

## Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 55, No 4 (2004)



### Sevoflurane and its use in veterinary practice

G. I. MANTZIARAS (Γ. ΜΑΝΤΖΙΑΡΑΣ), N. KOSTOMTSOPOULOS (Ν. ΚΩΣΤΟΜΗΤΣΟΠΟΥΛΟΣ), D. RAPTOPOULOS (Δ. ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΣ)

doi: [10.12681/jhvms.15124](https://doi.org/10.12681/jhvms.15124)

### To cite this article:

MANTZIARAS (Γ. ΜΑΝΤΖΙΑΡΑΣ) G. I., KOSTOMTSOPOULOS (Ν. ΚΩΣΤΟΜΗΤΣΟΠΟΥΛΟΣ) N., & RAPTOPOULOS (Δ. ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΣ) D. (2017). Sevoflurane and its use in veterinary practice. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 55(4), 309–318. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15124>

## Το σεβοφλουράνιο και η χρήση του στην κτηνιατρική πράξη

Γ. Μαντζιάρας<sup>1</sup>, Ν. Κωστομυτσοπούλου<sup>1</sup>,  
Δ. Ραπτόπουλος<sup>2</sup>

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Στη σύγχρονη κτηνιατρική πράξη, ο κτηνίατρος που ασχολείται με την αναισθησία αντιμετωπίζει πολλές φορές το δίλημμα της επιλογής του καταλληλότερου και ασφαλέστερου αναισθητικού σχήματος. Παράλληλα, οι αλματώδεις εξελίξεις της αναισθησιολογίας εξοπλίζουν συνεχώς τον αναισθησιολόγο κτηνίατρο με καινούργια σκευάσματα και νέες τεχνικές, καθιστώντας την τελική επιλογή ακόμη δυσκολότερη. Το σεβοφλουράνιο είναι ένα σχετικά νέο πτητικό αναισθητικό, το οποίο χρησιμοποιείται πλέον ευρέως για την αναισθησία του ανθρώπου και όλο και περισσότερο για την αναισθησία των ζώων. Πρόκειται για ένα φθοριωμένο παράγωγο του μεθυλ-ισοπροπυλ-αιθέρα, μη εύφλεκτο, μη εκρηκτικό, άχρωμο, πτητικό υγρό, με ευχάριστη οσμή. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των κυριότερων ιδιοτήτων του σεβοφλουρανίου και της χρήσης του στην κτηνιατρική πράξη. Αρχικά αναφέρονται τα κυριότερα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του σεβοφλουρανίου και η κλινική τους σημασία, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική του δράση, καθώς και ο μεταβολισμός και η πιθανή τοξικότητά του. Επίσης, συγκρίνεται το σεβοφλουράνιο με τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα πτητικά αναισθητικά. Στη συνέχεια, περιγράφεται η χρήση του σεβοφλουρανίου στην αναισθησία των συχνότερων στην κτηνιατρική πράξη ζώων συντροφιάς, παραγωγικών ζώων και ζώων εργαστηρίου, καθώς και οι διάφορες ιδιαιτερότητες που εμφανίζονται κατά περίπτωση. Επίσης, περιγράφονται και κάποια ενδεικτικά παραδείγματα χορήγησης σεβοφλουρανίου σε συνδυασμό με άλλες προαναισθητικές ή αναισθητικές ουσίες, που χρησιμοποιούνται στην κτηνιατρική πράξη.

**Λέξεις ευρετηρίασης:** σεβοφλουράνιο, αναισθησία, κτηνιατρική

### Εισαγωγή

Η έρευνα για την παρασκευή και χρησιμοποίηση μη εύφλεκτων πτητικών αναισθητικών ξεκίνησε ήδη από τη δεκαετία του 1930 (Booth and Bixby 1932). Ο Mc Bee, χρησιμοποιώντας τις γνώσεις που αποκόμισε για το φθόριο κατά τη συμμετοχή του στο πρόγραμμα «Manhattan» για την κατασκευή πυρηνικής βόμβας, δεν κατάφερε να

## Sevoflurane and its use in veterinary practice

Mantziaras G.I.<sup>1</sup>, Kostomitsopoulos N.<sup>1</sup>,  
Raptopoulos D.<sup>2</sup>

**ABSTRACT.** In clinical practice the anaesthetist often faces the dilemma of choosing the best fitting agent from a wide variety of injectable and volatile anaesthetic drugs. Meanwhile, the continuous progress of anaesthesiology offers new drugs and modern techniques, making the final choice even more difficult. Sevoflurane is a new volatile anaesthetic agent, which is nowadays increasingly used in veterinary anaesthesia. It is a fluorinated derivative of methyl- isopropyl-ether. At room temperature it is a non-flammable, non-explosive, colourless liquid, with a pleasant smell. The aim of this review article is to present the basic attributes of sevoflurane and its use in veterinary practice. Its most important physical and chemical properties and their clinical implications, as well as its pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism and potential toxicity are presented. Furthermore, sevoflurane is compared with other commonly used volatile anaesthetic agents and its use in anaesthesia of various companion, large and laboratory animals is discussed. Examples of sevoflurane administration, and of possible combinations with other drugs used in veterinary anaesthesia, are also given.

**Key words:** sevoflurane, anaesthesia, veterinary

ανακαλύψει κάποιο πτητικό αναισθητικό κατάλληλο για χρήση στην κτηνιατρική και ιατρική κλινική πράξη (Robbins 1946). Το 1951 ο Suckling συνέθεσε το αλοθάνιο (Suckling 1957), ενώ ο Regan το 1968 το σεβοφλουράνιο, φθοριωμένο παράγωγο του μεθυλ-ισοπροπυλ-αιθέρα, στα πλαίσια προσπαθειών για την ανεύρεση πτητικών αναισθητικών που να παρέχουν μεγαλύτερη ασφάλεια

<sup>1</sup> Κέντρο Πειραματικής Χειρουργικής Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

<sup>2</sup> Τμήμα Κτηνιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Ημερομηνία υποβολής: 11.06.2004

Ημερομηνία εγκρίσεως: 05.11.2004

<sup>1</sup> Centre for Experimental Surgery, Foundation of Biomedical Research of the Academy of Athens

<sup>2</sup> School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki

Submission date: 11.06.2004

Approval date: 05.11.2004



λεια και αποτελεσματικότητα σε σχέση με το αλοθάνιο (Wallin and Napoli 1971, Wallin et al 1972). Τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση του καινούριου αναισθητικού παράγοντα σε ζωικά πρότυπα δημοσιεύτηκαν το 1971 (Wallin and Napoli 1971, Wallin et al 1975).

Η συνέχιση της έρευνας για το σεβοφλουράνιο αφορούσε πλέον στη διερεύνηση της πιθανής τοξικότητάς του στα ζωικά πρότυπα (Hitt et al 1977), ενώ οι πρώτες κλινικές δοκιμές σε εθελοντές έλαβαν χώρα το 1981 από τους Holaday και Smith με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Holaday and Smith 1981). Το Μάιο του 1990 το σεβοφλουράνιο πήρε άδεια κλινικής χρήσης στην Ιαπωνία. Στις ΗΠΑ, τη Βρετανία και στον υπόλοιπο κόσμο χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη από το 1995.

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η παρουσίαση των φυσικοχημικών, φαρμακολογικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του νέου αυτού πτητικού αναισθητικού, καθώς και η παρουσίαση σχετικών αναισθησιολογικών πρωτοκόλλων, που είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν στην κτηνιατρική πράξη

### Φυσικοχημικές ιδιότητες

Το σεβοφλουράνιο [φθόριο μεθυλ - 2,2,2 - τριφθόριο -1- (τριφθόριο - μεθυλ) αιθυλ-αιθέρας] είναι ένα φθοριωμένο παράγωγο του μεθυλ-ισοπροπυλ-αιθέρα, μη εύφλεκτο, μη εκρηκτικό, άχρωμο, πτητικό υγρό με ευχάριστη οσμή (Εικόνα 1).

Είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου, έχει σημείο βρασμού τους 58,6°C και πίεση ατμών 157 mmHg, και επομένως μπορεί να χορηγείται με συμβατικούς εξερωτήρες (Wallin et al 1975).

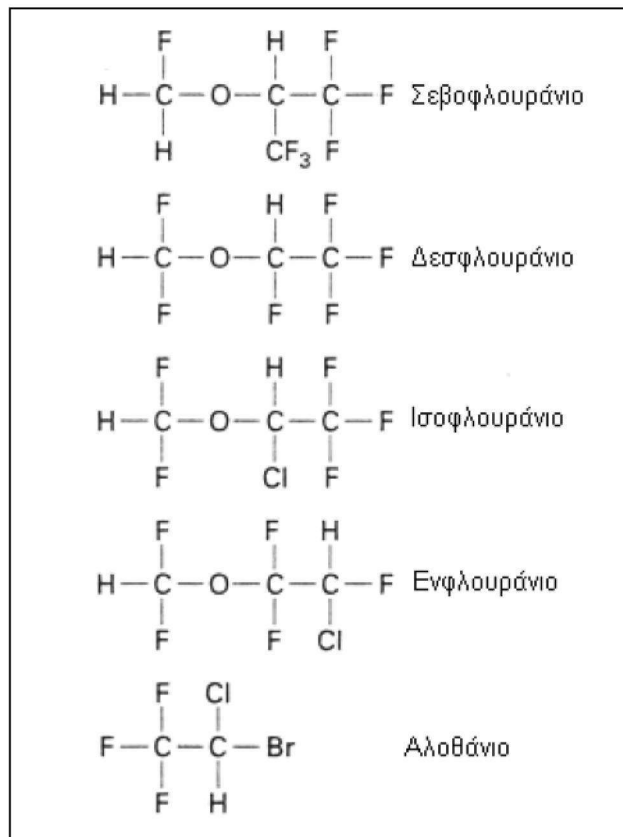
Από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του σεβοφλουρανίου (Wallin et al 1975, Jones 1990, Smith et al 1996, Reichle and Conzen 2003), τα σημαντικότερα για την κλινική του αξιολόγηση είναι τα παρακάτω:

- **Οσμή – ερεθιστικότητα:** Η ευχάριστη, μη ερεθιστική οσμή του σεβοφλουρανίου επιτρέπει την εγκατάσταση της αναισθησίας με την εισπνοή, σε αντίθεση με το ισοφλουράνιο, το ενφλουράνιο και το δεσφλουράνιο, τα οποία κατά την εγκατάσταση της αναισθησίας, προκαλούν άπνοια, κράτημα της αναπνοής, διέγερση, λαρυγγόσπασμο και βήχα σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό. Συγκριτικά με το αλοθάνιο, το σεβοφλουράνιο είναι εφάμιλλο όσον αφορά στην ποιότητα εγκατάστασης της αναισθησίας με την εισπνοή, αλλά ο χρόνος εγκατάστασης είναι βραχύτερος και οι επιπλοκές από το αναπνευστικό πιο σπάνιες.

- **Σημείο βρασμού:** Το σημείο βρασμού του σεβοφλουρανίου είναι παρόμοιο με αυτό του αλοθανίου, του ισοφλουρανίου και του ενφλουρανίου και υψηλότερο εκείνου του δεσφλουρανίου.

- **Μη εκρηκτικό:** Το σεβοφλουράνιο δεν είναι εκρηκτικό στις συνήθεις κλινικές συνθήκες.

- **Πίεση ατμών:** Η πίεση ατμών του σεβοφλουρανίου είναι παρόμοια με αυτήν του αλοθανίου και του ισο-



Εικόνα 1. Χημικός τύπος των κυριότερων πτητικών αναισθητικών

φλουρανίου και χαμηλότερη εκείνης του δεσφλουρανίου. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το σημείο βρασμού, καθώς και τη μη εκρηκτική φύση του σεβοφλουρανίου, επιτρέπει τη χορήγησή του με συμβατικούς εξερωτήρες, σε αντίθεση με το δεσφλουράνιο που χρειάζεται ειδικά σχεδιασμένο και ιδιαίτερα ακριβό εξερωτήρα (ηλεκτρικά θερμαινόμενο με αυξημένη πίεση στο εσωτερικό).

- **Συντηρητικά:** Το σεβοφλουράνιο δε χρειάζεται την προσθήκη συντηρητικών ουσιών, σε αντίθεση με το αλοθάνιο το οποίο χρειάζεται θυμόλη, που μπορεί να αφήσει υπόλειμμα στον εξερωτήρα.

- **Αντίδραση με μέταλλα:** Το σεβοφλουράνιο δεν αντιδρά με κανένα από τα μεταλλικά στοιχεία του αναισθητικού μηχανήματος. Αντίθετα, το αλοθάνιο διαβρώνει τα περισσότερα μέταλλα, συμπεριλαμβανομένου και του χαλκού.

- **Συντελεστές διαλυτότητας:** Οι χαμηλοί συντελεστές διαλυτότητας αίματος/αερίου και διαλυτότητας αίματος/ιστών του σεβοφλουρανίου συμβάλλουν:

- α. στον ακριβή έλεγχο της κυψελιδικής συγκέντρωσης του αναισθητικού,

- β. στην ταχεία αύξηση της κυψελιδικής συγκέντρωσης του αναισθητικού και επομένως στην ταχεία εγκατάσταση της αναισθησίας και

- γ. στην ταχεία ανάνηψη από την αναισθησία.

**Πίνακας 1.** Φυσικές ιδιότητες πτητικών αναισθητικών (Jones 1990, Grounds and Newman 1997, Thurmon et al 1996)

	MAC (%Atm) Στο σκύλο	Διαλυτότητα αίματος:αερίου	Πίεση ατμών (mmHg, 20 °C)	Σημείο βρασμού (°C)
Μεθοξυφλουράνιο	0,23-0,29	15	23	105
Αλοθάνιο	0,86-0,93	2,54	243	50
Ισοφλουράνιο	1,28-1,3	1,46	240	49
Ενφλουράνιο	2,06-2,25	2,00	172	57
Δεσφλουράνιο	7,2	0,42	664	23,5
Σεβοφλουράνιο	2,1-2,36	0,68	160	59
N <sub>2</sub> O	188-297	0,47	39500	-89

• Συγκρινόμενο με τα άλλα πτητικά αναισθητικά, το σεβοφλουράνιο απορροφάται ελάχιστα από τα ελαστικά και πλαστικά μέρη του αναισθητικού κυκλώματος.

• Το σεβοφλουράνιο είναι χημικά σταθερό με διάρκεια ζωής τουλάχιστον 24 μήνες.

Δεν παρατηρείται αξιοσημείωτη αποδόμησή του παρουσία ισχυρών οξέων ή θερμότητας, ενώ αποδομείται παρουσία ισχυρών βάσεων.

Οι κυριότερες φυσικές ιδιότητες του σεβοφλουρανίου σε σύγκριση με τα πτητικά αναισθητικά που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

#### Φαρμακοκινητική, μεταβολισμός και τοξικότητα

Η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου (minimum alveolar concentration ή MAC), όπως αυτή ορίστηκε για όλα τα πτητικά αναισθητικά από τους Eger et al το 1965 για τη διατήρηση της αναισθησίας, είναι 2,4 - 3,5 %. Λόγω του χαμηλού δείκτη διαλυτότητας αίματος/αερίου (0,68), το σεβοφλουράνιο προσλαμβάνεται γρήγορα από τις κυψελίδες και διαχέεται στη συστηματική κυκλοφορία. Επίσης, κατανέμεται ελάχιστα στους ιστούς και αποβάλλεται ταχύτατα από αυτούς, λόγω των χαμηλών τιμών των συντελεστών κατανομής αίματος/αερίου και ιστών/αίματος. Λόγω αυτών των ιδιοτήτων, θεωρείται ότι με το σεβοφλουράνιο επιτυγχάνεται ταχεία εγκατάσταση και αλλαγή βάθους της αναισθησίας, καθώς και ταχεία ανάνηψη (Behne et al 1999), χωρίς αυτό ωστόσο να είναι πάντα εμφανές στην κλινική πράξη (Hikasa et al 1996, Pascoe 2000). Η ταχεία αποβολή του σεβοφλουρανίου από τους πνεύμονες έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη ποσότητα διαθέσιμου αναισθητικού προς μεταβολισμό, ο οποίος γίνεται κυρίως στο ήπαρ και στους νεφρούς (Behne et al 1999, Wissing et al 2000).

Ο μεταβολισμός του σεβοφλουρανίου είναι περιορισμένος, καθώς αυτό μεταβολίζεται σε ποσοστό 2-5 %, λόγω της χαμηλής διαλυτότητάς του στους ιστούς, της ταχείας αποβολής του από τους πνεύμονες και της σταθερότητας των μεταβολιτών του (Behne et al 1999). Οι μεταβολίτες που έχουν ανιχνευθεί είναι η εξαφθοριοϊσοπροπανόλη (HFIP) και το ανόργανο φθόριο. Μόνο πολύ μικρές συγκεντρώσεις HFIP ανιχνεύονται στη συστημα-

τική κυκλοφορία, καθώς η HFIP συνδέεται ταχύτατα με γλυκουρονικό οξύ, μετατρέπεται, επίσης, ταχύτατα σε γλυκουρονίδιο και στη συνέχεια αποβάλλεται από τους νεφρούς (Lind et al 1989). Δεν έχουν προσδιοριστεί άλλες οδοί μεταβολισμού για το σεβοφλουράνιο.

Το ένζυμο, που είναι κυρίως υπεύθυνο για την αποφθορίωση του σεβοφλουρανίου, του ισοφλουρανίου, του ενφλουρανίου και πιθανώς του δεσφλουρανίου, είναι το 2E1 του κυτοχρώματος p450. Οι συγκεντρώσεις του ανόργανου φθορίου φθάνουν τη μέγιστη τιμή τους δύο ώρες μετά το τέλος της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο και γενικά επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα εντός 48 ωρών μετά την αναισθησία. Η συγκέντρωση ανόργανου φθορίου στον ορό μετά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου δε συνδέεται με νεφροτοξικότητα. Επίσης, δεν έχει παρατηρηθεί τοξική δράση μετά από επαναλαμβανόμενες εκθέσεις σε κλινικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου (Cook et al 1975, Lind et al 1989).

Το σεβοφλουράνιο είναι το πρώτο φθοριωμένο αναισθητικό, το οποίο δε μεταβολίζεται σε τριφθοροξείκό οξύ ή παρεμφερή προϊόντα, γεγονός που το καθιστά λιγότερο ικανό στην πρόκληση άμεσης ή ανοσολογικής ηπατοτοξικής αντίδρασης συγκριτικά με το αλοθάνιο. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχουν ενδείξεις ηπατοτοξικότητας, ούτε έχει παρατηρηθεί κλινικά τοξική δράση του σεβοφλουρανίου στο ήπαρ (Wouters et al 1989, Behne et al 1999).

Η άμεση επαφή του σεβοφλουρανίου με τα χημικά μέσα εξουδετέρωσης του CO<sub>2</sub>, όπως η νατράσβεστος και το Baralyme, προκαλεί την αποδόμησή του και την παραγωγή πενταφθοριοϊσοπροπενυλ-φθοριομεθυλαιθέρα, γνωστού ως «συμπλόκου Α» και ίχνη (0,5 ppm) συμπλόκου Β (πενταφθοριο-μεθοξυ-ισοπροπυλοφθοριομεθυλαιθέρα). Το σύμπλοκο Α είναι νεφροτοξικό στους επίμυς και η τοξικότητά του οφείλεται στη νέκρωση της μυελώδους ουσίας των νεφρών. Η παραγωγή του συμπλόκου Α είναι μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείται το Baralyme ως μέσο εξουδετέρωσης του CO<sub>2</sub> σε σχέση με τη νατράσβεστος, είναι δόσοεξαρτώμενη, αντιστρόφως ανάλογη της ροής των αερίων και είναι μεγαλύτερη σε υψηλές θερμοκρασίες (Kandel et al 1995, Keller et al 1995).

Στην κτηνιατρική κλινική πράξη, παρά το γεγονός ότι η παραγωγή του συμπλόκου Α στο αναισθητικό κύκλωμα δε



φαίνεται να επηρεάζει την ασφάλεια, το σεβοφλουρανίο συνιστάται να χορηγείται με προσοχή και με ροή  $O_2$  μεγαλύτερη από 2 λίτρα/λεπτό, ιδιαίτερα σε νεφροπαθή ζώα (Morio et al 1992, Frink et al 1994, Bito and Ikeda 1995).

Στα ζωικά πρότυπα, που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης, η έκθεση στο σεβοφλουρανίο δεν έχει συνδεθεί με συγκεκριμένη οργανική ή εμβρυογενετική τοξικότητα (Jones 1990, Smith et al 1996, Grounds and Newman 1997).

Σε ό,τι αφορά την περιβαλλοντική συμπεριφορά του σεβοφλουρανίου, αξίζει να αναφερθεί ότι δεν επηρεάζει το όζον της ατμόσφαιρας (Jones 1990, Grounds and Newman 1997).

### Φαρμακοδυναμική

Η επίδραση του σεβοφλουρανίου στο κυκλοφορικό σύστημα των ζώων και του ανθρώπου είναι παρόμοια με εκείνη του ισοφλουρανίου (Kazama and Ikeda 1988b). Έτσι:

- καταστέλλει την καρδιαγγειακή λειτουργία, λόγω της αρνητικής ινοτρόπου δράσης και της περιφερικής αγγειοδιαστολής, σε μικρότερο όμως βαθμό σε σχέση με το αλοθάνιο και το μεθοξυφλουρανίο,
- δεν επηρεάζει την καρδιακή παροχή (κατά λεπτό όγκος αίματος, ΚΛΟΑ) και την αιματική ροή στα ζωτικά όργανα,
- προκαλεί υπόταση παρόμοια με αυτήν του αλοθανίου, οφειλόμενη όμως στην περιφερική αγγειοδιαστολή και όχι σε μειωμένη καρδιακή παροχή,
- δεν ευαισθητοποιεί το μυοκάρδιο στη δράση των κατεχολαμινών.

Το σεβοφλουρανίο καταστέλλει το αναπνευστικό κέντρο σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με το αλοθάνιο και το μεθοξυφλουρανίο, ενώ η προκαλούμενη καταστολή είναι δόσοσεξαρτώμενη. Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα του σεβοφλουρανίου αναφορικά με το αναπνευστικό σύστημα είναι η ευχάριστη και μη διαπεραστική οσμή του, η χαμηλή του διαλυτότητα και ο ελάχιστος ερεθισμός που προκαλεί στον αναπνευστικό βλεννογόνο, τα οποία και το καθιστούν ιδεώδη πτητικό παράγοντα για την εγκατάσταση της αναισθησίας με την εισπνοή (Doi and Ikeda 1993).

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) το σεβοφλουρανίο προκαλεί γενική καταστολή. Η επίδρασή του είναι παρεμφερής με εκείνη του ισοφλουρανίου, ενώ όταν το σεβοφλουρανίο χορηγείται στις ενδεδειγμένες συγκεντρώσεις, η προκαλούμενη καταστολή του ΚΝΣ είναι κλινικά ασφαλής. Το σεβοφλουρανίο ελαττώνει το ρυθμό του μεταβολισμού του  $O_2$  στον εγκέφαλο, κατά τρόπο ανάλογο με των άλλων πτητικών αναισθητικών παραγόντων και ενδοφλέβιων αναισθητικών. Τέλος, η δράση του σεβοφλουρανίου στην ενδοκρανιακή πίεση είναι παρεμφερής με εκείνη του ισοφλουρανίου (Crawford et al 1992, Takahasi et al 1993).

Χορήγηση σεβοφλουρανίου σε υψηλές συγκεντρώσεις στους κόνικλους και στις γάτες προκαλεί μεταβολές του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται κατά τη χορήγηση ισοφλουρανίου. Οι μεταβολές αυτές παρατηρήθηκαν σε περιπτώσεις χορήγησης σεβοφλουρανίου σε συγκεντρώσεις αρκετά υψηλότερες (5-9,5 %) από αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το σεβοφλουρανίο συνδέεται με επιληπτική δραστηριότητα (Scheller et al 1988, 1990).

Σε ό,τι αφορά στην επίδραση του σεβοφλουρανίου στη νευρομυϊκή λειτουργία, η χορήγησή του μπορεί να πυροδοτήσει, στο χοίρο, κακοήγη υπερθερμία, ηπιότερης μορφής και ευκολότερα αναστρέψιμη, συγκριτικά με το αλοθάνιο. Επίσης, το σεβοφλουρανίο ενισχύει τη δράση των μη αποπολωτικών νευρομυϊκών αποκλειστών (Tai et al 1987, Otsuka et al 1991).

Η ηπατική κυκλοφορία διατηρείται σε ικανοποιητικά επίπεδα κατά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου (Wouters et al 1989, Crawford et al 1992).

Το σεβοφλουρανίο δεν επηρεάζει τη νεφρική αιματική ροή στους επίμυς και δεν προκαλεί ελάττωση της ικανότητας συμπύκνωσης των ούρων, ακόμη και μετά από παρατεταμένη χορήγησή του (Jones 1990, Smith et al 1996, Behne et al 1999, Wissing et al 2000).

### Το σεβοφλουρανίο στην κτηνιατρική πράξη

Οι Heijke και Smith (1990), περιγράφοντας τις ιδιότητες που θα πρέπει να έχει ένα πτητικό αναισθητικό για να χαρακτηριστεί «ιδεώδες», διατύπωσαν την άποψη ότι αυτό θα πρέπει:

- να έχει μοριακή εσωτερική σταθερότητα,
- να σχηματίζει μη εκρηκτικά ή μη αναφλέξιμα μίγματα με το οξυγόνο ή το  $N_2O$ ,
- να είναι αποτελεσματικό όταν χορηγείται με υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου,
- να έχει χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα, ώστε να επιτρέπει την ταχεία εγκατάσταση της αναισθησίας, την ταχεία ανάνηψη, καθώς και ευελιξία στην επιλογή του βάθους της αναισθησίας,
- να έχει ευχάριστη οσμή και μη ερεθιστική δράση στον αναπνευστικό βλεννογόνο,
- να μη μεταβολίζεται ή να μεταβολίζεται ελάχιστα στον οργανισμό,
- να μην έχει τοξική δράση στα διάφορα όργανα,
- να επιδρά ελάχιστα στο κυκλοφορικό και το αναπνευστικό σύστημα,
- να έχει εύκολα αναστρέψιμη δράση στο ΚΝΣ, χωρίς διεγερτικά φαινόμενα,
- να εξασφαλίζει κάποιου βαθμού αναλγησία,
- να μην παρουσιάζει ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα,
- να μην ευαισθητοποιεί το μυοκάρδιο στις κατεχο-

**Πίνακας 2.** Σύγκριση του σεβοφλουρανίου με τα άλλα πτητικά αναισθητικά (Smith et al 1996)

Ιδιότητα	Αλοθάνιο	Ενφλουράνιο	Ισοφλουράνιο	Δεσφλουράνιο	Σεβοφ/νιο
Ποιότητα εγκατάστασης αναισθησίας	++	+	+	0	+++
Αιμοδυναμική σταθερότητα	+	++	++	++	+++
Ερεθιστικότητα αναπνευστικού	+++	++	++	+	+++
Μετεγχ/κές παρενέργειες	+	++	+	++	++
Δυνητική τοξικότητα/μεταβολισμός	0	+	++	+++	+
Κόστος	+++	++	++	++	+

(Με το 0 χαρακτηρίζεται το λιγότερο επιθυμητό, ενώ με +++ χαρακτηρίζεται το περισσότερο επιθυμητό)

λαμίνες,

- η πίεση των ατμών και το σημείο βρασμού του να καθιστούν εφικτή τη χορήγησή του με συμβατικούς εξαερωτήρες.

Το σεβοφλουράνιο δεν είναι το «ιδεώδες» αναισθητικό. Εμφανίζει όμως αρκετά φυσικοχημικά και κλινικά χαρακτηριστικά, τα οποία το καθιστούν ένα ασφαλές πτητικό αναισθητικό, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κτηνιατρική κλινική και ερευνητική πράξη, με πολλούς τρόπους και σε όλα τα είδη των ζώων. Στον πίνακα 2 παρατίθενται τα συγκριτικά χαρακτηριστικά του σεβοφλουρανίου έναντι των κυριότερων άλλων πτητικών αναισθητικών.

Στη συνέχεια περιγράφεται η χρήση του σεβοφλουρανίου στην αναισθησία των συχνότερων ειδών ζώων, καθώς και οι ιδιαιτερότητες που εμφανίζονται κατά περίπτωση.

## ΣΚΥΛΟΣ

Το σεβοφλουράνιο μπορεί να χορηγηθεί τόσο για την εγκατάσταση όσο και για τη διατήρηση της αναισθησίας του σκύλου. Η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου στο σκύλο είναι  $2,36 \pm 0,46 \%$  (Kazama and Ikeda 1988a).

Οι σκύλοι, στους οποίους χορηγείται σεβοφλουράνιο, εμφανίζουν αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε όλα τα στάδια της αναισθησίας. Οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται σταδιακά και συνοδεύονται από μια δόσοεξαρτώμενη μείωση στη μέση, τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Παρά τη μείωση του όγκου παλμού, ο ΚΛΟΑ παραμένει σταθερός, λόγω της αύξησης του καρδιακού ρυθμού (Mutoh et al 1997).

Ο αναπνευστικός ρυθμός μειώνεται, ενώ αυξάνεται η μερική πίεση του  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) και μειώνεται το pH του

αίματος, ανάλογα με το βάθος της αναισθησίας (Mutoh et al 1997).

Η διάμετρος των στεφανιαίων αρτηριών, καθώς και η παροχή του αίματος διαμέσου των αγγείων αυτών, μειώνονται ταυτόχρονα με την πτώση της μέσης αρτηριακής πίεσης, η οποία είναι ανάλογη της μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Οι αγγειακές αντιστάσεις της στεφανιαίας κυκλοφορίας παραμένουν αμετάβλητες (Hirano et al 1995).

Νεφροτοτοξική ή ηπατοτοξική δράση δεν έχει αναφερθεί μετά από τη χορήγηση σεβοφλουρανίου στο σκύλο. Τέλος, η ανάνηψη είναι ταχεία και ομαλή, χωρίς παρενέργειες. Σκύλοι που έλαβαν σεβοφλουράνιο ανένηψαν 10 λεπτά νωρίτερα από αυτούς που έλαβαν ισοφλουράνιο και 85 λεπτά νωρίτερα από σκύλους, στους οποίους χορηγήθηκε αλοθάνιο (Tacke et al 1998).

Στο σκύλο, η εγκατάσταση της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο (σε συγκέντρωση π.χ. 5 %), είναι ταχύτερη και καλύτερη ποιοτικά σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο, το ενφλουράνιο και το αλοθάνιο (Johnson et al 1998, Mutoh et al 2001b), ενώ η αύξηση της καρδιακής συχνότητας και του όγκου παλμού είναι χωρίς κλινική σημασία (Mutoh et al 1995). Η εφαρμογή προαναισθητικής αγωγής, όπως για παράδειγμα με μεδετομιδίνη και μιδαζολάμη, καθιστά την εγκατάσταση της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο ομαλότερη (Polis et al 2001b, Mutoh et al 2002).

Για την εγκατάσταση της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο με τη χρήση προσωπίδας μπορεί να προηγηθεί η χορήγηση συνδυασμού μεδετομιδίνης ( $20 \mu\text{g/kg im}$ ) και μιδαζολάμης ( $0,1-0,3 \text{ mg/kg im}$ ) (Mutoh et al 2002). Στις περιπτώσεις που το σεβοφλουράνιο χρησιμοποιείται για τη διατήρηση της αναισθησίας μετά από διασωλήνωση της τραχείας, η προαναισθητική αγωγή μπορεί να περιλαμβάνει για παράδειγμα τη χορήγηση συνδυασμού ατρο-



πίνης (0,005 mg/kg sc), φεντανίλης (5 µg/kg im) και δροπεριδόλης (0,25 mg/kg im), 30 λεπτά πριν από την εγκατάσταση της αναισθησίας, η οποία μπορεί να γίνει με τη χορήγηση προποφόλης (3-5 mg/kg iv) (Mutoh et al 1995, Johnson et al 1998, Mutoh et al 2001a, Mutoh et al 2001b, Polis et al 2001a, Polis et al 2001b, Mutoh et al 2002).

## ΓΑΤΑ

Η χρήση του σεβοφλουρανίου ως πτητικού αναισθητικού στη γάτα παρουσιάζει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον, καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εγκατάσταση και διατήρηση της αναισθησίας, με ή χωρίς τη χορήγηση προαναισθητικής αγωγής.

Σε γάτες, στις οποίες χορηγείται σεβοφλουράνιο για τη διατήρηση της αναισθησίας, παρατηρήθηκε μείωση του αναπνευστικού ρυθμού, υπερκαπνία και αναπνευστική οξέωση, δηλαδή επιπτώσεις παρόμοιες με τις παρατηρούμενες μετά τη χορήγηση του ισοφλουρανίου. Επίσης, προκαλείται μικρού βαθμού μείωση του καρδιακού ρυθμού και μικρού βαθμού υπόταση (Hikasa et al 1997b, 1998b).

Τόσο στην αναισθησία με τη χρήση σεβοφλουρανίου όσο και σε εκείνη με τη χρήση ισοφλουρανίου ή αλοθάνιου προκαλείται υπεργλυκαιμία και πτώση του αιματοκρίτη (Hikasa et al 1996). Βιοχημικές εξετάσεις μετά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου δεν έχουν δείξει καμία ηπατοτοξική ή νεφροτοξική δράση (Hikasa et al 1997a). Η ανάνηψη είναι ταχύτερη και ηπιότερη απ' ό,τι με το αλοθάνιο και το ισοφλουράνιο (Hikasa et al 1996). Σε ό,τι αφορά στους χρόνους που απαιτούνται για την εγκατάσταση της αναισθησίας με χρήση προσωπίδας και τη διασωλήνωση της τραχείας, είναι πολύ μικρότεροι όταν χρησιμοποιείται το σεβοφλουράνιο ( $210 \pm 57$  δευτερόλεπτα), σε σχέση με το ισοφλουράνιο ( $264 \pm 75$  δευτερόλεπτα). Η ποιότητα εγκατάστασης της αναισθησίας είναι εφάμιλλη και στις δύο περιπτώσεις, ενώ έχουν αναφερθεί κάποια σποραδικά κρούσματα οπισθότονου διάρκειας μικρότερης των 45 δευτερολέπτων, τόσο κατά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου όσο και κατά τη χορήγηση ισοφλουρανίου (Lerche et al 2002).

Η προαναισθητική αγωγή μας εξασφαλίζει την ηρέμηση του ζώου και την ομαλή εγκατάσταση της αναισθησίας. Για την ανάλγησία μπορεί να χορηγηθεί βουπρενορφίνη 0,005-0,01 mg/kg iv, sc, tid (Flecknell 1996).

Για την εγκατάσταση της αναισθησίας στις γάτες έχει περιγραφεί η χρήση του σεβοφλουρανίου σε συνδυασμό με N<sub>2</sub>O, χωρίς την προηγούμενη εφαρμογή προαναισθητικής αγωγής, για την πραγματοποίηση σύντομων κλινικών πράξεων (Tzannes et al 2000).

## ΜΗΡΥΚΑΣΤΙΚΑ

Το σεβοφλουράνιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια για την αναισθησία των μικρών μηρυκαστικών, ενώ η MAC του είναι  $2,33 \pm 0,15$  %. Η επίδραση του σεβοφλουρανίου στο αναπνευστικό και στο κυκλοφορικό σύστημα των αιγών και των προβάτων είναι σε γενικές

γραμμές παρόμοια με εκείνη του ισοφλουρανίου και του αλοθάνιου. Έτσι, προκαλείται μέτριου βαθμού υπερκαπνία και οξέωση, καθώς και ήπια δοσοεξαρτώμενη καταστολή του κυκλοφορικού συστήματος (πτώση αρτηριακής πίεσης κλπ.) (Hikasa et al 1998a).

Η εγκατάσταση της αναισθησίας μπορεί να γίνει με το σεβοφλουράνιο χορηγούμενο σε συγκέντρωση 5% (αφού προηγηθεί προαναισθητική αγωγή) σε O<sub>2</sub>, με ρυθμό 5 L/λεπτό, ενώ η ανάνηψη είναι ταχύτατη και ομαλή (Martin et al 2001).

Στα πρόβατα, ως προαναισθητική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ξυλαζίνη 0,1-0,2 mg/kg/im, ενώ στις αίγες ξυλαζίνη 0,05-0,1 mg/kg/im. Η χορήγηση βουπρενορφίνης (0,005-0,01 mg/kg im, iv, tid) έχει ικανοποιητικό αναλγητικό αποτέλεσμα, τόσο στις αίγες όσο και στα πρόβατα (Flecknell 1996, Martin et al 2001).

Στα μεγάλα μηρυκαστικά η χρήση του σεβοφλουρανίου, μετά τη χορήγηση ατροπίνης - γκουαϊφενεσίνης - θειοπεντόνης, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα ασφαλής και χαρακτηρίζεται από απουσία αρρυθμιών, καθώς και από αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της μέσης αρτηριακής πίεσης. Η αναπνευστική συχνότητα δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα, ενώ προκαλείται ήπια αναπνευστική οξέωση. Η ανάνηψη είναι ταχύτατη και ιδιαίτερα ομαλή. Τέλος, στις συνήθεις κλινικές συγκεντρώσεις του σεβοφλουρανίου δεν παρατηρούνται αιματολογικές ή βιοχημικές αλλαγές (Hikasa et al 1994).

Για την προαναισθησία των ενήλικων βοοειδών μπορεί, για παράδειγμα, να χορηγηθεί μίγμα, που παρασκευάζεται με την προσθήκη 50 mg/ml γκουαϊφενεσίνης, 1-2 mg/ml κεταμίνης και 0,1 mg/ml ξυλαζίνης και το οποίο χορηγείται σε δοσολογία 0,5-1 ml/kg iv και έχει πολύ καλά αποτελέσματα (Thurmon et al 1986, Taylor 1991, Hikasa et al 1994).

## ΧΟΙΡΟΣ

Η χορήγηση σεβοφλουρανίου στο χοίρο για την εγκατάσταση ή τη διατήρηση της αναισθησίας, τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην έρευνα, είναι ασφαλής. Η προκαλούμενη μείωση της συστολικής πίεσης και του ΚΛΟΑ είναι μικρότερου βαθμού σε σύγκριση με το αλοθάνιο και το ισοφλουράνιο (Lerman et al 1990).

Η MAC του σεβοφλουρανίου για τη διατήρηση της αναισθησίας στο χοίρο είναι 2,4 έως 2,53 % (Yasuda et al 1990, Allaouchiche et al 2001, Hecker et al 2003). Στα νεαρά χοιρίδια, τα οποία χρησιμοποιούνται συχνότατα στη βιοϊατρική έρευνα, η MAC του σεβοφλουρανίου είναι  $2,12 \pm 0,39$  % (Lerman et al 1990).

Στους χοίρους έχουν αναφερθεί περιστατικά κακοήθους υπερθερμίας κατά τη χρήση σεβοφλουρανίου. Έτσι, σε περιπτώσεις που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν χοίροι ως ζωικά πρότυπα σε διάφορα ερευνητικά πρωτόκολλα, θα πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια προμήθειάς τους από εκτροφές που εμφανίζουν χαμηλή συχνότητα του συνδρόμου (Gronert and Milde 1981). Σε περίπτωση εμ-



φάνισης της κακοήθους υπερθερμίας κατά τη διάρκεια της επέμβασης πρέπει να διακόπτεται αμέσως η χορήγηση σεβοφλουρανίου και να χορηγείται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

Για την καταστολή των χοίρων, πριν από τη διασωλήνωση της τραχείας και τη χορήγηση σεβοφλουρανίου, μπορεί να χορηγηθεί κεταμίνη (10-15 mg/kg im) και διαζεπάμη (2 mg/kg im) ή μιδαζολάμη (1-2 mg/kg im). Η χορήγηση ατροπίνης (0,05 mg/kg im) μειώνει τις βρογχικές εκκρίσεις και τις εκκρίσεις των σιελογόνων αδένων. Για την αντιμετώπιση του πόνου μπορεί να χορηγηθεί βουπρενορφίνη (0,005-0,02 mg/kg tid, iv, im) (Riebold and Thurmon 1986).

## KONIKΛΟΣ

Η χρήση του σεβοφλουρανίου για την εγκατάσταση της αναισθησίας στον κόνικλο, σε αντίθεση με άλλα ζωικά είδη, παρουσιάζει κάποια προβλήματα. Συγκεκριμένα, συχνά παρατηρούνται έντονος βήχας, σημεία πνιγμού, κράττημα της αναπνοής, καθώς και άπνοια διάρκειας 30-180 δευτερολέπτων, η οποία προκαλεί ήπια υπερκαπνία και οξέωση. Επίσης, προκαλείται αξιοσημείωτη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Τα συμπτώματα αυτά είναι παρόμοια, αν και μικρότερης έντασης, με εκείνα που παρατηρούνται κατά την εγκατάσταση της αναισθησίας με αλοθάνιο και εμφανίζονται κατά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου, τόσο με μάσκα όσο και με τη χρήση ειδικών κλωβών. Μελέτες των Flecknell et al σχετικά με τη συμπεριφορά των κόνικλων κατέδειξαν ότι η εγκατάσταση της αναισθησίας με τη χρήση του σεβοφλουρανίου, αλλά και του αλοθανίου και του ισοφλουρανίου θα πρέπει να αποφεύγεται στο συγκεκριμένο ζωικό είδος (Flecknell et al 1996, Moores et al 1998, Flecknell et al 1999).

Η εγκατάσταση της αναισθησίας είναι προτιμότερο να γίνεται με κάποιο ενέσιμο αναισθητικό. Εάν, παρ' όλα τα μειονεκτήματα, είναι επιθυμητό η αναισθησία να εγκατασταθεί με σεβοφλουράνιο, είναι προτιμότερη η χρήση προσωπίδας από τη χρήση αναισθητικών κλωβών, ενώ χρειάζεται παρακολούθηση για την άμεση αντιμετώπιση πιθανών επεισοδίων άπνοιας. Η διατήρηση της αναισθησίας μπορεί να γίνει με το σεβοφλουράνιο μετά από διασωλήνωση της τραχείας, αφού προηγηθεί η εγκατάσταση της αναισθησίας με τη χορήγηση, για παράδειγμα, κεταμίνης 35 mg/kg im και ξυλαζίνης 5 mg/kg im. Για την αντιμετώπιση του πόνου μπορεί να χορηγηθεί βουπρενορφίνη 0,01-0,05 mg/kg sc, im, iv, tid (Flecknell and Liles 1990).

## ΕΠΙΜΥΣ – ΜΥΣ

Το σεβοφλουράνιο είναι ίσως το πτητικό αναισθητικό επιλογής στους μυς και στους επίμυς, καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια για την εγκατάσταση και τη διατήρηση της αναισθησίας.

Η MAC στους ενήλικες επίμυς είναι 2,3-3,0 % (Kashimoto et al 1997). Η προκαλούμενη μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, η αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  και η μείω-

ση της συχνότητας των αναπνοών είναι δοσοεξαρτώμενες και ανάλογες εκείνων που παρατηρούνται με τη χρήση του αλοθανίου, ενώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως δείκτες ελέγχου του βάθους της αναισθησίας. Αξιόπιστοι δείκτες είναι και η μεταβολή του ανοίγματος της σχισμής των βλεφάρων και της διαμέτρου της κόρης (Steffey et al 2000, 2003).

Οι μικρές ποσότητες συμπλόκου A, που παράγονται όταν το σεβοφλουράνιο έρχεται σε επαφή με τις χημικές ουσίες εξουδετέρωσης του  $\text{CO}_2$  (νατράσβεστος, Baralyme) και αποδομείται, είναι νεφροτοξικές στους επίμυς (Kandel et al 1995, Keller et al 1995). Σύμφωνα με άλλες μελέτες, η χορήγηση σεβοφλουρανίου σε επίμυς, στις συνηθισμένες κλινικά δοσολογίες, δεν επηρεάζει τη λειτουργία των νεφρών (Malan et al 1993, Bermejo-Alvarez et al 1999). Εκτός του συμπλόκου A, και άλλα προϊόντα αποδόμησης του σεβοφλουρανίου ενδέχεται να έχουν νεφροτοξική δράση στους επίμυς (Stabernack et al 2003).

Το σεβοφλουράνιο στους μυς χρησιμοποιείται για την εγκατάσταση της αναισθησίας σε συγκέντρωση 3%. Πρόκειται για ένα απολύτως ασφαλές πτητικό αναισθητικό στο συγκεκριμένο ζωικό είδος. Σε μία πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε αξιοσημείωτη αύξηση της μάζας των νεφρών μετά από επανειλημμένη χορήγηση σεβοφλουρανίου, χωρίς όμως να συνοδεύεται από ιστολογικές αλλοιώσεις ή μεταβολές στη νεφρική λειτουργία (Elena et al 2003).

Η εγκατάσταση της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο γίνεται με συγκεκριμένου τύπου αναισθητικούς κλωβούς, ενώ η διατήρησή της επιτυγχάνεται με τη χρήση ειδικών προσωπίδων. Η διασωλήνωση είναι εφικτή, απαιτεί, όμως, ειδικό εξοπλισμό και εμπειρία. Στους επίμυς, πριν από τη χορήγηση σεβοφλουρανίου, μπορεί να χορηγηθεί κεταμίνη 50-100 mg/kg ip, im και ξυλαζίνη 5-12 mg/kg ip, im, καθώς και ατροπίνη 0,05 mg/kg im. Ως αναλγητικό χορηγείται η βουπρενορφίνη 0,01-0,05 mg/kg sc, iv ή 0,25-1,6 mg/kg ip, tid. (Flecknell 1984, Wixson et al 1987). Στους μυς η χορήγηση κεταμίνης 80-100 mg/kg im, ξυλαζίνης 5-15 mg/kg ip και ατροπίνης 0,04 mg/kg im αποτελεί ένα συνδυασμό αποτελεσματικής και ασφαλούς εγκατάστασης της αναισθησίας. Για την αντιμετώπιση του πόνου μπορεί και σε αυτήν την περίπτωση να χρησιμοποιηθεί η βουπρενορφίνη (0,05-0,1 mg/kg ip, sc, tid) (Flecknell 1984, Clifford 2002).

## ΙΠΠΟΣ

Το σεβοφλουράνιο, όταν χρησιμοποιείται στα ιπποειδή, ακόμη και για ασυνήθιστα μεγάλο χρονικό διάστημα (πάνω από 12 ώρες), αποδεικνύεται ιδιαίτερα ασφαλές. Η επίδρασή του στην καρδιακή λειτουργία είναι δοσοεξαρτώμενη και κλινικά αμελητέα, ενώ παρατηρείται ήπια αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης και της κρεατινίνης στον ορό του αίματος, με ταυτόχρονη μείωση αυτής του ασβεστίου. Μετά από 10 ώρες συνεχόμενης χορήγησης σεβοφλουρανίου μπορεί να παρατηρηθεί ήπια αύξηση του όγκου των ούρων που αποβάλλονται, γλυκοζουρία



και πρωτεϊνουρία, χωρίς όμως την πρόκληση αξιολόγων ιστολογικών αλλοιώσεων στο ήπαρ και τους νεφρούς (Driessen et al 2002).

Σε ό,τι αφορά στην προκαλούμενη καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας, αυτή είναι εντονότερη σε σχέση με το ισοφλουράνιο, καθιστώντας τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής μάλλον απαραίτητη, ιδιαίτερα σε επεμβάσεις μεγάλης διάρκειας (Steffey 2002).

Η MAC του σεβοφλουρανίου είναι  $2,31 \pm 0,11$  % (Aida et al 1994, 2000). Συνδυαζόμενο με ξυλαζίνη (1,0 mg/kg iv) και κεταμίνη (2,0 mg/kg iv) για την εγκατάσταση της αναισθησίας και με παράλληλη χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών (π.χ. σουγκινυλοχολίνη) κατά τη διατήρησή της, παρέχει σταθερή και εύκολα ελεγχόμενη αναισθησία, ακόμη και για καρδιοχειρουργικές και θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις (Aida et al 2000).

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, η χορήγηση γκουαϊφενεσίνης, κεταμίνης και μεδετομιδίνης και η χρήση του σεβοφλουρανίου ως πτητικού αναισθητικού παράγοντα στους ίππους έχει πολύ καλά αποτελέσματα, καθώς κατ' αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται βέλτιστη εγκατάσταση της αναισθησίας, καρδιαγγειακή σταθερότητα και ταχεία ανάνηψη, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό στη χειρουργική των ιπποειδών (Grosenbaugh and Muir 1998, Matthews et al 1998, Ohta et al 2000, Yamashita et al 2000, 2002).

Ως προαναισθητική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ξυλαζίνη (1,0 mg/kg iv), σε συνδυασμό με διαζεπάμη (0,03 mg/kg iv) και κεταμίνη (2,0 mg/kg iv) (Aida et al 2000, Yamashita et al 2000, 2002). Η χορήγηση, διεγχειρητικώς, δοβουταμίνης (1-5 µg/kg/min iv) διατηρεί τη μέση αρτηριακή πίεση σε επίπεδα άνω των 60-70 mmHg (Ohta et al 2000). Τέλος, η χορήγηση ξυλαζίνης (0,1 mg/kg iv), μετά τη διακοπή χορήγησης του σεβοφλουρανίου, εξασφαλίζει ομαλότερη ανάνηψη (Matthews et al 1998).

### Συμπεράσματα

Το σεβοφλουράνιο έχει ορισμένα αξιολογικά κλινικά

και φυσικο-χημικά χαρακτηριστικά, καθώς και αρκετές από τις επιθυμητές ιδιότητες ενός εισπνευστικού αναισθητικού, όπως ευχάριστη οσμή, μη ερεθιστική δράση στον αναπνευστικό βλεννογόνο, δυνατότητα χορήγησης με συμβατικούς εξαερωτήρες, σταθερότητα, χαμηλό συντελεστή διαλυτότητας αίματος/αερίου, χαμηλή διαλυτότητα στους ιστούς και ταχεία αποβολή από αυτούς. Εξαιτίας αυτών των ιδιοτήτων, είναι εφικτός και εύκολος ο έλεγχος της κυψελιδικής συγκέντρωσης του αναισθητικού, η ταχεία αυξομείωση της κυψελιδικής συγκέντρωσής του και κατά συνέπεια η ταχεία εγκατάσταση ή αλλαγή βάθους της αναισθησίας και η ταχεία ανάνηψη.

Το σεβοφλουράνιο μεταβολίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 5%, λόγω της ταχείας αποβολής του από τους πνεύμονες, της χαμηλής διαλυτότητάς του στους ιστούς και της σταθερότητας των μεταβολιτών του, οι οποίοι δεν έχουν συνδεθεί με νεφροτοξικότητα. Η επαφή του σεβοφλουρανίου με τα χημικά μέσα εξουδετέρωσης του CO<sub>2</sub>, προκαλεί την παραγωγή του συμπλόκου A, το οποίο είναι νεφροτοξικό στους επίμυς. Ωστόσο, το σεβοφλουράνιο είναι ένα ασφαλές πτητικό αναισθητικό, όταν χορηγείται σε κλινικά επιτρεπτές συγκεντρώσεις.

Η επίδραση του σεβοφλουρανίου στο κυκλοφορικό, στο αναπνευστικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι παρόμοια με εκείνη του ισοφλουρανίου. Το σεβοφλουράνιο μπορεί να συνδυαστεί με πλήθος άλλων φαρμάκων για την εγκατάσταση ή/και διατήρηση της αναισθησίας και την ανάνηψη.

Συμπερασματικά, το σεβοφλουράνιο είναι ένα καινούργιο και ασφαλές πτητικό αναισθητικό, το οποίο μπορεί να αξιοποιηθεί με ασφάλεια και με πολλούς τρόπους σε ποικίλες επεμβάσεις σε όλα τα είδη των ζώων, στην κτηνιατρική κλινική και την ερευνητική πράξη. Σημειώνεται, ωστόσο, ότι σοβαρό περιοριστικό παράγοντα για την εκτεταμένη χρήση του στην πράξη αποτελεί το υψηλό κόστος του. □

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

- Aida H, Mizuno Y, Hobo S, Yoshida K, Fujinaga T (1994) Determination of the minimum alveolar concentration (MAC) and physical response to sevoflurane inhalation in horses. *J Vet Med Sci*, 56(6):1161-5
- Aida H, Steffey EP, Pascoe JR, Yarbrough TB, Takahashi T, Hiraga A, Hobo S, Smith BL, Steffey MA, Jones JH (2000) Use of sevoflurane for anesthetic management of horses during thoracotomy. *Am J Vet Res*, 61(11):1430-7
- Allaouchiche B, Dufflo F, Tournadre JP, Debon R, Chassard D (2001) Influence of sepsis on sevoflurane minimum alveolar concentration in a porcine model. *Br J Anaesth*, 86(6): 832 - 6
- Behne M, Wilke H-J, Harder S (1999) Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*, 36:13-26
- Bermejo-Alvarez MA, Rodriguez-Dinten MJ, Reyes I, Brime Casanueva JJ, Martinez-Merino A, Costales M (1999) Renal effects of prolonged sevoflurane anesthesia in Wistar rats. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 46(6):241-6
- Bitto H, Ikeda K (1995) Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth*, 74:56-9
- Booth HS, Bixby EM (1932) Fluorine derivatives of chloroform. *Industrial and Engineering Chemistry*, 24: 637-641
- Clifford DH (2002) Preanesthesia, anesthesia, analgesia and euthanasia. In: *Laboratory Animal Medicine*. Academic Press, New York;:527-562,
- Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA, Kosek JC, Mazze RI (1975) Renal effects and metabolism of sevoflurane in Fischer 344 rats. *Anesthesiology*, 43:70-71
- Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, Carmichael FJ (1992) Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg*, 75:1000-6
- Doi M, Ikeda K (1993) Airway irritation produced by volatile anesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane, and sevoflurane. *Can J Anaesth*, 40:122-6



- Driessen B, Zarucco L, Steffey EP, McCullough C, Del Piero F, Melton L, Puschner B, Stover SM (2002) Serum fluoride concentrations, biochemical and histopathological changes associated with prolonged sevoflurane anaesthesia in horses. *J Vet Med A*, 49 (7): 337 – 47
- Eger E, Saidman L, Brandstater B (1965) Minimum alveolar anesthetic concentration, a standard for anesthetic potency. *Anesthesiology*, 26: 756-63
- Elena G, Amerio N, Ferrero P, Bay ML, Valenti J, Colucci D, Puig NR (2003) Effects of repetitive sevoflurane anaesthesia on immune response, select biochemical parameters and organ histology in mice. *Lab Animals*, 37:193-203
- Flecknell PA (1984) The relief of pain in laboratory animals. *Lab Animals*, 18:147-160
- Flecknell PA, Liles JH (1990) Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. *J Assoc Vet Anaesth*, 17:24-29
- Flecknell PA (1996) *Laboratory Animal Anaesthesia*, Academic Press, New York
- Flecknell PA, Cruz IJ, Liles JH, Whelan G (1996) Induction of anaesthesia with halothane and isoflurane in the rabbit: a comparison of the use of a face-mask or an anaesthetic chamber. *Lab Animals*, 30(1):67-74
- Flecknell PA, Roughan JV, Hedenqvist P (1999) Induction of anaesthesia with sevoflurane and isoflurane in the rabbit. *Lab Animals*, 33(1):41-6
- Frink EJ Jr, Isner RJ, Malan TP Jr, Morgan SE, Brown EA, Brown BR Jr (1994) Sevoflurane degradation product concentrations with soda lime during prolonged anesthesia. *J Clin Anesth*, 6:239-42
- Gronert GA, Milde JH (1981) Variations in onset of porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg*, 60(7):499-503
- Grosenbaugh DA, Muir WW (1998) Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. *Am J Vet Res*, 59(1):101-6
- Grounds RM, Newman PJ (1997) Sevoflurane. *Br J Hospital Medicine*, Vol 57(1-2):43-46
- Hecker KE, Baumert JH, Horn N, Reyle-Hahn M, Heussen N, Rossaint R (2003) Minimum anesthetic concentration of sevoflurane with different xenon concentrations in swine. *Anesth Analg*, 97(5):1364-9
- Heijke S, Smith G (1990) Quest for the ideal anaesthetic agent. *Br J Anaesth*, 64:3-6
- Hikasa Y, Takase K, Kondou K, Ogasawara S (1994) Sevoflurane anesthesia following administration of atropine-guaifenesin-thiopental in spontaneous-breathing adult cattle. *J Vet Med Sci*, 56(3):613-6
- Hikasa Y, Kawanabe H, Takase K, Ogasawara S (1996) Comparisons of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats. *Vet Surg*, 25(3):234-43
- Hikasa Y, Yoshikai T, Takase K, Ogasawara S (1997a) Comparisons of prolonged sevoflurane, isoflurane, and halothane anaesthesia combined with nitrous oxide in spontaneously breathing cats. *Zentralbl Veterinarmed A*, 44(7):427-42
- Hikasa Y, Ohe N, Takase K, Ogasawara S (1997b) Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane. *Res Vet Sci*, 63(3):205-10
- Hikasa Y, Okuyama K, Kakuta T, Takase K, Ogasawara S (1998a) Anesthetic potency and cardiopulmonary effects of sevoflurane in goats: comparison with isoflurane and halothane. *Can J Vet Res*, 62(4):299-306
- Hikasa Y, Yamashita M, Takase K, Ogasawara S (1998b) Prolonged sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia in oxygen using rebreathing or non- rebreathing system in cats. *Zentralbl Veterinarmed A*, 45(9):559-75
- Hirano M, Fujigaki T, Shibata O, Sumikawa K (1995) A comparison of coronary hemodynamics during isoflurane and sevoflurane anesthesia in dogs. *Anesth Analg*, 80(4):651-6.
- Hitt BA, Mazze RI, Cook TL, Beppu WJ, Kosek JC (1977) Thermoregulatory defects in rats during anesthesia. *Anesth Analg*, 56: 9-15
- Holaday DA, Smith FR (1981) Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology*, 54: 100-106
- Johnson RA, Striler E, Sawyer DC, Brunson DB (1998) Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs. *Am J Vet Res*, 59(4):478-81
- Jones RM (1990) Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth*, 65:527-536
- Kandel L, Laster MJ, Eger EI 2nd, Kerschmann RL, Martin J (1995) Nephrotoxicity in rats undergoing a one-hour exposure to compound A. *Anesth Analg*, 81(3):559-63.
- Kashimoto S, Furuya A, Nonaka A, Oguchi T, Koshimizu M, Kumazawa T (1997) The minimum alveolar concentration of sevoflurane in rats. *Eur J Anaesthesiol*, 14(4):359-61
- Kazama T, Ikeda K (1988a) Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology*, 68(3):435-7
- Kazama T, Ikeda K (1988b) The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesthesiol*, 2:63-8
- Keller KA, Callan C, Prokocimer P, Delgado-Herrera L, Friedman MB, Hoffman GM, Wooding WL, Cusick PK, Krasula RW (1995) Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*, 83(6):1220-32.
- Lerche P, Muir WW, Grubb TL (2002) Mask induction of anaesthesia with isoflurane or sevoflurane in premedicated cats. *J Small Anim Pract*, 43(1):12-5
- Lerman J, Oyston JP, Gallagher TM, Miyasaka K, Volgyesi GA, Burrows FA (1990) The minimum alveolar concentration (MAC) and hemodynamic effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane in newborn swine. *Anesthesiology*, 73(4):717-21
- Lind RC, Ghantous HN, Gandolfi AJ, Brown BR (1989) Sevoflurane biotransformation and hepatotoxicity in the guinea pig. *Anesthesiology*, 71:A310
- Malan TP, Kadota Y, Mata H, Frink EJ, Brown BR (1993) Renal function after sevoflurane or enflurane anesthesia in the Fischer 344 rat. *Anesth Analg*, 77(4):817-21
- Martin MF, Carrasco MS, Gargallo JU, Lima JR, Ezquerro LJ (2001) Endocrine, haematological and metabolic responses to sevoflurane anaesthesia in lambs. *Vet Anaesth and Analg*, 28:132-139
- Matthews NS, Hartsfield SM, Mercer D, Bealeu MH, MacKenthun A (1998) Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. *Vet Surg*, 27(5): 480-5
- Moore C, Davies AS, Dallak M (1998) Sevoflurane has less effect than halothane on pulmonary afferent activity in the rabbit. *Br J Anaesth*, 80(2):257-9
- Morio M, Fujii K, Satoh N et al (1992) Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of the byproducts. *Anesthesiology*, 77:1155-64
- Mutoh T, Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Kadosawa T, Mochizuki M, Sasaki N (1995) Rapid inhalation induction of anesthesia by halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane and their cardiopulmonary effects in dogs. *J Vet Med Sci*, 57(6):1007-13
- Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N (1997) Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res*, 58(8):885-90.



- Mutoh T, Kanamaru A, Tsubone H, Nishimura R, Sasaki N (2001a) Respiratory reflexes in response to upper-airway administration of sevoflurane and isoflurane in anesthetized, spontaneously breathing dogs. *Vet Surg*, 30(1):87-96
- Mutoh T, Kojima K, Takao K, Nishimura R, Sasaki N (2001b) Comparison of sevoflurane with isoflurane for rapid mask induction in midazolam and butorphanol-sedated dogs. *J Vet Med A*, 48(4):223-30
- Mutoh T, Nishimura R, Sasaki N (2002) Effects of medetomidine-midazolam, midazolam-butorphanol, or acepromazine-butorphanol as premedicants for mask induction of anesthesia with sevoflurane in dogs. *Am J Vet Res*, 63(7): 1022-8
- Ohta M, Oku K, Yamanaka T, Mizuno Y (2000) Anesthetic management with sevoflurane and oxygen for orthopaedic surgeries in racehorses. *J Vet Med Sci*, 62(9):1017-20
- Otsuka H, Komura Y, Mayumi T, Yamamura T, Kemmotsu O, Mukaida K (1991) Malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia in a child with central core disease. *Anesthesiology*, 75:699-701
- Pascoe (2000) Proc. of WSAVA-FECAVA World Congress
- Polis I, Gasthus F, Laevens H, Van Ham L, De Rick A (2001a) The influence of ventilation mode (spontaneous ventilation, IPPV and PEEP) on cardiopulmonary parameters in sevoflurane anaesthetized dogs. *J Vet Med A*, 48:619-630
- Polis I, Gasthuys F, Van Ham L, Laevens H (2001b) Recovery times and evaluation of clinical hemodynamic parameters of sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia in mongrel dogs. *J Vet Med A*, 48(7):401-11
- Reichle FM, Conzen PF (2003) Halogenated inhalational anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 17(1):29-46
- Riebold TW and Thurmon JC (1986) Anesthesia in swine. In: *Swine in Biomedical Research*. Plenum, New York,;243-254.
- Robbins BH (1946) Preliminary studies of the anaesthetic activity of fluorinated hydrocarbons. *J Pharmacol Exp Therap*, 86:197-204
- Scheller MS, Tateichi A, Drummond JC, Zornow MH (1988) The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology*, 68:548-55
- Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, Zornow MH (1990) Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth*, 65:388-92
- Smith I, Nathanson M, White PF (1996) Sevoflurane – a long awaited volatile anesthetic. *Br J Anaesth*, 76:435-445
- Stabernack CR, Eger EI 2nd, Warnken UH, Forster H, Hanks DK, Ferrell LD (2003) Sevoflurane degradation by carbon dioxide absorbents may produce more than one nephrotoxic compound in rats. *Can J Anaesth*, 50(3):249-52
- Steffey EP (2002) Recent advances in inhalation anesthesia. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 18(1):159-68
- Steffey MA, Brosnan R, Steffey EP (2000) Clinical signs of sevoflurane anaesthesia in spontaneously breathing rats. *Vet Anaesth Analg*, 27;1:54
- Steffey MA, Brosnan RJ, Steffey EP (2003) Assessment of halothane and sevoflurane anesthesia in spontaneously breathing rats. *Am J Vet Res*, 64(4):470-4
- Suckling CW (1957) Some chemical and physical features in the development of fluothane. *Br J Anaesth*, 29:466-470
- Tacke S, Xiong H, Schimke E (1998) Sevoflurane (SEVOrane) as an inhalation anesthetic in dogs in comparison with halothane and isoflurane. *Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere*, 26(6):369-77
- Tai K, Suzuki H, Itagaki T, Katsumata N, Nakamura T, Yamada M, Shiraishi H (1987) Influence of sevoflurane on neuromuscular blocking effects of vecuronium and pancuronium. *Masui*, 36(2):227-31
- Takahasi H, Murata K, Ikeda K (1993) Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs. *Br J Anaesth*, 71:551-5
- Taylor PM (1991) Anaesthesia in sheep and goats. In *Practice*, 13:31-36
- Thurmon JC, Benson GJ, Tranquilli WJ, Olson WA (1986) Cardiovascular effects of intravenous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in Holstein calves. *Vet Surg*, 15:463
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1996) Lumb and Jone's Veterinary Anesthesia Third Edition, Lippincott Williams and Wilkins
- Tzannes S, Govendir M, Zaki S, Miyake Y, Packiarajah P, Malik R (2000) The use of sevoflurane in a 2:1 mixture of nitrous oxide and oxygen for rapid mask induction of anaesthesia in the cat. *J Feline Med Surg*, 2(2):83-90
- Wallin RF, Napoli MD (1971) Sevoflurane (fluoro-methyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propyl ether): a new inhalational anesthetic agent. *Federated Proceedings*, 30:442
- Wallin RF, Napoli MD, Regan BM (1972) Laboratory investigation of a new series of inhalational anesthetic agents: the halomethyl polyfluoroisopropyl ethers. In: *Cellular Biology and Toxicity of Anesthetics*. Williams and Wilkins, Baltimore,; 285-295.
- Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ (1975) Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg*, 54:758-765
- Wissing H, Kuhn I, Rietbrock S, Fuhr U (2000) Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth*, 84(4):443-9
- Wixson SK, White WJ, Hughes HC (1987) A comparison of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam anesthesia in adult male rats. *Lab Anim Sci*, 37(6):726-730
- Wouters P, Doursout M-F, Kashimoto S, Lawrence C, Merin RG, Chelly JE (1989) Sevoflurane preserved hepatic arterial blood flow in dogs. *Anesthesiology*, 71:A306
- Yamashita K, Satoh M, Umikawa A, Tsuda A, Yajima Y, Tsubakishita S, Seno T, Katoh S, Izumisawa Y, Kotani T (2000) Combination of continuous intravenous infusion using a mixture of guaifenesin-ketamine-medetomidine and sevoflurane anesthesia in horses. *J Vet Med Sci*, 62(3):229-35
- Yamashita K, Muir WW 3rd, Tsubakishita S, Abrahamsen E, Lerch P, Izumisawa Y, Kotani T (2002) Infusion of guaifenesin, ketamine, and medetomidine in combination with inhalation of sevoflurane versus inhalation of sevoflurane alone for anesthesia of horses. *JAVMA*, 221(8):1150-5.
- Yasuda N, Targ AG, Eger EI 2nd, Johnson BH, Weiskopf RB (1990) Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in pigs. *Anesth Analg*, 71(4):340-8