

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

Izofluran

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 32 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 7.10.2005

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.12.2005

Słowa kluczowe: izofluran, wartości NDS, narażenie zawodowe.

Key words: isoflurane, MAC, OEL, occupational exposure.

Izofluran w temperaturze pokojowej jest bezbarwną, przezroczystą, lotną cieczą o delikatnym zapachu eteru. Jest anestetykiem wziewnym z grupy węglowodorów halogenowych wprowadzonym do praktyki klinicznej w 1981 r. Uważa się, że w porównaniu z innymi anestetykami jest on obciążony mniejszą liczbą działań ubocznych niż enfluran i większym od halotanu współczynnikiem terapeutycznym, a wśród halogenowych anestetyków izofluran jest uważany za związek o dużym marginesie bezpieczeństwa.

Wielkość narażenia na izofluran w salach operacyjnych zależy od wyposażenia sal w kontrolowaną klimatyzację i wentylację, a także od metod podawania anestetyku. Średnie stężenie izofluranu dla 8-godzinnego czasu zmiany roboczej wynosiło w salach operacyjnych w województwie łódzkim około 2,7 mg/m³, a maksymalne stężenie – około 20,7 mg/m³.

Skutki niepożądanego działania izofluranu obserwowano u ludzi poddawanych narkozie tym anestetykiem. Dotyczą one przede wszystkim narażenia na ten związek o bardzo dużych stężeniach, tzn. anestetycznych lub subanestetycznych. Izofluran powoduje u ludzi zależną od wielkości stężenia depresję ośrodkowego układu nerwowego, wykazuje działanie na układ sercowo-naczyniowy i oddechowy, a ponadto działa drażniąco na oczy, błony śluzowe dróg oddechowych i skórę.

* Wartość NDS izofluranu została przyjęta przez Międzyresortową Komisję ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy, która wniosowała o jej wprowadzenie 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).

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

Wśród personelu medycznego bloków operacyjnych narażonego na działanie różnych anestetyków stwierdzono takie subiektywne objawy narażenia na izofluran, jak: odczucie zmęczenia, bóle głowy i rozdrażnienie. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących skutków zawodowego narażenia na izofluran.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono także danych na temat działania rakotwórczego, embriotoksycznego oraz wpływu na rozrodczość izofluranu. Na podstawie wyników badań doświadczalnych nie stwierdzono również działania teratogennego i mutagennego izofluranu.

Główną drogą usuwania izofluranu z organizmu wchłoniętego przez drogi oddechowe są płuca. Tą drogą jest on wydalany w postaci niezmienionej, a tylko niewielka jego część ulega u ludzi biotransformacji.

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

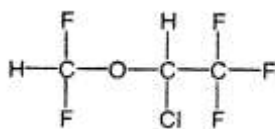
Wartość normatywu higienicznego izofluranu w poszczególnych państwach mieści się w przedziale $15,2 \div 375 \text{ mg/m}^3$ ($2 \div 50 \text{ ppm}$). Przyjmując, że układem krytycznym działania izofluranu jest OUN i zakładając taki sam mechanizm działania jak w wypadku innych związków z tej grupy, zaproponowano przyjęcie dla izofluranu wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) równej 32 mg/m^3 (4 ppm). Proponuje się nieustalanie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) izofluranu, ponieważ związek ten o stężeniach nawet 1000 razy większych od zaproponowanej wartości NDS nie powodował podrażnienia błon śluzowych dróg oddechowych.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka izofluranu (OSHA 2004; ICSC 2002; Safety... 2005):

- | | |
|---------------------|---|
| – nazwa chemiczna | eter 1-chloro-2,2,2-trifluoroethylodifluorometylowy
2-chloro-2-(difluorometoksy)-1,1,1-trifluoroetan |
| – wzór sumaryczny | $\text{C}_3\text{H}_2\text{ClF}_5\text{O}$ |
| – wzór strukturalny | |



- | | |
|------------------|--------------------------|
| – nazwa CAS | isoflurane |
| – numer CAS | 26675-46-7 |
| – numer EC | 247-897-7 (wykaz EINECS) |
| – synonimy: | izofluran i aerrane |
| – nazwa handlowa | forane. |

Izofluran jest halogenowym anestetykiem, izomerem enfluranu wprowadzonym do praktyki klinicznej w 1981 r. Związek jest niepalny i nie ma właściwości wybuchowych.

Klasyfikacja izofluranu 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 izofluranu (OSHA 2004; ICSC 2002; Safety... 2005):

– postać	w temperaturze pokojowej jest bezbarwną cieczą
– zapach	delikatny
– masa cząsteczkowa	184,5
– temperatura wrzenia	48,5 °C
– gęstość względna	1,5
– gęstość względna par	1,2 w temp. 20 °C (powietrze = 1); pary są cięższe od powietrza i mogą kumulować się w niższej położonych miejscach, powodując ubytek tlenu. Duże stężenia substancji w powietrzu mogą być osiągnięte bardzo szybko na skutek parowania w temp. 20 °C
– ciśnienie pary nasyconej	32 kPa w temp. 20 °C
– współczynniki podziału:	
- oktanol-woda	log Kow = 2,1
- krew/faza gazowa	1,4
- mózg/krew	1,6
- nerka/krew	1,1
- serce/krew	1,6
- wątroba/krew	1,8
- tłuszcz/krew	45 (w temp. 37 °C)
- mięśnie/krew	2,9
- olej/faza gazowa	90,8
– rozpuszczalność w wodzie	słaba
– rozpuszczalność	miesza się z etanolem, eterem, chloroformem i benzyną
– reaktywność	w razie kontaktu z gorącą powierzchnią lub otwartym płomieniem izofluran ulega rozkładowi, emitując takie żrące dymy, jak: fosgen, chlorowodór i fluorowodór
– rozkład	w kontakcie z gorącą powierzchnią lub płomieniem substancja rozkłada się i tworzy żrące dymy zawierające fluorowodór.
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, ciśn. 1013 hPa):	1 ppm odpowiada 7,5 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ odpowiada 0,132 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Izofluran jest wziewnym anestetykiem wprowadzonym do praktyki klinicznej w 1981 r. (*Malan* i in. 1995). Jest szczególnie polecany w anestezji do zabiegów neurochirurgicznych, kardiochirurgicznych i w transplantologii (*Podlewski, Chwalibogowska-Podlewska* 1998). Stosowany jest do narkozy zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Wszechstronne zastosowanie izofluran zawdzięcza temu, że ma większy współczynnik terapeutyczny niż halotan, a ponadto w odróżnieniu od innych anestetyków wziewnych izofluran w minimalnym stopniu ulega biotransformacji w warunkach *in vivo*, co decyduje o jego bardzo małej toksyczności.

Izofluran jest stosowany w mieszaninie z tlenem lub podtlenkiem azotu oprócz innych takich halogenowanych gazów anestetycznych, jak: halotan, enfluran, sewofluran, dezfluran i metoksyfluran.

Ocenę narażenia na anestetyki w województwie łódzkim przeprowadzili *Krajewski* i in. (2003). Oznaczono wielkość stężeń izofluranu w powietrzu 22 sal operacyjnych 5 łódzkich szpitali podczas operacji, w których zastosowano dotchawicze znieczulenie izofluranem. Sale operacyjne były wyposażone w systemy wentylacyjne: klimatyzację lub systemy usuwania anestetyków połączone z centralnym systemem wentylacyjnym szpitala. Średnie stężenie izofluranu dla 8-godzinnego czasu zmiany roboczej wynosiły $2,7 \pm 5,8 \text{ mg/m}^3$ ($0,35 \pm 0,77 \text{ ppm}$), a stężenie maksymalne – $20,7 \text{ mg/m}^3$ ($2,74 \text{ ppm}$).

Stężenia gazów anestetycznych, w tym izofluranu, badano w pomieszczeniach sal operacyjnych łódzkich szpitali i w szpitalach okolic Łodzi (*Sitarek* i in. 2000). Maksymalne stężenie izofluranu wynosiło $88,2 \text{ mg/m}^3$, a minimalne – $0,01 \text{ mg/m}^3$.

Według danych amerykańskich (*Anesthetic...* 1999) około 200 000 pracowników opieki medycznej (lekarze anestezjologów, pielęgniarki anestezjologiczne, instrumentariuszki, technicy sal operacyjnych, pomoce pielęgniarstwa, chirurdzy, zespoły opieki postanestezjologicznej, dentyści i ich asystenci, higieniści dentystyczni, lekarze weterynarii i ich asystenci oraz personel radiologiczny) jest potencjalnie narażonych zawodowo na anestetyki halogenowane. Zgodnie z raportem NIOSH (*McCammon* i in. 1997) przeprowadzono wszechstronne badania stężeń gazów anestetycznych, w tym izofluranu, w pomieszczeniach sal operacyjnych w Main Hospital i w Primary Care Clinic New Alaska. Na podstawie otrzymanych wyników pomiarów wykazano, że stężenia badanych gazów utrzymywały się na poziomie poniżej oznaczalności metody i w wypadku izofluranu wynosiły $0,15 \div 3,97 \text{ mg/m}^3$ ($0,02 \div 0,53 \text{ ppm}$).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Europie, w nowoczesnych salach operacyjnych z kontrolowaną klimatyzacją i wentylacją, wykazano również, że narażenie na halogenowane anestetyki jest oceniane poniżej dopuszczalnych poziomów narażenia (*Byhahn* i in. 2001). Maksymalne stężenie izofluranu wynosiło $37,5 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm). Z drugiej jednak strony podano, że podczas używania anestetyków w salach operacyjnych ze złą wentylacją lub złą kontrolą narażenia – szczególnie podczas zabiegów bronchoskopii u dzieci, gdzie występuje duży wyciek gazu znieczulającego między bronchoskopem a ścianą tchawicy, stwierdzono duże stężenia środków do narkozy w powietrzu. Ten sam problem występuje w pomieszczeniach postanestetycznych lub w oddziałach intensywnej opieki medycznej pozbawionych odpowiedniej wentylacji.

Ocenę narażenia zawodowego na anestetyki badali *Hoerauf* i in. (1996a,b) oraz *Hobbhahn* i in. (1998). W powietrzu różnych sal operacyjnych anestezjologów byli narażeni na następujące średnie stężenia izofluranu: 2,25; 3,75; 2,625 lub 1,425 mg/m^3 (0,3; 0,5; 0,35 lub 0,19 ppm).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Opisane w dostępnym piśmiennictwie skutki działania izofluranu dotyczą przede wszystkim ludzi poddanych narkozie tym związkiem, a nie personelu medycznego.

Campbell i in. (1996) opisali skutki niepożądanego działania izofluranu u osób poddanych narkozie, w mieszaninie tlenu i podtlenku azotu. Objawy działania występowały

po narażeniu na izofluran o bardzo dużych stężeniach, tj. stężeniach anestetycznych lub subanestetycznych.

W okresie pooperacyjnym u osób stwierdzono następujące skutki działania narkozy:

- u 10% nudności
- u 22% senność
- u 16% wymioty
- u 15% dreszcze
- u 13% zawroty głowy
- u 15% wzmożony kaszel (*Campbell i in.* 1996).

W tabeli 1. podano wielkości stężenia izofluranu w mieszaninie z tlenem mające działanie narkotyczne (Pharmindex 2002). Zgodnie z informacją producenta, izofluran o stężeniu 3 ÷ 4% (22 500 ÷ 300 000 mg/m³) wykazuje działanie narkotyczne w ciągu 3 ÷ 5 min. Po zakończeniu narkozy następuje względnie szybkie budzenie i powrót świadomości (kilkanaście minut). Wielkość stężeń narkotycznych izofluranu zmniejsza się wraz z wiekiem pacjenta (Pharmindex 2002).

Tabela 1.

Wartości MAC izofluranu w pęcherzykach płucnych**

Wiek pacjenta	Wartość MAC izofluranu w mieszaninie z tlenem
Do 12 miesięcy	1,60 ÷ 1,85% (120 000 ÷ 138 750 mg/m ³)
Od roku do 5 lat	1,50 ÷ 1,60% (112 500 ÷ 120 000 mg/m ³)
Od 20 do 40 lat	1,25 ÷ 1,30% (93 750 ÷ 97 500 mg/m ³)
Od 40 do 60 lat	1,10 ÷ 1,20% (82 500 ÷ 90 000 mg/m ³)
Powyżej 60 lat	1 ÷ 1,10 (75 000 ÷ 82 500 mg/m ³)

** MAC – minimalne stężenie w stanie równowagi wymagane dla zniesienia u 50% osób odpowiedzi na bodźce bólowe.

Większość badaczy przyjmuje średni poziom MAC dla izofluranu 1,15 ÷ 1,17% (około 86 250 mg/m³), (*Podlewski, Chwalibogowska-Podlewska* 1998; *Mapleson* 1996). Wartość ta jest uważana za minimalne stężenie anestetyczne. Terminem „*minimum alveolar concentration*” (MAC) określa się stężenie izofluranu w pęcherzykach płucnych, które jest efektywne dla 50% osób poddawanych narkozie.

Izofluran wykazuje działanie układowe – zaburza funkcje ośrodkowego układu nerwowego (ICSC 2002; OSHA 2004), układu oddechowego (OSHA 2004) i układu sercowo-naczyniowego (ICSC 2002; OSHA 2004), a ponadto wykazuje działanie drażniące na oczy i skórę, co przejawia się zaczerwienieniem i wysuszeniem skóry oraz działa drażniąco na błony śluzowe dróg oddechowych (*Golembiewski* 2004; ICSC 2002; RxMed: ...).

Izofluran działa bezpośrednio na mięśnie gładkie oskrzeli, zmniejsza opór dróg oddechowych, hamując odruchy z drzewa oskrzelowego. Związek zwiększa tętniczy i całkowity przepływ krwi przez wątrobę oraz przepływ krwi przez mięśnie szkieletowe. W odróżnieniu od enfluranu nie wywołuje drgawek. Izofluran w mniejszym stopniu niż halotan wpływa depresyjnie na autoregulację mózgowego przepływu krwi. Może powodować wzrost

ciśnienia śródczaszkowego. Izofluran zmniejsza zużycie tlenu przez tkankę mózgową o 30% (Pharmindex 2002).

Narażenie na pary izofluranu może spowodować: zawroty i bóle głowy, rzadkoskurcz, senność oraz utratę przytomności. Duże stężenia izofluranu w powietrzu powodują spadek procentowej zawartości tlenu w powietrzu, co może być przyczyną utraty przytomności i śmierci (RxMed: ...).

Według OSHA (2004) głównym skutkiem działania izofluranu jest działanie drażniące na oczy, układ oddechowy (zmniejszenie częstości oddechów), układ sercowo-naczyniowy (zmniejszenie ciśnienia krwi, rzadkoskurcz) i ośrodkowy układ nerwowy (bóle głowy). U osób narażonych mogą wystąpić dreszcze oraz nudności. Narządami krytycznymi działania izofluranu są oczy i układ oddechowy.

Skutki działania na OUN

Izofluran, podobnie jak inne anestetyki – powoduje wzrost przepływu mózgowego, przede wszystkim na skutek bezpośredniego działania rozszerzającego mięśnie gładkie naczyń (Podlewski, Chwalibogowska-Podlowska 1998). Podczas operacji neurochirurgicznych stwierdzano wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego jako następstwo rozszerzenia naczyń w mózgu. W następstwie narażenia na rosnące stężenia izofluranu obserwowano zmniejszenie aktywności oddechowej komórek ośrodkowego układu nerwowego (Cope 2002).

Skutki działania na układ oddechowy

Izofluran powoduje upośledzenie czynności układu oddechowego wyrażające się zaburzeniami spirometrycznymi odpowiednio do zastosowanego stężenia, tj. zmniejszeniem wentylacji minutowej i objętości oddechowej oraz powoduje zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, tj. podwyższenie ciśnienia parcjalnego CO₂ (Cope 2002; Podlewski, Chwalibogowska-Podlowska 1998).

Działanie drażniące izofluranu na drogi oddechowe wykazano na podstawie wyników badań przeprowadzonych u 81 ochotników, którym podano dezfluran lub izofluran przez maskę, o stężeniu 2 MAC, tj. odpowiednio 12 i 2,3% (izofluran: 172 500 mg/m³), przez 60 s – 74% narażonych na dezfluran oraz 41% narażonych na izofluran odczuwało podrażnienie przejawiające się kaszlem lub koniecznością zdjęcia z twarzy maski. Różnice między badanymi grupami były znamienne statystycznie (Eger 2004). W wypadku podania przez maskę wymienionych anestetyków o stężeniu 1 MAC nie obserwowano działania drażniącego gazów na drogi oddechowe.

Środek znieczulający, np.: sewofluran, halotan, izofluran i dezfluran o stężeniu: 0,5; 1 lub 2 MAC, podawano 12 ochotnikom przez maskę podczas 3-krotnego wdechu, stosując 3 różne poziomy wilgotności powietrza (Wilkes i in. 2003). Wartość MAC przyjęto równą: 0,75; 1,2; 1,8 lub 6% odpowiednio dla halotanu, izofluranu, sewofluranu i dezfluranu. Dla izofluranu stężenia: 0,5; 1 lub 2 MAC odpowiadały stężeniom 4500 mg/m³; 9000 mg/m³ i 18 000 mg/m³. Oceniano szkodliwe skutki działania anestetyków na drogi oddechowe (AAE – *adverse airway events*), mierząc przepływ powietrza przez płuca (wyrażony w litrach na minutę) w czasie 30 s (3 wdechy i 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 powietrza, obliczono całkowitą liczbę AAE wyrażoną: przypadkami zatrzymania oddechu u badanych, kaszlem i przejściowym obniżeniem przepływu powietrza wdychanego. Stwierdzono, że sewofluran wykazywał najmniejsze, a dezfluran najsilniejsze działanie

drażniące spośród badanych anestetyków (sewofluran < halotan < izofluran < dezfluran). W wypadku izofluranu zanotowano 82 przypadki AAE na 324 uzyskane fale przepływu od narażonych na izofluran (dla porównania: 36/324 dla sewofluranu, 73/324 dla halotanu i 139/324 dla dezfluranu). Liczba obserwowanych AAE wzrastała wraz z wielkością stężenia anestetyku: 10/36; 16/36 i 43/36 AAE odpowiednio o stężeniu: 0,5; 1 lub 2 MAC (4500 mg/m³; 9000 mg/m³; 18 000 mg/m³).

Izofluran zmniejszał opór dróg oddechowych, hamując odruchy z drzewa oskrzelowego i działając bezpośrednio na mięśnie gładkie oskrzeli (*Podlewski, Chwalibogowska-Podlowska* 1998).

Skutki działania na układ sercowo-naczyniowy

Izofluran o stężeniach znieczulających zmniejsza ciśnienie krwi tętniczej, działając rozkurczająco na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, obniża siłę skurczu serca, pojemność wyrzutową serca i całkowity opór obwodowy (*Pharmindex* 2002).

Izofluran o stężeniu około 14 940 mg/m³ (1,66 MAC) podany 12 zdrowym ochotnikom spowodował istotny wzrost średniej wartości ciśnienia tętniczego krwi, wzrost liczby uderzeń serca na minutę oraz wzrost stężenia noradrenaliny i adrenaliny w osoczu. Autorzy badań obserwowane zmiany łączyli ze wzrostem poziomu hormonu wazopresyny, noradrenaliny i adrenaliny w osoczu (*Weiskopf* i in. 1994).

Podawanie izofluranu o stężeniu 135 000 mg/m³ (1,5 MAC) lub 180 000 mg/m³ (2 MAC) 21 zdrowym ochotnikom powodowało wzrost częstości skurczów serca. Stwierdzono ponadto obniżenie ciśnienia tętniczego oraz ciśnienia w żyłę płucnej (*Malan* i in. 1995).

Działanie hepatotoksyczne i nefrotoksyczne

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań wykazano, że takie chlorowcopochodne anestetyki, jak enfluran i izofluran nie powodują uszkodzenia wątroby (*Byhahn* i in. 2001).

Obserwacje kliniczne. Działanie przewlekłe

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

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie przeglądowym oraz bazach danych nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych nad izofluranem.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Izofluran niezależnie od drogi podania nie został zaklasyfikowany pod kątem szkodliwości do żadnej kategorii niebezpieczeństwa. Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych izofluranu podano w tabeli 2.

Tabela 2.**Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych izofluranu**

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Stężenie/dawka/czas LC ₅₀ /LD ₅₀	Piśmiennictwo
Mysz	Inhalacyjna	126 000 mg/m ³ 16 800 ppm/3 h	RTECS 2004
Szczur	Inhalacyjna	114 750 mg/m ³ 15 300 ppm/3 h	RTECS 2004
Mysz	Dootrzewnowa	3030 µl/kg	RTECS 2004
Szczur	Dootrzewnowa	4280 µl/kg	RTECS 2004
Mysz	Dożołądkowa	5080 µl/kg	RTECS 2004
Szczur	Dożołądkowa	4770 µl/kg	RTECS 2004

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na wyizolowanych sercach świnek morskich stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie częstości skurczów serca na minutę, wydłużenie czasu przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, zmniejszenie ciśnienia w lewej komorze serca o 21 i 24% w zależności od stężenia izofluranu oraz zmniejszenie przepływu wieńcowego. Anestetyczne stężenie izofluranu w płynie perfuzyjnym wynosiło $0,28 \pm 0,02$ i $0,52 \pm 0,02$ mM (Boban i in. 1992).

Istotne statystycznie obniżenie krążenia wieńcowego opisali również Larach i Schuler (1991) w badaniach przeprowadzonych na wyizolowanych sercach szczurów przemywanych roztworem zawierającym izofluran o stężeniu równym 258 750 mg/m³ (3 · wartość MAC).

W badaniach przeprowadzonych na 19 zoperowanych psach, którym podano dotchawiczo izofluran o stężeniu 90 000 lub 172 500 mg/m³ (1,2 lub 2 · wartość MAC), stwierdzono częstoskurcz oraz zależne od wielkości stężenia zmniejszenie średniej wartości ciśnienia tętniczego (o 21 lub 39%). Pojemność minutowa serca była obniżona (o 10%) tylko w wypadku zastosowania izofluranu o największym stężeniu 172 500 mg/m³. Narażenie na izofluran o każdym z zastosowanych stężeń nie obniżyło wielkości całkowitego przepływu krwi przez wątrobę (Bernard i in. 1992).

W badaniach przeprowadzonych na psach poddanych narkozie przez maskę izofluranem o stężeniach: 37 500; 112 500 lub 161 250 mg/m³ (0,5; 1,5 lub 2,15 MAC) stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w zależności od wielkości stężenia. Izofluran nie wpływał na pojemność minutową serca i przepływ krwi przez mózg (Scheller i in. 1990).

U psów, które znieczulono dotchawiczo izofluranem o stężeniach 105 000 ÷ 450 000 mg/m³, stwierdzono zmniejszenie zużycia tlenu w mózgu w zależności od zastosowanego stężenia anestetyku (Newberg i in. 1983).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

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

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Nie wykazano działania mutagennego izofluranu w teście Ames u *Salmonella typhimurium* TA1535 i TA100 (Waskell 1978) oraz w teście wymiany chromatyd siostrzanych (SCE), (Hoerauf i in. 1999).

Działanie rakotwórcze

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

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Nie stwierdzono teratogennego działania izofluranu u szczurów, kiedy wartość stężenia związku wynosiła $1500 \div 123\,750 \text{ mg/m}^3$ ($200 \div 16500 \text{ ppm}$), (Mazze i in. 1986; Fujinaga i in. 1987). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania embriotoksycznego oraz wpływu izofluranu na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Isofluran jest lotnym gazem anestetycznym wchłaniającym się z układu oddechowego do organizmu w postaci par. Jego stężenie we krwi jest zależne od wielkości stężenia występującego w płucach. W porównaniu z enfluranem i halotanem związek ten charakteryzuje się małą rozpuszczalnością we krwi i w tkankach organizmu. Wielkość stężenia izofluranu w pęcherzykach płucnych i we krwi tętniczej rośnie do 50 i 60% ciśnienia parcjalnego w czasie $4 \div 8 \text{ min}$ i 15 min od rozpoczęcia narażenia (Data Sheet... 2005).

Współczynniki podziału wynoszą (Pharminindex 2002):

- krew/faza gazowa = 1,4
- mózg/krew = 1,6
- nerka/krew = 1,1
- serce/krew = 1,6
- wątroba/krew = 1,8
- tłuszcz/krew = 45 (w temp. 37°C)
- mięśnie/krew = 2,9
- olej/faza gazowa = 90,8.

Metabolizm i wydalanie

Główną drogą usuwania z organizmu izofluranu wchłoniętego przez drogi oddechowe są płuca. Tą drogą związek jest wydalany w postaci niezmienionej. Średni klirens wydalania przez płuca wynosi $3,6 \pm 0,5 \text{ l/min}$ (Yasuda i in. 1991). U ludzi około 0,2% wchłoniętego

izofluranu jest wydalane w postaci metabolitów organicznych związków fluoru i fluorków, a 50% jest wydalane z moczem (*Duncan i in.* 1975). Głównym metabolitem jest kwas trifluoroctowy, substancja o znanym działaniu hepatotoksycznym (*Duncan i in.* 1975).

U 25 pacjentów narażanych na izofluran o stężeniach 48 750 mg/m³ lub 93 750 mg/m³ (0,65 lub 1,25 MAC) przez około 2 h stwierdzono wzrost poziomu fluorków w osoczu po znieczuleniu ($1,36 \pm 0,93 \mu\text{mola}$), (*Smiley i in.* 1991).

Metabolizm izofluranu badano u świni domowej. Wskaźnikiem stopnia biodegradacji izofluranu był poziom fluorków w osoczu. Zwierzęta narażano inhalacyjnie na związek o stężeniach $60\ 375 \div 138\ 000 \text{ mg/m}^3$ ($0,7 \div 1,6 \text{ MAC}$). Stężenie jonów fluorków w osoczu bezpośrednio po narażeniu oraz 4 h po narażeniu było trzykrotnie większe w porównaniu z okresem przed narażaniem ($p < 0,001$), (*Koblin i in.* 1989).

Izofluran w minimalnym stopniu ulega biotransformacji w warunkach *in vivo*, co decyduje o jego bardzo małej toksyczności.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat mechanizmu działania toksycznego izofluranu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Izofluran jest często stosowany do narkozy łącznie z podtlenkiem azotu (*Campbell i in.* 1996). W literaturze nie znaleziono ilościowych danych na temat łącznego działania izofluranu i podtlenku azotu.

Izofluran nasila działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie, a w przypadku tubokuraryny i pankuronium działanie to jest silniej wyrażone w porównaniu z halotanem. Zapotrzebowanie na atrakurium zmniejsza się o 30% (podobnie jak w znieczuleniu halotanem). Izofluran nasila ujemne działanie inotropowe β -adrenolityków (*Podlewski, Chwalibogowska-Podlowska* 1998).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie opublikowano dane dotyczące działania u ludzi izofluranu o stężeniach anestetycznych lub subanestetycznych. Nie znaleziono natomiast danych pozwalających na ocenę zależności skutku działania izofluranu 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

Wartości normatywu higienicznego izofluranu w poszczególnych państwach mieszczą się w przedziale $15,2 \div 375 \text{ mg/m}^3$ ($2 \div 50 \text{ ppm}$). W większości państw europejskich zaleca się utrzymywanie najmniejszych wielkości stężenia anestetyku przez stosowanie zamkniętych

systemów znieczuleń, wyposażanie sal operacyjnych i pooperacyjnych w odpowiednio wydajne urządzenia klimatyzacyjne oraz wentylację (Byhahn i in. 2001). Dla pozostałych halogenowanych anestetyków (tab. 3) zaproponowano dopuszczalne wielkości narażenia zawodowego w państwach europejskich równe $2 \div 70$ ppm, czyli wartość średnia ważona dla 8-godzinnego czasu zmiany roboczej (Hoerauf i in. 1999). W Polsce ustalono wartość NDS halotanu, tj. 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroetanu równą 40 mg/m^3 (5 ppm) oraz wartość NDSCh równą 100 mg/m^3 . Zaproponowano także wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) izofluranu równą $2,5 \text{ } \mu\text{g}$ kwasu trifluorooctowego/ml krwi.

Opierając się na danych Hoeraufa i in. (1999), naukowcy zmierzają do ustalenia limitu narażenia zawodowego dla izofluranu w zakresie $80 \div 160 \text{ mg/m}^3$ ($10 \div 20$ ppm), tj. podobnie jak dla sewofluranu i enfluranu.

Toksykologowie niemieccy proponują przyjąć do oceny warunków pracy podczas narażenia na izofluran w salach operacyjnych wartość stężenia równą 80 mg/m^3 (10 ppm), (Westphal i in. 1997).

W ACGIH nie zaproponowano wartości TLV dla izofluranu (ACGIH 2004). Wartości normatywów higienicznych przyjęte w różnych państwach dla izofluranu i innych anestetyków podano w tabeli 3.

Tabela 3.

Wartości normatywów higienicznych izofluranu i innych halogenowanych anestetyków w poszczególnych państwach (Byhahn i in. 2001; RTECS 2004; McCammon i in. (1997); Anesthetic... (1999); Rozporządzenie... z 2002 r. i 2005 r.

Państwo/ organizacja/ instytucja	Halotan, mg/m^3 (ppm)	N_2O , mg/m^3 (ppm)	Enfluran, mg/m^3 (ppm)	Izofluran, mg/m^3 (ppm)	Sewofluran, mg/m^3 (ppm)	Dezfluran, mg/m^3 (ppm)
Austria	40,3 (5)	–	–	–	–	–
Dania	40,3 (5)	180 (100)	15,2 (2)	–	–	–
Francja	16,2 (2)	–	–	–	–	–
Niemcy	40,3 (5)	180 (100)	152 (20)	76 (10)	–	–
Norwegia	40,3 (5)	180 (100)	15,2 (2)	15,2 (2)	–	–
Polska	40,3 (5)	90 (50)	–	–	–	–
Wielka Brytania	80,6 (10)	180 (100)	381 (50)	383 (50)	–	–
Szwecja	40,3 (5)	180 (100)	76 (10)	76 (10) NDS 152 (20) NDSCh	–	–
Szwajcaria	40,3 (5)	180 (100)	76 (10)	–	–	–

cd. tab. 3.

Państwo/ organizacja/ instytucja	Halotan, mg/m ³ (ppm)	N ₂ O, mg/m ³ (ppm)	Enfluran, mg/m ³ (ppm)	Izofluran, mg/m ³ (ppm)	Sewofluran, mg/m ³ (ppm)	Dezfluran, mg/m ³ (ppm)
USA: – NIOSH	16,2 (2)	45 (25)	15,2 (2) ^a	15 (2) ^a	16,4 (2) ^a	13,8 (2) ^a
– ACGIH	403 (50) (ustalono w 1980 r.; zwery- fikowano w 1996 r.)	90 (50)	571 (75) (ustalono w 1980 r.; zweryfiko- wano 1996 r.)	–	–	–

^a Wartości pułapowe zaproponowane przez NIOSH.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Izofluran jest halogenowanym eterem o podobnym działaniu do innych halogenowanych eterów, tj. enfluranu, sewofluranu i dezfluranu. Wartości normatywu higienicznego izofluranu w poszczególnych państwach (tab. 3) mieszczą się w przedziale 15,2 ÷ 375 mg/m³ (2 ÷ 50 ppm). W OSHA nie ustalono wartości normatywu higienicznego dla izofluranu, ponieważ uznano, że w środowisku pracy nie występuje narażenie na ten związek o stężeniu powyżej 15,2 mg/m³ (2 ppm).

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych pozwalających na ocenę zależności skutków działania izofluranu od wielkości narażenia u personelu medycznego, dlatego zostały uwzględnione dane dla innych związków o podobnym działaniu. W tabeli 4. przedstawiono porównanie właściwości izofluranu z właściwościami innych podobnych anestetyków, tj. dezfluranu, sewofluranu, halotanu i enfluranu (wg *Young* 1995). W hipotezie Meyera-Overtona założono, że siła działania narkotycznego związków stosowanych do narkozy jest zależna od powinowactwa do tłuszczów (*Fang* i in. 1997). Iloczyn wartości współczynnika podziału tłuszcz/gaz i miary działania narkotycznego (np. wartości MAC) są wartościami stałymi.

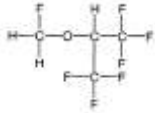
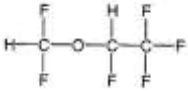
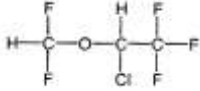
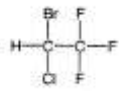
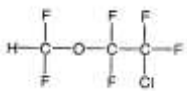
Zakładając działanie addytywne anestetyków, można przyjąć za podstawę wnioskowania o potencjalnym działaniu tych związków na funkcje neurobehawioralne i psychomotoryczne wyniki badań uzyskane u osób narażonych na inne związki z tej grupy, z uwzględnieniem w przeliczeniach wartości stężeń MAC.

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

Przyjmując za podstawę wartości NDS izofluranu wyniki eksperymentów *Bruce* i in. (1974; 1976), w których występowało narażenie na halotan o stężeniu równoważnym około 174 mg/m³ izofluranu i na podtlenek azotu o stężeniu równoważnym około 41,4 mg/m³ izofluranu, można za wartość LOAEL izofluranu przyjąć stężenie równe 216 mg/m³.

Tabela 4.

Porównanie właściwości izofluranu z innymi podobnymi anestetykami (Young, Apfelbavm 1995)

Właściwości	Sewofluran	Dezfluran	Izofluran	Halotan	Enfluran
Wzór strukturalny					
Zapach	przyjemny	nieprzyjemny	delikatny	przyjemny	nieprzyjemny
Działanie drażniące na drogi oddechowe	-	+	+	-	+
Palność	niepalny	palny	niepalny	niepalny	niepalny
Ciśnienie pary w temp. 20 °C	157 mmHg	669 mmHg	238 mmHg	243 mmHg	175 mmHg
Temperatura wrzenia (760 mmHg)	58,6 °C	22,8 °C	48,5 °C	49 ÷ 51 °C	56,5 °C
Wartość MAC w procentach (≈ 40 l)	2,05	6	1,15 ÷ 1,17	0,76	1,68
Metabolizm	< 5%	0,02%	< 0,2%	≈ 17 ÷ 20%	2,4%
Metabolity	fluorki; HFIP	fluorki; TFA	fluorki, bromki i chlorki; TFA	fluorki; TFA	fluorki; TFA
Odwracalne skutki działania toksycznego					
Układ nerwowy	↑CBF ↓CPP	↑ICP aktywacja SNA	↑CBF ↓CPP	↑CBF ↑ICP	drgawki
Układ sercowo-naczyniowy	↓tętno	↑↑↑ tętno	↑ tętno	↓ tętno	↑ tętno
Wątroba	-	-	-	+	-

CBF (*cerebral blood flow*) – przepływ krwi w mózgu.

CPP (*cerebral perfusion pressure*) – ciśnienie krwi w naczyniach mózgu.

ICP (*intracranial pressure*) – ciśnienie wewnątrzczaszkowe.

SNA (*sympathetic nerve activity*) – aktywność współczulnego układu nerwowego.

HFIP – heksafluoroizopropanol.

TFA – kwas trifluorooctowy.

Wartość stężenia równoważnego wyliczono w następujący sposób:

Stężenia izofluranu równoważne stężeniu halotanu = $15 \text{ ppm}/0,74\% \cdot 1,15\% \cdot 7,5 \text{ mg/m}^3$
= $215,6 \text{ mg/m}^3$.

Stężenia izofluranu równoważne stężeniu podtlenku azotu (N_2O) = $500 \text{ ppm}/104\% \cdot 1,15\% \cdot 7,5 \text{ mg/m}^3$ = $41,4 \text{ mg/m}^3$.

Stężenie izofluranu równoważne wartości LOAEL = $215,6 \text{ mg/m}^3 + 41,4 \text{ mg/m}^3$ = 257 mg/m^3 .

Wartość NDS izofluranu wyliczono, stosując następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, związany z różnicami wrażliwości osobniczej
- $B = 1$, związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania inną niż inhalacyjna
- $C = 1$, związany z przejściem z badań krótkoterminowych do długoterminowych
- $D = 2$, związany z zastosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 2$, modyfikujący wynikający z konieczności ekstrapolacji wyników.

Po podstawieniu wartości do wzoru otrzymujemy:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{257 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 2} = 32,125 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie stężenia 32 mg/m^3 ($\approx 4 \text{ ppm}$) za wartość NDS izofluranu. Nie ma podstaw do ustalenia wartości NDSch izofluranu, ponieważ związek ten o stężeniu nawet 1000 razy większym od zaproponowanej wartości NDS nie powodował podrażnienia błon śluzowych dróg oddechowych. Wartość normatywna związku powinna być traktowana jako wartość tymczasowa do czasu przeprowadzenia badań doświadczalnych z użyciem izofluranu.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE 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 oraz błony śluzowe oczu i skórę.

Badanie pomocnicze: EKG, a w zależności od wskazań spirometria i EEG.

Zakres badań okresowych

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

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

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

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

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

Układy (narządy) krytyczne

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

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

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

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

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

Bernard J.M. i in. (1992) Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 77, 541-545.

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

Boban M. i in. (1992) Direct comparative effects of isoflurane and desflurane in isolated quinea pig hearts. *Anesthesiology* 76, 775-780.

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

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

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

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

Campbell i in. (1996) A phase III, multicenter, open-label, randomized, comparative study evaluating the effects of sevoflurane versus isoflurane on the maintenance of anesthesia in adult ASA class I, II, and III inpatients. *Journal of Clinical Anesthesia* 8, 557-563.

Cope K.A. (2002) 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* 17(4), 240-50, PMID, 12173155.

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

Data Sheet, isoflurane (2005) [<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/datasheet/i/Isofluraneliqgas.htm>].

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

Duncan A. i in. (1975) Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 43(3), 325-332.

Eger E. (2004) Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 61(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.

Fujinaga M. i in. (1987) Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, isoflurane, and their combination in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 67, 960-4.

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

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

Hobbhahn i in. (1998) Waste gas exposure during desflurane and isoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 42, 864-7 [cyt. za Byhahn i in. 2001].

Horeauf K. i in. (1996a) Occupational exposure to waste anesthetic gases during ENT surgery [in German]. *HNO*, 44, 567-71 [cyt. za Byhahn i in. 2001].

Horeauf K. i in. (1996b) Isoflurane waste gas exposure during general anesthesia: the laryngeal mask compared with tracheal intubation. *Br. J. Anaesth.* 77, 189-93 [cyt. za Byhahn i in. 2001].

Horeauf K. i in. (1999) Sister chromatid exchange in human lymphocytes exposed to isoflurane and nitrous oxide in vitro. *Br. J. Anaesth.* 82, 268-70.

ICSC, International Chemical Safety Cards (2002) WHO/IPCS/ILO, 1435.

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

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

Koblin D. i in. (1989) Metabolism of I-653 and isoflurane in swine. *Anesth. Analg.* 68, 147-149.

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

Larach D.R., Schuler H.G. (1991) Direct vasodilation by sevoflurane, isoflurane, and halothane alters coronary flow reserve in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 75, 268-278.

Malan i in. (1995) Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 83, 918-928.

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

Mazze R.I. i in. (1986) Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 64, 339-44.

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

Newberg L.A. i in. (1983) The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity. *Anesthesiology* 59, 23-28.

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

Pharmindex (2002).

Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A. (1998) Leki współczesnej terapii. Wyd. XIII. Warszawa, Split Trading Sp. z o.o. Wydawnictwa Fundacji Buchnera.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.

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

RxMed: Pharmaceutical information – FORANE [<http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monog...>].

Safety (MSDS) data for isoflurane 2005. [<http://physchem.ox.ac.uk/MSDS/IS/isoflurane.html>].

Scheller M.S. i in. (1990) Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *British Journal of Anaesthesia* 65, 388-392.

Sitarek K. i in. (2000) Concentrations of anaesthetic gases in hospital operating theatres. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 13(1), 61-66.

Smiley R.M. i in. (1991) Metabolism of desflurane and isoflurane to fluoride ion in surgical patients. *Can. J. Anaesth.* 38(8) 965-8.

Yasuda N. i in. (1991) Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth. Analg.* 72, 316-24.

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

Waskell L. (1978) A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutat. Res.* 57, 141-53.

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 (5), 1035-1045.

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

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

RENATA SOĆKO, MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

Isoflurane

A b s t r a c t

Isoflurane is polyfluorinated anaesthetic used during surgical treatment in adult and child patients. It is usually applied as a mixture with oxygen or dinitrogen monoxide. An assessment of health risk from exposure to this inhalant anaesthetic poses a serious problem for employers, mostly due to the fact that this compound belongs to the category for which no Maximum Admissible Concentration (MAC) has been established. Consequently, there is no obligation to measure its air concentration in the workplace. However, the employer is responsible for determining whether or not a given hazardous agent is present in the working environment.

The setting of a MAC value for isoflurane has recently been the objective of the activity of the Expert Group for Chemical Agents that has proposed accepting the MAC values of 32 mg/m^3 (= 4 ppm) for isoflurane in assessment of workplace hazards. This exposure level is to protect surgical staff from adverse neurological, cardiovascular, respiratory and irritant effects.