



Enfluran

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Enflurane

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

<https://orcid.org/0000-0001-9633-9428>

e-mail: malgorzata.dobeka@imp.lodz.pl

MAREK DOBECKI

<https://orcid.org/0000-0002-8083-5686>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS 38 mg/m³ (5 ppm)

NDSch nie ustalono

NDSP nie ustalono

DSB nie ustalono

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 19-21.10.2021 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.07.2022 r.

Streszczenie

Enfluran jest fluorowanym anestetykiem wziewnym. Dane dotyczące działania enfluranu uzyskano głównie od osób poddawanych narkozie. Minimalne stężenie enfluranu w pęcherzykach płucnych w trakcie znieczulania, wyrażone jako procent atmosfery MAC (*Minimal Anesthetic Concentration*), wynosi dla osób dorosłych ok. 1,68% obj. U pacjentów obserwowano przypadki złośliwej hipertermii, niedociśnienie, depresję ośrodka oddechowego i niedotlenienie, zaburzenia rytmu serca oraz leukocytozę. Stwierdzano przypadki łagodnego i umiarkowanego uszkodzenia wątroby. Oszacowany próg obniżenia sprawności psychomotorycznej u ochotników narażonych na enfluran z powietrzem wynosi 5% wartości MAC. Badania epidemiologiczne dotyczące narażenia zawodowego wzbudziły podejrzenie o wpływ mieszanin gazów znieczulających na częstość poronień, rozwój płodu, poród przedwczesny i wady wrodzone u dzieci, jednak w żadnym z tych badań nie określono szczegółowo rodzaju i stężenia stosowanych gazów znieczulających. W badaniu rakotwórczości i mutagenności dla enfluranu uzyskano wyniki ujemne. Badania na zwierzętach obejmowały głównie narażenie na stężenia subanestetyczne enfluranu. W większości doświadczeń nie znaleziono dowodów na zaburzenia płodności lub uszkodzenia płodu przez enfluran u zwierząt. Skutkiem krytycznym działania enfluranu u ludzi jest wpływ na ośrodkowy

¹ Wartość NDS enfluranu została w dniu 1.07.2022 r. przyjęta na 102. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 118) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr IL.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

układ nerwowy, manifestujący się pogorszeniem sprawności psychomotorycznej. Do wyliczenia wartości NDS enfluranu wykorzystano wyniki badań na zwierzętach. Za wartość NOAEC dla działania układowego enfluranu przyjęto stężenie 153,2 mg/m³ (20 ppm), wyznaczone u szczurów (samców) narażanych na enfluran 8 h/dzień, 5 dni/tydzień łącznie przez 99 dni. Zaproponowano wartość NDS dla enfluranu na poziomie 38 mg/m³ (5 ppm). Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu i inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: enfluran, narażenie zawodowe, NDS, gazy anestetyczne, działanie toksyczne, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Enflurane is a fluorinated inhalation anesthetic. Data on the effects of enflurane have mainly been obtained from people undergoing anesthesia. The minimum concentration of enflurane in the alveoli during anesthesia, expressed as a percentage of the MAC (Minimal Anesthetic Concentration) atmosphere, is approx. 1.68 vol.% for adults. Cases of malignant hyperthermia, hypotension, respiratory depression and hypoxia, arrhythmias and leukocytosis have been observed in patients. Cases of mild and moderate liver injury have been reported. The expert estimate of the reduction in psychomotor performance in volunteers exposed to air enflurane is 5% of the MAC value. Occupational exposure epidemiology studies have raised concerns about the effects of anesthetic gas mixtures on miscarriage rate, fetal development, preterm labor and birth defects in children, but none of these studies specifically determined the type and concentration of anesthetic gases used. A carcinogenicity and mutagenicity study with enflurane was negative. Animal studies mainly involved exposure to subanesthetic concentrations of enflurane. In most experiments, no evidence of impaired fertility or damage to the fetus by enflurane in animals was found. A critical effect of enflurane in humans is its effect on the central nervous system, manifested by deterioration of psychomotor performance. Animal studies were used to calculate the OEL value for enflurane. The concentration of 153.2 mg/m³ (20 ppm) was assumed as the NOAEC value for the systemic effect of enflurane. MAC value for enflurane was proposed at the level of 38 mg/m³ (5 ppm). This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: enflurane, occupational exposure, OEL, anesthetic gases, toxicity, health sciences, environmental engineering.

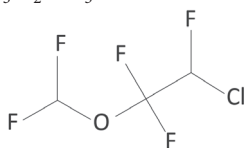
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Enfluran jest anestetykiem wziewnym. W temperaturze pokojowej jest bezbarwną, przezroczystą cieczą o słabym, słodkim zapachu. Szybko odparowuje. Jest niepalny. Nie ma własności wybuchowych. Jest fluorowanym eterem, izomerem innego anestetyku, izofluranu.

Ogólna charakterystyka enfluranu (ACGIH 2001; Black 1979; DFG 2019):

- wzór sumaryczny C₃H₂ClF₅O
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna 2-chloro-1-(difluorometoksy)-1,1,2-trifluoroetan
- synonimy: Ethrane, eter 2-chloro-1,1,2-

-trifluoroetylu-
-difluorometylu, ETHa,
Alyrane, Enfran,
Enlirane, Etran,
Anesthetic 347,
Efrane, Endurane,
Enfluthane,
Enforan,
Enlirane, Inhelhtran

- nazwa w rejestrze CAS
- współczynniki przeliczeniowe (temp. 20 °C; 101,3 kPa):

Enflurane

1 ppm (ml/m³) =
= 7,67 mg/m³
(184,5/24,04)
1 mg/m³ =
= 0,13 ppm (ml/m³),
(24,04/184,5).

Enfluran nie ma klasyfikacji zharmonizowanej. Nie jest wymieniony w tabeli 3 załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 ze zm.

Czterdziestu dziewięciu dostawców klasyfikuje enfluran jako działający na skórę i oczy: Skin Irrit. 2 H315 i Eye Irrit. 2 H319 oraz działający toksycznie na narządy docelowe – narażenie jednorazowe STOT SE 3 H335 (Może powodować podrażnienie dróg oddechowych). Trzydziestu ośmiu dostawców klasyfikuje enfluran wyłącznie jako drażniący na oczy.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne enfluranu (AbbVie 2014; ACGIH 2001; Black 1979):

- masa cząsteczkowa 184,50
- temperatura wrzenia 56,5 °C (1013 hPa)
- gęstość (25 °C) 1,52 g/cm³
- ciśnienie pary nasyconej (20 °C) 232 hPa
- rozpuszczalność: łatwo rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych, tłuszczach, olejach, słabo rozpuszczalny w wodzie.

Enfluran jest stabilny chemicznie. Reaguje z tworzywami sztucznymi i gumą. Jest odporny na

mocne zasady, nie rozkłada się w kontakcie z wapnem sodowanym i nie reaguje z aluminium, cyną, mosiądzem, żelazem ani miedzią (RxList... 2016).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Enfluran należy do wziewnych środków ogólnie znieczulających. Obecnie jako lotne środki znieczulające stosuje się głównie tlenek diazotu (N₂O) oraz halogenowane etery: sewofluran, izofluran, desfluran, enfluran i coraz mniej popularny halotan. Wydajność enfluranu stosowanego w celu znieczulenia stanowi połowę wydajności halotanu. Do znieczulenia stosuje się stężenia 0,5 ÷ 3,0% (MAK 2002; RxList... 2016; SWA 2019). Wartość MAC (*Minimal Anesthetic Concentration*)³ – minimalnego stężenia enfluranu w pęcherzykach płucnych w trakcie znieczulania, wyrażonego jako procent atmosfery – wynosi dla osób dorosłych około 1,68% obj. (w czystym tlenie, w normalnych warunkach ok. 128 690 mg/m³) i jest większa od MAC dla halotanu, izofluranu, a mniejsza od MAC dla sewofluranu, desfluranu i tlenu diazotu (znanego także pod nazwami „podtlenek azotu” lub „gaz rozweselający”). Wartości te dla różnych związków przedstawiono w tabeli 1. Siła działania narkotycznego anestetyków jest zatem zależna od wartości MAC oraz powinowactwa do tłuszczów (Fang i in. 1997). Należy podkreślić, że różni autorzy podają różniące się od siebie wartości MAC wyrażone w procentach stężeń w powietrzu, stąd podane w opracowaniu wartości MAC enfluranu w miligramach na metr sześcienny są wartościami przybliżonymi.

Tabela 1. Wartości minimalnych stężeń środków znieczulających w pęcherzykach płucnych w trakcie znieczulania, wartość MAC (%) oraz iloczyn wartości współczynnika podziału tkanka tłuszczowa/gaz dla różnych wziewnych środków ogólnie znieczulających (MAK 2002; RxList ... 2016; SWA 2019)

Table 1. The values of the minimum concentrations of anesthetics in the alveoli during anesthesia, MAC value (%) and multiplying the fat tissue/gas partition coefficient for different inhalational anesthetics (MAC 2002; RxList ... 2016; SWA 2019)

Związek chemiczny	Olej/powietrze (O/P)	Wartość MAC, %		
		człowiek	pies	kot
Desfluran	18,7	6	7,20	9,79
Enfluran	98,5	1,68	2,06	2,37
Halotan	224	0,74	0,87	1,04
Izofluran	91,0	1,15	1,30	1,63
Sewofluran	53,4	1,71	2,36	2,58
Tenek diazotu	1,4	104	222	255

³ MAC jest to minimalne stężenie związku w stanie równowagi, wymagane dla zniesienia odpowiedzi na bodźce bólowe u 50% osób, wyrażone jako procentowa zawartość enfluranu w mieszaninie gazów anestetycznych przy ciśnieniu 1 atmosfery (Black 1979; Bowdle, Williams 2007; Mapleson 1996).

Enfluran jest otrzymywany przez chlorowanie eteru 2-chloro-1,1,2-trifluoroetylumetylu do eteru 2-chloro-1,1,2-trifluoroetyldichlorometylu, a następnie substytucję atomów chloru przez fluor w grupie dichlorometylowej przy użyciu fluorowodoru, w obecności chlorku antymonu(III) lub fluorku antymonu(III) z chlorkiem antymonu(V) (Bowdle, Williams 2007).

Narażenie zawodowe na enfluran może występować głównie u personelu sal operacyjnych: lekarzy anestezjologów, chirurgów, techników sal operacyjnych, pielęgniarek anestezjologicznych, położnych, instrumentariuszek, a także u personelu pogotowia ratunkowego, dentystów, lekarzy weterynarii i pracowników gabinetów weterynaryjnych.

Stężenie fluorowanych środków znieczulających w salach operacyjnych waha się od niewykrywalnych poziomów do kilkuset miligramów w metrze sześciennym. Tę dużą zmienność w stężeniu gazów anestetycznych można wytłumaczyć różnicą w parametrach i wyposażeniu sal operacyjnych (Dascalaki i in. 2008; Szulc i in. 2004). Stężenia enfluranu w salach operacyjnych charakteryzują się dużą zmiennością (podobnie jak w przypadku pozostałych anestetyków fluorowanych) w zależności od kubatury tych sal, rodzaju sprzętu anestezjologicznego, wieku aparatów do znieczulenia, zastosowania systemu pochłaniającego, działania systemu wentylacji mechanicznej, procedury znieczulenia, czasu od poprzedniego znieczulenia oraz zmiany butli z gazem anestetycznym.

W Niemczech oceniano narażenie personelu nowoczesnej sali operacyjnej przy zastosowaniu znormalizowanej procedury znieczulenia. Zmierzone stężenia tlenu diazotu i enfluranu w powietrzu strefy oddychania u trzech osób (chirurg, anestezjolog, pielęgniarka pomocnicza) i na

potencjalnym źródle wycieku (usta pacjenta). Anestetyki wziewne mogą przedostawać się do atmosfery sali operacyjnej również w wyniku dyfuzji z rany operacyjnej. Chociaż nie jest to szczególnie istotne miejsce emisji, to warto wspomnieć, iż w polu operacyjnym notowano kilkukrotnie większe stężenia niż w sali operacyjnej (tab. 2).

Pomiary stężeń chlorowcowanych anestetyków w powietrzu strefy oddychania personelu medycznego sal operacyjnych przeprowadzone w 2018 r. w Iranie wykazały, że poziomy tych gazów w próbkach powietrza były mniejsze niż 50 ppm (Jafari i in. 2020).

W Holandii oszacowano, że około 24 tys. pracowników służby zdrowia jest narażonych zawodowo na ogółem wziewne środki znieczulające (Dekkers i in. 2008; van Luijka i in. 2019).

W Polsce nie monitoruje się narażenia zawodowego na enfluran, ponieważ nie ustalono dla niego wartości dopuszczalnego narażenia. W dwóch badaniach stężeń anestetyków wziewnych w atmosferze sal operacyjnych w różnych makroregionach Polski (Kucharska, Wesołowski 2014; Szulc i in. 2004) monitorowano stężenia tlenu diazotu, halotanu, izofluranu i sewofluranu, tj. anestetyków, dla których obowiązują wartości NDS (odpowiednio: 90, 40, 32 i 55 mg/m³). W pierwszym z badań w powietrzu sal operacyjnych w województwie lubelskim i wielkopolskim (łącznie 79 sal) odsetek przekroczeń w całkowitej liczbie pomiarów wynosił odpowiednio dla tlenu diazotu, halotanu, izofluranu i sewofluranu: 37,6; 0,06; 0,28 i 2,7% w woj. lubelskim oraz 45,28; 0; 1,45 i 3,46% w woj. wielkopolskim (Szulc i in. 2004). Z kolei w drugim badaniu przeprowadzonym w 31 szpitalach całego kraju pomiarami objęto 146 lekarzy anestezjologów i 154 pielęgniarki (głównie anestezjologiczne) oraz kilka instrumentariuszek i położnych (Kucharska, Wesołowski 2014). Wykazano, że

Tabela 2. Średnie stężenia ważone czasem tlenu diazotu i enfluranu w powietrzu strefy oddychania personelu medycznego sal operacyjnych w Niemczech (Hoerauf i in. 1996)

Table 2. Time-weighted average concentrations of nitrous oxide and enflurane in the breathing zone of medical personnel in operating theaters in Germany (Hoerauf et al. 1996)

Stanowisko	Średnie stężenia ważone czasem w powietrzu strefy oddychania, mg/m ³	
	tlenek diazotu	enfluran
Chirurg	50,94 (28,3 ppm)	1,915 (0,25 ppm)
Anestezjolog	70,74 (39,3 ppm)	2,6 (0,34 ppm)
Pielęgniarka pomocnicza	116,28 (64,6 ppm)	4,37 (0,57 ppm)
Miejsce wycieku z ust pacjenta	570,6 (317 ppm)	29,03 (3,79 ppm)

średnie stężenia ważone czasem badanych anestetyków były bardzo zróżnicowane, przy czym największy rozrzut odnotowano w wynikach pomiarów N₂O – stężenia wahały się 0,1 ÷ 1438,5 mg/m³, z czego 40% wyników przekraczało wartość dopuszczalną. Przekroczenia wartości NDS obserwowano także dla halotanu w 3% przypadków oraz sewofluranu w 2%, choć zdarzały się stężenia sześciokrotnie większe od wartości NDS w przypadku sewofluranu i prawie trzykrotnie większe w przypadku halotanu. Współczynnik łącznego

narażenia wyliczony na podstawie pomiarów stężeń anestetyków przekraczał dopuszczalną wartość w 130 przypadkach, co stanowi ponad 40% ogółu badanych.

W badaniu ankietowym przeprowadzonym w 2009 r. w 270 szpitalach w Polsce (1280 sal operacyjnych) 30 ÷ 50% ankietowanych ośrodków, w których przeprowadzono badania zanieczyszczeń anestetykami sal operacyjnych, potwierdziło przekroczenia dopuszczalnych limitów substancji znieczulających (Pałaszkiwicz 2009).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Działanie ostre. Obserwacje kliniczne

Opisano przypadek śmiertelnego przedawkowania enfluranu przez 21-letniego mężczyznę, który nadużył go jako środka psychoaktywnego. Autopsja przeprowadzona czwartego dnia po śmierci wykazała duże ilości enfluranu we krwi, mózgu i podskórnej tkance tłuszczowej: krew – 130 mg/l, mózg – 350 mg/l i tkanka tłuszczowa podskórna – 100 mg/l. Badanie histologiczne wskazywało na przekrwienie płuc (od umiarkowanego do silnego) i niewielką ilość śluzu we wszystkich częściach drzewa oskrzelowego. W mięśniu sercowym nie było oznak zapalenia ani zwłóknienia. Nie stwierdzono martwicy lub stłuszczenia wątroby, stan nerek był w normie, tkanka mózgowa wykazywała umiarkowane uszkodzenie komórek nerwowych bez reaktywnej glicy. Przyczyną śmierci było porażenie ośrodka oddechowego (Jacob i in. 1989).

Dwudziestodwuletnia studentka anestezjologii (pielęgniarka), która stosowała enfluran miejscowo na opryszczkę wargową pod opatrunkiem 4 × 4 cm, w ilości 250 ml, w sposób ciągły przez 3 h, zmarła z powodu niedotlenienia. Wyniki autopsji wykazały znaczne ilości enfluranu w skórze, treści żołądka, krwi i płucach (Lingenfelter 1981).

Stwierdzono, że skutki zdrowotne w przypadku ostrego narażenia na enfluran są podobne do działania izofluranu. Narażenie może powodować podrażnienie i zaczerwienienie oczu, suchość i podrażnienie skóry oraz podrażnienie gardła. W przypadku wdychania można zaobserwować bóle i zawroty głowy, senność, utratę przytomności (Material Safety... 1992a; 1992b).

Skutki działania enfluranu u pacjentów

Dane dotyczące działania enfluranu uzyskano głównie od osób poddawanych narkozie. U pacjentów obserwowano następujące skutki (Khankhanian i in. 2016; RxList... 2016):

- złośliwa hipertermia, obejmująca niespecyficzne cechy, takie jak sztywność mięśni, tachykardia, duszności, sinica, arytmia i niestabilne ciśnienie krwi,
- niewydolność nerek,
- aktywność ruchowa różnych grup mięśni, napady padaczkowe (przy głębokim znieczuleniu),
- niedociśnienie, depresja ośrodka oddechowego i niedotlenienie,
- zaburzenia rytmu serca, dreszcze, nudności i wymioty,
- we krwi leukocytoza,
- łagodne, umiarkowane i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zmiany histologiczne),
- skurcz oskrzeli u astmatyków (Lowry, Fielden 1976).

Skutki działania enfluranu na układ nerwowy

Enfluran jest środkiem znieczulającym o działaniu konwulsyjnym. Podczas głębokiego znieczulenia może wywoływać stan padaczkowy. Padaczki po znieczuleniu enfluranem odnotowano w wielu badaniach (Allan 1984; Ball, Westhorpe 2007; Burchiel i in. 1977; Fahy 1987; Flemming i in. 1980; Grant 1986; Harrison 1986; Jenkins, Milne 1984; Kruczek i in. 1980; Lebowitz i in. 1972; Modica i in. 1990; Neigh i in. 1971; Nicoll 1986; Osawa i in.

1994; Parke, Jago 1992; Yazji, Seed 1984). Aktywność napadowa enfluranu jest związana z hiperwentylacją, często stosowaną przez anestezjologów w celu zmniejszenia przepływu krwi w mózgu i ciśnienia wewnątrzczaszkowego (Chatrian 1975). Napady toniczno-kloniczne i miokloniczne mogą wystąpić bezpośrednio w okresie pooperacyjnym i potencjalnie przez kilka dni po znieczuleniu enfluranem. Mogą wynikać z działania organicznych i nieorganicznych nietlonych fluorowanych metabolitów enfluranu (Chase i in. 1971).

Skutki działania enfluranu na układ sercowo-naczyniowy

Enfluran w stężeniach znieczulających nie powodował poważnej depresji sercowo-naczyniowej. Obserwowano znacznie mniej przypadków arytmii u pacjentów niż w przypadku halotanu. Była ona widoczna tylko przy głębokim znieczuleniu i hiperwentylacji. W badaniach Egera i in. (1976) oraz Calverleya i in. (1978) wykazano, że enfluran może wywoływać depresję mięśnia sercowego: zmniejszenie ciśnienia krwi i rzutu serca przy niewielkim zwiększeniu ciśnienia w prawym przedsionku. Zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego rzędu 10% odnotowano 10 min po rozpoczęciu znieczulenia enfluranem w grupie 150 operowanych chorych (Black i in. 1977). Badania balistokardiograficzne wykazały, że enfluran zmniejsza siłę wyrzutu krwi z serca. Inne badania wykazały, że zmiany w EKG mogą utrzymywać się do 16 dni po znieczuleniu enfluranem (Black i in. 1977; Burchiel i in. 1977).

Skutki działania enfluranu na wątrobę i nerki

Badania kliniczne nie wykazały znaczących zmian w czynności wątroby po narażeniu pacjentów na enfluran. Stwierdzono minimalne zmiany w poziomie transaminazy, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny w surowicy (Lebowitz i in. 1970; Linde i in. 1970). Przedłużone okresy znieczulenia enfluranem (9 h × MAC) u młodych, sprawnych ochotników powodowały niewielkie zmiany w wartościach testów czynności wątroby (Eger i in. 1976).

U 6/30 pacjentów znieczulonych enfluranem stwierdzono zwiększenie aktywności S-transferazy glutationowej do maks. 6 µg/l przy założeniu normy 4 µg/l (Hussey i in. 1988). Nie obserwowano

zmian innych funkcji wątroby (Eger i in. 1976). Oszacowano, że hepatotoksyczność w wyniku znieczulenia enfluranem występuje w 1 przypadku na 3 000 000 pacjentów (Eger i in. 1986).

Firma Abbott Laboratories oceniła testy czynnościowe wątroby łącznie u 3684 pacjentów otrzymujących izofluran, enfluran, halotan lub propofol. Nie obserwowano klinicznie znaczącego niekorzystnego wpływu środków znieczulających na czynność wątroby (Delgado-Herrera i in. 2001).

W wyniku znieczulenia 12 pacjentów enfluranem o stężeniu ok. 91 000 mg/m³ (12 000 ppm) przez 8 h obserwowano słabe, odwracalne pogorszenie funkcji nerek manifestujące się zmniejszeniem osmolarności moczu do 74% wartości kontrolnej. Stężenie jonów fluorkowych w moczu wynosiło 33,6 µmol/l (Mazze i in. 1977).

Upośledzenie funkcji układu oddechowego

Enfluran może powodować depresję oddechową, gdy jest wdychany w stężeniach ponad 226 500 mg/m³ (3%), (Linde i in. 1970).

Knill i in. (1979) ocenili, że enfluran o stężeniu 0,1 MAC zmniejsza wentylację pęcherzyków płucnych. Ochotnicy (8 mężczyzn, 15 kobiet, w wieku 18 ÷ 30 lat, rezydenci anestezjologów, anestezjologów i technicy) otrzymywali przez 45 min enfluran w tlenie o stężeniach: 12 684 mg/m³ (0,1 MAC), 139 524 mg/m³ (1,1 MAC) lub 190 260 mg/m³ (1,5 MAC). U ludzi nie obserwowano żadnych istotnych skutków podczas sedacji enfluranem o stężeniu 0,1 MAC, którego podanie wywołało stan przyjemnej senności. Sedacja nie zmieniła ani ciśnienia tętniczego krwi, ani częstości tętna. Nieznacznie zmniejszyło się ciśnienie skurczowe (średnie zmniejszenie o 2,7 kPa), jednocześnie nieznacznie zwiększyła się częstość akcji serca (średnio o 4 uderzenia). Sedacja (0,1 MAC) i znieczulenie (1,1 MAC i 1,5 MAC) zmniejszały wentylację pęcherzyków płucnych w sposób zależny od stężenia (tab. 3). Wraz ze zmniejszeniem wentylacji zmniejszały się objętości oddechowe, a zwiększała się częstotliwość oddychania.

Tabela 3. Zależność wentylacji płuc (l/min) od stężenia anestetycznego enfluranu u ochotników (Knill i in. 1979)**Table 3.** Dependence of lung ventilation (l / min.) on the concentration of anesthetic enflurane in volunteers (Knill et al. 1979)

Stężenie enfluranu	12 684 mg/m ³ (0,1 MAC; n = 10; 45 min)		139 524 mg/m ³ (1,1 MAC; n = 10; 45 min)		190 260 mg/m ³ (1,5 MAC; n = 3; 45 min)
	bez znieczulenia	sedacja	bez znieczulenia	znieczulenie	znieczulenie
Wentylacja płuc, l/min	8±0,3	6,9±0,6*	16,6±1,7	3,5±0,2*	2,9±0,5*

Objaśnienia:

* istotność statystyczna ($p < 0,05$).

n – liczba ochotników.

Tabela 4. Subiektywna ocena podrażnienia dróg oddechowych (w skali czterostopniowej) przez ochotników wdychających środki znieczulające (Doi, Ikeda 1993)**Table 4.** Subjective assessment of respiratory tract irritation (on a 4-point scale) by volunteers inhaling anesthetics (Doi, Ikeda 1993)

Związek chemiczny	Stężenie środka znieczulającego	
	1 MAC	2 MAC
Enfluran	3,09 (0,94)	2,82 (0,87)*
Halotan	2,09 (0,54)* [§]	1,91 (0,94)* [§]
Izofluran	3,64 (0,51)	3,73 (0,41)
Sewofluran	1,18 (0,41)* [§]	1,55 (0,69)* [§]

Objaśnienia:

* dane istotne statystycznie w porównaniu z izofluranem ($p < 0,05$).§ dane istotne statystycznie w porównaniu z enfluranem ($p < 0,05$).^ dane istotne statystycznie w porównaniu z halotanem ($p < 0,05$).

Zmierzona u ochotników prężność ditlenku węgla we krwi tętniczej przy stężeniu enfluranu 1 MAC wynosiła średnio PaCO₂ – 8,1 kPa, a przy stężeniu 1,5 MAC – 9,4 kPa (górną granicę normy 6 kPa), (Calverley i in. 1975). Badania kliniczne pokazują, że enfluran powoduje hipowentylację płuc w większym stopniu niż halotan (Munson, Embro 1977) przy porównywalnych poziomach znieczulenia.

Wdychanie lotnych anestetyków może wywoływać kaszel i zmiany czynności oddechowej. Przebadano jedenastu mężczyzn ochotników, aby porównać skutki podrażnienia dróg oddechowych wywołane przez cztery środki znieczulające: halotan, enfluran, izofluran i sewofluran w dwóch stężeniach, odpowiadających jednej i dwóm wartościom MAC, gdzie za wartości MAC przyjęto odpowiednio: 0,77; 1,68; 1,15 i 1,71%. Objętość oddechową, częstość oddechów i zmiany czynnościowej pojemności resztkowej wywołane 15-sekundową inhalacją środka znieczulającego mierzono za pomocą indukcyjnego pletyzmografu oddechowego. Obserwowano również pojawianie się odruchu kaszlowego, a ochotnicy oceniali subiektywne skutki podrażnienia w czterostopniowej skali (najmniejsze – 1, drugie najmniejsze – 2, drugie w kolejności – 3, największe – 4).

W większości przypadków wdychanie anestetyków spowodowało zmniejszenie objętości oddechowej (V_T – tidal volume), ($p < 0,05$), zwiększenie częstotliwości oddechów (RR – respiratory rate), ($p < 0,05$) i zmniejszenie czynnościowej pojemności resztkowej (FRC – functional residual capacity), ($p < 0,05$) w stosunku do wartości wyjściowych. W przypadku enfluranu zmniejszenie V_T wynosiło ok. 60 i 80%, zwiększenie RR ok. 12 i 38%, a zmniejszenie FRC ok. 29 i 39% odpowiednio przy stężeniach 1 MAC i 2 MAC. Każda z tych zmian była wywoływana najczęściej przez izofluran, następnie enfluran, halotan i najrzadziej sewofluran. Kolejność pojawiania się odruchu kaszlowego i subiektywnego podrażnienia dróg oddechowych była podobna (Doi, Ikeda 1993). W tabeli 4 przedstawiono subiektywną ocenę podrażnienia dróg oddechowych w skali czterostopniowej w przypadku tych czterech anestetyków. Poziom ciężkości był najmniejszy w przypadku sewofluranu, następnie halotanu i enfluranu, a największy w przypadku izofluranu. Przy stężeniu 2 MAC enfluran powodował mniej podrażnień niż izofluran. Nie było różnicy między izofluranem i enfluranem o stężeniu 1 MAC. Żaden z czterech czynników nie wywoływał wstrzymania oddechu, bezdechu ani skurczu krtani.

Badania in vitro

W warunkach *in vitro* badano wpływ halotanu, enfluranu i izofluranu o stężeniach odpowiednio: 2,25; 5 lub 3,6% na funkcjonalną ocenę rzęsek nabłonka oddechowego z nosa u 18 zdrowych dorosłych pacjentów. Badanie polegało na analizie ruchu rzęsek przy użyciu specjalistycznej wideokamery w komorze perfuzyjnej. Wykonano analizę samego ruchu, tzw. bicia rzęsek: toru ruchu, częstości uderzeń, synchroniczności ruchu grup rzęsek. Średnia częstotliwość uderzeń rzęsek u narażonych na działanie anestetyku w porównaniu z kontrolą wynosiła: dla halotanu 9 vs. 11,4; dla enfluranu 10,9 vs. 11,6 i dla izofluranu 10,8 vs. 11,6 i była statystycznie istotna (odpowiednio: $p = 0,01$; $p = 0,03$; $p = 0,01$), (Raphael i in. 1996).

Oslabienie zdolności neurobehawioralnych

Oceniono, że narażenie na mieszaniny środków znieczulających (np. podtlenek azotu i halotan lub podtlenek azotu i enfluran) powoduje osłabienie zdolności neurobehawioralnych (Bruce, Bach 1975; 1976; Bruce i in. 1974; Lucchini i in. 1996; 1997).

Trzydziestu ochotników narażano na mieszaninę N₂O o stężeniu 900 mg/m³ (500 ppm) i enfluranu o stężeniu 114,9 mg/m³ (15 ppm) przez

4 h, a następnie po 5 min przeprowadzano 35-minutowy zestaw testów psychologicznych. Wyniki zadania audiowizualnego Podzielności Uwagi i Testu Powtarzania Cyfr były znacznie gorsze w porównaniu z danymi kontrolnymi po narażeniu tylko na powietrze ($p < 0,005$ i $p < 0,05$), (Bruce, Bach 1975). W przypadku, gdy badani byli narażeni wyłącznie na działanie N₂O o stężeniu 900 mg/m³ (500 ppm), w Teście Powtarzania Cyfr również uzyskano istotnie niższe wyniki ($p < 0,05$). W zadaniu tachistoskopowym (opisanie i interpretacja tego, co się widzi), czterech testach Skali Pamięci Wechslera (Wechsler Memory Scale) reprezentujących tradycyjne testy neuropsychologiczne i sześciu innych Skali Inteligencji Wechslera wyniki pozostały niezmienione. Na testy Skali Inteligencji Wechslera składają się testy słowne: wiadomości, powtarzania cyfr, słownik, arytmetyka, rozumienie, podobieństwa oraz testy bezsłowne: braki w obrazkach, porządkowanie obrazków, klocki, układanki, symbole cyfr (Bruce, Bach 1975).

W tabeli 5 zamieszczono wyniki wybranych testów psychologicznych: średni czas reakcji w sekundach w teście audiowizualnym oraz średnią liczbę zapamiętanych cyfr w Teście Powtarzania Cyfr.

Tabela 5. Wyniki wybranych testów psychologicznych u ochotników narażonych na mieszaniny środków znieczulających (Bruce, Bach 1975; 1976; Bruce i in. 1974; Lucchini i in. 1996; 1997)

Table 5. Results of selected psychological tests in volunteers exposed to mixtures of anesthetics (Bruce, Bach 1975; 1976; Bruce et al. 1974; Lucchini et al. 1996; 1997)

Test audiowizualny		
Średni czas reakcji w sekundach		
Narażenie	powietrze	powietrze + 900 mg/m ³ (500 ppm) N ₂ O i 114,9 mg/m ³ (15 ppm) enfluranu
1	1,33	1,35
2	1,19	1,34
Narażenie	powietrze	powietrze + 900 mg/m ³ (500 ppm) N ₂ O
1	1,47	1,6
2	1,32	1,21
Narażenie	powietrze	powietrze + 900 mg/m ³ (500 ppm) N ₂ O + 120 mg/m ³ (15 ppm) halotanu
1	1,48	1,81
2	1,28	1,67
Test Powtarzania Cyfr		
Średnia liczba zapamiętanych cyfr		
Narażenie	powietrze	powietrze + 900 mg/m ³ (500 ppm) N ₂ O i 114,9 mg/m ³ (15 ppm) enfluranu
1	13,6	13,1
2	14,4	13,5
Narażenie	powietrze	powietrze + 900 mg/m ³ (500 ppm) N ₂ O
1	16,3	14,9
2	15,9	14,6

W innym badaniu oceniano wpływ kontrolowanych subanestetycznych stężeń enfluranu w powietrzu na zachowania związane z uczeniem się i na zdolność do zmiany wcześniej opracowanych strategii decyzyjnych u dziesięciu ochotników płci męskiej (studenci), stosując zadanie uczenia się prawdopodobieństwa. Każdy podmiot służył jako своя własna kontrola, uczestnicząc w dwóch sesjach: „kontrolnej” i po 4 dniach – „post-anestetycznej”. Średnie stężenie enfluranu wynosiło $18\ 875\ \text{mg}/\text{m}^3$ ($0,25 \pm 0,04\%$). Przeprowadzono test uczenia się prawdopodobieństwa. W zadaniu wyświetlano dwa zielone światła umieszczone w odległości 34 cm od siebie i czerwone światło ostrzegawcze w połowie odległości. W każdej próbie badany musiał przewidzieć, czy zielone światło pojawi się po prawej, czy po lewej stronie (200 kolejnych prób/sesję). Stwierdzono, że enfluran o stężeniu subanestetycznym $18\ 875\ \text{mg}/\text{m}^3$ ($0,25\%$) spowolnił tempo uczenia się i zwiększył liczbę prób wymaganych do ponownego dostosowania strategii prognozowania do zmienionej sytuacji. Negatywnego wpływu enfluranu na tempo uczenia się nie można wytłumaczyć jedynie upośledzeniem mechanizmów uwagi. Enfluran zmniejszał tempo przetwarzania informacji, co może częściowo tłumaczyć wolniejsze uczenie się. Trudność w zmianie strategii reagowania może wskazywać na uogólnioną sztywność psychiczną (brak elastyczności i otwartości umysłu) i sztywność behawioralną ocenioną jako persewercja – uporczywe powtarzanie tej samej czynności mimo zaniku wywołującej ją przyczyny. Wyniki można wyjaśnić opóźnieniem w uchwyceniu zmian sytuacyjnych spowodowanym utratą informacji przetwarzania (*Bentin* i in. 1978b), (tab. 6).

Badania amerykańskie wykazały, że próg wpływu podtlenku azotu, enfluranu i halotanu na sprawność psychomotoryczną wynosi $5 \div 10\%$ wartości MAC dla każdego środka znieczulającego, tj. $6342 \div 12\ 684\ \text{mg}/\text{m}^3$ ($5 \div 10\%$ MAC) dla enfluranu (*Cook* i in. 1976; 1977). Dziesięciu studentów płci męskiej było przez 30 min poddanych działaniu enfluranu o stężeniach pęcherzykowych: 0,15; 0,3 i 0,4%, co odpowiada stężeniom enfluranu w powietrzu wdychanym: 0,2; 0,42 i 0,53% (odpowiednio: 9, 18 i 24% MAC, tj. $16\ 086$, $32\ 172$ i $42\ 896\ \text{mg}/\text{m}^3$). Następnie przeprowadzono testy: Test Czasu Reakcji z Wyborem, w którym osobie

badanej prezentowano bodźce wizualne w zmieniających się odstępach czasowych, Test Powtarzania Cyfr i Test Sprawności Manualnej *Purdue Pegboard* – badanie zręczności ruchowej dłoni. Nie obserwowano zmian w funkcjach poznawczych przy najniższym stosowanym stężeniu. Enfluran upośledzał badane funkcje psychomotoryczne we wszystkich trzech testach: w zależności od stężenia wydłużał czas reakcji, zmniejszał umiejętność zapamiętywania i złożenia tablicy strukturalnej. Istotne upośledzenie badanych funkcji oraz amnezję w teście par słów ($4/10$ vs. $10/10$ w kontroli) stwierdzono przy stężeniach $\geq 32\ 172\ \text{mg}/\text{m}^3$ (*Cook* i in. 1977). Wszystkie uzyskane wyniki testów wróciły do wartości wyjściowych w ciągu 0,5 h od zakończenia narażenia (tab. 6).

W innych badaniach na dziesięciu ochotnikach płci męskiej stwierdzono przy pomocy Testu Wykrywania Sygnału Dźwiękowego zależne od stężenia pogorszenie wydajności psychomotorycznej po narażeniu na enfluran o stężeniach $6894 \div 18\ 384\ \text{mg}/\text{m}^3$ ($900 \div 2400\ \text{ppm}$), (*Cook* i in. 1977; 1978) i $19\ 150\ \text{mg}/\text{m}^3$ ($2500\ \text{ppm}$), a także zwiększoną skłonność do przyjmowania bardziej ryzykownych strategii w sytuacjach decyzyjnych (*Bentin* i in. 1978a). Sytuacje ryzyka zostały zmanipulowane przez zmianę nagrody pieniężnej i kary związanej z poprawną i nieprawidłową odpowiedzią. Tendencja do podejmowania większego ryzyka znalazła odzwierciedlenie w niezdolności badanego będącego pod wpływem znieczulenia enfluranem do podwyższenia kryterium decyzyjnego (bądź ostrożniejszy) w stanie wyższego ryzyka w stosunku do stanu niższego ryzyka. Niższe wartości kryteriów oznaczają, że badany był bardziej skłonny do wyboru odpowiedzi „tak”, gdy była ona niepewna, pomimo ryzyka utraty pieniędzy oraz mniejszą odpowiedzialność za wynik zachowania (*Bentin* i in. 1978a), (tab. 6).

Cook i in. (1978) badali dziesięciu studentów płci męskiej narażonych na enfluran o stężeniach: $11\ 490\ \text{mg}/\text{m}^3$ ($1500\ \text{ppm}$), $22\ 980\ \text{mg}/\text{m}^3$ ($3000\ \text{ppm}$) lub $30\ 640\ \text{mg}/\text{m}^3$ ($4000\ \text{ppm}$) przez 30 min. Badani wykonali trzy zadania przed podaniem enfluranu i po podaniu tego związku. Obejmowały one Test Czasu Reakcji z Wyborem, Test Powtarzania Cyfr i Test *Purdue Pegboard*. Ochotnicy zostali również przetestowani pod kątem zapamiętywania par słów i obrazków. Nie obserwowano zmian w funkcjach poznawczych

przy najniższym stosowanym stężeniu. Enfluran upośledzał badane funkcje psychomotoryczne przy stężeniach 22 980 mg/m³ (3000 ppm) lub 30 640 mg/m³ (4000 ppm), co przejawiało się wydłużeniem czasu reakcji, zmniejszoną zdolnością zapamiętywania liczb i zmniejszoną zdolnością tworzenia prostego układu. Autorzy wnioskujeją, że enfluran upośledza sprawność umysłową i sprawność manualną oraz powoduje amnezję (tab. 6).

Oceniono funkcje neurobehawioralne personelu paramedycznego zatrudnionego w 32 salach operacyjnych (62 osoby: 40 mężczyzn i 22 kobiety), narażonego na działanie różnych gazów anestetycznych i porównano je z wynikami badań 46 pracowników szpitala nienarażonych na anestetyki (18 mężczyzn i 28 kobiet). Do oceny skutków narażenia wykorzystano Test Reakcji Prostej (SRT) wybrany z baterii testów MANS (*Milan Automated Neurobehavioural System*) rekomendowanej przez WHO. Badania wykonywano przed zmianą roboczą i po niej, na początku i na końcu tygodnia pracy. Osobie badanej prezentowano bodźce wizualne w zmieniających się odstępach czasowych. Średnie stężenie anestetyków pierwszego dnia pracy wahało się: N₂O – 21,6 ÷ 599,4 mg/m³ (12 ÷ 333 ppm), (średnia geometryczna 81 mg/m³, tj. 45 ppm), enfluran – 0,77 ÷ 58,2 mg/m³ (0,1 ÷ 7,6 ppm), (średnia geometryczna 6,13 mg/m³, tj. 0,8 ppm). Średnie stężenie anestetyków ostatniego dnia pracy wahało się: N₂O – 12,6 ÷ 995 mg/m³ (7 ÷ 553 ppm), (średnia geometryczna 112,68 mg/m³ tj. 62,6 ppm), enfluran – 0,77 ÷ 144 mg/m³ (0,1 ÷ 18,8 ppm), (średnia geometryczna 9,96 mg/m³, tj. 1,3 ppm). Stężenie N₂O w moczu wahało się 4 ÷ 297 µg/l (średnia geometryczna 26,8 µg/l). Pod koniec tygodnia pracy obserwowano istotne pogorszenie wyników testu SRT u osób narażonych na działanie gazów anestetycznych w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono pogorszenia wyników testu w grupie nienarażonej. Nie obserwowano zależności dawka-skutek między szybkością reakcji a wskaźnikami narażenia. W przypadku innych wykonanych dodatkowo sześciu testów psychometrycznych z baterii MANS, tj. *Profile of Mood State* (POMS – profil stanów nastroju), *Visual Digit Span* (DSP – test rozpiętości cyfr

pamięci mechanicznej), *Benton Visual Retention* (BVR – test pamięci wizualnej), *Digit Serial* (DSE – zdolność wizualnego uczenia się), *Digit Symbol* (DSY – prędkość kodowania), *Aiming Pursuit* (AP – prędkość motoryczna i stabilność), nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic. Do oceny statystycznej zastosowano U-Mann Whitney Test (*Lucchini i in.* 1995; 1997), (tab. 7).

Grupę wybranych 30 pracowników sali operacyjnej narażonych na anestetyki o stężeniach ponad 900 mg/m³ N₂O i ponad 114 mg/m³ enfluranu lub 120 mg/m³ halotanu zbadano za pomocą testów neurobehawioralnych. Kortyzol w surowicy mierzono jako dodatkowy „biologiczny wskaźnik stresu”. Zbadano wydzielanie prolaktyny w celu stwierdzenia możliwej interferencji gazów anestetycznych z układem dopaminergicznym. Wyniki porównano z wynikami grupy kontrolnej 20 pracowników szpitala z innych oddziałów, podobnych do siebie pod względem wieku, płci i wykształcenia. Pracownicy sali operacyjnej wykazywali wolniejszy czas reakcji pod koniec tygodnia pracy przy znieczuleniu gazowym w porównaniu z pracownikami stosującymi znieczulenie niegazowe i z grupą kontrolną. Jednocześnie wykazywali zwiększone wydzielanie prolaktyny, podczas gdy poziom kortyzolu pozostał bez zmian. Autorzy wnioskujeją, że niższe poziomy narażenia na gazy anestetyczne powodują upośledzenie sprawności neurobehawioralnej, przy czym działanie stresu jest mniej istotne. Wydaje się, że mechanizm neurotoksycznego działania anestetyków ma związek z zaburzeniami układu dopaminergicznego (*Lucchini i in.* 1996), (tab. 7).

Safe Work Australia (SWA 2019) oceniła na podstawie obserwacji, że wartość LOAEL dla skutków behawioralnych wynikających z narażenia inhalacyjnego na enfluran wynosi 16 086 mg/m³ (20 00 ppm).

W tabelach 6 i 7 zamieszczono wyniki wybranych testów psychologicznych u ochotników narażonych na enfluran oraz osób wybranych do testów neurobehawioralnych spośród narażonego na różne anestetyki personelu medycznego sal operacyjnych.

Tabela 6. Ocena skutków psychomotorycznych u ochotników narażonych na enfluran**Table 6.** Assessment of psychomotor effects in volunteers exposed to enflurane

Średnie stężenie enfluranu	Ocena skutków psychomotorycznych	Piśmiennictwo
19 150 mg/m ³ (2500 ppm)	zależne od stężenia zwiększenie skłonności do przyjmowania bardziej ryzykownych strategii w sytuacjach decyzyjnych	<i>Bentin</i> i in. 1978a; 1978b
18 875 mg/m ³ (2500 ppm), (n = 10)	spowolnienie tempa uczenia się i zwiększenie liczby prób wymaganych do ponownego dostosowania strategii prognozowania do zmienionej sytuacji w testach psychometrycznych; zmniejszenie tempa przetwarzania informacji	<i>Bruce, Bach</i> 1976b
16 086 mg/m ³ (2000 ppm); 32 172 mg/m ³ (4200 ppm); 42 896 mg/m ³ (5300 ppm); (n = 10); 30 min	upośledzenie badanych funkcji psychomotorycznych w trzech testach, tj. Teście Czasu Reakcji z Wyborem, Teście Powtarzania Cyfr i Teście <i>Purdue Pegboard</i> – badania zręczności ruchowej dłoni: zależne od stężenia wydłużenie czasu reakcji, zmniejszenie umiejętności zapamiętywania i złożenia tablicy strukturalnej ≥32 172 mg/m ³ (4200 ppm): istotne upośledzenie badanych funkcji, amnezja w teście par słów (4/10 vs. 10/10 w kontroli)	<i>Cook</i> i in. 1977
16 086 mg/m ³ (2000 ppm)	LOAEL dla skutków behawioralnych wynikających z narażenia inhalacyjnego na enfluran	SWA 2019
11 490 mg/m ³ (1500 ppm); 22 980 mg/m ³ (3000 ppm); 30 640 mg/m ³ (4000 ppm); (n = 10); 30 min	upośledzenie funkcji psychomotorycznych przy stężeniach 22 980 mg/m ³ (3000 ppm) lub 30 640 mg/m ³ (4000 ppm), (wydłużenie czasu reakcji, zmniejszona zdolność zapamiętywania liczb i tworzenia prostego układu)	<i>Cook</i> i in. 1978
6894 mg/m ³ (900 ppm); 13 788 mg/m ³ (1800 ppm); 18 384 mg/m ³ (2400 ppm); (n = 10); 30 min	zależne od stężenia pogorszenie wydajności psychomotorycznej w teście wykrywania sygnału dźwiękowego oraz zwiększona skłonność do przyjmowania bardziej ryzykownych strategii w sytuacjach decyzyjnych	<i>Cook</i> i in. 1977; 1978
6342 ÷ 12 684 mg/m ³ (840 ppm ÷ 1680 ppm)	5 ÷ 10% wartości MAC dla enfluranu – oszacowany próg obniżenia sprawności psychomotorycznej (wg ASA – American Sociological Association)	<i>Cook</i> i in. 1976; 1977; <i>Smith, Shirley</i> 1978
114,9 mg/m ³ (15 ppm), (w mieszaninie z N ₂ O – 900 mg/m ³ , tj. 500 ppm); (n = 30); 4 h	pogorszenie wyników zadania audiowizualnego polegającego na podzieleniu uwagi i Testu Powtarzania Cyfr w porównaniu z danymi kontrolnymi po narażeniu tylko na powietrze ($p < 0,005$ i $p < 0,05$); brak zmian w zadaniu tachistoskopowym oraz w czterech testach Skali Pamięci Wechslera (<i>Wechsler Memory Scale</i>) reprezentujących tradycyjne testy neuropsychologiczne oraz sześciu innych testach Skali Inteligencji Wechslera	<i>Bruce, Bach</i> 1975

Tabela 7. Ocena skutków psychomotorycznych u ochotników wybranych do testów neurobehawioralnych spośród narażonego na anestetyki personelu medycznego sal operacyjnych**Table 7.** Assessment of psychomotor effects in volunteers selected for neurobehavioral tests from among medical personnel exposed to anesthetics in operating rooms

Średnie stężenie enfluranu w mieszaninie z N ₂ O/halotanem	Ocena skutków psychomotorycznych	Piśmiennictwo
Enfluran: 114 mg/m ³ , N ₂ O: 900 mg/m ³ , halotan: 120 mg/m ³ (n = 30)	upośledzenie sprawności neurobehawioralnej przejawiające się wolniejszym czasem reakcji pod koniec tygodnia pracy; zwiększone wydzielanie prolaktyny	<i>Lucchini</i> i in. 1996
Enfluran pierwszy dzień tygodnia pracy: 0,77 ÷ 58,2 mg/m ³ (0,1 ÷ 7,6 ppm), (średnia geometryczna 6,13 mg/m ³ , tj. 0,8 ppm) ostatni dzień tygodnia pracy: 0,77 ÷ 144 mg/m ³ (0,1 ÷ 18,8 ppm), (średnia geometryczna 9,96 mg/m ³ , tj. 1,3 ppm) N ₂ O pierwszy dzień tygodnia pracy: 21,6 ÷ 599,4 mg/m ³ (12 ÷ 333 ppm), (średnia geometryczna 81 mg/m ³ , tj. 45 ppm) ostatni dzień tygodnia pracy: 7 ÷ 553 ppm (średnia geometryczna 62,6 ppm) (n = 62)	pod koniec tygodnia pracy obserwowano pogorszenie wyników testu SRT (Test Czasu Reakcji Prostej, wybrany z baterii testów MANS – <i>Milan Automated Neurobehavioural System</i>) u osób narażonych na działanie gazów anestetycznych w porównaniu z grupą kontrolną	<i>Lucchini</i> i in. 1995; 1997

Działanie przewlekłe

Długotrwałe narażenie personelu medycznego na różne gazy znieczulające i ich mieszaniny, zwłaszcza na środki chlorowcowane, może skutkować podrażnieniem oczu i skóry, depresją ośrodkowego układu nerwowego, zaburzeniami ze strony układu krążenia, a także uszkodzeniem wątroby i nerek (Alfa-Aesar 2009; Apollo Scientific 2011; Barker, Abdelatti 1997; Grasshoff, Antkowiak

2006; McGregor 2000; Molina Aragonés i in. 2016; NIOSH 2019; Rocha i in. 2015; Zhu i in. 2017). Skutki te opisano w rozdziale „Działanie łączne”.

Badania epidemiologiczne

Dostępne piśmiennictwo oraz bazy danych nie zawierają informacji na temat badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Enfluran nie został zaklasyfikowany pod kątem toksyczności ostrej do żadnej kategorii niebezpieczeństwa, niezależnie od drogi podania. Wartość $LC_{50}/3$ h dla szczurów i myszy wynosi odpowiednio: 107 240 i 62 046 mg/m^3 (14 000 i 8100 ml/m^3), (NIOSH 1994). Wartość LD_{50} dla szczurów po podaniu *per os*, dootrzewnowo i podskórnie wynosi odpowiednio: 5450, 6000 i 19 500 mg/kg mc. Dla myszy odpowiednie wartości wynosiły: 5000, 3900 i 38 800 mg/kg mc. (NIOSH 1994).

Według badań producentów (AbbVie 2014; Alfa-Aesar 2009; Apollo Scientific 2011; Sigma-Aldrich 2018) enfluran działał drażniąco na skórę królika i umiarkowanie drażniąco na oko.

U myszy narażonych w sposób ciągły przez 35 dni na enfluran o stężeniach 5362 lub 15 320 mg/m^3 (700 lub 2000 ppm) stwierdzono przy większym stężeniu śmiertelność 5/40 po 5 dniach i 15/48 po 17 dniach przy mniejszym stężeniu. U myszy zanotowano ogniskowe zwyrodnienie komórek wątroby i martwicę. Nie obserwowano związanych z narażeniem zmian w wątrobie u kawii domowych (świnek morskich) lub szczurów narażonych na enfluran w badanych stężeniach (Stevens i in. 1977).

Szczury Sprague-Dawley (♂, $n = 20$) narażano na enfluran o stężeniu 153,2 mg/m^3 (20 ppm), 8 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 63 dni przed kojarzeniem z samicami nienarażanymi na tę substancję ($n = 30$). Następnie samce narażano na enfluran przez kolejne 36 dni. Nie wykazano wpływu środka znieczulającego na ilość spożywanej paszy i wody oraz na masę ciała w porównaniu z kontrolą. Nie obserwowano związanych z narażeniem zmian histologicznych w wątrobie, nerkach,

płucach, sercu, śledzionie i jądrach (Halsey i in. 1981).

Psy rasy beagle narażano (♂, ♀) na enfluran o stężeniach 1685,2 lub 252 780 mg/m^3 (220 lub 33000 ppm), a małpy cynomolgus na stężenia 1072,4 lub 168 520 mg/m^3 (140 lub 22 000 ppm), (stężenie subanestetyczne 0,01 MAC i 1,5 MAC), przez 3 h, 3 razy w tygodniu, przez 4 tygodnie. Połowa zwierząt została zabita po zakończeniu narażenia, a pozostała część po 4 tygodniach od zakończenia narażenia. Stan zwierząt oceniano poprzez:

- pomiar częstości oddechów, badanie EKG, pomiar ciśnienia krwi i temperatury oraz badanie EEC,
- ocenę parametrów hematologicznych (objętość krwinki, hemoglobina, liczba leukocytów, erytrocytów, retikulocytów, płytek krwi, wskaźnik protrombiny),
- badanie moczu (pH, ciężar właściwy, białko, glukoza, aceton, osmolarność, barwniki żółciowe, leukocyty i erytrocyty, złoży),
- parametry chemii klinicznej (mocznik w osoczu, glukoza w osoczu, całkowite białko w osoczu, elektroforeza białek, wskaźnik albuminy/globuliny, fosfataza zasadowa, transaminaza glutaminowo-pirogronowa, transaminaza glutaminowo-szczawianoooctowa, całkowita dehydrogenaza mlekowa, sód, potas, chlorek, kreatynina w surowicy i kwas moczowy). Przeprowadzono także badanie oftalmoskopowe oraz pod koniec okresu narażenia i rekonwalescencji ogólne i mikroskopowe badania histopatologiczne.

Nie obserwowano zgonów zwierząt. Nie obserwowano ilościowych różnic w częstości oddechów,

częstości akcji serca, ciśnieniu krwi i aktywności EEC zwierząt znieczulonych enfluranem. Drgania mięśni obserwowano u psów przy obu badanych stężeniach. U małą drgania mięśni nie wystąpiły. W testach czynności wątroby nie stwierdzono nieprawidłowości u psów ani u małą. Nie stwierdzono wpływu narażenia na szpik kostny, parametry moczu lub enzymy wątrobowe ani wyniki badania EKG, histopatologicznego, hematologicznego i wyniki badania okulistycznego zarówno u psów, jak i małą przy stężeniu anestetycznym 1,5 MAC i subanestetycznym 0,01 MAC (Clark i in. 1979).

Po narażeniu ciężarnych myszy Swiss/ICR (♀, $n = 10$ /grupę) na enfluran o stężeniach: 766, 7660 lub 76 600 mg/m³ (100, 1000 lub 10 000 ppm), 4 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez okres ciąży (ok. 21 dni), a następnie 68 dni po porodzie (łącznie 12 tygodni) nie obserwowano zmian patologicznych u samic lub ich potomstwa (♂ F1 i ♀ F1, $n = 10$ /grupę) w wątrobie, nerkach i jądrach oraz w masie narządów. Przy stężeniu 76 600 mg/m³ stwierdzono zmniejszenie masy ciała potomstwa i po 24 dniach maksymalne stężenie zredukowano do 5000 ppm (38 300 mg/m³). Nie obserwowano podwyższonego poziomu cytochromu P450 w wątrobie. Stężenie 38 300 mg/m³ uznano za maksymalne tolerowalne (Baden i in. 1980b).

Samce szczurów Sprague-Dawley ($n = 5$ /grupę) narażano na enfluran o stężeniach: 383 mg/m³ (50 ppm; 0,25% MAC), 3830 mg/m³ (500 ppm; 2,5% MAC) lub 7660 mg/m³ (1000 ppm; 5% MAC enfluranu) przez 6 h/dzień, 3 ÷ 11 dni. Nie stwierdzono żadnych oznak ogólnej toksyczności. U zwierząt obserwowano normalny przyrost masy ciała i normalne spożycie pokarmu, normalny stosunek masy narządów do masy ciała oraz prawidłowe wyniki badania histologicznego wątroby, nerek i płuc. Wdychanie enfluranu nie wpłynęło istotnie na aktywność reduktazy cytochromu P450 (NADPH) ani na stężenie cytochromu b5 w wątrobie nawet przy największym stężeniu. Inhalacja enfluranu o stężeniu 7660 mg/m³ (1000 ppm) przez 9 dni powodowała niewielkie (o 11%), ale znamienne zmniejszenie aktywności reduktazy cytochromu P450 (NADPH) w mikrosomach nerek. Zmniejszenie aktywności reduktazy cytochromu P450 obserwowano również po narażeniu na enfluran o stężeniu 3830 mg/m³ (500 ppm) przez 11 dni. Wdychanie enfluranu o stężeniu 383 mg/m³ (50 ppm) nie wpływało na poziom aktywności cytochromów w mikro-

mach nerek. Testy enzymatyczne wykonane po 3 i 9 dniach narażenia we frakcji mikrosomalnej płuc nie wykazały istotnego wpływu enfluranu na żaden z mierzonych parametrów (Dale i in. 1983).

Narażenie inhalacyjne nakarmionych szczurów na enfluran o stężeniu 75 500 mg/m³ (1%) nie powodowało martwicy wątroby, jednak u zwierząt będących na czczo to samo stężenie spowodowało martwicę wątroby u 35% zwierząt. Mniejsze stężenia enfluranu nie powodowały hepatotoksyczności (Van Dyke 1982).

W innym badaniu na psach narażanych na enfluran o stężeniach anestetycznych 188 750 ÷ 226 500 mg/m³ (2,5 ÷ 3%) przez 16 h nie obserwowano zmian histopatologicznych w wątrobie (Byles i in. 1971a). Podobnie u małą znieczulonych enfluranem o stężeniach 113 250 ÷ 151 000 mg/m³ (1,5 ÷ 2%) przez 16 h (Byles i in. 1971b).

Ostra toksyczność enfluranu manifestuje się depresją ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Enfluran podczas głębokiego znieczulenia wywołał u kotów stan padaczkowy charakteryzujący się zahamowaniem pobudzenia komórek siatkowatych w tle i zwiększeniem zdolności reaktywnej mózgu (Ogawa i in. 1992; Sleight i in. 2009). U kotów z przewlekłe wszczepionymi elektrodami mózgowymi Julien i Kavan (1972) opisali epileptopodobną aktywność w elektroencefalogramie (EEG) oraz objawy epileptyczne w drugim dniu po znieczuleniu, które osiągnęły szczyt w czwartym dniu i ustąpiły szesnastego dnia.

Kurata i in. (1996) poddali badaniu koty ($n = 2$), które znieczulano enfluranem o stężeniu 264 250 mg/m³ (3,5%) przez 3 ÷ 4 h. Obserwowano zapisy EEG i zewnątrzkomórkową rejestrację potencjałów czynnościowych w układzie siatkowatym mózgu (R-MUA – *reticular multiunit activity*) oraz zachowanie kotów zarówno w stanie czuwania, jak i podczas snu codziennie przez 1 ÷ 3 h, 5 ÷ 7 dni po znieczuleniu. Żaden z kotów nie wykazywał nieprawidłowego zachowania ani nieprawidłowości w EEG lub R-MUA nie tylko podczas czuwania, ale również podczas wolnofalowych i paradoksalnych faz snu. W innych badaniach (Bassell i in. 1982; Burchiel i in. 1977; Heavner, Amory 1981) nie obserwowano neurologicznych następstw znieczulenia kotów enfluranem o stężeniu 2 MAC (4% w powietrzu, tj. 300 000 mg/m³).

Wykazano, że wziewne środki znieczulające, takie jak halotan, enfluran i izofluran, zmniejszają

w stężeniach anestetycznych kurczliwość mięśnia sercowego. U psów enfluran o stężeniu 271 800 mg/m³ (3,6%) powodował wyraźne upośledzenie czynności serca (Merin i in. 1976). W innych badaniach na psach zauważono, że w równoważnych do halotanu stężeniach enfluran powodował nieznacznie większe osłabienie funkcji lewej komory i powodował zależne od dawki zmniejszenie ciśnienia tętniczego, rzutu serca i kurczliwości mięśnia sercowego (Horan i in. 1977).

Oceniono wpływ sewofluranu, halotanu, enfluranu oraz izofluranu o stężeniach równoważnych końcowym stężeniom anestetyku w powietrzu wydychanym, wynoszących: 1, 1,5 i 2 MAC, na serce i płuca podczas wentylacji 57 kotów (Hikasa i in. 1997). Koty podzielono na cztery grupy (po dziewięć zwierząt każda) w próbie SV (wentylacja spontaniczna, *spontaneous ventilation*) i na cztery grupy (po pięć lub sześć zwierząt każda) w próbie CV (wentylacja kontrolowana, *controlled ventilation*). Podczas próby SV i CV wszystkie cztery anestetyki zmniejszyły znacząco częstość akcji serca i częstość oddechów (RR) w porównaniu z wartościami przed znieczuleniem przy stężeniu 2 MAC (tab. 8). U jednego kota znieczulonego enfluranem o stężeniu 2 MAC nastąpiło zatrzymanie oddechu. Przy stężeniu 1 MAC RR w grupie enfluranu była znacznie niższa niż w grupie halotanu. Podczas próby SV u dwóch kotów znieczulonych enfluranem o stężeniu 1,5 i 2 MAC zaobserwowano zaburzenia rytmu serca, w tym przedwczesne skurcze komór. W żadnej grupie podczas próby CV nie zaobserwowano arytmii. Zależna od dawki hiperkapnia przy znieczuleniu enfluranem o stężeniu 1 ÷ 2 MAC była zwykle większa niż w przypadku innych środków znieczulających. Wyniki

te są podobne do poprzednio uzyskanych u psów, u których enfluran osłabiał czynność płuc w większym stopniu niż izofluran i halotan przy równoważnym poziomie MAC (Klide 1976; Steffey, Howland 1978).

Lee i Park (1980) wykazali tłumienie częstości bicia rzęsek w próbkach tchawicy królika przy użyciu halotanu i enfluranu. Po 10 min narażenia stwierdzono 20 ÷ 25-procentową redukcję częstości uderzeń rzęsek przy stężeniu 3 MAC halotanu i enfluranu.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Liczne badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej na zwierzętach przeprowadzono w zakresie stężeń 153,2 ÷ 22 980 mg/m³ (20 ÷ 3000 ppm). Najbardziej wrażliwym gatunkiem na działanie enfluranu była mysz.

U myszy Swiss/ICR (♂, ♀, *n* = 48) narażonych na enfluran o stężeniu 22 980 mg/m³ (0,3%, tj. 3000 ppm) przez 4 h/dzień przez 52 tygodnie nie stwierdzono wpływu narażenia na wygląd fizyczny, zachowanie zwierząt oraz szpik kostny (Baden i in. 1980a). Statystycznie istotne różnice w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiły w badaniu morfologicznym krwi w przypadku samców, które miały większą średnią liczbę limfocytów (60% vs. 51%, *p* < 0,05) i mniejszą średnią liczbę retikulocytów (1,0% vs. 1,9%, *p* < 0,01) niż samce kontrolne. W trakcie eksperymentu masa ciała zwierząt narażonych była o ok. 5% mniejsza niż masa zwierząt kontrolnych. Badanie histopatologiczne wątroby, śledziony, krtani, kręgów piersiowo-lędźwiowych, węzłów chłonnych krezki lub śródpiersia nie wykazało zmian związanych z narażeniem.

Tabela 8. Wpływ znieczulenia sewofluranem, izofluranem, enfluranem lub halotanem na częstość oddechów (liczba oddechów/min) podczas wentylacji spontanicznej u kotów (Hikasa i in. 1997)

Table 8. Effect of sevoflurane, isoflurane, enflurane or halothane anesthesia on respiratory rate (breaths / min) during spontaneous ventilation in cats (Hikasa et al. 1997)

Anestetyk	Liczba kotów	Częstość oddechów (RR), liczba oddechów/min			
		przed znieczuleniem	1 MAC	1,5 MAC	2 MAC
Enfluran	9	39 (12)	22 (9) ^{at}	24 (11) ^{at}	27 (10) ^{at}
Halotan	9	42 (7)	46 (14)	51 (15)	55 (12) ^a
Izofluran	9	39 (6)	35 (14)	29 (9) ^t	27 (8) ^{at}
Sewofluran	9	39 (14)	36 (17)	31 (7) ^t	28 (6) ^{at}

^a wartość statystycznie istotna w odniesieniu do danych sprzed znieczulenia (*p* < 0,05).

^t wartość statystycznie istotna w odniesieniu do halotanu (*p* < 0,05).

MAC przyjęto:

1,19% dla halotanu, 2,37% (178 935 mg/m³) dla enfluranu, 1,61% dla izofluranu, 2,58% dla sewofluranu.

Ciągłe narażenie szczurów Fischer 344 (♂, $n = 12$), (24 h/dzień, 7 dni w tygodniu przez 30 tygodni) na enfluran o stężeniu 153,2 mg/m³ (20 ppm) nie powodowało żadnego wpływu na wątrobę, nerki lub indukcję cytochromu P450. W badaniu histopatologicznym narządów nie stwierdzono zmian związanych z narażeniem. Wyznaczony stosunek masy wątroby do masy ciała nie różnił się w porównaniu z grupą kontrolną. Poziom fluoru wydalanego z moczem był 2 ÷ 3 razy większy od wartości kontrolnej (7 ÷ 16 µmol/kg mc./dzień), (Plummer i in. 1982).

Szczury Sprague-Dawley (♂, $n = 30$) narażano na enfluran o stężeniu 1532 mg/m³ (200 ppm), 8 h/dzień, 5 dni/tydzień, łącznie przez 100 dni. Po 63 dniach narażenia samce były kojarzone

z 30 samicami, a następnie narażane na enfluran przez kolejnych 37 dni, samice ($n = 30$) zaś przez 49 dni. Nie stwierdzono objawów klinicznych i zmian w masie ciała, a w badaniu sekcyjnym u zwierząt obu płci związanych z narażeniem na związek zmian w płucach, nerkach, jądrach lub śledzionie. Stwierdzono ogniska martwicy w wątrobie, zwyrodnienie tłuszczowe i nacieki komórek jednojądrzastych, ale nie były one istotne statystycznie. Łagodna przewlekła choroba układu oddechowego rozwinęła się u wszystkich zwierząt (Green i in. 1982).

W tabelach 9 i 10 przedstawiono toksyczność inhalacyjną krótkoterminową i długoterminową enfluranu u zwierząt laboratoryjnych.

Tabela 9. Toksyczność inhalacyjna krótkoterminowa enfluranu u zwierząt laboratoryjnych

Table 9. Short-term inhalation toxicity of enflurane in laboratory animals

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie enfluranu	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley (♂, $n = 5$)	11 dni, 6 h/dzień	383 mg/m ³ (50 ppm)	– brak oznak ogólnej toksyczności – znaczące zmniejszenie aktywności NADPH w mikrosomach nerek	Dale i in. 1983
Ciężarne myszy Swiss/ICR (F0: ♀, $n = 10$ /grupę; F1: ♂ i ♀, $n = 10$ /grupę)	84 dni (12 tyg.), 4 h/dzień, 5 dni/tydz., przez okres ciąży (do 21 dni), następnie 68 dni po porodzie	766 (100 ppm)	– brak zmian patologicznych u samic lub ich potomstwa w wątrobie, nerkach i jądrach oraz w masie narządów – nie zaobserwowano podwyższonego poziomu cytochromu P450 w wątrobie	Baden i in. 1980b
Małpy cynomolgus	28 dni (4 tyg.), 3 h, 3 razy/tydz.	1072,4 mg/m ³ (140 ppm)	– brak różnic w częstości oddechów, częstości akcji serca, ciśnieniu krwi i aktywności EEC – brak nieprawidłowości w testach czynności wątroby – nie stwierdzono wpływu narażenia na szpik kostny, parametry moczu lub enzymy wątrobowe ani wyniki badania EKG, wyniki badania histopatologicznego, hematologicznego i okulistycznego	Clark i in. 1979
Szczury Sprague-Dawley (♀, $n = 30$)	49 dni, 8 h/dzień, 5 dni/tydz.	1532 mg/m ³ (200 ppm)	brak objawów klinicznych, zmian w masie ciała, zmian histologicznych w wątrobie, płucach, nerkach, jądrach lub śledzionie	Green i in. 1982
Psy beagle (♂, ♀)	28 dni (4 tyg.), 3 h, 3 razy/tydz.	1685,2 mg/m ³ (220 ppm)	– brak zgonów zwierząt – brak różnic w częstości oddechów, częstości akcji serca, ciśnieniu krwi i aktywności EEC zwierząt – brak nieprawidłowości w testach czynności wątroby – nie stwierdzono wpływu narażenia na szpik kostny, parametry moczu lub enzymy wątrobowe ani wyniki badania EKG, histopatologicznego, hematologicznego i okulistycznego	Clark i in. 1979
Ciężarne myszy Swiss/ICR (F0: ♀, $n = 10$ /grupę) (F1: ♂ i ♀, $n = 10$ /grupę)	84 dni (12 tyg.), 4 h/dzień, 5 dni/tydz., przez okres ciąży (do 21 dni), następnie 68 dni po porodzie	7660 mg/m ³ (1000 ppm)	– brak zmian patologicznych u samic lub ich potomstwa w wątrobie, nerkach i jądrach oraz w masie narządów – nie zaobserwowano zwiększonej aktywności cytochromu P450 w wątrobie	Baden i in. 1980b
Szczury Sprague-Dawley (♂, $n = 5$ /grupę)	9 dni, 6 h/dzień	7660 mg/m ³ (1000 ppm)	– nie stwierdzono żadnych oznak ogólnej toksyczności – znaczące (11%) zmniejszenie aktywności NADPH w mikrosomach nerek	Dale i in. 1983

cd. tab. 9 / Table 9 cont.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie enfluranu	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczur	jednorazowo na czczo, nie podano czasu znieczulenia	75 500 mg/m ³ (1%)	– martwica wątroby u 35% zwierząt	<i>Van Dyke</i> 1982
Małpy cynomolgus	28 dni (4 tyg.), 3 h, 3 razy/tydz.	168 520 mg/m ³ (22 000 ppm)	– brak zgonów zwierząt – brak ilościowych różnic w częstości oddechów, częstości akcji serca, ciśnieniu krwi i aktywności EEC zwierząt – brak nieprawidłowości w testach czynności wątroby – nie stwierdzono wpływu narażenia na szpik kostny, parametry moczu lub enzymy wątrobowe ani wyniki badania EKG, histopatologicznego, hematologicznego i okulistycznego	<i>Clark</i> i in. 1979
Psy beagle (♂, ♀)	28 dni (4 tyg.), 3 h, 3 razy/tydz.	252 780 mg/m ³ (33 000 ppm)	– brak zgonów zwierząt – brak ilościowych różnic w częstości oddechów, częstości akcji serca, ciśnieniu krwi i aktywności EEC zwierząt – drgania mięśni – nieprawidłowe wyniki w testach czynności wątroby – nie stwierdzono wpływu narażenia na szpik kostny, parametry moczu lub enzymy wątrobowe ani wyniki badania EKG, histopatologicznego, hematologicznego i okulistycznego	<i>Clark</i> i in. 1979
Kot	jednorazowo, głębokie znieczulenie przez 3 ÷ 4 h	264 250 mg/m ³ (3,5%)	stan padaczkowy	<i>Ogawa</i> i in. 1992; <i>Sleigh</i> i in. 2009
Pies	jednorazowo, nie podano czasu znieczulenia	271 800 mg/m ³ (3,6%)	zahamowanie funkcji mięśnia sercowego, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, rzutu serca i kurczliwości mięśnia sercowego	<i>Merin</i> i in. 1976; <i>Horan</i> i in. 1977

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

n – liczba zwierząt w grupie.

Tabela 10. Toksyczność inhalacyjna długoterminowa enfluranu u zwierząt laboratoryjnych**Table 10.** Long-term inhalation toxicity of enflurane in laboratory animals

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas narażenia	Stężenie enfluranu	Skutki działania	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley (♂, n = 20)	łącznie 99 dni, 8 h/dzień, 5 dni/tydz., 63 dni przed kojarzeniem, następnie 36 dni	153,2 mg/m ³ (20 ppm)	– brak zmian masy ciała – brak zmian patologicznych związanych z narażeniem w wątrobie, nerkach, płucach, sercu, śledzionie i jądrach	<i>Halsey</i> i in. 1981
Szczury Fischer 344 (♂, n = 12)	210 dni (30 tyg.), ciągłe narażenie 24 h/dzień, 7 dni/tydz.	153,2 mg/m ³ (20 ppm)	– nie wykazano wpływu na wątrobę lub nerki ani na indukcję cytochromu P450 – brak związanych z narażeniem zmian histopatologicznych narządów – brak zmian względnej masy wątroby w porównaniu z grupą kontrolną	<i>Plummer</i> i in. 1982
Szczury Sprague-Dawley (♂, n = 30)	100 dni, 8 h/dzień, 5 dni/tydz.	1532 mg/m ³ (200 ppm)	– brak objawów klinicznych, zmian w masie ciała, zmian histologicznych w płucach, nerkach, jądrach lub śledzionie – stwierdzono ogniska martwicy w wątrobie, zwyrodnienie tłuszczowe i nacieki komórek jednojądrzastych, ale nieistotnie statystycznie – łagodna przewlekła choroba układu oddechowego u wszystkich zwierząt	<i>Green</i> i in. 1982

cd. tab. 10 / Table 10 cont.

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas narażenia	Stężenie enfluranu	Skutki działania	Piśmiennictwo
Myszy Swiss/ICR (♂, ♀, n = 48)	364 dni (52 tyg.), 4 h/dzień	22 980 mg/m ³ (3000 ppm)	<ul style="list-style-type: none"> - nie stwierdzono wpływu narażenia na wygląd fizyczny, zachowanie zwierząt oraz szpik kostny - statystycznie istotne różnice w porównaniu z grupą kontrolną w przypadku samców, które miały większą średnią liczbę limfocytów (60% vs. 51%, $p < 0,05$) i mniejszą średnią liczbę retikulocytów (1,0% vs. 1,9%, $p < 0,01$) w porównaniu z kontrolą - badanie histopatologiczne wątroby, śledziony, krtani, kręgów piersiowo-lędźwiowych, węzłów chłonnych krezki lub śródpiersia nie wykazało zmian związanych z narażeniem - istotne zmniejszenie masy ciała (ok. 5%) 	Baden i in. 1980a

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

n – liczba zwierząt w grupie.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Wyniki badań wskazują, że enfluran nie wykazuje skutków mutagennych.

Potencjał mutageny enfluranu oraz izofluranu w połączeniu z podtlenkiem azotu zbadano z użyciem testu recesywnych mutacji letalnych na muszce owocowej *Drosophila melanogaster*, poddawanej przez 1 h działaniu 1- lub 2-procentowego lotnego środka znieczulającego z różnymi stężeniami podtlenku azotu (maksymalnie 75%). Spontaniczny odsetek mutacji recesywnych obserwowany w grupie kontrolnej samców narażonych tylko na działanie powietrza wyniósł 0,22%. Wskaźniki mutacji w grupie narażonej na działanie podtlenku azotu, samego enfluranu i izofluranu wynosiły odpowiednio: 0,27; 0,17 i 0,32% i nie różniły się istotnie od wartości kontrolnych (Kundomal, Baden 1985). Ani enfluran, ani izofluran nie wykazywały działania mutagennego w obecności podtlenku azotu (Baden, Kundomal 1987).

Nie wykazano właściwości mutagennych wydalanych z moczem produktów przemian enfluranu u 28 osób, które były narażone na związek w sali operacyjnej (z układami wentylacyjnymi i bez nich) przez około 30 h tygodniowo, ani w teście u *Salmonella* TA1535, TA1538 i TA100, z aktywacją metaboliczną S9 lub bez aktywacji. Test dał również ujemne wyniki w przypadku

próbek moczu uzyskanych od 13 anestezjologów, którzy byli narażeni na stężenia enfluranu około 13,02 mg/m³ (1,7 ppm), (Baden i in. 1980c). W moczu pacjentów znieczulonych enfluranem (Baden i in. 1977) oraz personelu operacyjnego, który był narażony na stężenia enfluranu 10,72 ÷ 199,16 mg/m³ (1,4 ÷ 26 ppm), (Pasquini i in. 1989), nie wykryto mutagennych produktów wydalania (w teście mutagenności u *Salmonella* TA98 i TA100 lub TA100 i TA1535) zarówno bez aktywacji, jak i z aktywacją metaboliczną S9.

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) lub aberracji chromosomowych u 30 osób, które były zawodowo narażone na działanie enfluranu (Lamberti i in. 1989). U 14 pielęgniarek anestezjologicznych, które obserwowano przed badaniem i podczas dwuletniego okresu badania, nie stwierdzono różnicy w częstości występowania SCE w limfocytach w okresie bez narażenia oraz w okresie, w którym były narażone na enfluran (Husum i in. 1985). Podobnie nie obserwowano różnicy w częstości występowania SCE u 14 pacjentów przed zastosowaniem narkozy, bezpośrednio po narkozie enfluranem (90 ÷ 180 min) i 5 dni po operacji (Husum i in. 1981).

Chandrasekhar i in. (2006) zbadali możliwe skutki działania genotoksycznego gazów znieczulających (halotan, izofluran, sewofluran, pentotal, tlenek azotu, desfluran i enfluran) przy użyciu

testu aberracji chromosomowych i testu kometowego w limfocytach krwi obwodowej 90 pracowników sal operacyjnych zatrudnionych w szpitalu w Indiach (brak danych o stężeniach badanych gazów w powietrzu sal operacyjnych). Ponadto u tych samych osób przeprowadzono również test mikrojądrowy na złuszczonej komórkach nabłonka policzka. Wyniki wykazały statystycznie istotne ($p < 0,05$) zwiększenie częstości uszkodzeń DNA, aberracji chromosomowych i częstości występowania mikrojąder w porównaniu z kontrolą ($n = 45$). Autorzy doszli do wniosku, że palenie miało istotny wpływ na średnią długość ogona DNA, podczas gdy spożycie alkoholu, czas narażenia na środki znieczulające, wiek i płeć nie miały istotnego wpływu. Wszystkie czynniki zakłócające miały znaczący wpływ na wynik testu mikrojądrowego. Palenie, spożycie alkoholu, wiek, płeć i lata pracy nie wykazały istotnego wpływu na wynik testu aberracji chromosomowych.

Nie obserwowano statystycznie istotnego zwiększenia częstości tworzenia mikrojąder w nerkach szczurów narażonych na enfluran w oleju kukurydzianym, podawany zgłębnikiem w dawce 4 mmol/kg (Robbiano i in. 1998).

Działanie rakotwórcze

W badaniu 78-tygodniowym na dwóch grupach myszy Swiss/ICR (125 samców i 125 samic) narażonych całym ciałem na enfluran o stężeniu 22 980 mg/m³ (3000 ppm), 4 h/dzień, 5 dni w tygodniu, nie stwierdzono statystycznie istotnego zwiększenia częstości występowania nowotworów w porównaniu z grupą kontrolną. W 82. tygodniu od rozpoczęcia narażenia zidentyfikowano nowotwory wątroby u 36% samców vs. 24% w grupie kontrolnej, ale różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,19$). Nowotwory płuc występowały u 20% zwierząt w każdej grupie (tab. 11). Średnia masa ciała narażonych zwierząt była istotnie zmniejszona w stosunku do wartości kontrolnych. Średnia masa narządów była zmniejszona, natomiast zmniejszenie stosunku masy śledziony do masy ciała było istotne u samców w 52. tygodniu. Nie obserwowano różnic w zachowaniu i wyglądzie zwierząt. Przez cały okres trwania narażenia notowano nieliczne przypadki pojawienia się wydzieliny z oczu i nosa, owrzodzenia skóry i nadmiernego wypadania sierści, które nasilały się wraz ze starzeniem się zwierząt (Baden i in. 1982).

Tabela 11. Częstość występowania nowotworów u myszy Swiss/ICR (125 ♂ i 125 ♀) po narażeniu na enfluran w badaniu 52- lub 78-tygodniowym (Baden i in. 1982)

Table 11. Tumor incidence in Swiss / ICR mice (125♂ and 125♀) after exposure to enflurane in the 52-week or 78-week study (Baden et al. 1982)

Rodzaj nowotworu	Nieplanowe padnięcia zwierząt				Narażenie 52-tygodniowe				Narażenie 78-tygodniowe			
	K ♂ <i>n</i> = 22	E ♂ <i>n</i> = 18	K ♀ <i>n</i> = 19	E ♀ <i>n</i> = 11	K ♂ <i>n</i> = 25	E ♂ <i>n</i> = 25	K ♀ <i>n</i> = 25	E ♀ <i>n</i> = 25	K ♂ <i>n</i> = 74	E ♂ <i>n</i> = 78	K ♀ <i>n</i> = 79	E ♀ <i>n</i> = 86
Gruzołaki płuc	1	1	–	2	5	2	2	4	18	20	13	19
Nowotwory wątroby	–	–	–	–	–	2	–	–	18	28	2	–
Mięsaki limfatyczne	3	–	2	1	–	–	–	–	–	2	2	2
Inne nowotwory złośliwe	–	2	–	2	–	–	–	–	1	1	2	3
Inne nowotwory łagodne	–	–	–	–	–	–	–	1	1	–	–	–

Objaśnienia:

K – grupa kontrolna.

E – grupa narażona na enfluran.

♂ – samce.

♀ – samice.

n – liczba zwierząt w grupie.

Myszy Swiss ICR narażano przez 2 h na $\frac{1}{32}$, $\frac{1}{8}$ i/lub $\frac{1}{2}$ MAC enfluranu, tj. 3964, 15 855 lub 63 420 mg/m³, wewnątrzmacicznie podczas ostatniej połowy ciąży (cztery narażenia w dwudniowych odstępach) i po porodzie (24 narażenia w odstępach dwu-, trzydniowych). Środki znieczulające podawano w powietrzu lub w tlenie. Łącznie narażono 1973 myszy, które zbadano po 15 miesiącach życia pod kątem rozwoju zmian nowotworowych. Zmiany nowotworowe (głównie gruczolaki płuc, chłoniaki, zmiany hepatocytowe, zmiany naczyniowe wątroby) stwierdzono we wszystkich grupach narażonych i kontrolnych (nie były istotne), (Eger i in. 1978).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Przeprowadzono ocenę enfluranu pod kątem klasyfikacji CLP do klasy „Działanie szkodliwe na rozrodczość”. Oceniono, że enfluran nie powinien być zaklasyfikowany, jeśli chodzi o wpływ na płodność, toksyczność rozwojową i laktację, ze względu na brak odpowiednich dowodów dotyczących ludzi i zwierząt (Health Council... 2002; Tankó i in. 2014).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi

Działanie teratogenne

Badanie kliniczno-kontrolne z udziałem 694 niemowląt z poważnymi wadami ośrodkowego układu nerwowego nie wykazało związku między obserwowanymi skutkami ze strony OUN a znieczuleniem, któremu poddały się ich matki w czasie ciąży (Sylvester i in. 1994). Do narkozy używano różnych anestetyków, też enfluranu. Stwierdzono jednak, że wodogłowie (OR 2,9; 95% CI: 1,2; 6,8) i wady wzroku (OR 39,6; 95% CI: 7,5–209,2) wiążą się istotnie ze znieczuleniem ogólnym stosowanym w czasie ciąży.

Z kolei Stefani i in. (1982) nie stwierdzili istotnych różnic w badaniu neurologicznym przeprowadzonym w ciągu 24 h po urodzeniu między niemowlętami matek znieczulonych podczas porodu enfluranem o stężeniach $0,3 \div 0,8\%$ ($22\ 650 \div 60\ 400$ mg/m³) a urodzonymi z matek, które nie były znieczulone podczas porodu.

Wpływ na rozrodczość

U pacjentek poddanych przez 30 min narkozie enfluranem dzień później obserwowano zmniej-

szczenie stężenia hormonu luteinizującego w osoczu do 75% wartości kontrolnej. Skutek ten był niezależny od fazy cyklu miesięczkowego (Oyama i in. 1979).

Badanie kohortowe dotyczące znieczulenia podczas ciąży wykazało, że znieczulenie ogólne wiąże się ze zwiększeniem wskaźnika poronień (Duncan i in. 1986). W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie wśród ciężarnych kobiet, które przeszły operację ze znieczuleniem enfluranem, i tych, które nie przeszły operacji w czasie ciąży, nie stwierdzono związku między odsetkiem poronień a znieczuleniem. Jednak biorąc pod uwagę rodzaj znieczulenia (ogólne, miejscowe, podpajęczynówkowe/blokowe), stwierdzono istotne zwiększenie odsetka poronień u kobiet poddanych znieczuleniu ogólnemu w ciąży (RR 1,58; 95% CI: 1,19–2,09). W badaniu tym nie skorygowano czynników społeczno-ekonomicznych oraz związanych ze stylem życia (Duncan i in. 1986).

Prowadzono badania dotyczące możliwego łącznego wpływu środków ogólnie znieczulających na liczbę poronień u kobiet zawodowo narażonych na ich działanie. W raporcie Occupational disease... (1974) opublikowano wyniki największego badania z tego zakresu. Badaniem objęto 49 585 kobiet należących do personelu sal operacyjnych i 23 911 z grupy kontrolnej. U kobiet narażonych na działanie związków z tej grupy stwierdzono istotną statystycznie większą liczbę spontanicznych poronień w stosunku do grupy kontrolnej (17,0 ÷ 19,5% w stosunku do 8,9 ÷ 15,1%). Brak było danych dotyczących czasu pracy w narażeniu, wielkości narażenia, wentylacji sal.

Inne badania dotyczące narażenia zawodowego (Corbett i in. 1974; Ericson, Källén 1979; Guirguis i in. 1990; Hemminki i in. 1985; Johnson i in. 1987; Lauwerys i in. 1981; Matte i in. 1993; Occupational disease... 1974; Peelen i in. 1999; Pharoah i in. 1977; Rosenberg, Vántinnen 1978; Wyrobek i in. 1981) nasunęły przypuszczenia co do wpływu mieszanin gazów znieczulających na częstość poronień, rozwój płodu, poród przedwczesny i wady wrodzone u dzieci. Jednak w żadnym z tych badań nie określono szczegółowo rodzaju i stężenia stosowanych gazów znieczulających. Nie jest jasne, czy opisane skutki były spowodowane przez enfluran.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt

Badania reprotoksyczności przeprowadzono na szczurach i myszach z zastosowaniem niejednokrotnie dawek enfluranu większych niż dawki stosowane u ludzi podczas znieczulenia. Praktycznie nie uzyskano dowodów na zaburzenia płodności lub uszkodzenie płodu przez enfluran, z wyjątkiem jednego badania (Wharton i in. 1981), gdzie obserwowano zwiększoną częstość występowania poważnych wad rozwojowych (głównie rozszczepów podniebienia), drobnych anomalii szkieletowych (zgięte i zrośnięte żebra, zrośnięte kręgi) i anomalii trzewnych.

Badania rozrodczości

Samce myszy (C57B1/C3H) F1 narażano inhalacyjnie na enfluran o stężeniach 0,12 lub 1,2% w powietrzu (9060 lub 90 600 mg/m³) przez 4 h/dzień przez 5 dni (Land i in. 1981). Po 28 dniach oceniano plemniki najądrzy pod kątem zmian morfologicznych. Odsetek nieprawidłowych plemników zwierząt narażonych na największe stężenie enfluranu był nieznacznie zwiększony w porównaniu z grupą kontrolną (2,04±0,13% vs. 1,42±0,08%). W grupie o mniejszym stężeniu nie obserwowano różnicy w liczbie nieprawidłowych plemników. Padło 21% zwierząt z grupy narażonej na większe stężenie enfluranu.

Wharton i in. (1981) narażali przez 4 tygodnie samce myszy Swiss/ICR na enfluran o stężeniach:

0; 0,01; 0,1 lub 1% w powietrzu (755, 7550 lub 75 500 mg/m³) przez 4 h/dzień, 5 dni/tydzień, w ciągu 11 tygodni przed kojarzeniem z nienarażonymi samicami. Samce wykazały zmniejszony przyrost masy ciała po 5,5 tygodniach narażenia na największe stężenie. Dlatego największe stężenie zostało zmniejszone do 0,5% (37 750 mg/m³). Nie obserwowano różnic w odsetku ciąży, liczbie implantacji i liczbie żywych płodów. Podobne parametry nie zmieniły się również po inhalacyjnym narażeniu samców szczurów Sprague-Dawley na enfluran o stężeniach 20 lub 200 ppm (151 lub 1510 mg/m³) przez 8 h/dzień, 5 dni/tydzień w ciągu 63 dni przed kojarzeniem z nienarażonymi samicami (Green i in. 1982; Halsey i in. 1981), (tab. 12).

Toksyczność rozwojowa

Saito i in. (1974) narażali inhalacyjnie ciężarne myszy ddY w GD7 ÷ GD12 (7. ÷ 12. dnia ciąży) 1 h/dzień na enfluran o stężeniach: 0; 0,05 lub 0,75% w powietrzu (3775 lub 56 625 mg/m³) oraz ciężarne szczury Wistar w GD9 ÷ GD14 1 h/dzień na enfluran o stężeniach: 0; 0,05 lub 1,25% (3775 lub 94 375 mg/m³). Piętnaście szczurów i myszy poddano cesarskiemu cięciu, a pięciu zwierzętom pozwolono na poród. Nie stwierdzono różnic związanych z narażeniem w zakresie cech rozwojowych u potomstwa, w tym rozwoju zewnętrznego, wewnętrznego, szkieletowego i behawioralnego, u żadnego z gatunków. Nie obserwowano różnic w masie ciała matek.

Tabela 12. Wpływ enfluranu na rozrodczość u zwierząt
Table 12. Effect of enflurane on reproduction in animals

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas trwania eksperymentu	Stężenie enfluranu	Toksyczność ogólna	Wpływ na rozrodczość	Piśmiennictwo
Mysz ♂ C57B1/C3H F1 (n = 5 ÷ 10)	4 h/dzień/5 dni	9060 lub 90 600 mg/m ³ (0,12 lub 1,2%)	90 600 mg/m ³ : padnięcia zwierząt	90 600 mg/m ³ : zwiększenie liczby nieprawidłowych plemników	Land i in. 1981
Mysz ♂ Swiss/ICR (n = 10)	4 h/dzień, 5 dni/tydz., 11 tygodni przed kojarzeniem	755, 7550 lub 75 500 mg/m ³ (0,01; 0,1 lub 1%), największe stężenie zostało zmniejszone do 38 800 mg/m ³ (0,5%) po 5,5 tyg. narażenia	75 500 mg/m ³ : zmniejszony przyrost masy ciała	brak różnicy w odsetku ciąży, liczbie implantacji, liczbie żywych płodów	Wharton i in. 1981
Szczur ♂ Sprague-Dawley (n = 20)	8 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 99 dni; po 63 dniach kojarzenie z nienarażonymi ♀	151, 1510 mg/m ³ (20, 200 ppm)	brak wpływu narażenia na przyrost masy ciała, masę wątroby i nerek lub wyniki histopatologii	brak różnic w odsetku ciąży, liczbie żywych płodów lub implantacji oraz odsetku resorpcji lub martwych płodów	Halsey i in. 1981; Green i in. 1982

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

Strout i in. (1977) narażali wziewnie ciężarne szczury Sprague-Dawley w GD1 ÷ GD18 na enfluran o stężeniach: 0; 10,7 lub 63,7 ppm (80,8 lub 480,9 mg/m³), 8 h/dzień. Nie wpłynęło to na wielkość miotu, ale masy urodzeniowe potomstwa narażonego na większe stężenie były większe niż w grupie kontrolnej. Narażenia na niższe stężenie nie miało wpływu na masę ciała. Nie obserwowano toksyczności matczynej. Stężenie 63,7 ppm (480,9 mg/m³) przyjęto za wartość NOEL dla toksyczności rozwojowej (MAK 2002).

Pope i Persaud (1978) obserwowali mniejszą masę płodów po inhalacyjnym narażeniu szczurów Sprague-Dawley w GD0 ÷ GD20 na enfluran o stężeniu 3200 ppm (24 160 mg/m³) przez 8 h/dzień, przy braku toksyczności matczynej.

Wharton i in. (1981) w pierwszym eksperymencie narażali inhalacyjnie samice myszy Swiss ICR na enfluran o stężeniach: 0; 0,01; 0,1 lub 1% (755, 7550 lub 75 500 mg/m³) przez 4 h/dzień, 7 dni/tydzień. Narażenie rozpoczęto 3 tygodnie przed kojarzeniem z nienarażonymi samcami i kontynuowano do GD18 (18. dnia ciąży). Największe stężenie zostało zmniejszone do 0,5% (37 750 mg/m³), ponieważ samice wykazywały zmniejszony przyrost masy ciała. U płodów obserwowano zależne od stężenia zwiększenie częstości tworzenia się żeber łędźwiowych, istotne w grupie narażanej na enfluran o największym stężeniu. Notowano wtedy także częstsze występowanie poszerzenia miedniczki nerkowej. Nie stwierdzono wpływu na liczbę żywych płodów i implantacji, odsetek resorpcji lub śmierci płodu oraz masę płodu. W kolejnym eksperymencie narażenie samic myszy na wyżej wymienione poziomy stężenie w okresie GD6 ÷ GD15 spowodowało zmniejszenie masy, długości i kostnienia płodu oraz zwiększenie częstości występowania poważnych wad rozwojowych, np. rozszczepu podniebienia, drobnych wad szkieletowych i narządowych (poszerzenie miedniczki nerkowej, powiększenie komory mózgowej) przy najwyższym stężeniu, tj. 1%. Przy tym stężeniu (1%) obserwowano zmniejszenie masy ciała matek. Narażenie samców na wyżej wymienione stężenia enfluranu przez 11 tygodni przed kryciem nienarażonych samic nie miało wpływu na masę i długość ciała płodu.

Narażenie samców szczurów Sprague-Dawley na enfluran o stężeniach 20 lub 200 ppm (151 lub 1510 mg/m³) 8 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 63 dni przed kojarzeniem z nienarażonymi samicami nie spowodowało u płodów żadnych związanych z narażeniem zmian w porównaniu do kontroli (Green i in. 1982; Halsey i in. 1981).

Podobnie nie stwierdzono wpływu na potomstwo samic narażonych na te same stężenia enfluranu przez 28 dni przed kojarzeniem z nienarażonymi samcami oraz w czasie ciąży. Nie wykryto żadnego wpływu na płodność i parametry reprodukcji u potomstwa samców narażonych inhalacyjnie na enfluran o stężeniu 1510 mg/m³ (20 ppm) przez 63 dni przed kojarzeniem z nienarażonymi samicami (Halsey i in. 1981).

Mazze i in. (1986) narażali inhalacyjnie ciężarne szczury Sprague-Dawley ($n = 63$) na enfluran o stężeniu 1,65% (124 575 mg/m³) przez 5 h/dzień w GD14 ÷ GD16 (I), 6 h/dzień w GD11 ÷ GD13 (II) lub 6 h/dzień w GD8 ÷ GD10 (III). Określono wskaźniki rozrodczości i przebadano 713 sztuk potomstwa pod kątem nieprawidłowości zewnętrznych, wewnętrznych i szkieletowych. W grupach narażonych I i III obserwowano zmniejszenie masy płodu. U płodów grupy II obserwowano zwiększoną częstość występowania szczątkowego żebra łędźwiowego. Samice grupy I wykazywały mniejszy przyrost masy ciała. Nie stwierdzono wpływu na liczbę implantacji, żywych płodów i resorpcji.

Przeprowadzono ocenę funkcji uczenia się potomstwa myszy Albino ($n = 6$) urodzonego z matek, które narażano na enfluran o stężeniach 151 000 mg/m³ (2%) lub 300 000 mg/m³ (4%) w GD6 i GD10 lub GD14 i GD17 przez 30 min. Potomstwo myszy narażonych na działanie enfluranu słabo wypadło w teście labiryntu w pierwszym okresie treningowym we wszystkich stosowanych ustawieniach. Między piątym a siódmym okresem treningowym uzyskano statystycznie znaczący postęp, jednak myszy te nadal pozostawały wolniejsze w labiryncie niż myszy kontrolne (Chalon i in. 1981).

Tabela 13. Badanie toksyczności rozwojowej enfluranu u szczurów i myszy**Table 13.** Developmental toxicity study of enflurane in rats and mice

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas trwania eksperymentu	Stężenie enfluranu	Toksyczność ogólna	Wpływ na potomstwo	Piśmiennictwo
Mysz ddY, ciężarne ♀ (n = 20)	GD7 ÷ GD12 przez 1 h/dobę; cesarskie cięcie w GD18 (n = 15) lub dopuszczenie do naturalnego porodu (n = 5)	0; 0,05; 0,75% (3775, 56 625 mg/m ³)	brak różnic w masie ciała matek	brak różnic w: – liczbie implantacji – liczbie martwych płodów – masie ciała płodu – stosunku płci – liczbie wad zewnętrznych, wewnętrznych i kostnych – odsetku żywych urodzeń i przeżywalności – masie ciała potomstwa – cechach behawioralnych potomstwa w 3. tygodniu życia – cechach anatomicznych, płciowych i kostnych potomstwa w 6. tygodniu życia	Saito i in. 1974
Szczur Wistar, ciężarne ♀ (n = 20)	GD9 ÷ GD14 przez 1 h/dobę; cesarskie cięcie w GD18 (n = 15) lub dopuszczenie do naturalnego porodu (n = 5)	0; 0,05; 1,25% (3775, 94 75 mg/m ³)	brak różnic w masie ciała matek	brak różnic w: – liczbie implantacji – liczbie martwych płodów – masie ciała płodu – stosunku płci – liczbie wad zewnętrznych, wewnętrznych i kostnych – odsetku żywych urodzeń i przeżywalności – masie ciała potomstwa – cechach behawioralnych potomstwa w 3. tygodniu życia – cechach anatomicznych, płciowych i kostnych potomstwa w 6. tygodniu życia	Saito i in. 1974
Szczur Sprague-Dawley, ciężarne ♀ (n = 6 ÷ 13)	GD0 ÷ GD18 przez 8 h/dobę	0; 10,7; 63,7 ppm (80,8; 480,9 mg/m ³)	brak różnic w masie ciała i jej dynamice, nawykach żywieniowych, zachowaniu lub wyglądzie	brak istotnej różnicy w masie urodzeniowej miotu w obu grupach; brak różnic w masie ciała u potomstwa w okresie laktacji	Strout i in. 1977
Szczur Sprague-Dawley, ciężarne ♀ (n = 5 ÷ 8)	GD0 ÷ GD18 przez 8 h/dobę	0, 3200 ppm (24 800 mg/m ³)	brak śmierci matek, brak znaczących zmian przyrostu masy ciała, brak toksyczności matczynej	znaczące zmniejszenie w porównaniu z grupą kontrolną średniej masy ciała płodów od matek narażonych, brak zwiększenia częstości występowania resorpcji płodów; brak zewnętrznych wad i poważnych skutków kostnych, brak zmian patologicznych u płodów	Pope, Persaud 1978
Szczur Sprague-Dawley, ciężarne ♀ (n = 63)	5 h/dobę w GD14 ÷ GD16 (I), 6 h/dobę w GD11 ÷ GD13 (II), 6 h/dobę w GD8 ÷ GD10 (III)	1,65% (124 575 mg/m ³)	brak toksyczności matczynej; samice grupy I wykazywały mniejszy przyrost masy ciała	w grupach narażonych I i III zmniejszenie masy ciała płodu; u płodów grupy II zwiększona częstość występowania szcztątkowego żebra lędźwiowego; brak wpływu na liczbę implantacji, liczbę żywych płodów i liczbę resorpcji	Mazze i in. 1986
Mysz Swiss/ICR ♀ (n = 39 ÷ 48)	3 tygodnie przed kryciem w sposób ciągły do GD18, 4 h/dobę, 7 dni/tydz.	0; 0,01; 0,1; 1% (755, 7550, 75 500 mg/m ³)	ataksja przy najwyższym stężeniu, następnie płytko narkoza; istotnie zmniejszony przyrost masy ciała przy najwyższym stężeniu; najwyższe stężenie zostało zredukowane do 0,5% na początku krycia	brak różnic w odsetku cięż, liczbie implantacji i żywych płodów, odsetku resorpcji lub martwych płodów w macicy; nie stwierdzono zmniejszenia średniej masy ciała płodu; zwiększenie szybkości formowania żeber lędźwiowych, istotne przy najwyższym stężeniu i zwiększona częstość występowania IRPC przy najwyższym stężeniu	Wharton i in. 1981

cd. tab. 13 / Table 13 cont.

Gatunek, płeć i liczba zwierząt	Czas trwania eksperymentu	Stężenie enfluranu	Toksyczność ogólna	Wpływ na potomstwo	Piśmiennictwo
Mysz Swiss/ICR, ciężarne ♀ (n = 26 ÷ 34)	GD6 ÷ GD15, 4 h/dzień, 7 dni/tydz.	0; 0,01; 0,1; 1% (755, 7550, 75 500 mg/m ³)	zmniejszony przyrost masy ciała podczas ciąży przy największym stężeniu	brak różnic we wskaźnikach ciąży, liczbie implantacji i żywych płodów, odsetku resorpcji lub martwych płodów przy największym stężeniu; średnia masa i długość płodu oraz kostnienie zmniejszone; zwiększona częstość występowania poważnych wad rozwojowych (głównie rozszczepów podniebienia), drobnych wad szkieletowych (zgięte i zrosnięte żebra, zrosnięte kręgi), wad trzewnych (głównie IRPC)	Wharton i in. 1981
Mysz Swiss/ICR ♂ (n = 10)	11 tygodni przed kojarzeniem 4 h/dobę, 5 dni/tydz.	0; 0,01; 0,1; 1% (755, 7550, 75 500 mg/m ³)	zmniejszony przyrost masy ciała u szczurów narażonych na największe stężenie; największe stężenie zostało zmniejszone do 0,5% po 5,5 tyg.	brak różnicy w masie i długości płodu	Wharton i in. 1981
Mysz Albino, ciężarne ♀ (n = 6)	GD6 i GD11 lub GD14 i GD17 przez 30 min	0, 2, 4% (151 000, 302 000 mg/m ³)	brak danych	wszystkie myszy urodzone przez narażone matki uzyskiwały gorsze w porównaniu z kontrolą wyniki w teście labiryntu 3. ÷ 10. dnia treningu	Chalon i in. 1981
Szczur Sprague-Dawley ♂ (n = 20)	8 h/dzień, 5 kolejnych dni/tydz. / 99 dni; po 63 dniach samce były kojarzone z nienarażonymi samicami	0, 20 ppm (151 mg/m ³)	brak wpływu na przyrost masy ciała, masę wątroby i nerek lub histologię	brak różnicy w długości zadu-korony lub stosunku płci; niewielkie zmniejszenie masy płodu w związku z większym rozmiarem miotu; brak różnicy w nieprawidłowościach szkieletu; brak wpływu na płodność lub reprodukcję w pierwszym pokoleniu	Halsey i in. 1981
Szczur Sprague-Dawley ♂ (n = 20)	8 h/dzień, 5 kolejnych dni/tydz. / 28 dni; po 28 dniach samce były kojarzone z nienarażonymi samicami	0, 20 ppm (151 mg/m ³)	brak wpływu na przyrost masy ciała, masę wątroby i nerek lub histologię	brak różnic w odsetku cięż, liczbie żywych płodów lub implantacji oraz procentowej całkowitej resorpcji; brak różnicy w długości zadu-korony lub stosunku płci; nieznaczne zmniejszenie masy płodu z powodu większej liczebności miotu, brak różnic w wadach szkieletu	Halsey i in. 1981
Szczur Sprague-Dawley ♂ (n = 20)	8 h/dzień, 5 kolejnych dni/tydz. / 100 dni; po 63 dniach samce były kojarzone z nienarażonymi samicami	0, 200 ppm (1510 mg/m ³)	brak wpływu na przyrost masy ciała, masę wątroby i nerek lub histologię	brak różnicy w masie płodu, długości zad-korona lub stosunku jednej płci do drugiej; znacznie mniej nieprawidłowości kostnych w grupie narażonej	Green i in. 1982
Szczur Fischer 344, ciężarne ♀ (n = 30)	6 h/dobę w okresie GD0 ÷ GD20; matkom pozwalano na opiekę nad potomstwem do PN28	0, 1500 ppm (11 325 mg/m ³)	brak wpływu na przyrost masy ciała lub zachowanie matek	mniejsze rozmiary miotu u 35% samic; brak różnic w masie ciała, przyroście masy ciała i przeżywalności poporodowej pokolenia F2 do 75. tygodnia życia; brak różnicy w odruchu prostowania, regulacji temperatury i otwieraniu oczu lub w masie narządów (mózg, przysadka mózgowa, tarczyca, gruczoł, płuca, serce, nerki, nadnercza, wątroba, śledziona, prostata, jądra, najądrze, pęcherzyki nasienne, jajniki i macica) w każdym okresie życia; brak różnic klinicznych w badaniach profilu chemicznego lub hematologicznego oraz w testach behawioralnych (odruch prostujący, otwarte pole, zachowanie w labiryncie, koło aktywności, test wysiłkowy podczas pływania, nauka unikania wstrząsów) wykonanych w różnym wieku	Peters, Hudson 1982

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

GD – dzień ciąży.

PN – dzień po urodzeniu.

IRPC – zwiększona kawitacja miedniczki nerkowej.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Enfluran o stężeniu 2% wchłania się z płuc w ilości ok. 700 µg w ciągu minuty na metr kwadratowy powierzchni (Huse, Köhler 1974). Z dostępnych danych wynika, że stężenie enfluranu we krwi uzyskane podczas typowych zabiegów chirurgicznych wynosi około 150 mg/l (Goucke i in. 2007), a średnie stężenie we krwi przy różnych poziomach narkozy waha się 110 ÷ 280 µg/ml (Scrascia i in. 1973). Maksymalne stężenie enfluranu w pełnej krwi pacjenta podczas znieczulenia wynosiło 783 µmol/l, a 48 h po narkozie enfluran był nadal oznaczany w stężeniu 1 µmol/l (Miller, Gandolfi 1979).

Współczynniki podziału wynoszą (ACGIH 2001; Black 1979; Torri i in. 1972):

- krew/powietrze: 1,9 w 37 °C
- tkanka tłuszczowa/powietrze: 105
- mózg/powietrze: 2,6 w 37 °C
- mięśnie/powietrze: 3,0 w 37 °C
- woda/powietrze: 0,8 w 37 °C
- tkanka tłuszczowa/krew: 39 ÷ 45.

Oceniono, że ilościowe wchłanianie enfluranu w stężeniach równorzędnych do halotanu jest o 45 ÷ 60% większe (Black 1979). Współczynnik podziału krew/powietrze dla enfluranu jest mały, co zapewnia szybką równowagę między ciśnieniem parcjalnym pęcherzykowym i tętniczym i prowadzi do szybkiego wprowadzenia w znieczulenie oraz wybudzenia z niego. Enfluran jest rozmieszczony w całym organizmie i jako lipofilny gromadzi się głównie w tkance tłuszczowej.

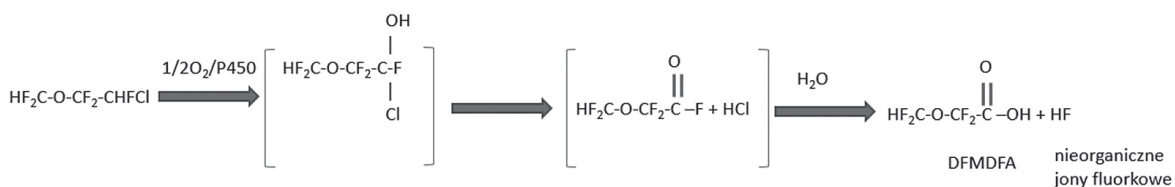
Około 72 h po śmierci 21-letniego mężczyzny w wyniku przedawkowania enfluranu duże ilości enfluranu stwierdzono w mózgu, krwi i tkance tłuszczowej podskórnej, odpowiednio: 350, 130 i 100 mg/l (Jacob i in. 1989).

Metabolizm i wydalanie

Fluorowane etery są rozkładane w wątrobie z wytworzeniem nietlonych produktów końcowych, które są wydalane z moczem. Enfluran jest w wątrobie metabolizowany przez enzym CYP2E1 do kwasu difluorometoksydifluoroocetowego (DFMDFFA) i nieorganicznych jonów fluororkowych. Kwas difluorometoksydifluoroocetowy został wykryty w mikrosomach wątroby szczura *in vitro* oraz w ludzkim moczu (Burke i in. 1980; 1981; Hitt i in. 1977; Miller, Gandolfi 1979). Niska rozpuszczalność enfluranu we krwi powoduje, że główną drogą usuwania z organizmu enfluranu wchłoniętego przez drogi oddechowe są płuca.

Nieorganiczne jony fluorkowe wykazują działanie nefrotoksyczne u ludzi, stąd ilościowa ocena metabolizmu enfluranu do fluorków ma największe znaczenie dla oceny jego nefrotoksyczności. Uważa się, że minimalne uszkodzenie nerek u zdrowych osób może występować przy stężeniu fluorków w surowicy na poziomie 50 µmol/l (Cousins, Mazze 1973; RxList... 2016). Biotransformacja enfluranu u ludzi skutkuje niskim średnim szczytowym stężeniem fluorku w surowicy, średnio 15 µmol/l. Maksymalne stężenie fluorków w surowicy 33,6 µmol/l zmierzili Mazze i in. (1977) po znieczuleniu enfluranem o stężeniu 1 217 664 mg/m³ (9,6 MAC·h). U personelu sali operacyjnej wyposażonej w system usuwania gazów anestetycznych, ale bez wentylacji, stężenia fluorków w surowicy na początku tygodnia pracy nie różniły się od tych pod koniec tygodnia (Carlsson i in. 1985).

Pacjentom (22 osoby) poddawanych rozległym operacjom brzuszным w znieczuleniu ogólnym enfluranem o stężeniu 98 150 mg/m³ (1,3% w tlenie) pobrano całkowitą ilość wydalanego moczu od okresu przed operacją



Rycina 1. Metabolizm enfluranu według Burke i in. (1981)

Figure 1. Enflurane metabolism according to Burke et al. (1981)

do 6. dnia po operacji. Krew żylną pobierano przed wprowadzeniem znieczulenia, 2 h po wprowadzeniu znieczulenia, 6 h po indukcji oraz w 1., 3. i 7. dniu po operacji. Stężenie nieorganicznego fluoru zwiększyło się z $2,77 \pm 0,79 \mu\text{mol/l}$ przed operacją do $7,29 \pm 1,14 \mu\text{mol/l}$ po 2 h po znieczuleniu ($p < 0,01$) i $6,19 \pm 1,20 \mu\text{mol/l}$ po 6 h ($p < 0,01$). Następnie 1. dnia po operacji zmniejszyło się do $3,33 \pm 1,16 \mu\text{mol/l}$ i powróciło stopniowo do wartości początkowej 3. dnia. Stwierdzono, że $82,7 \pm 18,8\%$ całkowitej ilości wchłoniętego enfluranu zostało wydalone w niezmięnionej postaci, a $2,4\%$ z moczem w nietotnej postaci fluorowanej (Sakai, Takaori 1978). Podobne wyniki uzyskali Chase i in. (1971) w badaniach biodegradacji enfluranu u siedmiu zdrowych kobiet znieczulonych 1,5-procentowym enfluranem przez $46 \div 197$ min. W innym badaniu oceniono, że $8,5\%$ podanej dawki enfluranu wydalą się z moczem (Carpenter i in. 1986). Z kolei u psów tylko $0,3\%$ pobranego enfluranu było metabolizowane (Sakai i in. 1992). W badaniach na szczurach Fischer 344 stwierdzono średnie maksymalne stężenie nieorganicznych fluorków w surowicy $43,8$ lub $56,7 \mu\text{mol/l}$ po odpowiednio 6 lub 10 h narażenia na enfluran o stężeniu $188\ 750 \text{ mg/m}^3$ ($2,5\%$) w porównaniu do $66 \mu\text{mol/l}$ po narażeniu na metoksyfluran o stężeniu $0,25\%$ przez 1,5 h (Barr i in. 1974). W tabeli 14 przedstawiono stężenia fluorków w surowicy w zależności od stężenia anestetycznego enfluranu u ludzi.

Szesnaście niepalących i siedemnaście palących (>10 papierosów/dzień) zdrowych kobiet podda-

wanych planowym operacjom ginekologicznym znieczulono enfluranem o stężeniu 1 MAC-h w mieszaninie tlen-powietrze. Monitorowano stężenie nieorganicznych fluorków w surowicy, markery czynności nerek β_2 -mikroglobuliny, inhibitor trypsyny (TATI) i kreatyninę w surowicy przez 48 h. Największe stężenie fluorków wynosiło $8,4 \div 21,0 \mu\text{mol/l}$ (średnio $13,8 \mu\text{mol/l}$; $\text{SD} \pm 3,4$) u niepalących i $8,6 \div 38,0 \mu\text{mol/l}$ ($18,7 \mu\text{mol/l}$; $\text{SD} \pm 7,0$) u palących; średnia różnica wynosiła $4,9 \mu\text{mol/l}$ (95-procentowy przedział ufności (CI): $1,0-8,8$; $p < 0,05$). Stężenia nieorganicznych fluorków w obu grupach były podwyższone 24 h po znieczuleniu. Nie obserwowano zwiększonego stężenia β_2 -mikroglobuliny, TATI i kreatyniny w surowicy. Stężenia nieorganicznego fluoru w surowicy były istotnie większe u kobiet palących w porównaniu z niepalącymi po 1, 2, 3 lub 6 h ($p < 0,05$). Stosunek β_2 -mikroglobuliny w moczu i kreatyniny TATI w obu grupach pozostawał na niskim poziomie przez 48 h (Laisalmi i in. 2003).

Dla wydalania jonów fluorkowych i organicznych związków fluoru u ludzi przez nerki podano okresy półtrwania wynoszące odpowiednio 37 lub 89 h. Maksymalne wydalanie fluorków obserwowano 7 h po narkozie (Chase i in. 1971).

Około 80% enfluranu jest wydychane z powietrzem w postaci niezmięnionej (Chase i in. 1971; Sakai, Takaori 1978). Po narkozie enfluran jest wydalany w trzech fazach z półokresami wynoszącymi 17,8 min, 3,2 h i 36,2 h (Chase i in. 1971). Enfluran nadal był wykrywany w wydychanym

Tabela 14. Stężenie fluorków w surowicy u ludzi w zależności od stężenia anestetycznego enfluranu

Table 14. Serum fluoride concentration in humans depending on the concentration of anesthetic enflurane

Stężenie enfluranu podczas znieczulenia	Stężenie fluorków w surowicy	Piśmiennictwo
1 217 664 mg/m^3 (9,6 MAC-h)	33,6 $\mu\text{mol/l}$	Mazze i in. 1977
Nie podano stężenia, 10 pacjentów chirurgicznych	22,2 $\mu\text{mol/l}$ po 4 h od znieczulenia (powrót do normy 4. dnia po operacji)	Cousins, Mazze 1973
Nie podano stężenia	16 $\mu\text{mol/l}$ po 4 h od znieczulenia i powróciło ono do normy 4. dnia po operacji	Corall i in. 1977
126 840 mg/m^3 (1 MAC-h), 32 kobiety	8,4 \div 21,0 $\mu\text{mol/l}$ u osób niepalących 8,6 \div 38,0 $\mu\text{mol/l}$ u osób palących	Laisalmi i in. 2003
98 150 mg/m^3 (1,3%) h, 22 pacjentów	7,29 \pm 1,14 $\mu\text{mol/l}$ po 2 h od znieczulenia ($p < 0,01$) 6,19 \pm 1,20 $\mu\text{mol/l}$ po 6 h ($p < 0,01$) 3,33 \pm 1,16 $\mu\text{mol/l}$ 1. dnia po operacji powrót do wartości początkowej 2,77 \pm 0,79 $\mu\text{mol/l}$ 3. dnia po operacji	Sakai, Takaori 1978
75 500 \div 113 000 mg/m^3 (1,0 \div 1,5%)	1,54 \div 15,6 $\mu\text{mol/l}$ po 212 min znieczulenia	Dobkin i in. 1973
1 532 mg/m^3 (200 ppm)/4 h	0,78 \pm 0,26 \div 3,13 $\mu\text{mol/l}$	Carlsson i in. 1985

powietrzu po 14 dniach od operacji. Maksymalne stężenie wynosiło 7660 mg/m^3 (1000 ml/m^3), (Klan i in. 1975).

Strum i in. (1991) badali farmakokinetykę równoczesnego podawania halotanu, izofluranu, enfluranu i metoksyfluranu (658 ppm) podczas 30 min narażenia siedmiu ochotników (mężczyźni, $n = 3$ i kobiety, $n = 4$). Eliminacja następowała w ciągu $5 \div 12$ dni. Badanie potwierdziło, że eliminacja środków znieczulających poprzez wydychane powietrze następowała z bardzo podobną szybkością dla różnych mierzonych środków znieczulających. Wydychane stężenia wszystkich środków znieczulających zmniejszyły się poniżej 10% stężenia początkowego w czasie krótszym niż 1 h. Po 2 dniach w powietrzu wydychanym wykryto mniej niż 0,1% anestetyku.

Monitoring biologiczny

Do monitorowania biologicznego narażenia zawodowego na enfluran można stosować pomiar stężenia nieorganicznych fluorków we krwi i moczu lub pomiar stężenia enfluranu w powietrzu wydychanym lub krwi. Inną metodą monitorowania narażenia na enfluran jest pomiar jego stężenia w moczu przez cały okres narażenia.

Enfluran oznaczano w 18 salach operacyjnych ośmiu szpitali we Włoszech. Średnie ważone stężenie enfluranu wynosiło $7,66 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm), mediana 10 mg/m^3 (1,31 ppm); standar-

dowe odchylenie geometryczne $\text{GSD} = 19,5 \text{ mg/m}^3$ (2,54 ppm), zakres $2,3 \div 61,3 \text{ mg/m}^3$ ($0,3 \div 8 \text{ ppm}$). W 40% przebadanych prób stężenia były niższe od $7,66 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm), (Imbriani i in. 1994). Enfluran wykryto w moczu 159 narażonych osób (anestezjologów, chirurgów i pielęgniarek). Stwierdzono istotną korelację między stężeniem enfluranu w moczu zmierzonym podczas zmiany roboczej a stężeniem w powietrzu strefy oddychania ($r = 0,77$; $p = 0,0001$):

$$\text{UC} = 2,196 \cdot \text{IC} + 2,048$$

gdzie:

UC – stężenie enfluranu w moczu, $\mu\text{g/l}$,

IC – stężenie enfluranu w powietrzu, ppm.

Biorąc pod uwagę 95-procentowy przedział ufności, równanie skorygowano do następującej postaci:

$$\text{UC} = 2,02 \cdot \text{IC} + 1,52$$

Średnie stężenie enfluranu w moczu wynosiło $4,52 \mu\text{g/l}$ ($\text{GSD} = 2,52$; zakres $0,1 \div 24,9 \mu\text{g/l}$). Wyniki pokazały, że stężenie enfluranu w moczu można wykorzystać jako odpowiedni biologiczny wskaźnik narażenia. Uzyskaną zależność stężenia enfluranu w moczu i powietrzu przedstawiono w tabeli 15 (Imbriani i in. 1994).

Tabela 15. Zależność stężenia enfluranu w moczu i powietrzu
Table 15. Relationship of enflurane concentration in urine and air

Stężenie enfluranu w powietrzu jako średnia ważona czasem w okresie 4 h, mg/m^3	Stężenie enfluranu w moczu, $\mu\text{g/l}$
575 (75 ppm)	166 (po korekcie 153)
76,6 (10 ppm)	22 (po korekcie 153)
7,66 (1 ppm)	4 (po korekcie 3,5)

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 1998).

Enfluran działa jako dodatni allosteryczny modulator receptorów GABA-A, neuroprzekazników

hamujących w ośrodkowym układzie nerwowym (Jones i in. 1992; Krasowski, Harrison 2000; Lin i in. 1992; Wakamori i in. 1991), modulator receptora glicyny i receptora 5-HT₃ (Cote i in. 2013; Neurochemistry of consciousness... 2002) oraz jako negatywny allosteryczny modulator jonotropowego receptora AMPA, receptorów jonotropowych kwasu kainowego (KA) i receptorów

N-metylo-*D*-asparagianinu (NMDA), (Barash i in. 2013; Cote i in. 2013; Un i in. 1993), a także receptorów nikotynowych acetylocholinę (Neurochemistry of consciousness... 2002).

W badaniach na szczurach wykazano, że 30% działania hamującego na ośrodkowy układ nerwowy po podaniu enfluranu powoduje receptor GABA-A, podczas gdy wiązanie z receptorami glicyny odpowiada za około 20% działania depresyjnego (Grasshoff, Antkowiak 2006).

Inne badania wykazały, że enfluran wiąże się z kanałami wapniowymi w siateczce sarkoplazmatycznej serca, przez co powoduje działanie depresyjne na serce (Eskinder i in. 1991; Haworth, Goknur 1995).

Wpływ na uczenie się nie jest specyficzny dla enfluranu, ale jest ogólnym skutkiem działania leków znieczulających na mózg. Wolniejsze tempo uczenia się, zarówno w przypadku testów werbalnych, jak i obrazkowych, zaobserwowano w wyniku narażenia na enfluran oraz na inne wziewne środki znieczulające. Większa specyficzność mogłaby istnieć w przypadku podatności różnych obszarów mózgu na środki znieczulające. Badania na ludziach, jak i na szczurach wskazują na dysfunkcję układu limbicznego mózgu w zaburzeniach uczenia się, dlatego można przypuszczać, że limbiczne i pokrewne struktury korowe są szcze-

gólnie wrażliwe na środki znieczulające (Bentin i in. 1978b).

Opisano potencjalne mechanizmy neuroprotektoryjnego działania enfluranu, które obejmują poprawę mózgowego przepływu krwi i dopływu tlenu, hamowanie apoptozy neuronów (Deng i in. 2014; Wise-Faberowski, Osorio-Lujan 2013), utrzymanie funkcji mitochondriów (Zhang i in. 2008) i zmniejszenie aktywności współczulnej (Engelhard i in. 1999). Enfluran działa na rozszerzenie naczyń krwionośnych, utrzymując ciśnienie śród-mózgowe (ICP), i może wywoływać podwyższone ciśnienie śródczaszkowe (Boop, Knight 1978; Moss i in. 1983).

Podobnie jak w przypadku innych związków chlorowcowanych, przy wdychaniu enfluranu zwykle następuje zmniejszenie ciśnienia tętniczego, a stopień niedociśnienia jest proporcjonalny do stężenia wdychanych par. Może to być wynikiem zahamowania ośrodka naczynioruchowego, zmienionej funkcji baroreceptorów, zahamowania czynności układu współczulnego, upośledzenia funkcji lewej komory serca lub zmniejszenia ogólnoustrojowego oporu naczyniowego, które są odpowiedzialne za którekolwiek lub wszystkie z nich. Enfluran wywołuje skutki hemodynamiczne porównywalne ze skutkami halotanu (Black 1979).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Zgodnie z danymi literaturowymi długotrwałe narażenie personelu medycznego na różne gazy znieczulające, zwłaszcza na środki chlorowcowane (np. izofluran, sewofluran, enfluran i metoksyfluran), może skutkować podrażnieniem oczu, depresją ośrodkowego układu nerwowego i oddechowego, zniesieniem czucia bólu, drgawkami, genotoksycznością, samoistnymi poronieniami, wadami wrodzonymi u dzieci, a także uszkodzeniem wątroby i nerek (Barker, Abdelatti 1997; Grasshoff, Antkowiak 2006; McGregor 2000; Molina Aragonés i in. 2016; NIOSH 2019; Rocha i in. 2015; Zhu i in. 2017). Badania prowadzone pod koniec ubiegłego stulecia w USA i Europie wśród pracowników sal operacyjnych nasunęły przypuszczenia co do wpływu mieszanin gazów znieczulających na częstość poronień, rozwój płodu, poród przedwczesny i wady wrodzone u dzie-

ci. Jednak w żadnym z tych badań nie określono szczegółowo rodzaju i stężenia stosowanych gazów znieczulających i nie jest jasne, czy opisane skutki były spowodowane przez enfluran (Corbett i in. 1974; Duncan i in. 1986; Erickson, Källén 1979; Guirguis i in. 199; Hemminki i in. 1985; Johnson i in. 1987; Lauwerys i in. 1981; Matte i in. 1993; Occupational disease... 1974; Peelen i in. 1999; Pharoah i in. 1977; Rosenberg, Vántinnen 1978; Stefani i in. 1982; Sylvester i in. 1994). Wnioskowano także, że używane do znieczulenia ogólnego różne anestetyki fluorowane, w tym enfluran, mogą powodować zakłócenia funkcji psychofizycznych u personelu sal operacyjnych. Widocznym skutkiem takiego działania były zmiany w zachowaniu, a także zmniejszona zdolność prawidłowego wykonywania testów psychometrycznych (Szulc i in. 2004).

W dwóch pracach opisano zwiększoną zapadalność na chłoniaki i białaczkę (Occupational disease... 1974) oraz guzy siateczkowo-śródbłonkowe (Bruce i in. 1974) personelu operującego narażonego na różne anestetyki. Wątpliwe jest jednak, na jakie środki znieczulające i na jakie stężenia były narażone osoby badane (Lew 1979).

W badaniu z 1983 r., które stało się podstawą do oszacowania wartości dopuszczalnego poziomu narażenia m.in. w Niemczech, nie stwierdzono żadnych nieprawidłowych funkcji czynności wątroby ani parametrów hematologicznych u personelu operującego w siedmiu salach operacyjnych. Badani byli narażeni na enfluran o stężeniach w zakresie $27,58 \div 168,52 \text{ mg/m}^3$ ($3,6 \div 22 \text{ ppm}$) i tlenek diazotu o stężeniach $500 \div 1275 \text{ ppm}$ ($900 \div 2295 \text{ mg/m}^3$), (De Zotti i in. 1983). Standardowe badania biochemiczne i czynnościowe wątroby oraz układu krwiotwórczego przeprowadzono u 61 osób personelu operacyjnego, 87 pielęgniarek oddziałowych oraz 69 techników i lekarzy radiologii. Nie wykazano istotnej różnicy między osobami narażonymi na gazy anestezjologiczne a grupą kontrolną. Niewielka niedokrwistość hipochromiczna występowała u $10 \div 14\%$ pielęgniarek chirurgicznych i oddziałowych. Bilirubina była podwyższona w jednym przypadku, średni czas protrombinowy mieścił się w górnym limicie, poziom aminotransferazy asparaginianowej (GOT) i aminotransferazy alaninowej (GPT) oraz fosfatazy zasadowej, a także kreatyniny i kwasu moczowego w osoczu nie różnił się istotnie od wartości kontrolnych. Wyniki elektroforezy białka osocza i poziomy immunoglobulin IgG, IgA, IgM, IgD w osoczu nie wykazywały różnic w porównaniu z wartościami kontrolnymi (De Zotti i in. 1983).

W kilku nowszych badaniach oceniano mieszaniny starszych i nowoczesnych halogenowych środków znieczulających z podtlenkiem azotu lub bez tego związku pod kątem działania hepatotoksycznego (enzymów wątrobowych) u personelu sal operacyjnych. Kobiety zawodowo narażone na halogenowy środek znieczulający wykazywały wyższe wartości aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej (Bakhshaei i in. 2017). Chociaż zapalenie wątroby wywołane środkiem znieczulającym nie było częste, hepatotoksyczność była powiązana z narażeniem głównie na halotan, ale też na enfluran (Safari i in. 2014).

Casale i in. (2014) wykazali, że anestezjodrzy, chirurdzy, pielęgniarki i personel pomocniczy narażeni średnio 14 lat na halotan i enfluran (starsze halogenowane środki znieczulające) oraz izofluran i podtlenek azotu wykazywali wyższe aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej i γ -glutamylotranspeptydazy (GGT) niż nienarażeni specjaliści. Przeprowadzono badanie kwestionariuszowe i laboratoryjne u 303 pracowników narażonych na działanie gazów znieczulających podczas operacji (anestezjodrzy, chirurdzy, lekarze w sali operacyjnej, pielęgniarki), wykonujących pracę w narażeniu na anestetyki dłużej niż 20 h tygodniowo (Casale i in. 2014). Gazy znieczulające używane głównie w salach operacyjnych to mieszanka halotanu, enfluranu i izofluranu z N_2O i z tlenem. Grupę kontrolną stanowiło 119 pracowników bez narażenia zawodowego na anestetyki. W badaniach laboratoryjnych oceniano poziom transaminaz, białka całkowitego, fosfatazę zasadową, glutamylotranspeptydazę, bilirubinę całkowitą, albuminy, mocznik we krwi, azot, OB, elektroforezę, proteinemię, krew pełną, kreatyninę w surowicy, trójglicerydy w surowicy i cholesterol. Test chi-kwadrat ($p < 0,05$) wykazał u narażonych statystycznie istotną częstość zwiększenia zakresu markerów wątrobowych: aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, γ -glutamylotranspeptydazy. Liczba granulocytów obojętnochłonnych oraz neutrofilii we krwi była istotnie mniejsza u osób narażonych ($p < 0,05$). Badanie kliniczno-podmiotowe wykazało zwiększoną częstość występowania bólów głowy (38,6%), osłabienia (15,1%), arytmii (15,1%), reakcji alergicznych (7,6%), nieżyty żołądka (32,8%), nieżyty nosa i krtani (29,4%), opryszczki jamy ustnej (14,3%) i zaburzeń miesiączkowania (7,6%). Wyniki te są zgodne z wynikami starszych badań koncentrujących się na tym temacie (Jastak, Greenfield 1977; Knill-Jones i in. 1972; 1975; Kugel i in. 1986; 1989; Occupational disease... 1974; Tannenbaum, Goldberg 1985).

Z kolei badania 106 lekarzy anestezjologów i chirurgów obu płci, którzy pracowali w salach operacyjnych przez co najmniej trzy kolejne lata i byli narażeni na mieszaninę nowoczesnych anestetyków, nie wykazały istotnych różnic w poziomie markerów wątroby i badanych hormonów ($p > 0,05$). Oceniano enzymy wątrobowe w osoczu: aminotransferazę aspa-

raginianową, aminotransferazę alaninową, γ -glutamylotranspeptydazę, fosfatazę alkaliczną, białko C-reaktywne (hs-CRP), hormon pierwotnej nadczynności kory nadnerczy (ACTH), kortyzol i prolaktynę. Prolaktyna wykazywała wyższe poziomy w grupie narażonej w porównaniu z grupą nienarażoną, ale nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,06$). Oznaczono sumę stężeń anestetyków fluorowanych w powietrzu jako średnią ważoną na poziomie $6 \div 15$ ppm (Aun i in. 2021).

Narażenie zawodowa na gazy znieczulające wywoływało u personelu sali operacyjnej stres oksydacyjny charakteryzujący się zwiększonym

poziomem transaminaz w osoczu, któremu towarzyszyło wyraźne zmniejszenie enzymatycznych i nieenzymatycznych poziomów antyoksydantów oraz zwiększenie poziomu markera stresu oksydacyjnego, tj. dialdehydu malonowego (MDA), jednego z końcowych produktów peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w komórkach ($p < 0,05$). Te niekorzystne skutki nasilały się wraz z wydłużaniem się stażu zawodowego. Stężenia różnych chlorowcowanych anestetyków w powietrzu strefy oddychania były mniejsze niż 50 ppm (Jafari i in. 2020).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zwierzęta

Badania eksperymentalne na zwierzętach obejmowały głównie narażenie na stężenia subanestetyczne enfluranu. Badania na szczurach wykazały, że narażenie na enfluran o stężeniu $153,2 \text{ mg/m}^3$ (20 ppm) przez 99 tygodni nie wywoływało żadnych objawów ani zmian patologicznych w wątrobie, nerkach, płucach, sercu, śledzionie lub jądrach (Halsey i in. 1981). Ogniskowe zwyrodnienie komórek wątroby i martwicę obserwowano przy stężeniu 5362 mg/m^3 , kiedy zwierzęta narażano na enfluran w sposób ciągły przez 35 dni (Stevens i in. 1977). Mysz okazała się najbardziej wrażliwym gatunkiem i wykazywała zwiększoną śmiertelność (Stevens i in. 1977). Z kolei w innym badaniu (70-dniowym) wartość NOAEC u myszy wyznaczono na poziomie $38\ 300 \text{ mg/m}^3$ (5000 ppm) dla zmian patologicznych w wątrobie, nerkach i jądrach (Baden i in. 1980b).

Badania reprodukcji przeprowadzono na szczurach i myszach narażanych niejednokrotnie na stężenia enfluranu wyższe niż stosowane u ludzi podczas znieczulenia. W większości prac nie stwierdzono dowodów na zaburzenia płodności zwierząt lub uszkodzenia płodu przez enfluran. U szczurów narażonych na enfluran o stężeniach 24 160 lub $124\ 575 \text{ mg/m}^3$ (3200 lub 16 500 ppm) obserwowano niewielki skutek fetotoksyczny w postaci zmniejszonej masy urodzeniowej (na ogół odwracalny) i zwiększoną częstość występowania szczytkowego żebra lędźwiowego (Mazze

i in. 1986; Pope, Persaud 1978). W badaniu Whartona i in. (1981) obserwowano zwiększoną częstość występowania poważnych wad rozwojowych (głównie rozszczepów podniebienia), drobnych wad szkieletowych (zgięte i zrośnięte żebra, zrośnięte kręgi) i wad narządowych u potomstwa myszy Swiss ICR narażanych na enfluran o stężeniu $75\ 500 \text{ mg/m}^3$ (10 000 ppm).

Ludzie

Analiza wszystkich przypadków zapalenia wątroby związanego ze stosowaniem enfluranu do znieczulenia u pacjentów zgłoszonych w latach 1972-1983 do amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) wykazała, że nie ma związku przyczynowego między narażeniem na enfluran a uszkodzeniem komórek wątroby u ludzi (Corall i in. 1977). U anestezjologów narażonych na enfluran o stężeniach $27,36 \div 167,2 \text{ mg/m}^3$ ($3,6 \div 22$ ppm) nie wykazano nieprawidłowej czynności wątroby i zmian w parametrach krwi (De Zotti i in. 1983). Badani byli narażeni także na inne fluorowane anestetyki.

Ocena potencjalnego działania nefrotoksycznego enfluranu wykazała, że jest ono mało prawdopodobne. Uważa się, że minimalne uszkodzenie nerek u zdrowych osób może występować przy stężeniu fluorków w surowicy na poziomie $50 \mu\text{mol/l}$ (RxList... 2016). Biotransformacja enfluranu u ludzi skutkuje niskim szczytowym stężeniem fluorku w surowicy, średnio $15 \mu\text{mol/l}$. Poziomy te są znacznie poniżej nefrotoksycznego

progu działania fluorków. Wdychanie enfluranu o stężeniu około 98 150 mg/m³ (1,3%) przez 1 h powoduje, że stężenie fluorków w surowicy zwiększa się średnio do maksymalnie 7 μmol/l, co oznacza, że niebezpieczeństwo uszkodzenia nerek jest znikome (Sakai, Takaori 1978). U personelu sali operacyjnej wyposażonej w system usuwania gazów anestetycznych, ale bez wentylacji, stężenia fluorków w surowicy na początku tygodnia pracy nie różniły się od poziomu stężeń fluorków pod koniec tygodnia pracy (Carlsson i in. 1985). Niemniej opisano odwracalne pogorszenie funkcji nerek, manifestujące się zmniejszeniem osmolarności moczu do 74% wartości kontrolnej w wyniku znieczulenia 12 pacjentów enfluranem o stężeniu 91 200 mg/m³ (12 000 ppm) przez 8 h. Średnie stężenie jonów fluorkowych w moczu wynosiło 33,6 μmol/l (Mazze i in. 1977).

Przeprowadzone do tej pory nieliczne badania dotyczące wpływu enfluranu na płodność dotyczą kobiet poddawanych narkozie enfluranem, zwykle o stężeniach rzędu 76 600 ÷ 229 800 mg/m³ (1 ÷ 3%) przez 30 min. U pacjentek obserwowano zmniejszenie stężenia hormonu luteinizującego (LH) w osoczu do 84% wartości kontrolnej po 30 min od zakończenia znieczulenia i utrzymywanie się na poziomie 75% wartości kontrolnej 1 dzień po narkozie. Chociaż zmienność rozpoznanych stężeń zależała od fazy folikularnej, lutealnej lub pomenopauzalnej, podobny wzór zmniejszenia stężenia LH w osoczu obserwowano u pacjentek niezależnie od fazy cyklu miesięczkowego podczas znieczulenia. Stwierdzono również zmniejszenie poziomu testosteronu w osoczu do 86 i 87% wartości kontrolnej odpowiednio po 30 min i po 1 h od zabiegu. Dalsza znacząca redukcja do 49% utrzymywała się do 1. dnia po operacji (Oyama i in. 1979). W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie wśród ciężarnych kobiet, które przeszły operację ze znieczuleniem enfluranem, nie stwierdzono związku między odsetkiem poronień a znieczuleniem. Jednak biorąc pod uwagę rodzaj znieczulenia (ogólne, miejscowe, podpajęczynówkowe/blokowe), stwierdzono istotne zwiększenie odsetka poronień u kobiet poddanych znieczuleniu ogólnemu w ciąży (RR 1,58; 95% CI: 1,19–2,09). W tym badaniu nie skorygowano jednak czynników społeczno-ekonomicznych i związanych ze stylem życia (Duncan i in. 1986). W badaniu epidemiologicznym dotyczącym możliwego wpływu

środków znieczulających na liczbę poronień u kobiet zawodowo narażonych na enfluran wykazano istotną statystycznie większą liczbę spontanicznych poronień w stosunku do grupy kontrolnej, jednak brak było danych dotyczących czasu pracy w narażeniu, wielkości narażenia, wentylacji sal operacyjnych. Inne badania epidemiologiczne dotyczące narażenia zawodowego (Corbett i in. 1974; Guirguis i in. 1990; Matte i in. 1993; Occupational disease... 1974) wzbudziły podejrzenie o wpływ mieszanin gazów znieczulających na częstość poronień, rozwój płodu, poród przedwczesny i wady wrodzone u dzieci, jednak w żadnym z tych badań nie określono szczegółowo rodzaju i stężenia stosowanych gazów znieczulających i nie jest jasne, czy opisane skutki były spowodowane przez enfluran, czy były wynikiem łącznego działania stosowanych anestetyków.

W badaniu rakotwórczości i mutagenności enfluranu uzyskano wyniki ujemne. Tylko w jednym badaniu (Chandrasekhar i in. 2006) wykazano statystycznie istotne ($p < 0,05$) w porównaniu z kontrolą zwiększenie częstości uszkodzeń DNA, aberracji chromosomowych i częstości pojawiania się mikrojąder u pielęgniarek sal operacyjnych, nie podano jednak stężenia enfluranu w powietrzu. Jednocześnie wskazano, że enfluran występował w środowisku pracy w mieszaninie z innymi gazami anestetycznymi.

U pacjentów przy głębokim znieczuleniu występowały zaburzenia rytmu serca i niedociśnienie. W literaturze nie opisano natomiast skutków działania enfluranu na układ sercowo-naczyniowy u personelu sal operacyjnych.

Knill i in. (1979) ocenili, że enfluran o stężeniu 0,1 MAC (ok. 12 684 mg/m³) zmniejszał wentylację płuc u ochotników, którzy otrzymywali enfluran w tlenie o stężeniu 0,1 MAC, 1,1 MAC lub 1,5 MAC przez 45 min. U ludzi nie obserwowano żadnych istotnych skutków podczas sedacji enfluranem o stężeniu 0,1 MAC, którego podanie wywołało stan przyjemnej senności. Sedacja nie zmieniła ani ciśnienia tętniczego krwi, ani częstości tętna. Nieznacznie zmniejszyło się ciśnienie skurczowe (średnie zmniejszenie 2,7 kPa, od najwyższej do najniższej wartości skurczowej), jednocześnie nieznacznie zwiększając częstość akcji serca (średnio 4 uderzenia). Sedacja (0,1 MAC) i znieczulenie (1,1 MAC lub 1,5 MAC) zmniejszały wentylację w sposób zależny od dawki.

W tabeli 16 podsumowano skutki działania enfluranu u ludzi i zwierząt w zależności od stężenia.

Tabela 16. Podsumowanie skutków działania enfluranu u ludzi i zwierząt w zależności od stężenia
Table 16. Summary of the effects of enflurane in humans and animals by concentration

Rodzaj badania/ badany gatunek	Stężenie enfluranu, czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Ludzie			
Badania kliniczne	ok. 128 690 mg/m ³ (16 800 ppm; 1 MAC)	minimalne zmiany w poziomie transaminazy, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny w surowicy	Lebowitz i in. 1970; Linde i in. 1970; Eger i in. 1976
Znieczulenie enfluranem, pacjenci	91 920 mg/m ³ (12 000 ppm), 8 h	– łagodne, odwracalne zaburzenia czynności nerek – ↓ osmolarności moczu do 74% wartości kontrolnej, średnie stężenie jonów F ⁻ w moczu: 33,6 μmol/l	Mazze i in. 1977
Znieczulenie enfluranem, pacjentki	76 600 ÷ 229 800 mg/m ³ (10 000 ppm), 30 min	↓ stężenia hormonu ciała żółtego w osoczu	Oyama i in. 1979
Badanie na ochotnikach	12 684 mg/m ³ (1680 ppm; 0,1 MAC)	sedacja, stan przyjemnej senności i zmniejszenie wentylacji płuc	Knill i in. 1979
Narażenie zawodowe lekarzy anestezjologów	27,58 ÷ 168,52 mg/m ³ (3,6 ÷ 22 ppm), (tlenek diazotu o stężeniach 900 ÷ 2295 mg/m ³ , tj. 500 ÷ 1275 ppm)	nie wykazano nieprawidłowej czynności wątroby i zmian w parametrach krwi	De Zotti i in. 1983
Zwierzęta			
Szczury Sprague-Dawley (ciężarne ♀, n = 63)	124 575 mg/m ³ (16 500 ppm) 5 h/dzień, GD14 ÷ GD16 (I) 6 h/dzień, GD11 ÷ GD13 (II) 6 h/dzień, GD8 ÷ GD10 (III)	– niewielki skutek fetotoksyczny w postaci ↓ masy urodzeniowej, na ogół odwracalny – ↑ częstości występowania szczątkowego zębra lędźwiowego	Mazze i in. 1986
Szczury (♀, ♂) Myszy (♀, ♂)	107 240 mg/m ³ (14 000 ppm), 3 h 62 046 mg/m ³ (8 100 ppm), 3 h	wartość LC ₅₀	NIOSH 1994
Myszy (C57B1/C3H)F1 (♂, n = 5 ÷ 10)	90 600 mg/m ³ 4 h/dzień/5 dni	– padnięcia zwierząt – ↑ liczby nieprawidłowych plemników (2,04±0,13% vs. 1,42±0,08%)	Land i in. 1981
Myszy Swiss/ICR (ciężarne ♀, n = 10)	76 600 mg/m ³ (10 000 ppm), 4 h/dzień, 5 dni/tydz., 21 dni, następnie 68 dni po porodzie (łącznie 12 tyg.)	↓ masy urodzeniowej	Baden i in. 1980b
Myszy Swiss/ICR (♀, n = 39 ÷ 48)	75 500 mg/m ³ (10 000 ppm), 3 tyg. przed kryciem w sposób ciągły, do GD18, 4 h/dzień, 7 dni/tydz.	istotne ↑ szybkości formowania zęber lędźwiowych i ↑ częstości występowania IRPC	Wharton i in. 1981
Myszy Swiss/ICR ♂	75 500 mg/m ³ (10 000 ppm), 4 h/dzień 5 dni/tydz., 5,5 tyg.	↓ przyrostu masy ciała	Wharton i in. 1981
Psy Małpy	1072,4 ÷ 252 780 mg/m ³ (140 i 33 000 ppm), 3 dni/tydz., 4 tyg.	– brak różnic w częstości oddechów, częstości akcji serca, ciśnieniu krwi i aktywności zwierząt – brak wpływu narażenia na szpik kostny, parametry moczu i krwi, enzymy wątrobowe, EKG, wyniki badania histopatologicznego i okulistycznego	Clark i in. 1979
Szczury Sprague-Dawley	24 160 mg/m ³ (3200 ppm), 8 h/dzień, GD0 ÷ GD20	↓ masy urodzeniowej	Pope, Persaud 1978

cd. tab. 16 / Table 16 cont.

Rodzaj badania/ badany gatunek	Stężenie enfluranu, czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Myszy Swiss/ICR (♂, ♀, n = 48)	22 980 mg/m ³ (3000 ppm), 4 h/dzień, 52 tyg. całym ciałem	<ul style="list-style-type: none"> – brak zmian fizycznych, w zachowaniu oraz w szpiku kostnym – ↓ masy ciała o ok. 5% vs. kontrola – brak zmian hist.pat. wątroby, śledziony, krtani, kręgow piersiowo-łędźwiowych, węzłów chłonnych krezki lub śródpiersia – statystycznie istotne różnice w porównaniu z grupą kontrolną w badaniu morfologicznym krwi (↑ średniej liczby limfocytów u samców ($p < 0,05$) i ↓ średniej liczby retikulocytów ($p < 0,01$)) 	Baden i in. 1980a
Myszy Swiss/ICR (♂, ♀, n = 125)	22 980 mg/m ³ (3000 ppm), 4 h/dobę, 78 tyg. całym ciałem	<ul style="list-style-type: none"> – istotne ↓ średniej masy ciała – przypadki wydzieliny z oczu i nosa, owrzodzenia skóry, nadmiernego wypadania sierści, nasilające się wraz ze starzeniem się zwierząt 	Baden i in. 1982
Myszy	15 320 mg/m ³ (2000 ppm), 35 dni w sposób ciągły	<ul style="list-style-type: none"> – śmiertelność 5/40 po 5 dniach – ogniskowe zwyrodnienie komórek wątroby i martwica 	Stevens i in. 1977
Myszy	5362 mg/m ³ (700 ppm), 35 dni w sposób ciągły	<ul style="list-style-type: none"> – śmiertelność 15/48 po 17 dniach – ogniskowe zwyrodnienie komórek wątroby i martwica 	Stevens i in. 1977
Szczury Sprague-Dawley (♂, n = 30)	1532 mg/m ³ (200 ppm), 8 h/dzień, 5 dni/tydz., 100 dni	<ul style="list-style-type: none"> – brak objawów klinicznych, zmian w masie ciała – brak zmian w badaniu hist.pat. w płucach, nerkach, jądrach, śledzionie; ogniska martwicy w wątrobie, zwyrodnienie tłuszczowe i nacieki komórek jednojądrzastych, nieistotne statystycznie – łagodna przewlekła choroba układu oddechowego 	Green i in. 1982
Szczury Sprague-Dawley (♂, n = 20)	153 mg/m ³ (20 ppm), 8 h/dzień, 5 dni/tydz., 99 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> – brak objawów klinicznych związanych z narażeniem, brak wpływu na masę ciała – brak zmian patologicznych związanych z narażeniem w wątrobie, nerkach, płucach, sercu, śledzionie i jądrach 	Halsey i in. 1981

Objaśnienia:

↓ – zmniejszenie.

↑ – zwiększenie.

♀ – samica.

♂ – samiec.

n – liczba zwierząt w grupie.

IRPC – zwiększona kawitacja miedniczki nerkowej.

GD – dzień ciąży.

Oslabienie zdolności neurobehawioralnych u ludzi

Narażenie na mieszaninę podtlenku azotu i enfluranu powodowało osłabienie zdolności neurobehawioralnych (Bruce, Bach 1975; Lucchini i in. 1996; 1997). W badaniach na ochotnikach rekrutowanych spośród personelu medycznego sal operacyjnych narażonego przez cały tydzień na enfluran w mieszaninie z N₂O wykazano istotne pogorszenie wyników w Teście Czasu Reakcji Prostej (SRT), (Lucchini i in. 1995). Średnie stężenie enfluranu wynosiło 6,1 ÷ 9,9 mg/m³ (0,8 ÷ 1,3 ppm), a tlenu diazotu 81 ÷ 112,7 mg/m³ (45 ÷ 62,6 ppm). U ochotników narażanych na mieszaninę N₂O o stężeniu 900 mg/m³ (500 ppm)

i enfluranu o stężeniu 114,9 mg/m³ (15 ppm) wyniki zadania audiowizualnego i Testu Powtarzania Cyfr były znacznie gorsze w porównaniu z danymi kontrolnymi po narażeniu tylko na powietrze (Bruce, Bach 1975). Jednak w przypadku, gdy badani byli narażeni wyłącznie na działanie N₂O o stężeniu 900 mg/m³ (500 ppm), w Teście Powtarzania Cyfr także uzyskano istotnie niższe wyniki ($p < 0,05$). Zgodnie z danymi pochodzącymi z dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia dla tlenu diazotu (Starek 2005), w grupie 100 ochotników, mężczyzn, narażonych na tlenek diazotu o stężeniach 90 lub 900 mg/m³ przez 2 h, oceniono czynność ośrodkowego układu

nerwowego testami psychologicznymi. Przy wyższym stężeniu (900 mg/m^3) tego gazu obserwowano upośledzenie percepcji bodźców wzrokowych, pamięci bezpośredniej oraz równoczesnej percepcji bodźców słuchowych i wzrokowych. Przy niższym stężeniu tlenu diazotu (90 mg/m^3) nie obserwowano żadnych zmian behawioralnych. U 112 osób zatrudnionych w salach operacyjnych w narażeniu na tlenek diazotu w zakresie stężeń $45 \div 180 \text{ mg/m}^3$ ($25 \div 100 \text{ ppm}$) nie wykazano zaburzeń neurologicznych i neurobehawioralnych w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowiło 135 osób nienarażonych na ten związek w okresie pracy zawodowej, a stężenie tlenu diazotu wynoszące 180 mg/m^3 przyjęto za wartość NOAEL.

Zatem można sądzić, że osłabienie czynności neurobehawioralnych w badanych stężeniach wynika z łącznego działania obu anestetyków.

W przypadku, gdy ochotnicy byli narażeni na mieszaninę enfluranu z powietrzem, osłabienie czynności behawioralnych miało miejsce przy znacznie większych stężeniach. Oszacowany przez ekspertów próg obniżenia sprawności psychomotorycznej wynosił 5% wartości MAC, tj. 6342 mg/m^3 . W tabeli 17 przedstawiono wyznaczone wartości LOAEL lub NOAEL dla osłabienia czynności behawioralnych w badaniach na ochotnikach narażonych na enfluran z powietrzem.

Tabela 17. Wartości LOAEL lub NOAEL dla osłabienia czynności behawioralnych w badaniach na ochotnikach narażonych na enfluran z powietrzem

Table 17. LOAEL or NOAEL values for behavioral impairment in studies in volunteers exposed to air enflurane

Wartość NOAEL/LOAEL	Piśmiennictwo
NOAEL: $16\,086 \text{ mg/m}^3$ (2000 ppm) LOAEL: $\geq 32\,172 \text{ mg/m}^3$ (4200 ppm) istotne upośledzenie badanych funkcji; amnezja w teście par słów (4/10 vs. 10/10 w kontroli)	Cook i in. 1977
Oszacowany LOAEL dla skutków behawioralnych: $16\,086 \text{ mg/m}^3$ (2000 ppm)	SWA 2019
NOAEL: $11\,490 \text{ mg/m}^3$ (1500 ppm) LOAEL: $\geq 22\,980 \text{ mg/m}^3$ (3000 ppm) upośledzenie funkcji psychomotorycznych: wydłużenie czasu reakcji, zmniejszona zdolność zapamiętywania liczb i tworzenia prostego układu	Cook i in. 1978
LOAEL: $18\,875 \text{ mg/m}^3$ (0,25%) spowolnienie tempa uczenia się i zwiększenie liczby prób wymaganych do ponownego dostosowania strategii prognozowania do zmienionej sytuacji	Bruce, Bach 1976b
LOAEL: $\geq 6894 \text{ mg/m}^3$ (900 ppm) zależne od stężenia pogorszenie wydajności psychomotorycznej w teście wykrywania sygnału dźwiękowego oraz zwiększona skłonność do przyjmowania bardziej ryzykownych strategii w sytuacjach decyzyjnych	Cook i in. 1977; 1978 (cyt. za: DFG 2019)
LOAEL: 6342 mg/m^3 5 ÷ 10% wartości MAC dla enfluranu – oszacowany próg obniżenia sprawności psychomotorycznej (wg ASA – American Sociological Association)	Cook i in. 1976; 1977; Smith, Shirley 1978

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

Istniejące wartości NDS

Dotychczas nie ustalono wartości dopuszczalnych stężeń enfluranu w Polsce. Na świecie ustalono znacznie różniące się między sobą wartości

dopuszczalne dla enfluranu w środowisku pracy, mieszczą się one w zakresie $3,8 \div 566 \text{ mg/m}^3$ ($0,5 \div 75 \text{ ppm}$), (tab. 18).

Tabela 18. Wartości dopuszczalnych stężeń dla halogenowanych eterów i tlenku diazotu (ACGIH 2021; GESTIS 2021; NIOSH 2019; Rozporządzenie... 2018; SWA 2019)**Table 18.** Values of the limit values for halogenated ethers and dinitrogen oxide (ACGIH 2021; GESTIS 2021; NIOSH 2019; Rozporządzenie ... 2018; SWA 2019)

Państwo	Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego, mg/m ³ (ppm)					
	Desfluran [57041]	Enfluran [13838-16-9]	Halotan (w wykazie NDS 2-bromo-2-chloro- -1,1,1-trifluoroetan) [68916-39-2]	Izofluran [26675-46-7]	Sewofluran [28523-86-6]	Tlenek diazotu, N ₂ O [10024-97-2]
Australia	-	3,8 (0,5)	-	-	-	45 (25)
Austria	-	150 (20) 8-godz. średnia ważona 600 (80) wartość krótko- terminowa	40 (5) 8-godz. średnia ważona 160 (20) wartość krótko- terminowa	80 (10) 8-godz. średnia ważona 160 (20) wartość krótko- terminowa	-	180 (100) 8-godz. śred- nia ważona 720 (400) wartość krótko- terminowa
Belgia	-	574 (75)	410 (50)	-	-	91 (50)
Dania	35 (5) 8-godz. średnia ważona 70 (10) 15-min. średnia ważona	15,2 (2) 8-godz. średnia ważona 30 (4) wartość krótko- terminowa	40 (5) 8-godz. średnia ważona 80 (10) wartość krótko- terminowa	38 (5) 8-godz. średnia ważona 76 (10) 15-min. średnia ważona	-	90 (50) 8-godz. średnia ważona 180 (100) wartość krótko- terminowa
Finlandia	70 (10) 8-godz. średnia ważona 140 (20) 15-min. średnia ważona	77 (10) 8-godz. średnia ważona 150 (20) 15-min. średnia ważona	8,2 (1) 8-godz. średnia ważona 25 (3) 15-min. średnia ważona	77(10) 8-godz. średnia ważona 150 (20) 15-min. średnia ważona	83 (10) 8-godz. średnia ważona 170 (20) 15-min. średnia ważona	180 (100)
Niemcy (AGS)	-	150 (20) 8-godz. średnia ważona 1200 (160) 15-min. średnia ważona	41 (5) 8-godz. średnia ważona 328 (40) 15-min. średnia ważona	-	-	180 (100) 8-godz. średnia ważona 360 (200) 15-min. średnia ważona
Niemcy (DFG)	-	150 (20) 8-godz. średnia ważona 1200 (160) 15-min. średnia ważona <i>Pregnancy risk group C</i>	41 (5) 8-godz. średnia ważona 328 (40) 15-min. średnia ważona	-	-	180 (100) 8-godz. średnia ważona 360 (200) 15-min. średnia ważona
Irlandia	-	380 (50)	(50)	-	-	90 (50)
Hiszpania	-	575 (75)	410 (50)	383 (50)	-	92 (50)
Wielka Brytania	-	381 (50)	80,6 (10)	383 (50)	-	100 (183)
Polska	125 (18)	nie ustalono	40,3 (5) NDS 100 (12,5) NDSC	32 (4,3)	55 (6,7)	90 (50)
Szwecja	70 (10) 8-godz. średnia ważona 140 (20) 15-min. średnia ważona	80 (10) 8-godz. średnia ważona 150 (20) 15-min. średnia ważona	40 (5) 8-godz. średnia ważona 80 (10) 15-min. średnia ważona	80 (10) 8-godz. średnia ważona 150 (20) 15-min. średnia ważona	80 (10) 8-godz. średnia ważona 170 (20) 15-min. średnia ważona	180 (100) 8-godz. średnia ważona 900 (500) 15-min. średnia ważona

cd. tab. 18 / Table 18 cont.

Państwo	Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego, mg/m ³ (ppm)					
	Desfluran [57041]	Enfluran [13838-16-9]	Halotan (w wykazie NDS 2-bromo-2-chloro- -1,1,1-trifluoroetan) [68916-39-2]	Izofluran [26675-46-7]	Sewofluran [28523-86-6]	Tlenek diazotu, N ₂ O [10024-97-2]
Szwajcaria	-	77 (10) 8-godz. średnia ważona 616 (80) wartość krótko- terminowa	40 (5) 8-godz. średnia ważona 320 (40) wartość krótko- terminowa	77 (10) 8-godz. średnia ważona 616 (80) wartość krótko- terminowa	-	180 (100) 8-godz. średnia ważona 364 (200) wartość krótko- terminowa
USA (NIOSH)	14 (2) 60-min. średnia ważona	16 (2) 60-min. średnia ważona	16,2 (2)	16 (2) 60-min. średnia ważona	17 (2) 60-min. średnia ważona	45 (25)
USA (ACGIH)	-	566 (75) (1980 r., ostatnia weryfikacja w 2001 r.) A4	403 (50) (1980 r., ostatnia weryfikacja w 1996 r.)	400 (50) (2021 r.)	-	90 (50)

Objaśnienia:

Pregnancy risk group C: Uszkodzenie zarodka lub płodu jest mało prawdopodobne, gdy dotrzymana jest wartość MAK lub BAT (DSB).

A4 – nieklasyfikowany jako kancerogen dla człowieka.

Safe Work Australia (SWA 2019) ustaliła wartość dopuszczalną dla enfluranu na poziomie 0,5 ppm, tj. 3,8 mg/m³, przyjmując za podstawę wyniki badań *De Zotti* i in. (1983).

Amerykański Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (NIOSH) zaleca wartość graniczną narażenia (REL) dla halotanu, enfluranu, izofluranu, sewofluranu i desfluranu na poziomie 2 ppm w okresie pomiarowym 60 min (NIOSH 2019). Podkreślono, że jeśli narażenie na gazy anestetyczne występuje łącznie z narażeniem na podlenek azotu, to zalecana wartość pułapowa dla anestetyku powinna wynosić 0,5 ppm dla sumy anestetyków fluorowanych (*McCammon* i in. 1997). W raporcie NIOSH stwierdzono, że żaden pracownik nie może być narażony na halogenowane anestetyki o stężeniach większych niż 2 ppm, występujących w środowisku pracy w okresie pomiarowym nie dłuższym niż 1 h (NIOSH 1977). Sugerowane limity opierają się w dużej mierze na wynikach testów sprawności psychomotorycznej przeprowadzonych przez *Bruce'a* i *Bacha* (1976).

The Nordic Expert Group (*Thoustrup Saber, Sørig Hougaard* 2009) i Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS 1998) ocenili, że profil toksyczności enfluranu jest podobny do profilu izofluranu. Biorąc pod uwagę podobieństwo budowy chemicznej między tymi dwoma związkami, zalecono dla izofluranu i dla enfluranu

taką samą, wyprowadzoną ze skutków dla zdrowia wartość narażenia zawodowego, tj. 10 ppm (odpowiednio 75 i 76 mg/m³).

Analiza porównawcza przeprowadzona przez *Hoeraufa* i in. (1999) prowadzi do wniosku, że limity narażenia zawodowego dla fluorowanych anestetyków powinny mieścić się w zakresie 10 ÷ 20 ppm. Stąd wartość MAK w Niemczech zaproponowano na poziomie 150 mg/m³ (20 ppm) jako 8-godzinną średnią ważoną i 1200 mg/m³ (160 ppm) jako 15-minutową średnią ważoną (DFG 2019; MAK 2002). Składają się na to następujące przesłanki:

- Ocena działania rakotwórczego: badania epidemiologiczne u personelu sali operacyjnej nie są odpowiednie do oceny potencjału działania rakotwórczego i genotoksycznego enfluranu u ludzi ze względu na nieznaną poziomą narażenia na enfluran oraz narażenie pracowników na różne środki znieczulające. W długoterminowych badaniach na zwierzętach wykazano, że substancja nie jest rakotwórcza dla myszy. Enfluran nie powodował uszkodzeń DNA w warunkach in vitro.
- Nie stwierdzono zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u personelu sal operacyjnych po narażeniu na enfluran

o stężeniach do $153,2 \text{ mg/m}^3$ (20 ppm), (De Zotti i in. 1983).

- c) Badania na zwierzętach nie przyniosły dowodów toksyczności układowej przy stężeniach enfluranu $153,2 \div 1532 \text{ mg/m}^3$ (20 ÷ 200 ppm). Przy tych stężeniach nie wystąpiła toksyczność reprodukcyjna.

Ponieważ u osób narażonych zawodowo na działanie enfluranu nie wykryto oznak hepatotoksyczności, a toksyczność w doświadczeniach na zwierzętach wystąpiła dopiero po znacznie większych stężeniach, wartość MAK ustalono na poziomie $153,2 \text{ mg/m}^3$ (20 ppm) z ograniczeniem pikowym zgodnie z kategorią II. W uzasadnieniu MAK podano, że na podstawie danych własnych wiadomo, że w strefie oddychania anestezjologów i pielęgniarek stężenie enfluranu wynosi poniżej 5 ppm ($38,3 \text{ mg/m}^3$), a stężenie w otaczającym powietrzu wynosi $<3,8 \text{ mg/m}^3$. Toksyczny wpływ na rozrodczość w badaniach na zwierzętach obserwowano tylko przy stężeniu ok. 160 razy przekraczającym wartość MAK. Zagrożenia reprodukcyjne dla narażonego personelu wydają się zatem mało prawdopodobne, jeżeli przestrzega się wartości MAK. Enfluran jest sklasyfikowany w grupie ryzyka ciąży C. Nie zastosowano oznaczenia „S” wskazującego na działanie uczulające na drogi oddechowe, ponieważ dotychczas opisano tylko jeden taki przypadek.

W ACGIH (2001) wartość TLV enfluranu ustalono w 1980 r. na poziomie 566 mg/m^3 (75 ppm), (ostatnia weryfikacja w 2001 r.). W uzasadnieniu ACGIH podaje, że działanie biologiczne enfluranu obejmuje ośrodkowy układ nerwowy (działanie znoszące ból, zahamowanie oddychania, drgawki) i układ sercowo-naczyniowy (niedociśnienie, zahamowanie kurczliwości mięśnia sercowego). Zaleca się TLV-TWA 75 ppm na podstawie założenia, że enfluran jest bezpieczniejszym środkiem znieczulającym niż halotan lub trichloroeten i przy stężeniach mniejszych od znieczulających nie stwierdza się żadnych działań niepożądanych. Nie ma żadnych eksperymentalnych dowodów na działanie rakotwórcze enfluranu (grupa A4). W 2021 r. ACGIH zaproponowała wartość TLV dla izofluranu na poziomie 50 ppm, tj. 400 mg/m^3 . Za podstawę TLV izofluranu przyjęto działanie embriotoksyczne i fetotoksyczne, toksyczność matczyną, uszkodzenie układu nerwowego i ubytki funkcji poznawczych (ACGIH 2021).

W Polsce ustalono wartości NDS dla tlenu diazotu i czterech fluorowanych anestetyków, tj. izofluranu, sewofluranu, desfluranu i halotanu. W przypadku izofluranu, sewofluranu i desfluranu przyjęto, że ośrodkowy układ nerwowy jest układem krytycznym ich działania, a NDS wyznaczono przez analogię do tlenu diazotu (Jakubowski 2007; Kupczewska-Dobecka 2007; Soćko, Kupczewska-Dobecka 2007). W przypadku halotanu wartość NDS przyjęto arbitralnie przez analogię do wartości MAK ustalonej w Niemczech, która obowiązuje tam do dzisiaj (Bielnicka, Majka 1994).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Skutkiem krytycznym dla enfluranu u ludzi jest działanie na ośrodkowy układ nerwowy (manifestujące się pogorszeniem sprawności psychomotorycznej) oraz działanie na wątrobę i nerki.

Dane dotyczące działania enfluranu u ludzi uzyskano głównie od osób poddawanych narkozie i obejmują one skutki działania w dużych stężeniach wymaganych dla zniesienia odpowiedzi na bodźce bólowe, tj. ponad $100\,000 \text{ mg/m}^3$. Z kolei w środowisku pracy oceniano narażenie personelu medycznego na mieszaniny anestetyków (tlenek diazotu, sewofluran, izofluran, desfluran, enfluran), a w większości badań na ochotnikach, u których oceniano funkcje psychomotoryczne, stosowano mieszaniny enfluranu z tlenkiem diazotu.

Do wyliczenia wartości NDS wykorzystano wyniki badań na zwierzętach. Liczne badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej enfluranu na zwierzętach przeprowadzono w zakresie stężeń $153,2 \div 22\,980 \text{ mg/m}^3$ (20 ÷ 3000 ppm). U samców szczurów narażanych na enfluran o stężeniu $153,2 \text{ mg/m}^3$ (20 ppm), 8 h/dzień, 5 dni/tydzień, łącznie przez 99 dni, nie wykazano wpływu środka znieczulającego na masę ciała. U zwierząt nie obserwowano żadnych związanych z narażeniem zmian patologicznych w wątrobie, nerkach, płucach, sercu, śledzionie i jądrach (Halsey i in. 1981). Przy tych stężeniach nie wystąpiła toksyczność reprodukcyjna.

Po przyjęciu stężenia $153,2 \text{ mg/m}^3$ (20 ppm) jako wartości NOAEC dla działania układowego enfluranu oraz po zastosowaniu niższych współczynników niepewności obliczono wartość NDS:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} =$$

$$= \frac{153,2 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{153,2 \text{ mg/m}^3}{4} = 38,3 \text{ mg/m}^3$$

Przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej człowieka,
- $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi,
- $C = 1$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (badanie 99-dniowe),
- $D = 1$, współczynnik związany z zastosowaniem wartości NOAEC,
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny dotyczący oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych (badania reprodukcji przeprowadzono na szczurach i myszach niejednokrotnie z zastosowaniem stężeń enfluranu większych niż stosowane u ludzi podczas znieczulenia; w większości prac nie stwierdzono dowodów na zaburzenia płodności lub uszkodzenie płodu przez enfluran u zwierząt – zwiększenie szybkości formowania żeber łądźwiowych obserwowano przy stężeniu $>75\ 500 \text{ mg/m}^3$ (10 000 ppm),

a mniejszą masę urodzeniową płodów przy stężeniu $>24\ 160 \text{ mg/m}^3$ (3200 ppm)).

Utrzymywanie stężeń poniżej 38 mg/m^3 nie powinno także powodować zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego i obniżenia sprawności personelu medycznego. Przyjmując za wartość LOAEC dla pogorszenia wyników testów psychomotorycznych przez enfluran u ludzi zaproponowane przez grupy eksperckie na świecie stężenie na poziomie $0,05 \div 0,1$ wartości MAC (tj. $6342 \div 12\ 684 \text{ mg/m}^3$, czyli $840 \div 1680 \text{ ppm}$), (Cook i in. 1977; 1978; SWA 2019), można sądzić, że wartość NDS chroni także przed potencjalnymi zaburzeniami psychomotorycznymi. Margines bezpieczeństwa obliczony jako stosunek LOAEC/NDS wynosi ok. 167.

Zaproponowana wartość NDS dla enfluranu na poziomie 38 mg/m^3 (5 ppm) jest spójna z wartościami dopuszczalnymi obowiązującymi dla innych anestetyków wziewnych i zbliżona do wartości NDS izofluranu, którego enfluran jest izomerem, a mniejsza od wartości NDS obowiązującej dla desfluranu i sewofluranu, które są mniej toksyczne, biorąc pod uwagę ich wartości MAC.

W literaturze brak jest danych wskazujących na wchłanianie enfluranu przez skórę. Działanie drażniące enfluranu może występować przy dużych stężeniach ($>200 \text{ ppm}$, 1532 mg/m^3), tj. znacznie powyżej proponowanej wartości NDS, stąd wprowadzenie wartości chwilowej NDSCh nie ma uzasadnienia.

PIŚMIENNICTWO

- AbbVie (2014). Karta charakterystyki. North Chicago, Illinois.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). 7th Edition of chemical substances documentation of threshold limit value documentation. Enflurane [on CD]. Cincinnati, Ohio 2018.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2021). TLVs and BEIs: based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices. Cincinnati, Ohio.
- Alfa-Aesar (2020). Karta charakterystyki, www.alfa.com/en/content/msds/USA/L16725.pdf [data dostępu: 27.10.2022].
- Allan M.W.B. (1984). Convulsions after enflurane. *Anaesthesia* 39, 605–606.
- Apollo Scientific (2011). Karta charakterystyki, www.apolloscientific.co.uk/downloads/msds/PC2040_msds.pdf [data dostępu: 27.10.2022].
- Aun A.G., Souza K.M., Guedes J.L. i in. (2021). Hepatotoxic and neuroendocrine effects in physicians occupationally exposed to most modern halogenated anesthetics and nitrous oxide. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 81, 103515. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103515
- Baden J.M., Kelley M., Wharton R.S. i in. (1977). Mutagenicity of halogenated ether anesthetics. *Anesthesiology* 46, 346–350.
- Baden J.M., Egbert B., Rice S.A. (1980a). Enflurane has no effect on haemopoiesis in mice. *Br. J. Anaesth.* 52, 471–474.

- Baden J.M., Rice S.A., Wharton R.S. i in. (1980b). Metabolic and toxicologic studies with enflurane in Swiss/ICR-mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4, 293–303.
- Baden J.M., Kelley M., Cheung A. i in. (1980c). Lack of mutagens in urines of operating room personnel. *Anesthesiology* 53, 195–198.
- Baden J.M., Egbert B., Mazze R.I. (1982). Carcinogen bioassay of enflurane in mice. *Anesthesiology* 56, 9–13.
- Baden J.M., Kundomal Y.R. (1987). Mutagenicity of the combination of a volatile anaesthetic and nitrous oxide. *Br. J. Anaesth.* 59, 772–775.
- Bakhshaei M.H., Bahrami A., Mirzakhani A. i in. (2017). Exposure assessment, biological monitoring, and liver function tests of operating room personnel exposed to halothane in Hamedan hospitals, West of Iran. *J. Res. Health Sci.* 17, e00397.
- Ball C., Westhorpe R.N. (2007). Enflurane. *Anaesth. Intensive Care* 35(3), 325.
- Barash P., Cullen B.F., Stoelting R.K. i in. (2013). *Clinical anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Barker J.P., Abdelatti M.O. (1997). Anaesthetic pollution: potential sources, their identification and control. *Anaesthesia* 52, 1077–1083.
- Barr G.A., Cousins M.J., Mazze R.I. i in. (1974). A comparison of the renal effects and metabolism of enflurane and methoxyflurane in Fischer 344 rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 188, 257–264.
- Bassell G.M., Cullen B.F., Fairchild M.D. i in. (1982). Electroencephalographic and behavioural effects of enflurane and halothane anaesthesia in the cat. *Br. J. Anaesth.* 54, 659–663.
- Bentin S., Collins G.I., Adam N. (1978a). Decision-making behavior during inhalation of subanaesthetic concentrations of enflurane. *Br. J. Anaesth.* 50, 1173–1178.
- Bentin S., Collins G.I., Adam N. (1978b). Effects of low concentrations of enflurane on probability learning. *Br. J. Anaesth.* 50, 1179–1183.
- Bielnicka B., Majka J. (1994). Halotan. Dokumentacja proponowanej wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego. Biuletyn Międzyresortowej Komisji do spraw aktualizacji wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy 10, 5–45.
- Black G.W. (1979). Enflurane. *Br. J. Anaesth.* 51, 627.
- Black G.W., Johnston H.M.L., Scott M.G. (1977). Clinical impressions of enflurane. *Br. J. Anaesth.* 49, 875–880.
- Boop W.C. Jr, Knight R. (1978). Enflurane anesthesia and changes of intracranial pressure. *J. Neurosurg.* 48, 228–231.
- Bowdle T.A., Williams M. (2007). Therapeutic areas I: central nervous system, pain, metabolic syndrome, urology, gastrointestinal and cardiovascular. [W:] *Comprehensive medicinal chemistry II*, Vol. 6. Enfluran, 351–367. [Red.] J.B. Taylor, D.J. Triggle. Elsevier.
- Bruce D.L., Bach M.J., Arbit J. (1974). Trace anesthetic effects on perceptual, cognitive and motor skills. *Anesthesiology* 40, 453–458.
- Bruce D.L., Bach M.J. (1975). Psychological studies of human performance as affected by traces of enflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 42, 194–205.
- Bruce D.L., Bach M.J. (1976a). Effects of trace anaesthetic gases on behavioral performance of volunteers. *Br. J. Anaesth.* 48, 871–876.
- Bruce D.L., Bach M.J. (1976b). Effects of trace concentrations of anesthetic gases on behavioral performance of operating room personnel. NIOSH Technical Information 76-169. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health. Chicago, Illinois.
- Burchiel K.J., Stockard J.J., Calverley R.K. i in. (1977). Relationship of pre- and postanesthetic EEG abnormalities to enflurane-induced seizure activity. *Anesth. Analg.* 56, 509–514.
- Burke T.R. Jr, Martin J.L., George J.W. i in. (1980). Investigation of the mechanism of defluorination of enflurane in rat liver microsomes with specifically deuterated derivatives. *Biochem. Pharmacol.* 29, 1623–1626.
- Burke T.R. Jr, Branchflower R.V., Lees D.E. i in. (1981). Mechanism of defluorination of enflurane: identification of an organic metabolite in rat and man. *Drug. Metab. Dispos.* 9, 19–24.
- Byles P.H., Dobkin A.B., Ferguson J.H. i in. (1971a). Forane (compound 469): cross-over comparison with enflurane (Ethrane), halothane and methoxyflurane in dogs. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 18, 376–386.
- Byles P.H., Dobkin A.B., Jones D.B. (1971b). Foran (compound 469): 3. Comparative effects of prolonged anaesthesia on mature beagle dogs and young rhesus monkeys. *Canad. Anaesth. Soc.* 18, 397–407.
- Calverley R.K., Smith N.T., Prys-Roberts C. i in. (1975). Cardiovascular effects of prolonged enflurane anesthesia in man. Abstracts of Scientific Papers, American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, p. 57.
- Calverley R.K., Smith N.T., Prys-Roberts C. i in. (1978). Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man. *Anesth. Analg.* 57, 619–628.
- Carlsson P., Ekstrand J., Hallén B. (1985). Plasma fluoride and bromide concentrations during occupational exposure to enflurane or halothane. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 29, 669–673.
- Carpenter R.L., Eger E.I. 2nd, Johnson B.H. i in. (1986). The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology* 65, 201–205.
- Casale T., Caciari T., Rosati M.V. i in. (2014). Anesthetic gases and occupationally exposed workers. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 37(1), 267–274.
- Chandrasekhar M., Rekhadevi P., Sailaja N. i in. (2006). Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases. *Mutagenesis* 21(4), 249–254.
- Chatrian G.E. (1975). American electroencephalographic society: Seattle, Washington, July 25–27, 1974. *Electroen. Clin. Neuro.* 38(5), 542–556.

- Chase R.E., Holaday D.A., Fiserova-Bergerova V. i in. (1971). The biotransformation of Ethrane in man. *Anesthesiology* 35, 262–267.
- Chalon J., Tang C.-K., Ramanathan S. i in. (1981). Exposure to halothane and enflurane affects learning function of murine progeny. *Anesth. Analg.* 60, 794–797.
- Clark G.C., Kesterson J.W., Coombs D.W. i in. (1979). Comparative effects of repeated and prolonged inhalation exposure of beagle dogs and cynomolgus monkeys to anaesthetic and subanaesthetic concentrations of enflurane and halothane. *Acta Anaesth. Scand. Suppl.* 71, 1–11.
- Cook T.L., Smith M., Starkweather J.A. i in. (1976). Behavioral effects of trace and low dose nitrous oxide and halothane exposures in volunteers. Abstracts from Annual Meeting of ASA.
- Cook T.L., Smith M., Starkweather J.A. i in. (1977). Effect of subanesthetic enflurane and halothane on human behavior. Abstracts from Annual Meeting of ASA [cyt. za: Smith i in. 1978].
- Cook T.L., Smith M., Winter P.M. i in. (1978). Effect of subanesthetic concentration of enflurane and halothane on human behavior. *Anesth. Analg.* 57, 434–440 [cyt. za: DFG 2019].
- Corall I.M., Knights K., Strunin L. (1977). Enflurane (Ethrane) anaesthesia in man: metabolism and effects on biochemical and haematological variables. *Br. J. Anaesth.* 49, 881–885.
- Corbett T.H., Cornell R.G., Endres J.L. i in. (1974). Birth defects among children of nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 41, 341–344.
- Cousins M.J., Mazze R.I. (1973). Methoxyflurane nephrotoxicity: a study of dose response in man. *JAMA* 225, 1611–1616.
- Cote C.J., Lerman J., Anderson B.J. (2013). A practice of anesthesia for infants and children. 5th ed. Elsevier Health Sciences.
- Dale O., Nielsen K., Westgaard G. i in. (1983). Drug metabolizing enzymes in the rat after inhalation of halothane and enflurane: different pattern of response in liver, kidney and lung and possible implications for toxicity. *Br. J. Anaesth.* 55, 1217–1224.
- Dascalaki E.G., Lagoudi A., Balarasa C.A. i in. (2008). Air quality in hospital operating rooms. *Build. Environ.* 43, 1945–1952.
- DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Standards (1998). Enflurane, isoflurane and cyclopropane: health-based recommended occupational exposure limits. Health Council of the Netherlands, Den Haag.
- Dekkers S., van Benthem J., Piersma A.H. i in. (2008). [The burden of disease of the effects of chemical exposure in the workplace on human reproduction: best professional judgement]. [W:] RIVM rapport 320017001. RIVM, Bilthoven, Nederland.
- Delgado-Herrera L., Ostroff R.D., Rogers S.A. (2001). Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic: a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review. *CNS Drug Rev.* 7, 48–120.
- Deng J., Lei C., Chen Y. i in. (2014). Neuroprotective gases: fantasy or reality for clinical use? *Prog. Neurobiol.* 115, 210–245.
- De Zotti R., Negro C., Gobbato F. (1983). Results of hepatic and hemopoietic controls in hospital personnel exposed to waste anesthetic gases. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 52, 33–41.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2019). MAK- und BAT-Werte-Liste 2019: Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 55. Wiley-VCH Verlag.
- Dobkin A.B., Kim D., Choi J.K. i in. (1973). Blood serum fluoride levels with enflurane (Ethrane) and isoflurane (Forane) anaesthesia during and following major abdominal surgery. *Can. Anaesth. Soc. J.* 20, 494–498.
- Doi M., Ikeda K. (1993). Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can. J. Anaesth.* 40, 122–126.
- Duncan P.G., Pope W.D.B., Cohen M.M. i in. (1986). Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 64, 790–794.
- Eger E.I. 2nd, Calverly R.K., Smith N.T. (1976). Changes in blood chemistries following prolonged enflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 55, 547–549.
- Eger E.I. 2nd, White A.E., Brown C.L. i in. (1978). A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth. Analg.* 57, 678–694.
- Eger E.I. 2nd, Smuckler E.A., Ferrell L.D. i in. (1986). Is enflurane hepatotoxic? *Anesth. Analg.* 65, 21–23.
- Engelhard K., Werner C., Reeker W. (1999). Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br. J. Anaesth.* 83, 415–421.
- Erickson A., Källén B. (1979). Survey of infants born in 1973 or 1975 to Swedish women working in operating rooms during their pregnancies. *Anesth. Analg.* 58, 302–305.
- Eskinder H., Rusch N.J., Supan F.D. i in. (1991). The effects of volatile anesthetics on L- and T-type calcium channel currents in canine cardiac Purkinje cells. *Anesthesiology* 74(5), 919–926.
- Fahy L.T. (1987). Delayed convulsions after day case anaesthesia with enflurane. *Anaesthesia* 42, 1327–1328.
- Fang Z., Ionescu P., Chortkoff B.S. 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.
- Flemming D.C., Fitzpatrick J., Fariello R.G. i in. (1980). Diagnostic activation of epileptogenic foci by enflurane. *Anesthesiology* 52, 431–433.
- GESTIS (2021). GESTIS International Limit Values, Enflurane, https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx [data dostępu: 27.10.2022].
- Gong D. (1998). Rat strain minimally influences anesthetic and convulsant requirements of inhaled compounds in rats. *Anesth. Analg.* 87, 963–966.
- Goucke C.R., Hackett L.P., Barrett P.H. (2007). Blood concentrations of enflurane before, during and after

- hypothermic cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 21(2), 218–223.
- Grant I.S. (1986). Delayed convulsions following enflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 41, 1024–1025.
- Grasshoff C., Antkowiak B. (2006). Effects of isoflurane and enflurane on GABAA and glycine receptors contribute equally to depressant actions on spinal ventral horn neurones in rats. *Br. J. Anaesth.* 97(5), 687–694.
- Green C.J., Monk S.J., Knight J.F. i in. (1982). Chronic exposure of rats to enflurane 200 p.p.m.: no evidence of toxicity or teratogenicity. *Br. J. Anaesth.* 54, 1097–1104.
- Guirguis S.S., Pelmeur P.L., Roy M.L. i in. (1990). Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br. J. Ind. Med.* 47, 490–497.
- Halsey M.J., Green C.J., Monk S.J. i in. (1981). Maternal and paternal chronic exposure to enflurane and halothane: fetal and histological changes in the rat. *Br. J. Anaesth.* 53, 203–215.
- Haworth R.A., Goknur A.B. (1995). Inhibition of sodium/calcium exchange and calcium channels of heart cells by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 82(5), 1255–1265.
- Health Council of the Netherlands (2002). Enflurane: evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Committee for Compounds toxic to reproduction, a Committee of the Health Council of the Netherlands to the Minister and State Secretary of Social Affairs and Employment. No. 2002/12OSH, The Hague, 6 September 2002.
- Heavner J.E., Amory D.W. (1981). Lidocaine and pentylenetetrazol seizure thresholds in cats are not reduced after enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 54, 403–408.
- Hemminki K., Kyrönen P., Lindbohm M.L. (1985). Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J. Epidemiol. Community Health* 39, 141–147.
- Hikasa Y., Ohe N., Ogasawara S. (1997). Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane. *Res. Vet. Sci.* 63, 205–210.
- Hitt B.A., Mazze R.I., Beppu W.J. i in. (1977). Enflurane metabolism in rats and man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 203, 193–202.
- Hoerauf K., Mayer T., Hobbahn J. (1996). [Occupational exposure to enflurane and laughing gas in operating rooms]. *Zentralbl. Hyg. Umweltmed.* 198(3), 265–274.
- Hoerauf K.H., Hartmann T., Zavrski A. i in. (1999). Occupational exposure to sevoflurane during sedation of adult patients. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72, 174–177.
- Horan B.F., Prys-Roberts C., Hamilton W.K. i in. (1977). Haemodynamic responses to enflurane anaesthesia and hypovolaemia in the dog, and their modification by propranolol. *Br. J. Anaesth.* 49, 1189–1197.
- Huse von K., Köhler H. (1974). Kreislaufveränderungen in Äthrane-narkose bei neurochirurgischen Patienten. [W:] Proceedings of the First European Symposium on Modern Anaesthetic Agents, Hamburg, November, 9th and 10th 1973. [Red.] P. Lawin, R. Beer. Berlin: Springer-Verlag.
- Hussey A.J., Aldridge L.M., Paul D. (1988). Plasma glutathione S-transferase concentration as a measure of hepatocellular integrity following a single general anaesthetic with halothane, enflurane or isoflurane. *Br. J. Anaesth.* 60, 130–135.
- Husum B., Wulf H.C., Niebuhr E. (1981). Sister chromatid exchanges in lymphocytes after anaesthesia with halothane or enflurane. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 25, 97–98.
- Husum B., Wulf H.C., Niebuhr E. (1985). Monitoring of sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 62, 475–479.
- Imbriani M., Ghittori S., Pezzagno G. i in. (1994). Biological monitoring of occupational exposure to enflurane (ethrane) in operating room personnel. *Arch. Environ. Health* 49(2), 135–140.
- Jacob B., Heller C., Daldrup T. i in. (1989). Fatal accidental enflurane intoxication. *J. Forensic Sci.* 34(6), 1408–1412.
- Jafari A., Jafari F., Mohebbi I. (2020). Effects of occupational exposure to trace levels of halogenated anesthetics on the liver, kidney, and oxidative stress parameters in operating room personnel. *Toxin Rev.* 39(3), 242–251.
- Jakubowski M. (2007). Dezfluran. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Metod. Ocen. Srod. Pr.* 2(52), 65–82.
- Jastak J.T., Greenfield W. (1977). Trace contamination of anesthetic gases: a brief review. *J. Am. Dent. Assoc.* 95, 758–762.
- Jenkins J., Milne A.C. (1984). Convulsive reaction following enflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 39, 44–45.
- Johnson J.A., Buchan R.M., Reif J.S. (1987). Effect of waste anesthetic gas and vapor exposure on reproductive outcome in veterinary personnel. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 48, 62–66.
- Jones M.V., Brooks P.A., Harrison N.L. (1992). Enhancement of gamma-aminobutyric acid-activated Cl⁻ currents in cultured rat hippocampal neurones by three volatile anaesthetics. *J. Physiol.* 449, 279–293.
- Julien R.M., Kavan E.M. (1972). Electrographic studies of a new volatile anesthetic agent: enflurane (Ethrane). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 183, 393–403.
- Klan P.H., Herden H.-N., Lawin P. (1975). Vergleichende gaschromatographische Untersuchung der Expirationsluft von Patienten nach Narkosen mit Enflurane, Halothane und Methoxyfluran. *Prakt. Anaesth.* 10, 356–360.
- Klide A.M. (1976). Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 37, 127–131.
- Khankhanian P., Himmelstein D. (2016). Prediction in epilepsy. Repethio: Repurposing drugs on hetnet [project]. Thinklab, <https://think-lab.github.io/d/224/> [data dostępu: 27.10.2022].
- Knill R.L., Manninen P.H., Clement J.L. (1979). Ventilation and chemoreflexes during enflurane sedation and anaesthesia in man. *Can. Anaesth. Soc. J.* 26, 353–360.
- Knill-Jones R.P., Rodrigues L.V., Moir D.D. i in. (1972). Anaesthetic practice and pregnancy: controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1, 1326–1328.

- Knill-Jones R.P., Newman B.J., Spence A.A. (1975). Anaesthetic practice and pregnancy: controlled survey of male anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 2, 807–809.
- Krasowski M.D., Harrison N.L. (2000). The actions of ether, alcohol and alkane general anaesthetics on GABAA and glycine receptors and the effects of TM2 and TM3 mutations. *Br. J. Pharmacol.* 129(4), 731–743.
- Kruczek M., Albin M.S., Wolf S. i in. (1980). Postoperative seizure activity following enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 53, 175–176.
- Kucharska M., Wesółowski W. (2014). Ocena narażenia zawodowego personelu medycznego na anestetyki wziewne w Polsce. *Med. Pr.* 65(1), 43–54.
- Kugel G., Letelier C., Atallah M. i in. (1986). Chronic low level nitrous oxide exposure and infertility. *J. Dent. Res.* 68, 313.
- Kugel G., Norris L.H., Zive M.A. (1989). Nitrous oxide and occupational exposure: it's time to stop laughing. *Anesth. Prog.* 36, 252–257.
- Kundomal Y.R., Baden J.M. (1985). Mutagenicity of inhaled anesthetics in *Drosophila melanogaster*. *Anesthesiology* 62, 305–309.
- Kupczewska-Dobecka M. (2007). Sewofluran. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Metod. Ocen. Srod. Pr.* 3(53), 101–129.
- Kurata J., Adachi T., Nakao S. i in. (1996). Sevoflurane, enflurane and isoflurane have no persistent postanesthetic effects on the central nervous system in cats. *Br. J. Anaesth.* 76, 721–725.
- Laisalmi M., Soikkeli A., Kokki H. i in. (2003). Fluoride metabolism in smokers and non-smokers following enflurane anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 91(6), 800–804.
- Lamberti L., Bigatti P., Ardito G. i in. (1989). Chromosome analysis in operating room personnel. *Mutagenesis* 4, 95–97.
- Land P.C., Owen E.L., Linde H.W. (1981). Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 54, 53–56.
- Lauwerys R., Siddons M., Misson C.B. i in. (1981). Anaesthetic health hazards among Belgian nurses and physicians. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48, 195–203.
- Lebowitz M.H., Blitt C.D., Walts L.F. (1970). Depression of twitch response to stimulation of the ulnar nerve during ethrane anesthesia in man. *Anesthesiology* 33, 52–57.
- Lebowitz M.H., Blitt C.D., Dillon J.B. (1972). Enflurane-induced central nervous system excitation and its relation to carbon dioxide tension. *Anesth. Analg.* 51, 355–363.
- Lee K.S., Park S.S. (1980). Effect of halothane, enflurane and nitrous oxide on tracheal ciliary activity in vitro. *Anesth. Analg.* 59, 426–430.
- Lew E.A. (1979). Mortality experience among anesthesiologists, 1954–1976. *Anesthesiology* 51, 195–199.
- Lin L.H., Chen L., Zirrolli J.A. i in. (1992). General anesthetics potentiate gamma-aminobutyric acid actions on gamma-aminobutyric acid receptors expressed by *Xenopus* oocytes: lack of involvement of intracellular calcium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 263(2), 569–578.
- Linde H.W., Lamb V.E., Quimby C.W. i in. (1970). The search for better anesthetic agents: clinical investigation of ethrane. *Anesthesiology* 32, 555–559.
- Lingenfelter R.W. (1981). Fatal misuse of enflurane. *Anesthesiology* 55, 603.
- Lowry C.J., Fielden B.P. (1976). Bronchospasm associated with enflurane exposure: three case reports. *Anaesth. Intensive Care* 4, 254–258.
- Lucchini R., Toffoletto F., Camerino D. i in. (1995). Neurobehavioral functions in operating theatre personnel exposed to anesthetic gases. *Med. Lav.* 86, 27–33.
- Lucchini R., Placidi D., Toffoletto F. i in. (1996). Neurotoxicity in operating room personnel working with gaseous and nongaseous anesthesia. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 68, 188–192.
- Lucchini R., Belotti L., Cassitto M.G. i in. (1997). Neurobehavioral functions in operating theatre personnel: a multicenter study. *Med. Lav.* 88(5), 396–405.
- MAK (2002). MAK Value Documentation, 1998. Enflurane. The MAK-Collection for occupational health and safety. Documentations and methods, Vol. 9, 51–68. Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb1383816e0009> [data dostępu: 27.10.2022].
- Mapleson W.W. (1996). Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Brit. J. Anaesth.* 76, 179–185.
- Material Safety Data Sheet (1992a). Material Safety Data Sheet: Ethrane. Anaquest, Liberty Corner, New Jersey.
- Material Safety Data Sheet (1992b). Material Safety Data Sheet: Forane. Anaquest, Liberty Corner, New Jersey.
- Matte T.D., Mulinare J., Erickson J.D. (1993). Case-control study of congenital defects and parental employment in health care. *Am. J. Ind. Med.* 24, 11–23.
- Mazze R.I., Calverley R.K., Smith N.T. (1977). Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 46, 265–271.
- Mazze R.I., Fujinaga M., Rice S. (1986). Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 64, 339–344.
- McCammon C., Daniels W., Lee S. (1997). Health hazard evaluation report: HETA-97-0062-2662, New Alaska Native Medical Center, Anchorage, Alaska. NIOSH, Cincinnati, Ohio.
- McGregor D.G. (2000). Occupational exposure to trace concentrations of waste anesthetic gases. *Mayo Clin. Proc.* 75(3), 273–277.
- Merin R.G., Kumazawa T., Luka N.L. (1976). Enflurane depresses myocardial function, perfusion and metabolism in the dog. *Anesthesiology* 45, 501–507.

- Miller M.S., Gandolfi A.J. (1979). A rapid, sensitive method for quantifying enflurane in whole blood. *Anesthesiology* 51, 542–544.
- Modica P.A., Tempelhoff R., White P.F. (1990). Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (Part I). *Anesth. Analg.* 70(3), 303–315.
- Molina Aragonés J.M., Ayora Ayora A., Barbara Ribalta A. i in. (2016). Occupational exposure to volatile anaesthetics: a systematic review. *Occup. Med. (Lond.)* 66, 202–207.
- Moss E., Dearden N.M., McDowall D.G. (1983). Effects of 2% enflurane on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br. J. Anaesth.* 55, 1083–1088.
- Munson E.S., Embro W.J. (1977). Enflurane, isoflurane, and halothane and isolated human uterine muscle. *Anesthesiology* 46(1), 11–14.
- Neigh J.L., Garman J.K., Harp J.R. (1971). The electroencephalographic pattern during anesthesia with ethrane: effects of depth of anesthesia, PaCO₂, and nitrous oxide. *Anesthesiology* 35(5), 482–487.
- Neurochemistry of consciousness: neurotransmitters in mind (2002). [Red.] E.K. Perry, H. Ashton, A.H. Young. John Benjamins Publishing.
- Nicoll J.V.M. (1986). Status epilepticus following enflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 41, 927–930.
- NIOSH, National Institute of Occupational Safety and Health (1977). Criteria for a recommended standard occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors. DHHS (NIOSH) publication number 77-140.
- NIOSH, National Institute of Occupational Safety and Health (1994). RTECS (Registry of toxic effects of chemical substances). Databank. Cincinnati, Ohio.
- NIOSH, National Institute of Occupational Safety and Health (2019). CDC – NIOSH Pocket guide to chemical hazards. Enflurane, <https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0253.html> [data dostępu: 27.10.2022].
- Occupational disease among operating room personnel: a national study. Report of an Ad Hoc Committee on the Effect of Trace Anesthetics on the Health of Operating Room Personnel, American Society of Anesthesiologists (1974). [No authors listed] *Anesthesiology* 41, 321–340.
- Ogawa T., Shingu K., Shibata M. i in. (1992). The divergent actions of volatile anaesthetics on background neuronal activity and reactive capability in the central nervous system in cats. *Can. J. Anaesth.* 39, 862–872.
- Osawa M., Shingu K., Murakawa M. i in. (1994). Effects of sevoflurane on central nervous system electrical activity in cats. *Anesth. Analg.* 79, 52–57.
- Oyama T., Taniguchi K., Ishihara H. i in. (1979). Effects of enflurane anaesthesia and surgery on endocrine function in man. *Br. J. Anaesth.* 51, 141–148.
- Pałaszkiwicz P. (2009). Analiza ryzyka skażenia anestetykami wziewnymi środowiska sal operacyjnych w Polsce. Badanie ankietowe [rozprawa na stopień doktora nauk medycznych]. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Poznań. <https://www.wbc.poznan.pl/dlibra/show-content/publication/edition/118740?id=118740> [data dostępu: 27.10.2022].
- Parke T.J., Jago R.H. (1992). Focal seizure following enflurane. *Anaesthesia* 47, 79–80.
- Pasquini R., Monarca S., Scassellati Sforzolini G. i in. (1989). Thioethers, mutagens, and D-glucaric acid in urine of operating room personnel exposed to anesthetics. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 9, 359–368.
- Peters M.A., Hudson P.M. (1982). Postnatal development and behavior in offspring of enflurane exposed pregnant rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 256, 134–144.
- Pharoah P.O.D., Alberman E., Doyle P. i in. (1977). Outcome of pregnancy among women in anaesthetic practice. *Lancet* 1, 34–36.
- Plummer J.L., Beckwith A.L.J., Bastin F.N. i in. (1982). Free radical formation in vivo and hepatotoxicity due to anesthesia with halothane. *Anesthesiology* 57, 160–166.
- Pope W.D.B., Persaud T.V.N. (1978). Foetal growth retardation in the rat following chronic exposure to the inhalation anaesthetic enflurane. *Experientia* 34, 1332–1333.
- Raphael J.H., Selwyn D.A., Mottram S.D. i in. (1996). Effects of 3 MAC of halothane, enflurane and isoflurane on cilia beat frequency of human nasal epithelium in vitro. *Br. J. Anaesth.* 76, 116–121.
- Robbiano L., Mereto E., Migliazzi Morando A. i in. (1998). Increased frequency of micronucleated kidney cells in rats exposed to halogenated anaesthetics. *Mutat. Res.* 413(1), 1–6.
- Rocha T.L., Dias-Junior C.A., Possomato-Vieira J.S. i in. (2015). Sevoflurane induces DNA damage whereas isoflurane leads to higher antioxidative status in anesthetized rats. *Biomed. Res. Int.* 264971. DOI: 10.1155/2015/264971
- Rosenberg P.H., Vääntinnen H. (1978). Occupational hazards to reproduction and health in anaesthetists and paediatricians. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 22, 202–207.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. *Dz. Urz. UE L* 353 z 31.12.2008.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU* 2018, poz. 1286 ze zm.
- RxList information on medications (2016). WebMD Consumer Network: The Internet drug index [cited 2016 Mar 1]. Ethrane (Enflurane) uses, dosage, side effects, interactions, warning, <https://www.rxlist.com/ethrane-drug.htm#precautions> [data dostępu: 27.10.2022].
- Safari S., Motavaf M., Siamdoust S.A.S. i in. (2014). Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iran. Red Crescent Med. J.* 16, e20153. DOI: 10.5812/ircmj.20153
- Saito N., Urakawa M., Ito R. (1974). [Influence of enflurane on fetus and growth after birth in mice and rats]. *Oyo Yakuri* 8, 1269–1276 (Japanese).

- Sakai T., Takaori M. (1978). Biodegradation of halothane, enflurane and methoxyflurane. *Br. J. Anaesth.* 50(8), 785–791.
- Sakai T., Takaori M., Yoshida H. (1992). Metabolism of enflurane in dogs. *Drug Metab. Dispos.* 20(1), 127–129.
- Scrascia E., Magalini S.I., Beccia F. (1973). Considerazioni e valutazioni sull'impiego clinico dell'enflurano. *Acta Anesth. Ital.* 24, 159.
- Sigma-Aldrich (2018). Karta charakterystyki, <https://www.sigmaaldrich.com/PL/pl/sds/usp/1235809> [data dostępu: 27.10.2022].
- Sleigh J.W., Vizuete J.A., Voss L. i in. (2009). The electrocortical effects of enflurane: experiment and theory. *Anesth. Analg.* 109, 1253–1262.
- Smith G., Shirley A.W. (1978). A review of the effects of trace concentrations of anaesthetics on performance. *Br. J. Anaesth.* 50, 701–712.
- Soćko R., Kupczewska-Dobecka M. (2007). Izofluran. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Metod. Ocen. Srod. Pr.* 2(52), 83–100.
- Starek A. (2005). Tlenek diazotu. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Metod. Ocen. Srod. Pr.* 3(45), 135–152.
- Stefani S.J., Hughes S.C., Shnider S.M. i in. (1982). Neonatal neurobehavioral effects of inhalation analgesia for vaginal delivery. *Anesthesiology* 56, 351–355.
- Steffey E.P., Howland D. Jr (1978). Potency of enflurane in dogs: comparison with halothane and isoflurane. *Am. J. Vet. Res.* 39, 573–577.
- Stevens W.C., Eger E.I., White A. i in. (1977). Comparative toxicities of enflurane, fluroxene and nitrous oxide at subanaesthetic concentrations in laboratory animals. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 24, 475–478.
- Strout C.D., Nahrwold M.L., Taylor M.D. i in. (1977). Effects of subanesthetic concentrations of enflurane on rat pregnancy and early development. *Environ. Health Perspect.* 21, 211–214.
- Strum D.P., Eger E.I. 2nd, Unadkat J.D. i in. (1991). Age affects the pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans. *Anesth. Analg.* 73, 310–318.
- SWA, Safe Work Australia (2019). Recommendation and basis for workplace exposure standard: enflurane, <https://engage.swa.gov.au/wes-review-release-8/widgets/268374/documents> [data dostępu: 27.10.2022].
- Sylvester G.C., Khoury M.J., Lu X. i in. (1994). First-trimester anesthesia exposure and the risk of central nervous system defects: a population-based case-control study. *Am. J. Public Health* 84, 1757–1760.
- Szulc R., Nestorowicz A., Sobczyński P. i in. (2004). Anestetyki wziewne w atmosferze sal operacyjnych. Badania w dwóch makroregionach Polski [Operating room air pollution by waste anaesthetic agents and vapours: a survey of hospitals in two regions of Poland]. *Anest. Inten. Terap.* 2, 113–118.
- Tankó B., Molnár L., Fülesdi B. i in. (2014). Occupational hazards of halogenated volatile anesthetics and their prevention: review of the literature. *J. Anesth. Clin. Res.* 5(7). DOI: 10.4172/2155-6148.1000426
- Tannenbaum T.N., Goldberg R.J. (1985). Exposure to anesthetic gases and reproductive outcome: a review of the epidemiologic literature. *J. Occup. Med.* 27, 659–668.
- Thoustrup Saber A., Sorig Hougaard K. (2009). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 141. Isoflurane, sevoflurane and desflurane. NR 43(9).
- Torri G., Damia G., Fabiani M.L. i in. (1972). Uptake and elimination of enflurane in man: a comparative study between enflurane and halothane. *Brit. J. Anaesth.* 44, 789–794.
- Un L.-H., Chen L.L., Harris R.A. (1993). Enflurane inhibits NMDA, AMPA, and kainate-induced currents in *Xenopus* oocytes expressing mouse and human brain mRNA. *FASEB J.* 7(3), 479–485.
- Van Dyke R.A. (1982). Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane, enflurane, or isoflurane. *Anesth. Analg.* 61(10), 812–819.
- van Luijk J.A.K.R., Popa M., Swinkels J. i in. (2019). Establishing a health-based recommended occupational exposure limit for nitrous oxide using experimental animal data: a systematic review protocol. *Environ. Res.* 178, 108711. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108711
- Wakamori M., Ikemoto Y., Akaike N. (1991). Effects of two volatile anesthetics and a volatile convulsant on the excitatory and inhibitory amino acid responses in dissociated CNS neurons of the rat. *J. Neurophysiol.* 66(6), 2014–2021.
- Wharton R.S., Mazze R.I., Wilson A.I. (1981). Reproduction and fetal development in mice chronically exposed to enflurane. *Anesthesiology* 54, 505–510.
- Wise-Faberowski L., Osorio-Lujan S. (2013). Acute and sustained isoflurane neuroprotection: the effect of culture age and duration of oxygen and glucose deprivation. *Brain Inj.* 27, 444–453.
- Wyrobek A.J., Brodsky J., Gordon L. i in. (1981). Sperm studies in anesthesiologists. *Anesthesiology* 55, 527–532.
- Yazji N.S., Seed R.F. (1984). Convulsive reaction following enflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 39, 1249.
- Zhang B., Wei X., Cui X. i in. (2008). Desflurane affords greater protection than halothane in the function of mitochondria against forebrain ischemia reperfusion injury in rats. *Anesth. Analg.* 106, 1242–1249.
- Zhu Y., Xiao X., Li G. i in. (2017). Isoflurane anesthesia induces liver injury by regulating the expression of insulin-like growth factor 1. *Exp. Ther. Med.* 13(4), 1608–1613.

Adres do korespondencji/Contact details:

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

e-mail: malgorzata.dobecka@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA ENFLURAN

dr. n. med. Marcin Rybacki
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: spojówki oczu, układ sercowo-naczyniowy.
Badania pomocnicze: EKG.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: spojówki oczu, układ sercowo-naczyniowy.
Badania pomocnicze: EKG.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 4 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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Narządem (układem) krytycznym podczas pracy w narażeniu na enfluran jest ośrodkowy układ nerwowy, manifestujący się pogorszeniem sprawności psychomotorycznej.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na enfluran są:

- zaburzenia rytmu serca w znacznym stopniu zaawansowania,
- znaczne zaburzenia sprawności psychomotorycznej.

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 ekspozycji zawodowej oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.