

ДУБРОВ С.О.^{1,2}, ЧЕРНЯЄВ С.В.^{1,2}

МЕТОКСИФЛУРАН: ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД ТА АНАЛІЗ БЕЗПЕКИ ВИКОРИСТАННЯ ЯК АНАЛЬГЕТИКА ПРИ НЕВІДКЛАДНИХ ТА АМБУЛАТОРНИХ ПРОЦЕДУРАХ

¹ КНП «Київська міська клінічна лікарня №17»,² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

РЕЗЮМЕ

Метоксифлуран, введений як анестетичний засіб у 1960-х роках, швидко набув популярності завдяки своїм потужним властивостям. Однак його використання як анестетика було припинено через значні побічні ефекти, зокрема нефротоксичність, що проявлялася у вигляді гострої ниркової недостатності з високим діурезом. В середині 1970-х років метоксифлуран був вилучений з ринку анестетичних засобів у Північній Америці та поступово у всьому світі. Згодом було виявлено, що метоксифлуран у нижчих дозах має потужні анальгезуючі властивості, що дозволило його використання для короткострокового знеболення при травматичних ураженнях та під час амбулаторних процедур. Австралійські служби швидкої допомоги використовують портативні інгалятори метоксифлурану з 1970-х років на догоспітальному етапі для менеджменту помірною та сильною больового синдрому, спричиненого травматичними ушкодженнями. Клінічні випробування підтвердили ефективність цього засобу, при цьому не було виявлено значних побічних ефектів, таких як ниркова або печінкова токсичність.

Фізико-хімічні властивості метоксифлурану, зокрема висока ліпідорозчинність та низький тиск пари, забезпечують повільний початок седації, що обмежує його седативні ефекти при короткотривалому застосуванні.

Клінічні дослідження підтвердили безпечність та ефективність метоксифлурану при проведенні амбулаторних процедур, таких як колоноскопія та перев'язка опікових ран. Метоксифлуран забезпечує зменшення тривожності та біль, що дозволяє пацієнтам швидше повертатися до нормальної діяльності.

Таким чином, метоксифлуран, використаний у вигляді низькодозового інгаляційного анальгетика, може бути ефективним та безпечним засобом для знеболення на догоспітальному етапі, під час амбулаторних медичних і хірургічних процедур, особливо у пацієнтів з високим ризиком ускладнень від традиційних методів седації. Подальші дослідження, включаючи великі рандомізовані контрольовані випробування, можуть надати додаткові докази на підтримку потенційних переваг метоксифлурану.

Ключові слова: метоксифлуран, анальгезія, амбулаторні процедури.

ВСТУП

Метоксифлуран історично використовувався для анестезії. Однак свідчення про його нефро- та гепатотоксичність призвели до відмови від цього застосування. Згодом метоксифлуран у нижчих дозах почав використовуватися як анальгетичний засіб, зазвичай через інгалятор у каретах швидкої допомоги та при малих хірургічних втручаннях.

МЕТОЮ цього огляду є визначення безпечних умов використання метоксифлурану в різних категоріях пацієнтів.

Історична перспектива: метоксифлуран як анестетичний засіб

Інтерес до фторованих вуглеводнів та ефірів як анестетичних засобів розпочався в 1940-х роках. Розширене тестування кількох потенційних засобів фармацевтичною промисловістю призвело до введення галотану (Ayerst Laboratories, Нью-Йорк, США) та метоксифлурану (Abbott Laboratories, Монреаль, Канада) як легких анестетиків для загальної анестезії у 1960 році [1]. Однак в середині 1960-х років почали виникати занепокоєння щодо

нефротоксичності метоксифлурану. Дві значні серії випадків описали незвичну форму гострої ниркової недостатності з високим виведенням сечі, що корелювала з внутрішньоопераційним використанням метоксифлурану як загального анестетика [2, 3]. Клінічні прояви включали надмірний діурез, спрагу та тяжку гіпернатріємію, стійку до введення вазопресину, що вказувало на порушену здатність ниркових каналців до концентрування сечі. Переважна більшість цих пацієнтів відновили повну функцію нирок протягом відносно короткого часу, причому більшість зареєстрованих смертей були пов'язані з ускладненнями основної хірургічної патології [4]. Післяопераційну дисфункцію ниркових каналців спостерігали лише в ретроспективних дослідженнях, де тривала інгаляційна анестезія призводила до високих кумулятивних доз метоксифлурану [5]. Тим не менш, метоксифлуран був вилучений з клінічної анестетичної практики в Північній Америці наприкінці 1970-х років і поступово перестав використовуватися як анестетичний засіб у всьому світі протягом наступних 10 років, коли стали доступні нові леткі агенти з більш швидким початком і закінченням дії.

Метоксифлуран як потужний короткостроковий анальгетик для невідкладного знеболення при травматичних ураженнях

Хоча метоксифлуран був вилучений з використання як анестетичний засіб, низькодозовий метоксифлуран, доставлений через портативний інгалятор, використовується австралійськими службами швидкої допомоги для короткочасного знеболення при травматичних ураженнях з початку 1970-х років. Клінічні випробування підтвердили, що цей засіб забезпечує ефективне знеболення при травматичних ураженнях без наявних доказів ниркової або печінкової токсичності [6, 7]. Портативність, профіль безпеки та швидкий початок анальгезії означають, що ця форма метоксифлурану є дуже поширеним видом знеболення, що застосовується австралійськими парамедиками [8], і більше 5 мільйонів доз інгаляційного метоксифлурану було використано у пацієнтів з травмами без значних побічних ефектів [9]. Останніми роками увага зосереджувалася на тому, чи може метоксифлуран, доставлений через портативний інгалятор, забезпечити якісне знеболення для різних амбулаторних процедур, наприклад, колоноскопії, які в іншому випадку вимагали б внутрішньовенної седативної та анальгетичних методик [10]. Крім того, недавні клінічні дослідження показали, що метоксифлуран має анксиолітичний ефект, і ці комбіновані властивості потужного знеболення та зменшення тривожності можуть зробити метоксифлуран гарною

альтернативою внутрішньовенним седативним засобам [1].

Дозування та застосування метоксифлурану

Фізичні та хімічні властивості метоксифлурану є ключовими для його ефективності в ролі анальгетика для коротких медичних і хірургічних амбулаторних процедур. Це високоліпідорозчинна летка рідина з високим коефіцієнтом розподілу в середовищах кров : газ. З мінімальною альвеолярною концентрацією (MAC) 0,2 % метоксифлуран є надзвичайно потужним анестетиком. Однак на практиці висока ліпідорозчинність і низький тиск пари метоксифлурану означають, що початок седативної дії дуже повільний, і тому інгаляція малих доз протягом короткого періоду обмежує седативний ефект цього засобу [11].

Метоксифлуран зазвичай представлений у рідкій формі у флаконі об'ємом 3 мл метоксифлурану 99,9 %, який заливається в портативний інгалятор. Рідина вбирається, і пацієнт вдихає випаруваний метоксифлуран через «мундштук». Інгалятор має отвір для розбавлення, який залучає повітря під час вдиху, таким чином концентрація засобу, що доставляється, становить 0,2–0,4 % – коли отвір відкритий або 0,5–0,7 % – коли пацієнт закриває отвір для розбавлення пальцем. Знеболення зазвичай відчувається після кількох вдихів. Максимальна рекомендована доза метоксифлурану за 24 години становить 6 мл (два флакони). Один або два флакони метоксифлурану є достатніми для більшості амбулаторних процедур; при безперервному використанні один флакон може забезпечити знеболення до 20–25 хвилин, але частіше при хірургічних процедурах використання є інтермітуючим, що продовжує період знеболення. Додавання другого флакона ще більше продовжує період знеболення (50–55 хвилин при безперервній інгаляції). Загальна максимальна тижнева доза наразі становить 15 мл, і рекомендовано не використовувати інгаляційний метоксифлуран протягом декількох днів поспіль.

Безпека метоксифлурану як самостійно керованого, низькодозового інгаляційного анальгетика під час процедур

Загальний огляд. Хоча метоксифлуран є летким анестетичним засобом, який може потенційно спричинити зловласну гіпертермію (ЗГ), на сайті Управління з лікарських засобів (TGA, Департамент охорони здоров'я, Австралія) зареєстровано лише один випадок ЗГ після застосування метоксифлурану (2000 рік). У цьому випадку агент вводився разом з іншими потужними індукторами ЗГ,

включаючи сукцинілхолін і севофлуран [12]. Тим не менш, метоксифлуран у будь-якій формі протипоказаний у пацієнтів, схильних до цього стану [13]. Незначні побічні ефекти, такі як нудота, запаморочення та сонливість, іноді спостерігаються в період відразу після введення інгаляційного метоксифлурану, але зазвичай вони короточасні та самостійно зникають. Низькодозовий метоксифлуран не впливає на скоротливість міокарда, і хоча може спостерігатися брадикардія, немає повідомлень про значну серцево-судинну нестабільність, пов'язану з його використанням. Хоча ниркова токсичність є вкрай рідкісною, застосування інгаляційного метоксифлурану протипоказано пацієнтам з нирковою недостатністю, а також рекомендується використовувати з обережністю в пацієнтів з цукровим діабетом та літніх пацієнтів [14]. Однак загалом наявні дані свідчать про те, що при введенні метоксифлурану через портативний інгалятор дози є малими і ефект достатньо короточасним, що дозволяє уникнути ниркової токсичності [15].

Клінічні дослідження ефективності інгаляційного метоксифлурану при медичних та хірургічних процедурах

Колоноскопія

Колоноскопія є однією з найчастіше виконуваних амбулаторних процедур у суспільствах з високим рівнем доходів. Однак значна кількість пацієнтів, яким виконують колоноскопію, страждають на ожиріння та мають додаткові супутні фактори ризику, включаючи обструктивне сонне апное [16]. Депресія дихання та обструкція дихальних шляхів є значними ризиками, тому присутність анестезіолога стає все більш необхідною, що створює значне навантаження на витрати лікарні [17]. Nguyen та колеги досліджували [10], чи може інгаляційний метоксифлуран за допомогою інгалятора бути відповідною та добре переносимою альтернативою сучасним методам внутрішньовенної (в/в) седативної техніки (стандартизований болюс фентанілу та мідазоламу, після чого вводилися додаткові малі болюси кожного препарату за потреби) або знеболення за допомогою інгалятора метоксифлурану, причому пацієнтам дозволялося самостійно застосовувати до загальної дози 6 мл. Не було виявлено значущих відмінностей у тривалості процедур чи успішності поліпектомій між двома методами знеболення, а оцінки болю, виміряні за допомогою стандартної візуальної аналогової шкали (ВАШ), були подібними. Рівні тривожності вимірювали

за допомогою State-Trait Anxiety Inventory Form Y. Оцінки тривожності в цілому були схожими у двох групах, хоча специфічне відчуття «нервозності» було нижчим у групі з метоксифлураном. У тих пацієнтів, які отримували в/в седатію, середня доза фентанілу становила 83,6 мг, а середня доза мідазоламу – 3,4 мг, що свідчить про необхідність додаткової седативної під час процедури. Натомість усі пацієнти, які отримували метоксифлуран, потребували лише однієї дози інгалятора на початку колоноскопії. Загалом пацієнти, які використовували метоксифлуран, почувалися більш бадьорими за короткий час, ніж пацієнти, які отримували в/в седатію, мали короткий час до прийому їжі і були готові до виписки значно раніше. Невелика кількість пацієнтів, які використовували інгалятор (8 % у групі метоксифлурану), потребували додаткової в/в седативної, хоча ця група демонструвала вищі рівні тривожності перед процедурою, як це оцінювали самі пацієнти та клініцисти, які проводили колоноскопію. Значні побічні явища, зокрема гіпотензія та респіраторна депресія, були подібними між двома групами. Однак випадки респіраторної депресії в групі метоксифлурану виникали лише у тих пацієнтів, які потребували додаткової в/в седативної. Протягом 30-денного спостереження не було виявлено випадків ниркової або печінкової токсичності, пов'язаних із застосуванням знеболення метоксифлураном. У подальшому дослідженні Nguyen та колеги [18] досліджували ефективність інгаляційного метоксифлурану при колоноскопії у пацієнтів із морбідним ожирінням, які мають найвищий ризик серйозних побічних явищ під час цієї процедури, виконаної за стандартними методами седативної. У дослідженні було залучено 140 пацієнтів, яким було запропоновано вибір між стандартною схемою в/в седативної та самостійно застосовуваним інгаляційним метоксифлураном для колоноскопії. Альтернативна в/в техніка, названа анестезією з асистованою глибокою седативною (AADS), виконувалася у вигляді початкового болюсу короткодійного опіюючого плюс мідазолам, після чого пропофол вводився у вигляді інтермітуючих болюсів або шляхом безперервної інфузії. Пацієнти, які проходили AADS, отримували в/в рідини та додатковий кисень, тоді як пацієнти, які інгалювали метоксифлуран, не отримували таких додаткових заходів. Колоноскопія була проведена однаково успішно в обох групах, але загальна тривалість процедури була значно коротшою в групі з метоксифлураном. Хоча між групами не було відмінностей у рівні задоволеності чи тривожності, вищі оцінки болю під час колоноскопії були зафіксовані при використанні метоксифлурану [3.6 (0.2) проти 0.9 (0.1); $P < 0.001$], біль сприймався як терпимий та короточасний. Внаслідок цього, 28 із 34

пацієнтів (82 %), яким раніше виконували колоноскопію з AADS, віддали перевагу метоксифлурану над AADS, тоді як 90 % були готові знову використовувати метоксифлуран для колоноскопії. Серйозні побічні явища (гіпотензія, гіпоксія та аритмії) траплялися майже виключно в групі AADS, загальний рівень побічних явищ у якій становив 56 %, порівняно з 2% у групі метоксифлурану. Як і в попередньому дослідженні, пацієнти, яким виконували колоноскопію з метоксифлураном, мали значно коротший час до першого прийому їжі та до виписки. Тридцятиденне спостереження за групою метоксифлурану не показало жодних клінічних або біохімічних ознак ниркової чи печінкової токсичності. Скорочений час процедури, відсутність серйозних побічних явищ та раніше готовність до виписки дозволили авторам зробити висновок, що самостійне застосування метоксифлурану є добре переносимою альтернативою для колоноскопії, навіть у пацієнтів високого ризику. Психомоторна активність швидко відновлюється (протягом 30 хвилин після припинення введення). Виявлено значні заощадження коштів, а також потенціал для зменшення черг на цю поширену процедуру [18].

Перев'язка пацієнтів з опіками

Інгаляційний метоксифлуран визнаний адекватною та ефективною знеболювальною технікою для заміни пов'язок у пацієнтів з опіками ще на ранніх етапах його застосування [19], хоча його використання в цьому контексті не отримало подальшого розвитку. Часте перев'язування опікових ран є необхідним втручанням, яке може спричинити значний біль і тривогу [20]. Пацієнти потребують тривалого знеболення і часто розвивають толерантність до опіоїдів, що робить знеболення для короткотривалих процедур більш складним. Такі опіоїди, як фентаніл, використовуються для цих процедур, але вимагають в/в доступу і можуть викликати такі проблеми, як депресія дихання [21]. Нещодавно дослідження, проведене Wasiak та колегами, повторно підтвердило ефективність метоксифлурану, який вводиться самим пацієнтом інгаляційно для перев'язування опікових ран в амбулаторних умовах. У цьому дослідженні 15 дорослих пацієнтів з опіками, які прийшли для амбулаторної зміни пов'язок, були навчені самостійно застосовувати інгаляційний метоксифлуран через запатентований інгалятор безпосередньо перед процедурою. Пацієнтам запропонували оцінити свій досвід болю та тривоги до і після зміни пов'язки за допомогою числової шкали (Числова шкала болю від 0 до 10 і Числова шкала тривоги від 0 до 10), а також надати особисту оцінку ефективності інгалятора метоксифлурану для цієї процедури. Хоча процедури були відносно тривалими (у середньому 38 хвилин), всі пацієнти добре пе-

ренесли зміну пов'язок, і лише один пацієнт потребував додаткового знеболення після процедури. Більшість пацієнтів потребували лише однієї дози метоксифлурану об'ємом 3 мл через інгалятор, один пацієнт потребував дві дози. Середні показники болю після процедури були вищими, ніж до процедури. На протигагу цьому, рівні тривоги значно знизилися після процедури, хоча не було визначено, чи сприяло цьому використання метоксифлурану, чи пацієнти стали менш тривожними через зникнення передпроцедурної тривоги. Лише два пацієнти зазнали незначних побічних ефектів, що минули самостійно, і загалом автори зробили висновок, що метоксифлуран, доставлений через інгалятор, був адекватним знеболювальним засобом для амбулаторної зміни пов'язок при опіках [22]. Друге дослідження, яке вивчало ефективність інгаляційного метоксифлурану для зміни пов'язок при опіках, порівнювало цей метод з комбінацією кетамін-мідазолам, яка вже використовувалася в установі авторів з цією метою. Було використано рандомізований перехресний дизайн дослідження, щоб розподілити пацієнтів на одну з анальгезивних схем під час їх першого візиту для зміни пов'язки, а потім на іншу схему під час їх другого візиту. Вісім пацієнтів завершили перехресний дизайн, і п'ятеро з них висловили перевагу інгалятору метоксифлурану, двоє пацієнтів були однаково задоволені як в/в седацією, так і інгалятором, і лише один пацієнт віддав перевагу комбінації кетамін-мідазолам. Оцінки болю були подібними між двома техніками. Однак пацієнти відзначили можливість самостійного введення ліків і відчуття контролю як позитивний аспект метоксифлурану. Галюцинації, седація та сонливість, які є звичними при седації кетамін-мідазоламом, не спостерігалися при використанні метоксифлурану. Не було зафіксовано жодних побічних ефектів або несприятливих подій при інгаляції метоксифлурану. На відміну від цього, комбінація кетамін-мідазолам викликала відчуття тривалої седації у двох пацієнтів. Ці дані разом із даними Wasiak та колег [23] свідчать про те, що метоксифлуран, доставлений через інгалятор, не поступається іншим седативно-анальгезивним технікам для повторної зміни пов'язок при опіках і може мати деякі переваги в плані зменшення седації та можливості використання цієї методики при ускладненому в/в доступі [1].

Малі загальні хірургічні процедури.

Автори перехресного дослідження з лікування опіків також включили проспективний аудит, проведений після перехресного дослідження, щодо використання інгаляційного метоксифлурану для різних невеликих хірургічних процедур, включаючи зміну вакуумних пов'язок для закриття ран,

подальші перев'язки опіків, дренування абсцесів та різні додаткові загальнохірургічні та судинні процедури. Метоксифлуран використовувався як основний метод знеболення у 123 пацієнтів, які проходили 173 окремі процедури. Загалом рівень успішності (тобто відсутність потреби у використанні альтернативних методів) був високим. Не було відзначено випадків значного зниження рівня сатурації кисню, і підтримка дихальних шляхів не була потрібна жодному з цих пацієнтів. Було зафіксовано п'ять випадків невдач техніки (із 173 призначень). Два з них були у пацієнтів, які потребували дренування анальних або періанальних абсцесів, для яких кращим варіантом могла бути загальна анестезія. Ще два пацієнти мали хронічні больові стани та високий рівень тривожності, а п'ятий пацієнт був літньою людиною та став збудженим під час несподівано довгої процедури. Таким чином, всі п'ять випадків невдачі інгаляції метоксифлурану сталися за обставин, коли більшість седативно-анальгезуючих технік також могли б виявитися неефективними. Автори дослідження відзначили, що високий рівень тривожності може перешкодити деяким пацієнтам ефективно використовувати ручний інгалятор, незважаючи на пояснення та навчання перед процедурою [23].

ВИСНОВКИ

Низькі дози метоксифлурану, що вводяться через ручний інгалятор, протягом багатьох років забезпечують добре переносиме короткочасне знеболення для пацієнтів з травматичними ураженнями в Австралії. Хоча виникають незначні побічні ефекти, такі як запаморочення, нудота та дезорієнтація, вони швидко зникають протягом кількох хвилин після припинення використання інгалятора. Не зважаючи на те, що ниркова недостатність з поліурією була серйозним ускладненням метоксифлурану, ниркова та печінкова токсичність вкрай рідкісні при короткотривалому використанні у низьких концентраціях для знеболення. Інгаляційний метоксифлуран також схвалений в Австралії для використання як знеболювальний засіб під час амбулаторних медичних і хірургічних процедур. Малосерійні дослідження показали, що метоксифлуран може забезпечити задовільне знеболення для кількох різних процедур, включаючи колоноскопію та зміну пов'язок при опіках. Метоксифлуран допомагає уникнути ризиків, пов'язаних із глибокою седатцією, завдяки дозі, яку регулює сам пацієнт, що дозволяє йому контролювати свій комфорт. Під час введення спостерігається значне порушення психомоторної функції, яке швидко зникає після припинення інгаляції. Пацієнти можуть швидше повернутися додому та до нормальної діяльності, наприклад, до керування

автомобілем. Ці особливості можуть зробити інгаляційний метоксифлуран привабливою альтернативою стандартним методам седатії для амбулаторних процедур, особливо у пацієнтів з ризиком ускладнень від седативних засобів, таких як люди з ожирінням та ті, хто страждає на обструктивне сонне апное. Подальші дослідження, включаючи великі рандомізовані контрольовані випробування, можуть надати додаткові докази на підтримку потенційних переваг метоксифлурану [1].

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /
All authors report no conflict of interest
Етичне схвалення / Ethical approval
Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /
This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.
Надійшла до редакції / Received: 27.06.2024
Після доопрацювання / Revised: 02.07.2024
Прийнято до друку / Accepted: 02.09.2024
Опубліковано онлайн / Published online: 30.09.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Jephcott C, Grummet J, Nguyen N, Spruyt O. A review of the safety and efficacy of inhaled methoxyflurane as an analgesic for outpatient procedures. *Br J Anaesth*. 2018 May;120(5):1040-1048. doi: 10.1016/j.bja.2018.01.011. Epub 2018 Feb 12.
- Walter B. Crandell, Stephen G. Pappas, Alastair Macdonald; Nephrotoxicity Associated with Methoxyflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 1966; 27:591-607 doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-196609000-00010>.
- Richard I. Mazze, James R. Trudell, Michael J. Cousins; Methoxyflurane Metabolism and Renal Dysfunction: Clinical Correlation in Man. *Anesthesiology* 1971; 35:247-252 doi: 10.1097/00000542-197109000-00010.
- Richard I. Mazze, Srinivasa N. Raja; Methoxyflurane Revisited: Tale of an Anesthetic from Cradle to Grave. *Anesthesiology* 2006; 105:843-846 doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200610000-00031>.
- Robertson GS, Hamilton WF. Methoxyflurane and renal function. *Br J Anaesth*. 1973 Jan;45(1):55-62. doi: 10.1093/bja/45.1.55.
- Coffey F, Wright J, Hartshorn S, Hunt P, Locker T, Mirza K, Disssmann P. STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med J*. 2014 Aug;31(8):613-8. doi: 10.1136/emered-2013-202909. Epub 2014 Apr 17.
- Coffey F, Disssmann P, Mirza K, Lomax M. Methoxyflurane Analgesia in Adult Patients in the Emergency Department: A Subgroup Analysis of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (STOP!). *Adv Ther*. 2016 Nov;33(11):2012-2031. doi: 10.1007/s12325-016-0405-7. Epub 2016 Aug 27.
- Bendall JC, Simpson PM, Middleton PM. Prehospital analgesia in New South Wales, Australia. *Prehosp Disaster Med*. 2011 Dec;26(6):422-6. doi: 10.1017/S1049023X12000180.
- Grindlay J, Babl FE. Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting. *Emerg Med Australas*. 2009 Feb;21(1):4-11. doi: 10.1111/j.1742-6723.2009.01153.x.
- Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Moore J, Holloway RH, Bartholomeusz D, Lidums I, Tam W, Roberts-Thomson IC, Mahesh VN, Debreceni TL, Schoeman MN. Patient-controlled analgesia with inhaled methoxyflurane versus conventional endoscopist-provided sedation for colonoscopy: a randomized multicenter trial. *Gastrointest Endosc*. 2013 Dec;78(6):892-901. doi: 10.1016/j.gie.2013.05.023. Epub 2013 Jun 28.
- Abdullah WA, Sheta SA, Nooh NS. Inhaled methoxyflurane (Penthrox) sedation for third molar extraction: a comparison to nitrous oxide sedation. *Aust Dent J*. 2011 Sep;56(3):296-301. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01350.x.
- Therapeutic Goods Administration, Department of Health, Australian Government. Database of adverse event notifications-medicines. [Accessed 6 May 2017]. <https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>.

13. Malignant Hyperthermia Association of the United States. Safe and unsafe anaesthetics. Available from: <http://www.mhaus.org/healthcare-professionals/be-prepared/safe-and-unsafe-anesthetics> [Accessed 19 February 2017].
14. Pentrox® (methoxyflurane) Inhalation. Available from: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/p/pentroxinh.pdf> [Accessed 22 December 2016].
15. Frangos J, Mikkonen A, Down C. Derivation of an occupational exposure limit for an inhalation analgesic methoxyflurane (Pentrox®). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016 Oct;80:210-25. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.05.012. Epub 2016 May 13.
16. Goudra BG, Singh PM, Penugonda LC, Speck RM, Sinha AC. Significantly reduced hypoxemic events in morbidly obese patients undergoing gastrointestinal endoscopy: Predictors and practice effect. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014 Jan;30(1):71-7. doi: 10.4103/0970-9185.125707.
17. Goudra B, Singh PM. Anesthesia for gastrointestinal endoscopy: A subspecialty in evolution? *Saudi J Anaesth.* 2015 Jul-Sep;9(3):237-8. doi: 10.4103/1658-354X.154691.
18. Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Phan VA, Singh R, Bampton P, Fraser RJ, Holloway RH, Schoeman MN. Portable inhaled methoxyflurane is feasible and safe for colonoscopy in subjects with morbid obesity and/or obstructive sleep apnea. *Endosc Int Open.* 2015 Oct;3(5). doi: 10.1055/s-0034-1392366. Epub 2015 Jun 24.
19. Laird SM, Chrystal KM. The effect of methoxyflurane analgesia on renal function in burned patients: an investigation. *Postgrad Med J.* 1972 Mar;48(557):133-7. doi: 10.1136/pgmj.48.557.133.
20. de Castro RJ, Leal PC, Sakata RK. Pain management in burn patients. *Braz J Anesthesiol.* 2013 Jan;63(1):149-53. doi: 10.1016/j.bjane.2012.02.003. Epub 2013 Aug 7.
21. Linneman PK, Terry BE, Burd RS. The efficacy and safety of fentanyl for the management of severe procedural pain in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil.* 2000 Nov-Dec;21(6):519-22. doi: 10.1097/00004630-200021060-00008.
22. Wasiak J, Mahar PD, Paul E, Menezes H, Spinks AB, Cleland H. Inhaled methoxyflurane for pain and anxiety relief during burn wound care procedures: an Australian case series. *Int Wound J.* 2014 Feb;11(1):74-8. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01067.x. Epub 2012 Aug 27.
23. Gaskell AL, Jephcott CG, Smithells JR, Sleigh JW. Self-administered methoxyflurane for procedural analgesia: experience in a tertiary Australasian centre. *Anaesthesia.* 2016 Apr;71(4):417-23. doi: 10.1111/anae.13377. Epub 2016 Feb 15.

DUBROV S. CHERNIAIEV S.

METHOXYFLURANE: A HISTORICAL REVIEW AND SAFETY ANALYSIS OF ITS USE AS AN ANALGESIC IN EMERGENCY AND OUTPATIENT PROCEDURES

Resume

Methoxyflurane, introduced as an anesthetic agent in the 1960s, quickly gained popularity due to its potent properties. However, its use as an anesthetic was discontinued due to significant side effects, particularly nephrotoxicity, manifested as acute renal failure with high diuresis. By the mid-1970s, methoxyflurane was withdrawn from the anesthetic market in North America and gradually worldwide. It was later discovered that low-dose methoxyflurane had powerful analgesic properties, allowing its use for short-term pain relief in traumatic injuries and during ambulatory procedures. Australian emergency services began using portable methoxyflurane inhalers for emergency care. Clinical trials confirmed the effectiveness of this agent, with no significant side effects such as renal or hepatic toxicity reported.

The physicochemical properties of methoxyflurane, particularly its high lipid solubility and low vapor pressure, provide a slow onset of sedation, limiting its sedative effects when used short-term.

Clinical studies have confirmed the safety and efficacy of methoxyflurane in conducting ambulatory procedures such as colonoscopy and burn wound dressing changes. Methoxyflurane reduces anxiety and pain, allowing patients to return to normal activities more quickly.

Thus, methoxyflurane, used as a low-dose inhaled analgesic, can be an effective and safe pain relief option during ambulatory medical and surgical procedures, particularly in patients at high risk of complications from traditional sedation methods. Further research, including large randomized controlled trials, may provide additional evidence to support the potential benefits of methoxyflurane.

Key words: methoxyflurane, analgesia, nephrotoxicity, ambulatory procedures.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:
ДУБРОВ С.О. – загальне керівництво, написання статті,
ЧЕРНЯЄВ С.В. – збір та обробка даних, написання статті