

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Wpłynęło: 03.02.2008 • Poprawiono: 06.08.2008 • Zaakceptowano: 06.08.2008

Praktyczne zastosowanie sedacji wziewnej u chorych na oddziałach intensywnej terapii ***Inhalation sedation in patients in intensive care wards – ready to use in practice?***

Jens Soukup, Jesco Kompardt, Katharina Schärff, Michael Bomplitz

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum (AöR)



Streszczenie

Zastosowanie anestetyków wziewnych na oddziale intensywnej terapii było do tej pory niemożliwe. Sytuacja ta wynikała z braku odpowiedniego wyposażenia umożliwiającego całodobowe zastosowanie, co związane jest z wysokimi kosztami oraz brakiem odpowiednich urządzeń. Nowy system AnaConDa[®], z recyrkulacją gazów anestetycznych, umożliwia teraz, także z technicznego punktu widzenia, rutynowe zastosowanie anestetyków wziewnych u pacjentów oddziałów intensywnej terapii wymagających długotrwałej sedacji, przy użyciu standardowych respiratorów używanych na tych oddziałach.

Podawanie anestetyków wziewnych następuje przy użyciu pompy wtryskowej w formie miniaturowego parownika, znajdującego się przy zwykłym filtrze oddechowym, wbudowanego w system rur oddechowych. W fazie wydechu anestetyk dociera do systemu recyrkulizującego, w dużej części jest przy tym zatrzymywany w filtrach z aktywnego węgla, i ponownie kierowany do powietrza wdychanego. Przy stężeniach anestetyków stosowanych klinicznie ponad 90% ulega ponownemu użyciu. Obok możliwości centralnego odsysania gazu, stosuje się także bierne filtry pochłaniające resztki gazów anestetycznych zamontowane przy wylocie powietrza wydechowego.

Zastosowanie anestetyków wziewnych w oddziałach intensywnej terapii może znaleźć w przyszłości stałe miejsce w analgosedacji pacjentów. Być może dojdzie tym samym do optymalizacji leczenia zarówno z punktu widzenia medycznego, jak i ekonomicznego. Należy jednak wziąć pod uwagę, że na podstawie obecnie stosowanych kryteriów, długoterminowe użycie anestetyków wziewnych jako „Off-Label-Use”, powinno być zastosowane jedynie na własną odpowiedzialność lekarza prowadzącego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 1: 53-65.*

Słowa kluczowe: sedacja, intensywna terapia, anestetyki wziewne

Summary

There are reports of volatile anaesthetics, particularly isoflurane, having been used successfully in intensive care since the end of the 1980s. Anaesthetic gases were administered initially via the usual vaporiser in combination with a respirator (e.g. Servo 900 C) and later as part of “closed system anaesthesia”. The routine use of volatile anaesthetics in intensive medicine has been limited so far due to the technical difficulties and the need for an anaesthetic machine with a special vaporizer.

The new Anesthetic Conserving Device (AnaConDa[®]) is a modified heat and moisture exchanger which combines an active carbon layer. It works as a miniaturized vapor with recirculation so that the use of volatile anaesthetic is possible for long-term sedation with any classical breathing machine. The AnaConDa[®]-system replaces the common heat and moisture exchanger in the ventilator circuit. The volatile anaesthetic is applied in liquid

status continuously via a syringe pump to the minivapor where the anesthetic is vaporized. The expired anaesthetic gas is stored in the carbon filter and over 90% are reintroduced into the breathing circle. Current studies have experienced a safe application route, no development of tolerance as well as short wake-up times after long-term sedation with volatile anaesthetics.

“Inhalative sedation”, when in skilled hands, could in future represent a useful enhancement to intensive care medicine due to the improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, as well as the reduced adverse effect potential of volatile substances as compared with intravenous substances, leading to an optimized treatment process both in medical and economical terms. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 1: 53-65.*

Keywords: inhalative sedation, isoflurane, sevoflurane

Temat analgosedacji odgrywał przez długi czas, zarówno w badaniach z zakresu intensywnej terapii, jak i w codziennej praktyce klinicznej, raczej niewielką rolę. Kiedy jeszcze przed kilkoma laty w powszechnym zastosowaniu była głęboka sedacja, tak obecnie, zgodnie z aktualnymi wytycznymi S2 DGAI (Niemieckie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii), faworyzuje się przede wszystkim techniki zabezpieczające chorego przed bólem i stresem, pozwalające jednocześnie na spontaniczny jego oddech [1]. Jedynie w konkretnych klinicznych przypadkach usprawiedliwione jest zastosowanie głębokiej sedacji jako części strategii terapeutycznej, niezgodnej ze współczesnymi standardami, tj. stopień sedacji 2-3 w skali Ramsay (ciężka sepsa, ostra faza urazu wielonarządowego, ciężkie oparzenia, Burst suppression w celu neuroprotekcji oraz obniżenie ciśnienia śródczaszkowego (ICP) itd.). W tych przypadkach wskazana jest też regularna kontrola głębokości sedacji przy pomocy systemu skal, bądź codziennego wyłączania sedacji na pewien czas [2,3,4]. W przeciwieństwie do stosowanych do tej pory kumulujących się w organizmie leków, obecnie jako standard uznaje się substancje szybko działające, umożliwiające szybkie osiągnięcie odpowiedniej głębokości sedacji [5].

Z uwagi na liczne problemy i niepożądane zjawiska spotykane w codziennej praktyce klinicznej – jak np. wzrost tolerancji, niezadowalająca jakość sedacji przy zastosowaniu kombinacji standardowych leków (polipragmatyzm), zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego, objawy odstawienia, deficyty poznawcze – poszukiwanie idealnej koncepcji sedacji nie zostało jeszcze zakończone [6,7].

W przyszłości, sedacja z zastosowaniem anestetyków wziewnych (tzw. „sedacja wziewna”), z powodu swojej dobrej sterowności oraz specyficznych dla tych substancji właściwości protekcyjnych, mogłaby

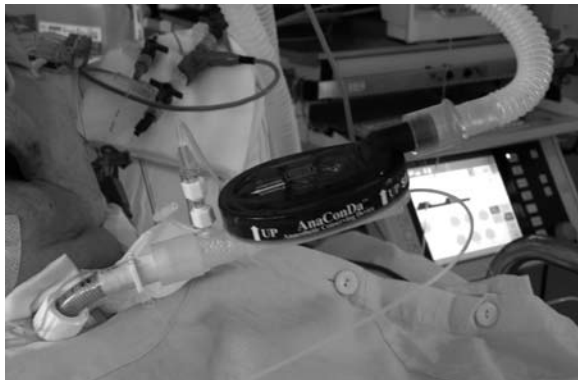
uzupełnić dotychczas stosowaną sedację środkami dożylnymi.

Na całodobowe bezpieczne stosowanie gazów anestetycznych, przy użyciu respiratorów bez parowników (Vaporiser) stosowanych standardowo na oddziałach intensywnej terapii, pozwala specjalny system recyklingu gazów anestetycznych (Anaesthetic Conserving Device, AnaConDa[®], Sedanamedical, Szwecja). Alternatywnie używane określenia to system „oszczędzający” gazy anestetyczne (Anästhesiegas-Reflektorsystem) oraz filtr „przechowujący” gazy anestetyczne (Anästhesiegas-Konservierungsfilter) [8].

Niniejszy artykuł opisuje możliwości zastosowania sedacji wziewnej (długoczasowej) u pacjentów oddziałów intensywnej terapii przy użyciu anestetyków wziewnych w systemie recyrkulacji AnaConDa[®]. Ukazuje także aktualny stan wiedzy na temat zastosowania substancji wziewnych z punktu widzenia protekcji narządów oraz intensywnej opieki.

Budowa i funkcja systemu AnaConDa[®]

Głównym elementem systemu AnaConDa[®] jest zintegrowany z systemem rur oddechowych miniatury parownik, umieszczony w miejscu filtra oddechowego pomiędzy łącznikiem Y a pacjentem (Rycina 1). Obok parownika w jego skład wchodzi także parowo–cieplny wymiennik (Heat-Moisture-Exchanger HME) – część filtrująca z dodatkowymi lipofilnymi włóknami węgla aktywnego, które służą każdorazowo do „pobrania, składowania i uwolnienia” substancji wziewnych. Przestrzeń martwa systemu wynosi 100 ml, co ogranicza obecnie wykorzystanie go w intensywnej terapii dzieci. Użycie systemu AnaConDa[®] u pacjentów pediatrycznych, wymagałoby odpowiedniej przebudowy i zmniejszenia przestrzeni martwej [9,10].



Rycina 1. Kliniczne zastosowanie miniaturowanego parownika Vapor (AnaConDa[®])

Dotychczas, stosując system AnaConDa[®] jako anestetyk wziewny, używano jedynie sewofluranu i zofluranu, co związane jest z niskimi wartościami ciśnienia parowania tych gazów. Formy płynne naciągane są za pomocą specjalnych adapterów do strzykawk perfuzyjnych o objętości 50 ml. Należy przy tym uważać, aby temperatura używanego anestetyku była równa temperaturze otoczenia, co zapobiegnie powstawaniu pęcherzyków gazu w systemie. Wskutek kumulacji anestetyku w pęcherzykach może dojść do rozprzestrzeniania się i niebezpiecznego, niekontrolowanego podawania gazu [11]. Anestetyk jest podawany w formie płynnej przez pompę, w sposób ciągły, niezależnie od fazy oddechu. Dla wcześniejszego wypełnienia systemu niezbędna jest objętość 1,2 ml anestetyku. Po zakończeniu procesu wypełniania systemu i pokazaniu się na monitorze stężenia anestetyku, należy dopasować szybkość infuzji do wymaganego poziomu sedacji. Efektywność, z jaką dostarczany jest gaz zależy od objętości oddechowej (V_t), która powinna wynosić minimum 300 ml. Przy bardzo wysokich objętościach oddechowych ($V_t > 1000$ ml), które przy stosowaniu strategii protekcji dróg oddechowych poprzez użycie objętości 5-6 ml/kg masy ciała nie zdarzają się często, system jest stosunkowo niewydolny [11].

W momencie wdechu anestetyk wziewny zostaje uwolniony z parownika i podłoża zawierającego aktywny węgiel i dostarczony do pacjenta. W fazie wydechu wydychany przez chorego gaz dostaje się z powrotem do systemu recyrkulacyjnego, zostaje zmagazynowany w filtrze zawierającym węgiel i w dużej części doprowadzony ponownie do pacjenta wraz z powietrzem wdechowym. Przy klinicznie istotnym stężeniu anestetyku recyrkulacji podlega ponad 90%.

Wdechow i wydechowe stężenia gazu anestetycznego, mierzone są na zasadzie bocznego przepływu, przez zewnętrzny monitor (np. Vamos, firmy Dräger). Ma to związek z czasowym przesunięciem w zapisie krzywej CO₂: na początku właściwego wdechu na monitorze pokazywany jest zapis wydechowego CO₂. Jednocześnie, w części bliższej pacjentowi systemu AnaConDa[®] (CO₂-Messport), poprzez stały dopływ gazów anestetycznych dochodzi do wysokiego ich stężenia. Mierzone na początku wdechu szczytowe stężenia gazu jest również adekwatne dla fazy wydech i może zostać odczytane na monitorze, jako końcowo wydechowe (F_{et}) stężenie gazów. W dalszym przebiegu wdechu dochodzi do szybkiego obniżenia stężenia anestetyku w systemie AnaConDa[®], także w części łączącej z monitorem, co daje w rezultacie niewielkie stężenie wdechowe, pokazywane jako wydechowe na monitorze. Wskutek tego końcowo-wydechowe stężenie gazu anestetycznego (F_{et}) jest wielkością docelową monitoringu. W celu filtracji resztek gazu oraz minimalizacji podwyższonego stężenia anestetyku w obrębie OIT, zastosowane zostały specjalne „biernie” filtry, zakładane w miejscu wylotu powietrza z respiratora.

Możliwości filtracji gazu anestetycznego

W związku ze stosowaniem anestetyków wziewnych, ciągle otwarta jest dyskusja na temat ekspozycji personelu na gazy anestetyczne i związanego z tym narażenia zdrowia. W ostatniej nowelizacji zarządzenia o substancjach szkodliwych z roku 2005, wprowadzona została nowa koncepcja wartości granicznych. Dotychczasowe określenie maksymalnego stężenia w miejscu pracy („Maximale Arbeitsplatzkonzentration” MAK) zostało zastąpione pojęciem wartości granicznej w miejscu pracy („Arbeitsplatzgrenzwert” AGW). Wartość graniczna w miejscu pracy (AGW) określa zmieniające się w czasie średnie stężenie danej substancji w powietrzu w miejscu pracy, przy którym nie należy oczekiwać ostrego bądź przewlekłego uszkodzenia zdrowia osób wykonujących prace na tym stanowisku. Ustalając te wartości założono, że pracownik poddany jest ośmiogodzinnej ekspozycji przez pięć dni w tygodniu. Wartość graniczna w miejscu pracy wyrażona jest w mg/m³ lub ml/m³ (ppm), i dla izofluranu wynosi 80 mg/m³. Dla sewofluranu nie ustalono jeszcze żadnego dopuszczalnego maksymalnego stężenia w miejscu pracy, względnie wartości granicznej w miejscu pracy.

Głównym założeniem systemu AnaConDa[®], jest recyrkulacja gazów anestetycznych, co prowadzi do pozostania 90% gazu w systemie wentylującym. Jedynie niewielka część pozostałych 10% wydostaje się przez monitor, bądź bezpośrednio przez respirator, do jego części wylotowych. Konieczne jest więc odsysanie wydostających się gazów. Sakey et al. opisali zanieczyszczenie miejsca pracy w czasie stosowania centralnego odsysania gazów jako niewielkie i mieszczące się w zakresie podanym przez międzynarodowe wytyczne (średnio 0,1 ppm) [12].

Należy jednak pamiętać, że nie wszystkie oddziały intensywnej terapii dysponują centralnym systemem odsysania gazów, dlatego niezbędne jest ograniczenie zanieczyszczenia powietrza przez izofluran lub sewofluran poprzez stosowanie filtrów.

Obecnie dostępne są 3 różne filtry usuwające resztki gazów anestetycznych (Rycina: 2a–c), tj. filtr zawierający jedynie czysty węgiel aktywny (Aldasorber[®], Shirley Aldred & Co Ltd, Rycina 2a.), filtr zawierający aktywny węgiel na bazie łupiny orzecha kokosowego (Novasorb[®], Fa. Novamed, Rycina 2b.) oraz filtr złożony z węgla aktywnego i ceolitu (Contrafluran[®], Fa. Zeosys, Berlin, Rycina 2c.). Filtry te, prócz zawartości, odróżnia od siebie także zdolność filtrowania i czas działania.



a)



b)



c)

Rycina 2. Dostępne filtry usuwające pozostałości gazów: a) filtr zawierający aktywny węgiel (Aldasorber[®]), b) filtr zawierający aktywny węgiel na bazie łupiny orzecha kokosowego (Novasorb[®]), c) filtr z węgla aktywnego w połączeniu z ceolitem (Contrafluran[®])

Podstawową zasadą fizyki wykorzystywaną przy budowie filtrów jest adsorpcja. Wiele substancji stałych (adsorbentów) ma zdolność wiązania na swojej powierzchni cząsteczek z otaczającej je fazy płynnej. Substancje adsorbujące mają strukturę bogatą w roz-

gałęzione kanaliki (pory), co daje w rezultacie dużą powierzchnię wewnętrzną adsorbentu w porównaniu z jego powierzchnią zewnętrzną. Węgiel aktywny zaliczany jest do adsorbentów o charakterze hydrofobowym.

Klasyycznym filtrem z węgla aktywnego jest „Cardiff Aldasorber Medical Filter“ (Aldasorber®). Początkowa waga nieużywanego filtra wynosi ok. 1200 mg i musi być regularnie sprawdzana przez cały czas stosowania filtra, gdyż po osiągnięciu ciężaru 1400 mg nie jest on już zdalny do użycia.

Maksymalny okres używania filtra firmy NovaMed GmbH - Novasorb® jest dłuższy (72 godziny) niż filtra z węgla aktywnego (Aldasorber®, Shirley Aldred & Co Ltd), tj. 48 godzin. Przeprowadzone ogólnokrajowe badania wydajności filtra Novasorb® dla sewofluranu, nie wykazały przekroczenia przyjętych dla tego gazu 80 mg/m³ wartości maksymalnego stężenia w miejscu pracy (MAK). Przykładowo, po 3 dniach używania filtra w bezpośrednim jego otoczeniu MAK wynosiła 41 mg/m³ [13].

Potrzeba stosowania urządzeń przyjaznych środowisku, wydajnie adsorbujących gazy anestetyczne doprowadziła do powstania filtra składającego się z mieszanki węgla aktywnego oraz ceolitu (Contrafluran®, Fa. Zeosys, Berlin)

Ceolit, jako minerał mikroporowaty, zaliczany jest do adsorbentów hydrofilnych. Używany w filtrach ma za zadanie oddzielenie anestetyku wziewnego z mieszaniny gazów wydechowych i zmagazynowanie go na swojej powierzchni (zjawisko adsorpcji). Następnie dochodzi do desorpcji termicznej, oczyszczania i wzbogacania anestetyku wziewnego, który może być ponownie użyty. Ceolity działają przez uporządkowany system kanalików z określonymi otworkami, zapewniając tzw. „efekt steryczny”. Efekt steryczny jest równoznaczny z działaniem sitka, tzn. adsorpcji ulegają jedynie te cząsteczki, których średnica jest mniejsza od średnicy porów substancji adsorbującej. Działając wspólnie z węglem aktywnym, ceolit podwyższa zdolność wiązania oraz zwiększa oczyszczanie mieszaniny gazów przez filtr. Czas zastosowania danego filtra, uwzględniając rodzaj anestetyku oraz stosowane jego ilości, wynosi średnio 5 dni. System ten jako pierwszy umożliwia optyczną ocenę wydajności filtrów za pomocą barwnego wyświetlacza LED, co zwiększa jednocześnie bezpieczeństwo jego użycia.

W codziennym zastosowaniu mamy do czynienia z sytuacjami krótkiej ekspozycji na gazy, jakiej może

ulec personel oddziału intensywnej terapii, np. przy przeprowadzaniu toalety drzewa oskrzelowego [14]. W celu dalszego zmniejszenia narażenia na gazy anestetyczne niezbędne okazało się zastosowanie zamkniętego systemu odsysania, a także umożliwienie uruchomienia w respiratorze wcześniejszego natlenowania pacjenta, co pozwala na przerwanie oddechu zastępczego bez zmiany ustawionych parametrów oddechowych. Szczególnej dbałości, podobnie jak na sali operacyjnej, wymaga uzupełnianie pompy infuzyjnej formą płynną anestetyku, zabezpieczając przed nadmierną ekspozycją bądź przypadkową inhalacją, np. przy rozlaniu.

Protekcjne właściwości anestetyków wziewnych

W przeciwieństwie do anestetyków dożylnych, wziewne środki anestetyczne odznaczają się właściwościami kardio- i neuroprotekcyjnymi. Efekt protekcyjny anestetyków wziewnych, w którym pośredniczą zależne od ATP kanały potasowe, opiswany pod angielskim pojęciem „anaesthetic preconditioning“, jest odpowiedzialny za kardioprotekcję w ramach hartowania poprzez niedokrwienie [15,16]. Anestetyki wziewne wywierają negatywny inotropowy wpływ na serce, zmniejszają następcze obciążenie lewej komory (afterload), a poprzez działanie chronotropowo ujemne na węzeł zatokowy, wywierają korzystny wpływ na stosunek podaży i zapotrzebowania tlenu. W przypadku niedokrwiennego mięśnia sercowego przy zmniejszonej podaży tlenu, prowadzi to do polepszenia jego bilansu. Anestetyki lotne zmniejszają ponadto uszkodzenie związane z procesem reperfuzji w wyniku niedokrwienia. Mechanizm kardioprotekcji można wykazać na wyizolowanych komórkach. Poprzez interakcje z receptorami rianodynowymi zahamowane zostaje przemieszczanie wapnia w siateczce sarkoplazmatycznej we wczesnym okresie reperfuzji, w czasie której to fazy dochodzi do śmierci komórek mięśniowych. W późnej fazie reperfuzji korzystny wpływ wywiera natomiast zmniejszenie adhezji neutrofilów w mięśniu sercowym.

Teoretycznie anestetyki wziewne mają także pewne właściwości neuroprotekcyjne, ale eksperymenty i badania kliniczne przeprowadzone do teraz, przedstawiają na razie sprzeczne informacje. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że prewencyjne dawki anestetyków wziewnych prowadzą do

zmniejszenia obszaru zawału mózgu oraz polepszenia obrazu klinicznego [17,18]. Eksperymenty te pokazały rolę anestetyków w aktywacji wewnętrznych mechanizmów ochronnych przez indukcję sprężenia białko G – receptor oraz jony K – kanały ATP.

Protekcjne działanie w mechanizmie „pre-condition” opiera się przypuszczalnie na wsparciu produkcji mitochondrialnego ATP, co prowadzi do zahamowania śmierci komórek w mechanizmie apoptozy i nekrozy. W preparatach hipokampa szczurów wykazano neuroprotekcjne działanie sewofluranu, po zastosowanej w warunkach *in vitro* hipoksji i niedokrwieniu mózgu [15,19].

Sedacja wziewna – doświadczenia kliniczne

Doniesienia na temat udanego zastosowania anestetyków wziewnych w trakcie leczenia na oddziałach intensywnej terapii, ze szczególnym uwzględnieniem izofluranu, pojawiają się już od końca lat 80-tych. Gazy anestetyczne stosowane były najpierw przy użyciu zwykłych parowników, w połączeniu z respiratorem (np. Servo 900 C), a następnie w zamkniętych systemach anestetycznych [20,21]. Dzięki wprowadzeniu systemu AnaConDa[®] pojawiła się możliwość zastosowania respiratorów z OIT, niezależnie od firmy a także różnych trybów wentylacyjnych. Tabela 1. przedstawia przegląd badań na temat długoczasowego stosowania anestetyków wziewnych. Tabela 2. obejmuje badania, w których wykorzystano system AnaConDa[®].

Zarówno badania kliniczne jak i opisy pojedynczych przypadków potwierdzają, iż zastosowanie izofluranu w ramach intensywnej terapii w określonych grupach pacjentów (np. pacjenci nie poddający się sedacji, chorzy z astmą, w stanie padaczkowym), wykazuje znacznie więcej zalet w porównaniu analgosedacją dożylną (np. lepsza jakość sedacji, krótszy czas wybudzania). W badaniach przeprowadzonych przez Korth et al., na 20-osobowej grupie chorych, sedowanych przy użyciu izofluranu (2-27 dni), udowodniono znacznie lepszą jakość sedacji i zmniejszenie napadów kurczu oskrzeli. Nie zanotowano żadnych istotnych klinicznie zmian stężenia fluoru w surowicy badanych a także innych działań niepożądanych stosowanych gazów [22].

Kong et al. opisał 60 wentylowanych sztucznie chorych, wśród których grupa poddana sedacji izofluranem, została znacznie szybciej ekstubowana, tj. po 60 min (zakres 30-135 min) w porównaniu z pacjen-

tami sedowanymi midazolamem (195 min; zakres 50-1080 min). Zadawalający poziom sedacji osiągnięto u 84 % pacjentów sedowanych wziewnie a jedynie u 64% po zastosowaniu midazolamu ($p < 0,0005$) [24].

W kolejnych, przeprowadzonych przez Spencer i Willats badaniach, przy zastosowaniu u pacjentów chirurgicznych i internistycznych sedacji izofluranem (0,1–0,4 Vol%) oraz midazolamem (1,5–7,3 mg/h), odnotowane wyniki były podobne. Także tu, wśród chorych, u których zastosowano anestetyk lotny, wykazano znacznie szybszy powrót do zdrowia i szybszą możliwość odłączenia od respiratora niż w przypadku użycia do sedacji midazolamu. Jakość uzyskanej sedacji, zastosowanie leków wazoaktywnych, badania funkcji wątroby i nerek nie wykazały żadnej różnicy pomiędzy obiema grupami. Grupa poddana sedacji wziewnej wykazała szybszy czas reakcji na polecenia słowne (10 min vs 90 min) oraz możliwość ekstubacji w krótszym czasie (0,9 godz. Vs 15 godz.) [26].

W ostatnich badaniach przeprowadzonych przez Meiser et al. do sedacji 28 chorych, trwającej maksymalnie 24 godziny z użyciem desfluranu, zastosowano respirator typu Cicero (Fa. Dräger). W porównaniu z propofolem uzyskano znacznie szybszy czas wybudzenia, a ponadto krótszy czas powrotu chorych do prawidłowego stanu świadomości [21].

Ze względu na krótki okres dostępności systemu AnaConDa[®], niewielkie jest kliniczne doświadczenie związane ze stosowaniem go (Tabele: 3, 4). W większości badań jako anestetyku użyto izofluranu. Sackey et al. wykazali na grupie 40 osób, sedowanych w okresie pooperacyjnym z użyciem izofluranu, że w porównaniu z grupą z midazolamem chorzy ci wymagali krótszego czasu do momentu, gdy mogli zostać ekstubowani (10 ± 5 vs. 252 ± 271 min). Szybciej też spełniali polecenia (10 ± 8 vs. 110 ± 132 min). Nie odnotowano natomiast istotnych różnic w jakości zastosowanej sedacji, ani w wartościach parametrów hemodynamicznych pacjentów [40].

Krótszy czas niezbędny do ekstubacji (15.2 ± 5.3 min vs. 120.1 ± 30.3 min), a tym samym mobilizacji (8 ± 1.8 h vs. 14 ± 3.3 h) pacjentów, po zastosowaniu izofluranu w porównaniu z grupą z midazolamem (0.02-0.05 mg/kg/h), potwierdzony został również w grupie chorych po zabiegach kardiochirurgicznych. Porównując przedstawione badania należy wrócić uwagę, iż sedację dożylną z użyciem midazolamu oraz morfiny, w przeciwieństwie do izofluranu, z farmakologicznego punktu widzenia cechuje niski stopień sterowności [30].

Tabela 1. Istotne badania kliniczne z zastosowaniem sedacji wziewnej przy użyciu konwencjonalnych respiratorów z parownikami

Autor	Liczba pacjentów	Zastosowana sedacja	Czas trwania sedacji	Użyty sprzęt	Istotne wyniki
Korth, Opitz (1989) [22]	n = 20	Izofluran, Halothan	średnio 7,6 dni max. 27 dni	Servo 900 C/ Vaporizer	Heterogenna grupa pacjentów Poproszenie stanu pacjentów z astmą oskrzelową Nie osiągnięto obniżenia podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego Możliwość adekwatnej sedacji Izofluranem, pacjentów ciężko podających się sedacji i.v. Dobra sterowność, brak objawów odstawienia
Stuttman et al. (1989) [23]	n = 6	Izofluran	24 godz.	Servo 900 C/ Vaporizer	Pacjenci z porażeniami układu oddechowego Zwiększenie rzutu serca oraz poprawa wymiany gazowej w płucach Obniżenie oporu w krążeniu systemowym oraz tętnicach płucnych
Kong et al. (1989) [24]	n = 60	Izofluran vs. Midazolam	12-24 godz.	Servo 900 C/ Vaporizer	Izofluran Znacznie lepsza jakość sedacji Skrócenie czasu wybudzenia i ekstubacji pacjenta Żadnych znaczących działań ubocznych ze strony nerek, wątroby i układu sercowo - naczyniowego
Spencer et al. (1991) [25]	n = 60	Izofluran vs. Midazolam	> 24 godz.	Servo 900 C/ Vaporizer	Podwyższone stężenie fluoru w surowicy przy zastosowaniu Izofluranu Brak wpływu na funkcje nerek
Spencer, Willatts (1992) [26]	n = 60	Izofluran vs. Midazolam	> 24 godz. zakres 4-127 godz.	Servo 900 C/ Vaporizer	Izofluran Znacznie szybsze wybudzenie chorych Żadnych znaczących działań ubocznych ze strony nerek, wątroby i układu sercowo - naczyniowego
Millane et al. (1992) [27]	n = 24	Propofol vs. Izofluran	do 157 godz.	Servo 900 C/ Vaporizer	Żadnych znaczących różnic pod względem jakości sedacji oraz czasu wybudzenia pacjentów
Arnold et al. (1993) [28]	n = 10 (dzieci)	Izofluran	245 ± 225 godz. zakres 29-769 godz.	Servo 900C/ Vaporizer	Izofluran Skuteczna długoczasowa sedacja Żadnych znaczących działań ubocznych ze strony nerek, wątroby i układu sercowo - naczyniowego Max. stężenie fluoru nieorganicznego - 26 µmol/l U 5 chorych wystąpiły objawy odstawienia z maksymalnym nasileniem przy zastosowaniu sedacji powyżej 70 MAC godz.
Appleyard et al. (1994) [29]	n = 46	Izofluran	zakres 6-185 godz.	Siemens Vaporizer/ Penlon OMV 50	Badania wielośrodkowe/7 ośrodków Efektywna jakość sedacji U 7 pacjentów podwyższone wartości fluoru we krwi > 50 µmol/l Brak zależności stężenia fluoru z funkcją nerek Brak działań ubocznych ze strony układu sercowo - naczyniowego
Tanigami et al (1997) [30]	n = 40	Isofluran vs. Fentanyl/ Midazolam	94 MAC godz. zakres 13-248 MAC godz.	Servo 900C/ Vaporizer	Izofluran: Krótszy okres odzyczajania i powrotu do zdrowia Tachyflaksja i zespół odstawienia po sedacji Midazolamem Brak związku pomiędzy stężeniem fluoru a funkcją nerek i ekspozycją na Izofluran
Meiser A, et al. (2003) [21]	n = 60	Desfluran vs Propofol	11,53 ± 5,72 godz. zakres 2,8 – 21,6 h	Cicero/ Vaporizer	Desfluran: Krótszy okres wybudzenia i powrotu do zdrowia psychicznego po zastosowaniu sztucznej wentylacji w okresie pooperacyjnym Precyzyjne określanie momentu ekstubacji pacjenta Niewielkie koszty leczenia

Tabela 2. Istotne badania kliniczne/pozostałe publikacje z zastosowaniem sedacji wzwiewnej przy użyciu konwencjonalnych respiratorów z parownikami

Autor	Liczba pacjentów	Zastosowana sedacja	Czas trwania sedacji	Użyty sprzęt	Istotne wyniki
Bierman et al. (1986) [31]	Opis przypadku	Izofluran	około 2-3 dni	Engstrom/ Vaporizer	Leczenie zaostrzenia astmy oskrzelowej
Revell et al. (1988) [32]	Opis przypadku dziecko 22 miesiące	Izofluran	102 godz.	Vaporizer	Leczenie stanu astmatycznego
Kofke et al. (1989) [33]	n=9	Izofluran	zakres 1-55 godz.	Vaporizer	Leczenie stanu padaczkowego Izoflurane: Dobra sterowność przy działaniu przeciwdrgawkowym (do burst-suppression w EEG) Efektywne leczenie stanu padaczkowego gdy leczenia i.v. jest nieskuteczne
Johnston et al. (1990) [34]	n=4 (2 dzieci, 2 dorosłych)	Izofluran	16-48 godz.	Servo 900C / Vaporizer	Szybsze terapeutyczne działanie kliniczne (rozszerzenie oskrzeli, wystarczająca sedacja) Minimalne działania uboczne Brak toksycznej kumulacji
Breheny et al. (1992) [35]	Opis przypadku	Izofluran	41 godz.	Vaporizer	Zatrucie związkami organicznymi fosforu Dobra jakość sedacji Szybkie wybudzenie, 5 min po zaprzestaniu podawania Izofluranu
Osborne et al. (1996) [36]	n=5	Izofluran	7 dni		Ustalenie stężenia fluoru we krwi Wartości pomiędzy 12 mmol/l i 29 mmol/l Brak zależnego od anestetyków lotnych uszkodzenia funkcji nerek
Mirsattari et al. 2004) [37]	N=7	Izofluran Desfluran	Izofluran max.7 dni (39 MAC godz) Desfluran 19 dni (237.9 MAC godz.)		Skuteczne zastosowanie w stanie padaczkowym Stwierdzenie zależnych od dawek zmian zapisu EEG Żadnych istotnych klinicznie zmian hemodynamicznych oraz funkcji nerek i wątroby
Shankar et al. (2006) [38]	Pacjenci pedia-tryczni n=10	Izofluran	3-170 MAC godz.	Servo 900 C / Vaporizer	Analiza retrospektywna Szybka poprawa stanu układu oddechowego Hipotonia jako najczęstsze działanie uboczne U 1 dziecka po 170 MAC godz.wystąpiły objawy encephalopatii
Howie et al. (1992) [39]	n=40	Izofluran vs. Midazolam	Około 37 godz. zakres 15-127 godz.	Nie podano	Brak istotnych zmian stężenia Aspat i Alat Podczas sedacji spadek stężenia transferazy glutationu niezależny od rodzaju użytego leku

Tabela 3. Wybrane opisy przypadków/badania z zastosowaniem sedacji wziewnej przy użyciu systemu Anaconda®

Autor	Liczba pacjentów	Zastosowana sedacja	Czas trwania sedacji	Wyniki
Sackey et al. (2005) [10]	3 pacjentów pediatrycznych	Izofluran	144-187 godz. (7,8 dni)	Efektywna sedacja przy długotrwałej wentylacji Brak rozwoju tolerancji, brak delirium Brak działań nieporządanych ze strony wątroby i nerek
Thomson et al. (2007) [41]	Opis przypadku	Izofluran	96 godz.	Leczenie stanu astmatycznego
Sackey et al. (2007) [42]	n =40	Izoflurane vs. Midazolam	< 96 godz.	Porównanie BIS-XP oraz skali Bloomsbury dla określenia głębokości sedacji Brak adekwatności monitoringu BIS-XP, wpływ EMG
Jung et al. (2007) [9]	Dziecko 30 miesięcy	Sewofluran	24 godz.	Szybkie wybudzenie Żadnych działań niepożądanych Redukcja sedacji i.v., ekstubacja bez powikłań
Nickel EA, et al. (2007) [43]	Opis przypadku POCHP	Halotan	48 godz.	Lepszy stan pacjenta w badaniu osłuchowym Lepsze wyniki gazometrii krwi Dynamiczny wzrost podatności płuc Możliwość wybudzenia po 48 godz.
Berton et al. (2007) [44]	symulacja techniczna/ pacjenci			Wykazanie zależności stężenia końcowowydechowego anestetyku wziewnego od częstości oddechów oraz objętości oddechowej Przedstawienie możliwych trudnych przypadków oraz aspektów bezpieczeństwa w praktyce klinicznej

Tabela 4. Istotne badania kliniczne na temat sedacji wziewnej przy użyciu systemu Anaconda®

Autor	Liczba pacjentów	Zastosowana sedacja	Czas trwania sedacji	Wyniki
Tempia et al. (2003) [45]	n = 81	Sewofluran	Badanie w czasie operacji w znieczuleniu ogólnym, <2 godz. max 368 min	Zużycie Sewofluranu, przepływ gazów z użyciem systemu AnaConDa® porównywalny ze znieczuleniem małymi przepływami gazów; zanieczyszczenie otoczenia przy użyciu systemu AnaConDa® 1-70 ppb
Sackey et al. (2004) [40]	n= 40	Izofluran vs Midazolam	< 96 godz.	Izofluran: Pewna i efektywna sedacja Znacznie szybsze wybudzenie
Hanafy et al. (2005) [46]	n= 24	Izofluran vs. Midazolam	poniżej 24 godz.	Izofluran: Znacznie krótszy czas do momentu ekstubacji, spełniania poleceń słownych i mobilizacji
Soukup et al. (2007) [47]	n= 23	Sewofluran	Przeciętnie 95 godz.	Analiza retrospektywna Sewofluran: Dobra sterowność Dobra jakość sedacji Kalkulacja kosztów terapii

Badania na temat długoczasowego stosowania sewofluranu, ograniczają się obecnie jedynie do retrospektywnej analizy analgesodacji sewofluranem w połączeniu z remifentanylem u 23 chorych OIT. Po zakończeniu trwającej przeciętnie $94,9 \pm 55,9$ godz. sedacji (max. 210,2 godz.), chorzy po upływie $13,3 \pm 6,4,1$ minut (min: 6 min; max: 28 min), w zależności od wskazań, mogli zostać poddani badaniu neurologicznemu bądź przejść na własny oddech i zostać ekstubowani. Dla utrzymania adekwatnej głębokości sedacji konieczne było utrzymywanie przepływu $6,1 \pm 1,9$ ml/h sewofluranu (min: 3,4 ml/godz.; max: 11,0 ml/godz.), przy końcowo-wydechowym jego stężeniu rzędu 0,5-1,1 Vol% [47]. Pozytywne opisy zastosowania systemu AnaConDa® u pacjentów z ciężką obturacją, wskazują izofluran jako pewny i łatwy w użyciu środek sedatywny u chorych z napadem astmy [48,49,50]. Interesujący wydaje się także przypadek użycia sedacji halotanem przy nie dającym się przerwać lekami kurczu oskrzeli. Niezależnie od tego, że wybór Halotanu dokonany został na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach, które wskazywały na najlepszy efekt rozkurczający oskrzela w porównaniu z innymi anestetykami lotnymi, uzyskanie efektywnej sedacji oraz przerwanie przetrwałego stanu astmatycznego było przy użyciu halotanu metodą „ultima ratio” [43].

Warto wspomnieć również o przypadkach użycia anestetyków wziewnych wśród pacjentów pediatrycznych. W przeciwieństwie do opisanych powyżej sposobów leczenia u dorosłych, u dzieci dąży się do zminimalizowania przestrzeni martwej Minivapor'a w części wdechowej systemu rur oddechowych. Rezygnuje się w ten sposób z recyrkulacji gazów anestetycznych [9,10].

Nie dokonano jeszcze dokładnej analizy kosztów stosowania sedacji wziewnej. Pierwsze kalkulacje leczenia z wykorzystaniem systemu AnaConDa® (koszt zużytych materiałów i leków), mówią o sumach rzędu 127,45 € dla sewofluranu (6 ml/h), około 70,40 € dla izofluranu (3 ml/h), w porównaniu z 53,20 € przy zastosowaniu propofolu (400 mg/h) [47]. W innym badaniu wyliczono koszt użycia sedacji desfluranem na 95 €, w porównaniu do propofolu 171,00 € [21]. Krótszy czas wentylacji oraz bardziej precyzyjne planowanie ekstubacji chorych z pewnością wpłynęłyby na ewentualne obniżenie kosztów. Niezbędne są więc dalsze badania uwzględniające koszty terapii.

Ograniczenia

Z medycznego punktu widzenia stawiane jest przede wszystkim pytanie o toksyczność produktów rozpadu powstających w czasie sedacji anestetykami wziewnymi (np. fluor). Dotychczasowe badania wykazały, że już po krótkim okresie stosowania dochodzi do wzrostu stężenia fluoru, ale nawet przy długoczasowej sedacji nie jest on istotny klinicznie [36,51]. Spencer et al. badał stężenie fluoru w surowicy u 60 chorych poddanych sedacji izofluranem i midazolamem przez 24 godz. Wprawdzie w grupie z zastosowaną sedacją wziewną, stężenie fluoru wzrosło z 3,1 mmol/l do 20,0 mmol/l, osiągając maksimum (25,3 mmol/l) w 16 godzin po zakończeniu podawania anestetyku, ale w ciągu 5 dni nastąpił powrót do wartości wyjściowych [51]. Porównywalne wyniki uzyskał Osborne et al. u 5 osób sedowanych izofluranem przez 7 dni [36].

Z prawnego punktu widzenia, wg obowiązujących kryteriów, zastosowanie długoterminowej sedacji wziewnej możliwe jest jedynie jako „Off-Label-Use”, na własną odpowiedzialność leczącego, bądź w ramach badań naukowych. To samo tyczy się zgodności pojedynczych stosowanych urządzeń. Kwestia dopasowania parowników do krążenia pozaustrojowego została szeroko omówiona w piśmiennictwie [16].

Podsumowanie

Na podstawie dotychczasowych doświadczeń należy stwierdzić, że zastosowanie anestetyków wziewnych izofluranu i sewofluranu w OIT uległo znacznemu uproszczeniu po wprowadzeniu systemu AnaConDa®. Dostępne obecnie metody filtracji resztek gazów anestetycznych wydają się być wystarczająco wydajne. Uwzględniono problem ochrony środowiska poprzez możliwość odzyskiwania i ponownego wykorzystania gazów anestetycznych. Łatwość użycia systemu pozwala na rozszerzenie zastosowania, zarezerwowanego dotychczas jedynie dla anestezjologów, na lekarzy z inną specjalizacją. Jeżeli weźmiemy pod uwagę wcześniejsze dyskusje dotyczące związku pomiędzy kompetencjami anestezjologów a stanem i bezpieczeństwem pacjentów lub zastosowaniem sedacji (np. propofolem) i analgezji u chorych leczonych przez lekarzy innych specjalizacji, to nasunie się pytanie, komu wolno i kto, z jakimi kwalifikacjami potrafi stosować anestetyki wziewne w ramach intensywnej terapii [52,53].

Dlatego ważne jest, że dotychczas przeprowadzone badania wzbogacone zostaną przez kolejne. Niezbędne jest więc opracowanie standardów i wytycznych postępowania, aby nie narażać na niebezpieczeństwo zarówno pacjentów, jak i leczących. Stosowanie sedacji wziewnej przez osoby doświadczone, przy uwzględnieniu lepszych właściwości farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych, a także mniejszej ilości działań ubocznych anestetyków wziewnych w porównaniu z dożylnymi, mogłoby w przyszłości zoptymalizować proces leczenia chorych w OIT zarówno pod względem medycznym, jak i ekonomicznym.

Tłumaczenie: Anna Kluzik

Adres do korespondencji:

Dr med. Jens Soukup

Universitätsklinikum Halle (AöR)

Klinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin

Ernst-Grube-Straße 40; 06120 Halle

E-mail: jens.soukup@medizin.uni-halle.de

Piśmiennictwo

- Martin J, Bäsel K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen C, Quintel M, Tonner P et al: Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin–S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2005; 46(Suppl 1): S1-S20.
- Martin J, Bäsel K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen C, Quintel M, Tonner P et al: Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin–S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2005; 46(Suppl 1): S1-S20.
- De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H: Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 2000; 26(3): 275-85.
- Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, Schweickert WD, Gehlbach BK, Zimmerman F, Pohlman AS, Hall JB: Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007; 35(2): 365-71.
- Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig I, Parkinson P, Kirkham A: Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care* 2005; 9(3): R200-210.
- Kress JP, Hall JB: Delirium and sedation. *Crit Care Clin* 2004; 20(3): 419-33, ix.
- Shafer A: Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med* 1998; 26(5): 947-56.
- Perhag L, Reinstrup P, Thomasson R, Werner O: The Reflector: a new method for saving anaesthetic vapours. *Br J Anaesth* 2000; 85(3): 482-6.
- Jung C, Granados M, Marsol P, Murat I, Gall O: Use of sevoflurane sedation by the AnaConDa((R)) device as an adjunct to extubation in a pediatric burn patient. *Burns* 2007.
- Sackey PV, Martling CR, Radell PJ: Three cases of PICU sedation with isoflurane delivered by the "AnaConDa". *Paediatr Anaesth* 2005; 15(10): 879-85.
- Meiser A, Laubenthal H: Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19(3): 523-38.
- Sackey PV, Martling CR, Nise G, Radell PJ: Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2005; 33(3): 585-90.
- Inghausen JG: Gutachten Sicherheit des NovaSorb-Filterssystem bei der Verwendung des Narkosegas-Resirkulationssystems „AnaConDa“. In. Düsseldorf: Industrie- und Handelskammer zu Düsseldorf, Sachverständiger für Narkose-, Beatmungsgeräte und Infusionstechnik; 2005: 1-6.
- Hoerauf K, Koller C, Vescia F, Metz C, Hobbhahn J: [Exposure of intensive care personnel to isoflurane in long-term sedation]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30(8): 483-7.
- Kehl F, Smul T, Lange M, Redel A, Roewer N: Organprotektion durch volatile Anästhetika. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2004; 11(12): 491-507.
- Tassani-Prell P, Wiesner G: Einbau von Narkosegasvaporen in der Herz-Lungen-Maschine. *Anästh Intensivmed* 2005; 46: 146-55.

17. Engelhard K, Werner C, Reeker W: Desflurane and isoflurane improve neurologic outcome after incomplete cerebral ischemia in rats. *Br J Anaesth* 1999; 83:415-21.
18. Werner C, Mollenberg O, Kochs E, Schulte-am-Esch J: Sevoflurane improves neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br J Anaesth* 1985; 75: 756-60.
19. Kehl F, Payne R, Roewer N, Schurr A: Sevoflurane- induced preconditioning of rat brain in vitro and the role of KATP channels. *Brain Res* 2004; 1021: 76-81.
20. Lehmann G, Opitz A: Technische Voraussetzungen für die Langzeitsedierung mit volatilen Anästhetika (Isofluran). In: *Methoden der Analgosedierung in der Intensivmedizin*. Edited by A O, vol. 46. Bielefeld: Bethel-Verlag; 1989: 124-9.
21. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hugler P, Laubenthal HJ: Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2003; 90(3): 273-80.
22. Korth M, Opitz A: Erste klinische Erfahrungen in der Langzeitsedierung mit Isofluran. In: *Methoden der Analgosedierung in der Intensivmedizin*. Edited by Opitz A, vol. 46. Braunschweig: Bethel-Verlag; 1989: 130-8.
23. Stuttmann R, Pillukat T, Müller-Gorges M, Knüttgen D, Doehn M: Sedierung mit Isofluran unter pulmonalen und hämodynamischen Aspekten. In: *Methoden der Analgosedierung auf der Intensivstation*. Edited by Opitz A, vol. 46. Braunschweig: Bethel-Verlag; 1989: 139-46.
24. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C: Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *BMJ* 1989; 298(6683):1277-80.
25. Spencer EM, Willatts SM: Inorganic fluoride and prolonged anesthesia. *Anesth Analg* 1990, 71(1): 103-4.
26. Spencer EM, Willatts SM: Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med* 1992; 18(7): 415-21.
27. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM: Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. *A Anaesthesia* 1992; 47(9): 768-74.
28. Arnold JH, Truog RD, Rice SA: Prolonged administration of isoflurane to pediatric patients during mechanical ventilation. *Anesth Analg* 1993, 76(3): 520-6.
29. Appleyard TN, Hewlett A, Konieczko K, Loveland R, Stow P, Cauchi P, Roy MK, Kox W, Browne GP, Morgan C et al.: Isoflurane sedation - a multi-centre study of 55 patients. *Clinical Intensive Care* 1994; 5: 212-6.
30. Tanigami H, Yahagi N, Kumon K, Watanabe Y, Haruna M, Matsui J, Hayashi H: Long-term sedation with isoflurane in postoperative intensive care in cardiac surgery. *Artif Organs* 1997; 21(1): 21-23.
31. Bierman MI, Brown M, Muren O, Keenan RL, Glauser FL: Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Crit Care Med* 1986, 14(9): 832-3.
32. Revell S, Greenhalgh D, Absalom SR, Soni N: Isoflurane in the treatment of asthma. *Anaesthesia* 1988; 43(6): 477-9.
33. Kofke WA, Snider MT, Young RS, Ramer JC: Prolonged low flow isoflurane anesthesia for status epilepticus. *Anesthesiology* 1985; 62(5): 653-6.
34. Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, Yule HA, Shustack A: Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. *Chest* 1990; 97(3): 698-701.
35. Breheny FX, Kendall PA: Use of isoflurane for sedation in intensive care. *Crit Care Med* 1992; 20(7): 1062-4.
36. Osborne MA, Eddleston JM, McNicoll W: Inorganic fluoride concentration after long-term sedation with isoflurane. *Intensive Care Med* 1996; 22(7): 677-82.
37. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB: Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004; 61(8): 1254-9.
38. Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK: Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. *Intensive Care Med* 2006; 32(6): 927-33.
39. Howie AF, Spencer E, Beckett GJ: Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and glutathione transferase in plasma during and after sedation by low-dose isoflurane or midazolam. *Clin Chem* 199; 38(4): 476-9.
40. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ: Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2004; 32(11): 2241-6.
41. Thompson K, Wisenberg G, Sykes J, Thompson RT: Similar long-term cardiovascular effects of propofol or isoflurane anesthesia during ischemia/ reperfusion in dogs. *Can J Anaesth* 2002; 49(9): 978-85.
42. Sackey PV, Radell PJ, Granath F, Martling CR: Bispectral index as a predictor of sedation depth during isoflurane or midazolam sedation in ICU patients. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35(3): 348-56.
43. Nickel EA, Benken I, Bartels U, Voelckel WG, Quintel M: [AnaConDa as last resort treatment. Case report of a chronic obstructive pulmonary disease]. *Anaesthesist* 2007; 56(6): 587-91.
44. Berton J, Sargentini C, Nguyen JL, Belii A, Beydon L: AnaConDa reflection filter: bench and patient evaluation of safety and volatile anesthetic conservation. *Anesth Analg* 2007; 104(1):130-134.
45. Tempia A, Olivei M, Calza E: The anesthetic conserving device compared with conventional circle system used under different flow conditions for inhaled anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 96: 1056-61.

46. Hanafy MA: Clinical Evaluation of Inhalational Sedation Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Eg J Anaesth* 2005; 21: 237-42.
47. Soukup J, Schärff K, Kubosch K, Rudzki M, Zielonka M, Radke J: Sedierung mit volatilen Anästhetika auf der Intensivstation: Technische Umsetzung und derzeitige Erfahrungen. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 2006; 32(1): 29-36.
48. Miyagi T, Gushima Y, Matsumoto T, Okamoto K, Miike T: Prolonged isoflurane anesthesia in a case of catastrophic asthma. *Acta Paediatr Jpn* 1997, 39(3): 375-8.
49. Satoh M, Abe M, Inoue S, Hirabayashi Y, Seo N: [Drug-induced side effects in a patient with status asthmaticus treated with long-term isoflurane inhalation]. *Masui* 2002; 51(4): 418-21.
50. Takeyama K, Takaya T, Takiguchi M, Yamasaki Y, Yamamoto M: [A case of status asthmatics relieved by long-term inhalation of isoflurane]. *Masui* 1995; 44(11): 1559-62.
51. Spencer EM, Willatts SM, Prys-Roberts C: Plasma inorganic fluoride concentrations during and after prolonged (greater than 24 h) isoflurane sedation: effect on renal function. *Anesth Analg* 1991; 73(6): 731-7.
52. DGAI: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). Sedierung und Analgesie (Analgesiedierung) von Patienten durch Nicht- Anästhesisten. *Anästh Intensivmed* 2002; 43: 639-41.
53. Silber JH, Kennedy SK, Even-Shoshan O, Chen W, Koziol LF, Showan AM, Longnecker DE: Anesthesiologist direction and patient outcomes. *Anesthesiology* 2000; 93(1): 152-63.