenie naczyń w mózgu (19). Podczas operacji neurochirurgicznych stwierdzano wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego jako następstwo rozszerzenia naczyń w mózgu. Ocena skutków działania SVF przeprowadzono na ochotnikach. Grupę 12 zdrowych ochotników (7 mężczyzn i 5 kobiet) narażano przez maskę na SVF w stężeniach subanestetycznych, tj. 0,3% (24 900 mg/m³) i 0,6% (49 800 mg/m³) oraz dla porównania grupie kontrolnej podawano placebo, a w trzeciej grupie podlenek azotu w stężeniu równoważnym MAC. Każde narażenie podzielono na 3 okresy: okres podstawowy (ok. 5 min), inhalacja (35 min), zdrowienie (60 min). Badani wypełniali kwestionariusz osobowy, w którym oceniali swoje odczucia w skali od 0 (brak skutków) do 5 (ekstremalne odczucia). 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”), parametry fizjologiczne (tętno, ciśnienie krwi, nasycenie hemoglobiny tlenem). Odczucia subiektywne były wyraźnie związane z poziomem narażenia na oba anestetyki. Jednocześnie SVF powodował większy stopień amnezji, zaburzenia funkcji psychomotorycznych, senność, niż podtlenek diazotu w równoważnym stężeniu MAC. N₂O powodował natomiast większą wrażliwość na ból niż sewofluran (26).

Izofluran, podobnie jak inne anestetyki, powoduje wzrost przepływu mózgowego, przede wszystkim na skutek bezpośredniego działania rozszerzającego mięśnie gładkie naczyń (6). Podczas operacji neurochirurgicznych stwierdzano wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, jako następstwo rozszerzenia naczyń w mózgu. W następstwie narażenia na rosnące stężenia izofluranu obserwowano obniżenie aktywności oddechowej komórek ośrodkowego układu nerwowego (27).

Skutki działania na układ oddechowy

Sewofluran i izofluran powodują 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, obniżeniem pH krwi (6,19,21,22,27). Sewofluran może powodować słabe podrażnienie górnych dróg oddechowych i nie obserwuje się zwiększonej ilości wydzieliny w drzewie tchawiczooskrzelowym. U dzieci, którym podawano sewofluran przez maskę, występował statystycznie istotny wzrost przypasków kaszlu, jednak mniejszy niż w przypadku znieczulenia halotanem (19). Sewofluran jest dobrze tolerowany przez pacjentów z astmą oskrzelową. Nie ma zapachu, a skutki takie jak trudności w oddychaniu, kaszel, pobudzenie, skurcz krtani występują bardzo rzadko i są przemijające (21).

Działania drażniące izofluranu na drogi oddechowe wykazano w badaniach przeprowadzonych u 81 ochotników, którym podano izofluran przez maskę, w stężeniu 2 MAC, przez 60 sekund. 41% narażonych na izofluran odczuwało podrażnienie przejawiające się kaszlem lub koniecznością zdjęcia z twarzy maski (28). W przypadku podania przez maskę anestetyku w stężeniu 1 MAC, nie obserwowano działania drażniącego na drogi oddechowe.

W celu oceny skutków działania drażniącego środków znieczulających, 12 ochotnikom podawano anestetyki, tj. sewofluran, halotan, izofluran, desfluran w stężeniu 0,5; 1,0 i 2,0 MAC, przez maskę, podczas 3-krotnego wdechu (29). Wartość MAC przyjęto na poziomie: 0,75%; 1,2%; 1,8% i 6% odpowiednio dla halotanu, izofluranu, sewofluranu i desfluranu. Oceniano szkodliwe skutki działania anestetyków na drogi oddechowe (AAE – Adverse Airway Events), poprzez pomiar przepływu powietrza przez płuca (wyrażony w l/min.) w czasie 30 s (3 wdechy – 3 wydechy). Każdy pomiar (zaburzenia wdechu i wydechu, kaszel) 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, przejściowym obniżeniem przepływu powietrza wdechowego. Sewofluran wykazywał najmniejsze, a dezfluran najsilniejsze działanie drażniące spośród badanych anestetyków (sewofluran < halotan < izofluran < desfluran). W przypadku izofluranu zanotowano 82 przypadki AAE na 324 uzyskane fale przepływu od narażonych na izofluran (dla porównania: 36/324 dla sewofluranu, 73/324 dla halotanu, 139/324 dla desfluranu). Liczba obserwowanych AAE wzrastała wraz ze stężeniem anestetyku i tak dla izofluranu zaobserwowano 10/36; 16/36 i 43/36 AAE odpowiednio w stężeniu 0,5; 1,0 i 2,0 MAC (4500 mg/m³; 9000 mg/m³; 18 000 mg/m³).

Skutki działania na układ sercowo-naczyniowy

Sewofluran działa rozkurczająco na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co przejawia się zależnym od dawki obniżeniem ciśnienia krwi i oporności naczyń obwodowych, a także obniżeniem ciśnienia tętniczego w płucach (22). Sewofluran podany zdrowym ochotnikom w stężeniu 1,2 MAC spowodował 30% obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (21). U 12 zdrowych ochotników, którym podawano sewofluran w stężeniu 1 MAC oraz 1¼ MAC przez 8 godzin stwierdzono obniżenie ciśnienia krwi. U 21 młodych osób, którym podawano we wzrastających stężeniach sewofluran w zakresie ½ MAC, 1 MAC, 1½ MAC obserwowano zależne od dawki zmiany w liczbie uderzeń serca. Przejście pomiędzy MAC i 1½ MAC powodowało zwolnienie tętna i obniżenie ciśnienia (28). Podawanie SVF w dawkach 0,4–1,2 MAC zdrowym ochotnikom powodowało obniżenie liczby uderzeń serca w jednostce czasu. Jednocześnie dostępne dane wskazują, że znieczulenie dzieci SVF w stężeniu 1 MAC powodowało wzrost liczby uderzeń serca w jednostce czasu 3–10 uderzeń/minutę (21,22). W badaniach klinicznych wykonanych przez producenta obserwowano przypadki niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów obciążonych ryzykiem choroby niedokrwiennej – nie podano danych ilościowych (19). W dawkach ok. 1 MAC sewofluran nie powodował częstoskurczu.

Izofluran w stężeniach znieczulających obniża ciśnienie krwi tętniczej działając rozkurczająco na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, obniża siłę skurczu serca, pojemność wyrzutową serca i całkowity opór obwodowy (20). Izofluran podany 12 zdrowym ochotnikom w stężeniu 1,66 MAC spowodował istotny wzrost średniej wartości ciśnienia tętniczego krwi, wzrost licz-

by uderzeń serca na minutę oraz wzrost stężenia nora-drenaliny i adrenaliny w osoczu. Autorzy badań obserwowane zmiany łączyli ze wzrostem poziomu hormonu wazopresyny, noradrenaliny i adrenaliny w osoczu (30). Podawanie izofluranu w stężeniu 1,5 MAC oraz 2 MAC, 21 zdrowym ochotnikom powodowało wzrost częstości skurczów serca. Stwierdzono ponadto obniżenie ciśnienia tętniczego i w żyłę płucnej (5).

Działanie hepatotoksyczne i nefrotoksyczne

Współczesne badania wykazały, że chlorowcopochodne anestetyki, takie jak: enfluran, izofluran, nie powodują uszkodzenia wątroby (7). Zgodnie z informacją producenta (19) sewofluran był dobrze tolerowany przez pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby.

Potencjalne skutki działania SVF na nerki pracowników narażonych na ten anestetyk w salach operacyjnych oceniano podczas 61 zabiegów chirurgicznych – metoda znieczulenia otwarta (25 przypadków) i pół-otwarta (36 przypadków). Grupę kontrolną stanowiły 43 osoby. W moczu narażonych oznaczano stężenie sewofluranu, podtlenku azotu, białko całkowite (TUP), N-acetylo-β-D-glukozoamidazę (NAG) i syntetazę glutaminową (GSU). Średnie stężenie SVF w powietrzu wynosiło 2,32 mg/m³ (0,28 ppm) (w zakresie 0,1–1,88 ppm), a N₂O 31,3 ppm (0,9–111,6 ppm). Obserwowano znamienne wyższy poziom TUP. Stwierdzono istnienie zależności pomiędzy stężeniem SVF a aktywnością NAG ($r = 0,3$; $p < 0,05$) oraz pomiędzy stężeniem SVF a aktywnością GSU ($r = 0,65$; $p < 0,001$) (31).

KLASYFIKACJA

Zarówno sewofluran jak i izofluran nie są klasyfikowane jak substancje niebezpieczne w urzędowym wykazie substancji niebezpiecznych (32). Medialne stężenia lub dawki śmiertelne (LC50 lub LD50) przedstawiono w tabeli 2 (33):

Tabela 2. Wartości medialnych stężeń i dawek śmiertelnych dla izo- i sewofluranu

Substancja	LC50/LD50
Sewofluran:	szczur, mysz/inhalacja/48 140–688 900 mg/m ³ mysz/dożoładkowo/18 200 mg/kg szczur/dożoładkowo/10 800 mg/kg
Izofluran:	mysz/inhalacja/126 000 mg/m ³ szczur/inhalacja/114 750 mg/m ³ mysz/dożoładkowo/5080 µl/kg szczur/dożoładkowo/4770 µl/kg

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Nie wykazano działania mutagennego sewofluranu i izofluranu w teście Ames a u *Salmonella typhimurium* TA1535 i TA100, zarówno bez układu aktywacji metabolicznej jak i z układem (34) oraz w teście wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) (15). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego, embriotoksycznego, teratogennego oraz wpływu na rozrodczość sewofluranu. Nie stwierdzono teratogennego działania izofluranu u szczurów, kiedy związek podawano w stężeniach: pomiędzy 1500–123 750 mg/m³ (200–16 500 ppm) (35,36). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego, embriotoksycznego oraz wpływu na rozrodczość izofluranu.

TOKSYKODYNAMIKA

Główną drogą usuwania z organizmu wchłoniętego przez drogi oddechowe izofluranu są płuca. Tą drogą wydalany jest w postaci niezmienionej. Średni klirens wydalania przez płuca wynosi $3,6 \pm 0,5$ l/min. (37). Tylko niewielka część związku ulega biotransformacji u ludzi. Około 0,2% wchłoniętej dawki izofluranu wydalane jest w postaci metabolitów: organicznych związków fluoru i fluorków. Z tego 50% wydalane jest z moczem (38). Głównym metabolitem jest kwas trifluoroctowy, substancja o uznanym działaniu hepatotoksycznym (38). U 25 pacjentów narażonych na izofluran w stężeniu 0,65 MAC lub 1,25 MAC, przez ok. 2 godzin, stwierdzono wzrost poziomu fluorków w osoczu po znieczuleniu ($1,36 \pm 0,93$ μmola) (39). Metabolizm izofluranu badano u świni domowej. Poziom fluorków w osoczu był wskaźnikiem stopnia biodegradacji izofluranu. Zwierzęta otrzymywały związek w stężeniu 0,7 do 1,6 MAC (całkowite stężenie wynosiło ok. 5,5 MAC). Stężenie jonów fluorków w osoczu bezpośrednio po narażeniu i po 4 godzinach od narażenia było trzykrotnie wyższe w porównaniu z okresem przed narażeniem ($p < 0,001$) (40). W odróżnieniu od innych anestetyków wziewnych izofluran w minimalnym stopniu ulega biotransformacji *in vivo*.

Uważa się, że 1–5% wchłanianego przez drogi oddechowe sewofluranu ulega przemianie metabolicznej w wątrobie, z udziałem cytochromu P-450 (CYP) 2E1, uwalniając związki fluoru, heksafluoroizopropanol (HFIP) i ditlenek węgla. Fluorki są wydalane z moczem (8,22,41). Sewofluran jest jedynym znanym fluorowanym anestetykiem, który nie metabolizuje do kwasu trifluoroctowego, substancji o uznanym działaniu he-

patotoksycznym (19). HFIP szybko ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym i jest wydalany z moczem (21,22). W postaci niezmienionej sewofluran jest wydany przez drogi oddechowe. Średni klirens wydalania przez płuca wynosi 3,58 l/min. (20). W sali pooperacyjnej najwyższe stężenie sewofluranu oznaczono na poziomie 149,4 mg/m³ (18 ppm) w czasie ok. 10,5 godz. od przewiezienia pacjenta po znieczuleniu (7).

Metabolizm sewofluranu jest szybki. Fluorki i HFIP oznaczono w osoczu już po 5 minutach od rozpoczęcia znieczulenia (41). Najwyższe stężenie fluorków w osoczu obserwuje się w ciągu godziny od zakończenia znieczulenia. Stężenie fluorków jest proporcjonalne do zastosowanej dawki SVF. Stężenia nieorganicznych fluorków u osób dorosłych poddanych narkozie sewofluranem na poziomie 1–2 MAC wynosiły 10–20 μM, a u osób dorosłych poddanych narkozie sewofluranem na poziomie 2–7 MAC – 20–40 μM. W przypadku zastosowania wyższych stężeń SVF stężenia fluorków wynosiły 20–90 μM. Szczytowe stężenie HFIP w osoczu jest osiągane później niż w przypadku fluorków. U pacjentów otrzymujących sewofluran w stężeniu 3,7 MAC, najwyższe stężenie HFIP oznaczono 2–10 godz. od zakończenia znieczulenia. Średnie stężenie HFIP wynosiło 0,06 mmol/kg.

U około 7% osób dorosłych poddanych badaniom klinicznym w szpitalu Abbot (19) stężenie fluorków we krwi po znieczuleniu sewofluranem wynosiło powyżej 50 M. Stężenie jonów fluorkowych we krwi było najwyższe po 2 godzinach od zakończenia znieczulenia sewofluranem i osiągnęło poziom wyjściowy po 48 godzinach. W badanej grupie nie stwierdzono statystycznie znamiennych objawów klinicznych upośledzenia funkcji nerek. Również badania grupy pacjentów poddanych operacjom chirurgicznym i znieczulanych SVF nie wykazały znamiennych zmian w czynności nerek (24).

W wyniku badań 86 pracowników zatrudnionych w Novara Hospital, biorących udział w zabiegach chirurgicznych, dokonano oceny zależności pomiędzy narażeniem na sewofluran (SE) a poziomem HFIP (heksafluoroizopropanolu) w moczu pod koniec zmiany roboczej. Stężenia HFIP wyrażono w mikrogramach/l (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 i stężeniem HFIP w moczu ($r = 0,782$ ($p < 0,0001$) dla SE/A-HFIPu i $r = 0,862$ ($p < 0,0001$) dla SE/C-HFIPu) (42).

Przeprowadzono badania 145 osób zatrudnionych podczas operacji w 18 salach operacyjnych w ce-

lu znalezienia zależności pomiędzy poziomem HFIP (Cu, mikrogramy/l) w moczu a stężeniem sewofluranu w powietrzu (CI, ppm). Średnie stężenie sewofluranu w powietrzu wynosiło 0,77 ppm (0,05–27,9 ppm). Używaną zależność określa równanie regresji:

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

Zależność była istotna statystycznie ($r = 0,79$, $n = 145$, $p < 0,0001$). Zgodnie z równaniem wyliczono, że poziomy heksafluoroizopropanolu w moczu (HFIP) na poziomie 488 $\mu\text{g/l}$ i 160 $\mu\text{g/l}$ odpowiadają stężeniom sewofluranu w powietrzu odpowiednio 2 i 0,5 ppm (16,6–4,15 mg/m^3) (43).

Haufroid i wsp. (44) przeprowadzili badania mające na celu uzyskanie biologicznego wskaźnika narażenia personelu sal operacyjnych na sewofluran. Badania przeprowadzono w grupie 50 osób, próbki powietrza pobierano przez cały czas trwania znieczulenia metodą dozimetrii pasywnej, w strefie oddychania badanych. Próbki moczu pobierano przed rozpoczęciem zmiany roboczej (BA) i pod koniec znieczulania pacjenta (EA), w celu oznaczenia stężenia HFIP, F-, i kreatyniny. Średnie stężenie sewofluranu w powietrzu wynosiło 157,7 mg/m^3 (19 ppm) (w zakresie 0–139,9 ppm, tj. 0–1161 mg/m^3), średni czas znieczulenia wynosił 221 min. (60–435 min.). Wyznaczono korelację pomiędzy stężeniem SVF w powietrzu a stężeniem HFIP w moczu: $r = 0,81$; $p < 0,0001$ oraz pomiędzy stężeniem SVF w powietrzu a stężeniem F- w moczu: $r = 0,56$; $p < 0,0001$. Stwierdzono istnienie istotnej zależności pomiędzy logarytmem stężenia HFIP w moczu (mg/l lub mg/g kreatyniny) i logarytmem stężenia SVF (ppm) w powietrzu ($r = 0,89$; $p < 0,0001$). Autorzy zaproponowali monitorowanie stężenia HFIP w moczu narażonych na SVF jako wskaźnik narażenia. W oparciu o rezultaty tych badań wyznaczono wartości HFIP na poziomie 9,6 i 4,3 mg/g kreatyniny jako odpowiadające stężeniom SVF w powietrzu odpowiednio 50 i 20 ppm (415 i 166 mg/m^3) (tab. 3).

Gentili (45) przeprowadził badania wśród 36 osób personelu medycznego w salach operacyjnych. Ozna-

czano stężenie SVF w powietrzu i w moczu narażonych osób. Średnie stężenie sewofluranu w powietrzu wynosiło 5,4 mg/m^3 (0,65 ppm), a w moczu 2,1 $\mu\text{g/l}$. Wyznaczono zależność pomiędzy stężeniem SVF w powietrzu i w moczu: $\log \text{SVF (mocz)} = 0,6566 \log \text{SVF (powietrze-strefa oddychania)} + 0,386$ ($r^2 = 0,583$; $p < 0,0005$).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIA W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY

Dotychczas w Polsce nie ustalono wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń sewofluranu i izofluranu w środowisku pracy. W tabeli 4. przedstawiono dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego w innych krajach.

Tabela 4. Istniejące wartości dopuszczalnych poziomów narażenia w powietrzu środowiska pracy (mg/m^3) (19,33,44)

Państwo	Izofluran	Sewofluran
Niemcy	75	83 mg/m^3 (proponycja)
Wielka Brytania	375	–
Szwecja	75	–
USA – NIOSH (Narodowy Instytut Zdrowia i Bezpieczeństwa)	15	16,4 (2)*
Unia Europejska	83–166 (rozważania)	83–166 (rozważania)
Abbott Laboratories	–	poniżej < 166 mg/m^3

* Wartość pułapowa sugerowana przez NIOSH, nieobowiązująca prawnie (44).

Problemem ustalenia NDS w Polsce dla omawianych anestetyków zajął się Zespół Ekspertów ds. Czynniki Chemicznych. Na podstawie przeglądu dostępnych danych literaturowych nie znaleziono zależności dawka–efekt u ludzi narażonych zawodowo na SVF i izofluran. Dostępne dane ilościowe dotyczą wyłącznie pacjentów narażanych na bardzo wysokie stężenia gazów. Stąd podstawą NDS dla omawianych anestetyków była ekstrapolacja wyników badań uzyskanych u osób narażonych na inne gazy anestetyczne. Zaproponowano do oceny środowiska pracy przyjąć wartości normatywów higienicznych, dla sewofluranu NDS: 55 mg/m^3 (~7 ppm), natomiast dla izofluranu NDS: 32 mg/m^3 (≈ 4 ppm). Nie zaproponowano wartości dopuszczalnych stężeń chwilowych (NDSCh) anestetyków, ponieważ sewofluran nie wykazuje działania drażniącego na drogi oddechowe, natomiast izofluran w stężeniu nawet 1000x wyższym od zaproponowanej wartości NDS nie powodował podrażnienia błon śluzowych dróg oddechowych (46).

Tabela 3. Proponowany poziom heksafluoroizopropanolu (HFIP) w moczu, jako biologiczny wskaźnik narażenia na sewofluran

	Poziom narażenia		
	16,6 mg/m^3 2 ppm	166 mg/m^3 20 ppm	415 mg/m^3 50 ppm
	HFIP w moczu		
mg/l	0,8	6,8	16,7
mg/g kreatyniny	1,2	4,3	9,6

PODSUMOWANIE

Wyniki ostatnich badań wskazują, że monitorowanie stężenia HFIP w moczu jest dobrym wskaźnikiem narażenia na sewofluran. Biorąc pod uwagę wyniki 2 badań tj. Imbrianięgo (43) oraz Haufroida (44) przedstawiono w tabeli 5 zależność poziomu HFIP w moczu od stężenia SVF w powietrzu:

■ Należy rozważyć przyjęcie poziomu heksafluoroizopropanolu w moczu pod koniec zmiany roboczej jako biomarkera narażenia na sewofluran. Z równania regresji wg Imbrianięgo (43) obliczono, że stężeniu SVF na poziomie zaproponowanego NDS w powietrzu odpowiada stężenie HFIP w moczu ok. 1,6 mg/l.

■ Wartości normatywów higienicznych dla sewofluranu i izofluranu, zaproponowane przez Zespół Eksper-tów ds. Czynników Chemicznych i zatwierdzone przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN zabezpieczają pracowników przed niekorzystnym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy, sercowo-naczyniowy, oddechowy i przed działaniem drażniącym.

■ Zagrożenia wywołane narażeniem na wziewne anestetyki należy zminimalizować zachowując następujące środki bezpieczeństwa:

■ Stosować ogólne przepisy bezpieczeństwa i higieny pracy zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych (47) a w szczególności:

■ Przestrzegać zaproponowanych wartości normatywów higienicznych w powietrzu środowiska pracy.

■ Podczas pracy z anestetykami zapewnić skuteczną wymianę powietrza: stosować w pomieszczeniach przy sprawnie działającej wentylacji ogólnej i miejscowej.

■ Postępować zgodnie z ogólnymi zasadami bezpieczeństwa i higieny pracy z substancjami chemicznymi

oraz dobrej praktyki przemysłowej; ściśle przestrzegać opracowanych procedur postępowania.

■ W trakcie stosowania anestetyków nie jeść, nie pić napojów, nie palić tytoniu, nie stosować kosmetyków. Nie wdychać gazów.

■ Ściśle przestrzegać wskazówek zawartych w kartach charakterystyki sporządzonych przez producentów tych środków.

PIŚMIENNICTWO

1. Starek A.: Tlenek diazotu. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy Metody Oceny Środow. Pr., 2005;3(45):135–152
2. Bielnicka B.: HALOTAN Dokumentacja proponowanej wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego. Biuletyn Międzyresortowej Komisji ds. Aktualizacji Wykazu NDS i NDN Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy, 1994;10: 5–45
3. International Chemical Safety Cards: Ether, 1-chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl 2-chloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluoroethane. WHO/IPCS/ILO, No 1435, 2002 [cytowany 14 września 2006] Adres: <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng1435.html>
4. International Chemical Safety Cards: 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(fluoromethoxy)propane, ether, fluoromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl. WHO/IPCS/ILO, No 1436, 2002 [cytowany 14 września 2006]. Adres: <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng1436.html>
5. Malan T.P., DiNardo J.A., Isner R.J., Frink E.J. Jr, Goldberg M., Fenster P.E. i wsp.: Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*, 1995;83:918–928
6. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A.: Leki współczesnej terapii. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1998
7. Byhahn C., Heller K., Lischke V., Westphal K.: Occupational exposure to volatile anaesthetics. *CNS Drugs*, 2001;15(3): 197–215
8. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. Consensus Report for Sevoflurane and Desflurane. *Arbete och Halsa*, 1998;19:25
9. Westphal K., Strouhal U., Kessler P., Schneider J.: Sevoflurane contamination during paediatric bronchoscopy. *Anaesthesist*, 1997;46:677–682
10. Westphal K., Martens S., Lischke V., Aybeck T., Matheis G., Strouhal U.: Occupational exposure with inhalation anaesthetics during cardiac surgery. *Z. Herz Thorax Gefasschir.*, 1997;11:244–248
11. Westphal K., Lischke V., Aybeck T., Kessler P.: Exposure of the paediatric surgeon to inhalation anaesthetic during paediatric bronchoscopy procedures. *Pneumologie*, 1997;51:1123–1126
12. Raj N., Henderson K.A., Hall J.E., Aguilera I.M., Harmer M., Hutchings A. i wsp.: Evaluation of personal, environmental and

Tabela 5. Zależność poziomu heksafluoroizopropanolu (HFIP) w moczu od stężenia sewofluranu (SVF) w powietrzu

SVF ppm	HFIP w moczu mg/l za Haufroidem (44)	HFIP w moczu mg/l za Imbrianięm (43) $\log \text{HFIP} (\mu\text{g/l}) = 0,813 \cdot \log \text{SVF} (\text{ppm}) + 2,517$
0,5	–	0,16
2	0,8	0,49
7	–	1,58
10	–	2,1
20	6,8	3,71
50	16,7	7,76

- biological exposure of paediatric anaesthetists to nitrous oxide and sevoflurane. *Anaesthesia*, 2003;58:630–636
13. Hall J.E., Henderson K.A., Oldham T.A., Pugh S., Harmer M.: Environmental monitoring during gaseous induction with sevoflurane. *Br. J. Anaesthesia*, 1997;79:1123–1126
 14. Hoerauf K.H., Koller C., Taeger K., Hohbhahn J.: Occupational exposure to sevoflurane and nitrous oxide in operating room personnel. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1997; 69:134–138
 15. Hoerauf K.H., Hartmann T., Zavrski A., Adel S., Burger H.J., Koinig H. i wsp.: Occupational exposure to sevoflurane during sedation of adult patients. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1999;72:174–177
 16. Sitarek K., Wesołowski W., Kucharska M., Celichowski G.: Concentrations of anaesthetic gases in hospital operating theatres. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 2000;13(1):61–66
 17. Krajewski W., Kucharska M., Wesołowski W., Wrońska-Nofer T.: Occupational exposure to anaesthetics: Monitoring of airborne concentrations of nitrous oxide and halogenated anaesthetics in operating rooms. *Pol. J. Environ. Studies*, 2003;12 Suppl I:115–119
 18. Mapleson W.W.: Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Brit. J. Anaesthesia*, 1996;76:179–185
 19. Abbot Laboratories Material Safety Data Sheet: Sevoflurane. Abbott Park (IL), 1995 [cytowany 14 września 2006]. Adres: <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/datasheet/s/Sevofluraneinh.htm>
 20. Pharmindex (on line) [cytowany 14 września 2006]. Adres: <http://www.pharmindex.pl/>
 21. Patel S, Goan K.: Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its chemical use in general anaesthesia. *Drugs*, 1996;51:658–700
 22. O'Keefe N.J., Healy T.E.J.: The role of new anesthetic agents. *Pharmacol. Therapeutics*, 1999;84:233–248
 23. OSHA Chemical Sampling Information, 2004 [cytowany 14 września 2006]. Occupational Safety and Health Administration, Washington. Adres: www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_266605.html
 24. Golembiewski J.: Considerations in selecting an inhaled anesthetic agent: Case studies. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2004;61(4): 10–17
 25. RxMed: Pharmaceutical Information – FORANE [cytowany 14 września 2006]. Adres: <http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1monographs/CPS-%20Monog>
 26. Galinkin J.L., Janiszewski D., Young C.J., Klafta J.M., Klock P.A., Coalson D.W. i wsp.: Subjective, psychomotor, cognitive, and analgesic effects of subanesthetic concentrations of sevoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1997;87:1082–1088
 27. Cope K.A., Merritt W.T., Krenzischek D.A., Schaefer J., Pukowski J., Foster W.M. i wsp.: Phase II collaborative pilot study: preliminary analysis of central neural effects from exposure to volatile anesthetics in the PACU. (eng; includes abstract) *J. Perianesth Nurs.*, 2002;17(4):240–50
 28. Eger E.: Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2004;61(4):3–10
 29. Wilkes A.R., Raj N., Hall J.E.: 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*, 2003;58:207–216
 30. Weiskopf R.B., Moore M.A., Eger E.I. 2nd, Noorani M., McKay L., Chortkoff B. i wsp.: Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology*, 1994;80(5):1035–1045
 31. Trevisan A., Venturini M.B., Carrier M., Giraldo M., Maccá I., Perini M. i wsp.: Biological indices of kidney involvement in personnel exposed to sevoflurane in surgical areas. *Am. J. Ind. Med.*, 2003;44(5):474–80
 32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU 2005, nr 201, poz. 1674
 33. RTECS Data Base on CD, Databanks of potentially hazardous chemicals, licensed by U.S. Government Public, 2004
 34. Waskell L.: A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutat. Res.*, 1978;57:141–153
 35. Mazze R.I., Fujinaga M., Rice S.A., Harris S.B., Baden J.M.: Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*, 1986;64:339–344
 36. Fujinaga M., Baden J.M., Yhap E.O., Mazze R.I.: Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, isoflurane, and their combination in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*, 1987;67:960–964
 37. Yasuda N., Lockhart S.H., Eger E.I., 2nd, Weiskopf R.B., Liu J., Laster M. i wsp.: Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth. Analg.*, 1991;72:316–324
 38. Duncan A.: Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology*, 1975;43(3):325–332
 39. Smiley R.M., Ornstein E., Pantuck E.J., Pantuck C.B., Matteo R.S.: Metabolism of desflurane and isoflurane to fluoride ion in surgical patients. *Can. J. Anaesth.*, 1991;38(8):965–968
 40. Koblin D., Weiskopf R.B., Holmes M.A., Konopka K., Rampil I.J., Eger E., 2nd i wsp.: Metabolism of I-653 and isoflurane in swine. *Anesth. Analg.*, 1989;68:147–149
 41. Kharasch E.D.: Biotransformation of sevoflurane. *Anesth. Analg.*, 1995;81:27–38
 42. Barbic F., Bagnati M., Basile M., Zanoli V., Caretoni L., Cassani C. i wsp.: Urinary hexafluoroisopropanol in the assessment of occupational exposure to sevoflurane: methodologic features and critical points. *Ital. Med. Lav. Ergon.*, 2003;25(3):95–97
 43. Imbriani M., Zadra P., Negri S., Alessio A., Maestri L., Ghittori S.: Biological monitoring of occupational exposure to sevoflurane. *Med. Lav.*, 2001;92(3):173–180
 44. Haufroid V., Gardinal S., Licot C., Villalpando M.-L., vanObbergh L., Clippe A. i wsp.: Biological monitoring of exposure to sevoflurane in operating room personnel by the measurement of hexafluoroisopropanol and fluoride in urine. *Biomarkers*, 2000;5(2):141–151
 45. Gentili A., Accorsi A., Pigna A., Bachiooco V., Domenichini I., Baroncini S. i wsp.: Exposure of personnel to sevoflurane during paediatric anaesthesia. *Europ. J. Anaesthesiol.*, 2004;21:638–645

-
46. Sprawozdanie z działalności Zespołu Ekspertów ds Czynników Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN za rok 2005 [dane niepublikowane]. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2005
47. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych. DzU 2005, nr 11, poz. 85 i 86