Editorial

New volatile anaesthetics in cardiovascular anaesthesia: one step forward, two steps back?

Ian R. Thomson MD

There is currently resurgent interest in the use of volatile anaesthetics in cardiovascular anaesthesia. This reflects a clinical trend towards reduced reliance on opioids, so that early postoperative tracheal extubation of cardiac surgical patients can be facilitated. In this issue of the Journal, Searle *et al.* present the results of a multi-centre comparison of sevoflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery.¹ Sevoflurane has recently been released in Canada, and approval for the release of another new volatile agent, desflurane, is actively being sought. Sevoflurane and desflurane each have potential advantages over previously available agents, although neither is ideal.² Importantly, both agents are relatively insoluble and, consequently, offer the potential for rapid induction, precise control of anaesthetic depth, and rapid emergence from anaesthesia. *Are these new volatile anaesthetics superior to isoflurane for anaesthetic management of patients with coronary artery disease undergoing major inpatient procedures?* To address this issue, I shall briefly review pertinent pharmacology of the new agents, and attempt to answer some simple questions.

Pharmacology of Sevoflurane: Sevoflurane is the least pungent volatile anaesthetic, and only desflurane has a lower blood:gas partition coefficient. Consequently, sevoflurane provides smoother and more rapid inhalation induction than any other volatile agent. Using the vital capacity rapid inhalation induction technique,

6% sevoflurane induced anaesthesia in 52 ± 15 sec in healthy unmedicated adults without causing coughing or airway complications.³ This feature will almost certainly win sevoflurane an enduring place in anaesthetic practice, especially in paediatrics. Currently, intravenous induction is standard practice in cardiovascular anaesthesia, and the applicability of inhalation induction with sevoflurane in this patient population is unestablished.

Sevoflurane is less resistant to metabolism than isoflurane, with as much as 5% undergoing biotransformation.⁴ Hepatic biotransformation of sevoflurane yields fluoride ion, and hexafluoroisopropanol (HFIP). So far, HFIP appears to be nontoxic. After prolonged anaesthesia with sevoflurane, plasma fluoride levels often exceed the $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ concentration associated with subclinical renal toxicity after methoxyflurane. Surprisingly, clinically important renal dysfunction has not been reported after sevoflurane administration. However, mildly impaired concentrating ability in response to vasopressin, and increased biochemical markers of tubular damage have been reported in subjects with elevated fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anaesthesia.⁵ Sevoflurane's lack of important renal toxicity may be related to the fact that it undergoes hepatic, but not renal metabolism to fluoride, whereas methoxyflurane is degraded at both sites.⁶

Another potential problem with sevoflurane is that it undergoes degradation in the presence of soda-lime or Baralyme.⁷ The most abundant breakdown product, an olefin referred to as Compound A, was lethal in rodents that inhaled 200 ppm for six hours, and caused necrosis of the outer strip of the renal medulla after 50 ppm for six hours, or 25 ppm for 12 hr.⁸ Concentrations of 25 ppm occur as a matter of course during prolonged low-flow ($1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$) sevoflurane anaesthesia, but clinical nephrotoxicity has not been observed.⁷ To reduce

From the Department of Anaesthesia, University of Manitoba and St. Boniface General Hospital, 409 Taché Avenue, Winnipeg, Manitoba R2H 2A6.

Conflict of Interest Statement: Dr. Thomson has received research funding from, and has acted as a paid consultant to Ohmeda (Liberty Corner, NJ) the manufacturer of desflurane in the United States of America.

Compound A accumulation within rebreathing circuits it is recommended that a minimum flow rate of 2 L·min⁻¹ be used with sevoflurane. The potential nephrotoxicity of both Compound A and fluoride ion have led some authorities to advise against the administration of sevoflurane to patients with renal dysfunction.⁹

Pharmacology of Desflurane: In contrast to sevoflurane, desflurane is extremely stable and undergoes virtually no metabolism in man.² If hepatic and renal toxicity is related to the extent of biodegradation, then desflurane should be exceedingly safe. As the least soluble volatile agent, desflurane should provide optimal control over anaesthetic depth. However, desflurane has some nonideal features. Its marked pungency makes it unsuitable for inhalational induction.¹⁰ Desflurane also provokes alarming sympathomimetic responses when the end-tidal or inspired concentration is abruptly increased beyond 5%.¹¹ Qualitatively similar responses occur with isoflurane, but these are comparatively minor. Sympathomimetic responses to desflurane, especially the accompanying tachycardia, are potentially deleterious in patients with severe coronary artery disease. Fortunately, sympathomimetic responses to desflurane are substantially attenuated by the relatively small doses of opioids, (e.g., fentanyl 1.5 µg·kg⁻¹) ordinarily used in clinical practice, as well as by clonidine and esmolol.¹² By administering opioids prior to induction, and avoiding abrupt increases in desflurane concentration, clinically important sympathomimetic responses can be avoided. Another problem with desflurane is its high vapour pressure (669 mmHg at 20°C). This means that the drug boils near room temperature and cannot be administered with a conventional vaporizer. An electrically heated, pressurized vaporizer has been developed for use with desflurane.¹³ Whether or not this more complicated technology influences safety is unclear. Because of its high vapour pressure and low solubility, I often wonder about the consequences of accidentally spilling a bottle of desflurane. Might staff in the immediate environment become anaesthetized before they could leave the area?

Do the cardiovascular effects of the new volatile agents differ considerably from those of isoflurane? In terms of their cardiovascular effects, the similarities between these agents are much greater than their differences.^{2,14} A comparison of sevoflurane and isoflurane in volunteers revealed no important difference in cardiovascular effects.¹⁵ There is some evidence that sevoflurane has a slightly more stable heart rate profile than isoflurane, but this has not been consistently demonstrable.^{14,16} Another potential advantage of sevoflurane is that it is not as potent a coronary vasodilator as isoflu-

rane, and does not induce coronary "steal" in animal models.^{17,18} However, the issue of coronary steal is a relatively minor one, since the use of isoflurane, itself a coronary vasodilator, has not been convincingly associated with an increased incidence of myocardial ischaemia, even in patients with "steal-prone" coronary anatomy.^{19,20}

Does the lower solubility of the newer agents result in improved intraoperative haemodynamic control, compared with isoflurane? In an open-label comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery, we found the haemodynamic effects of isoflurane and desflurane to be remarkably similar.²¹ However, we noted lower blood pressures during noxious stimulation in patients given desflurane compared with those given isoflurane. These differences were not clinically important, and it was unclear whether or not they reflected better haemodynamic control with desflurane, consequent to its low solubility. When we examined intraoperative variability in heart rate and blood pressure we found no difference between the two anaesthetics in either the pre- or post-bypass period. Similarly, Searle *et al.* noted no haemodynamic differences between sevoflurane and isoflurane during the prebypass period in patients undergoing coronary artery surgery.¹ In both studies, the volatile agents were used in conjunction with total prebypass fentanyl doses of 11–17 µg·kg⁻¹. Thus, there is little evidence that either desflurane or sevoflurane provide a clinically relevant improvement in haemodynamic control, compared with isoflurane. Presumably, experienced clinicians, with access to on-line measurements of inspired and expired anaesthetic concentrations, compensate for the higher solubility of isoflurane by varying the delivered anaesthetic concentration over a wider range.

Is the incidence of perioperative myocardial ischaemia and or infarction lower with the newer agents compared with isoflurane? Historically, comparative studies have rarely demonstrated a difference in the incidence of myocardial ischaemia or infarction between anaesthetics.^{19,22} Based on their pharmacological similarity to older agents, one would not anticipate that either of the new anaesthetics would behave differently. Not surprisingly, we found no difference in the incidence of ischaemia between desflurane and isoflurane, and Searle *et al.* noted no difference between sevoflurane and isoflurane.^{1,21} In both studies, tight haemodynamic control was mandated by protocol, and the incidence of prebypass ischaemia was low (7–14%). Helman *et al.* noted a higher incidence of myocardial ischaemia during induction of anaesthesia with desflurane than with sufentanil.²³ However, in Helman's study, opioids were not administered prior to bypass, and anaesthesia in the

desflurane group was induced with thiopentone and very high inspired concentrations of desflurane. This provoked a sympathomimetic response and myocardial ischaemia in some patients given desflurane. Desflurane did not increase the incidence of ischaemia throughout the remainder of the study. When fentanyl $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ is administered prior to induction neither hyperdynamic circulatory responses, nor an increased incidence of ischaemia has been observed with desflurane. The studies by Helman *et al.* and Searle *et al.* had reasonable statistical power to examine the incidence of elevated CK-MB as a marker of myocardial damage after bypass surgery.^{1,23} There was no difference in CK-MB release between desflurane and sufentanil, or between sevoflurane and isoflurane. No study to date has had adequate power to compare "hard" outcomes like definite myocardial infarction, or mortality between the new anaesthetics and isoflurane.

Will more rapid emergence from anaesthesia facilitate early extubation? Patients undergoing major, cardiovascular surgery are unlikely to benefit from the more rapid emergence from anaesthesia that has been documented for the newer anaesthetic agents. In the case of coronary artery surgery, most early extubation protocols mandate a period of postoperative observation to ensure haemodynamic stability, absence of bleeding, and adequate gas exchange, prior to extubation. The duration of these observation periods, generally ≥ 1 hour, makes slightly earlier emergence from anaesthesia irrelevant.

How do the new agents compare with isoflurane with respect to their potential toxicity? Isoflurane is minimally metabolized, has no renal toxicity, and has only rarely been implicated in perioperative hepatic toxicity.²⁵ Given that desflurane is metabolized to only one tenth the extent of isoflurane, its potential for hepatic and renal toxicity should be extremely low. However, the proven safety of isoflurane makes this advantage hypothetical. Although sevoflurane is extensively biodegraded in comparison with isoflurane, it has not been associated with clinically important hepatic or renal toxicity. However, more information about the safety of sevoflurane in patients undergoing coronary artery surgery would be helpful. Patients with clinically important coronary artery disease may have associated renal dysfunction. They also tend to undergo prolonged procedures with high anaesthetic requirements. In the case of sevoflurane, relatively high fluoride concentrations might ensue postoperatively. The stress and haemodynamic instability associated with procedures involving cardiopulmonary bypass might increase the risk of renal dysfunction, as might the administration of other potential nephrotoxins (e.g., antibiotics). Importantly, in the

study of Searle *et al.*, sevoflurane was administered only during the prebypass period, and the average exposure was less than one MAC $\cdot$ hr.

What will be the cost of the newer agents relative to isoflurane? The use of the new volatile agents is unlikely to reduce costs, since the potential savings associated with rapid emergence remain theoretical and are largely inapplicable to patients with significant coronary artery disease. The relative costs of the anaesthetics cannot be adequately compared until a Canadian price structure develops. Since sevoflurane is just being introduced, and desflurane remains unavailable in Canada, such an analysis is currently impossible. Based on pricing in the United States, Weiskopf and Eger have calculated that the cost of desflurane anaesthesia becomes comparable with that of isoflurane when flow rates of $1.1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ are employed for 60 min.²⁶ Lubarsky *et al.* determined that drug costs per hour at Duke University were \$11.05 for isoflurane, \$14.78 for desflurane, and \$14.79 for sevoflurane anaesthesia.²⁷ Importantly, there are substantial capital costs associated with the introduction of any new volatile agent, including the purchase of vaporizers, and the upgrading or replacement of equipment for the measurement of anaesthetic gases.

The principal advantages of the new anaesthetics, low solubility for both, low pungency for sevoflurane, and decreased metabolism for desflurane will likely earn them an important place in contemporary anaesthetic practice, particularly in ambulatory surgery. For patients undergoing major, cardiovascular procedures, these advantages are either inapplicable or of unproven benefit. Unfortunately, with each new agent forward progress has been accompanied by some backward steps (e.g., increased metabolism for sevoflurane, sympathomimetic circulatory responses for desflurane). Isoflurane is an exceedingly inexpensive, safe, and efficacious anaesthetic. Until proven inferior, it remains the volatile agent of choice for patients undergoing major, cardiovascular surgery.

Les nouveaux anesthésiques volatils en anesthésie cardiovasculaire: un pas en avant, deux en arrière?

L'utilisation des agents volatils en anesthésie cardiovasculaire connaît un regain d'intérêt. Cette utilisation traduit la nouvelle tendance qui favorise l'extubation précoce et, qui, par conséquent, veut réduire le rôle des morphiniques en anesthésie cardiovasculaire. Dans ce numéro du Journal, Searle *et al.* présentent les résultats d'une étude effectuée dans plusieurs centres comparant le sévoflurane à l'isoflurane chez des patients soumis à une chirurgie des artères coronaires.¹ Le sévoflurane a été récemment mis en vente au Canada, et le desflurane, un nouvel agent volatil, fait présentement l'objet d'une requête d'homologation. Le sévoflurane et le desflurane ont des avantages potentiels sur les agents déjà disponibles, bien qu'aucun des deux ne puisse être qualifié d'agent idéal.² Toutefois ces deux agents sont relativement insolubles et, par conséquent, ils offrent la possibilité d'une induction rapide, d'un contrôle précis de la profondeur anesthésique et d'une récupération rapide. *Ces deux agents sont-ils supérieurs à l'isoflurane pour l'anesthésie des coronariens soumis à des interventions majeures?* Pour répondre, il nous faut d'abord réviser la pharmacologie des nouveaux agents et poser de simples questions.

La pharmacologie du sévoflurane: Le sévoflurane est le moins aigre à l'odorat, et seul le desflurane a un coefficient partage sang:gaz inférieur. Le sévoflurane offre donc l'avantage d'une induction par inhalation plus régulière et plus rapide que tout autre agent volatil. Avec la technique d'induction rapide par inspiration jusqu'à capacité vitale, le sévoflurane à 6% a permis d'induire l'anesthésie de patients bien portants non prémédiqués en 52 ± 15 sec sans provoquer de toux ni de complications au niveau des voies aériennes.³ Cet caractère lui assurera sans doute une place durable en anesthésie, surtout en anesthésie pédiatrie. Présentement, l'induction intraveineuse constitue la norme en anesthésie cardiovasculaire, et il n'est pas établi qu'on puisse appliquer à cette population l'induction au sévoflurane par inhalation.

Avec une biotransformation de 5%, le sévoflurane

résiste moins au métabolisme que l'isoflurane.⁴ La biotransformation hépatique du sévoflurane libère des ions fluor et de l'héxafluoroisopropanol (HFIP). Jusqu'à maintenant, on ne considère pas l'HFIP comme toxique. Après une anesthésie prolongée au sévoflurane, le niveau de fluorure plasmatique dépasse souvent $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ et on l'associe à la même toxicité rénale infra-clinique que la méthoxyflurane. Il est surprenant de constater qu'on ait pas encore rapporté de grands dérèglements rénaux après l'administration de sévoflurane. Cependant, une légère diminution de la capacité de concentration en réponse à la vasopressine et une augmentation des marqueurs biochimiques de l'atteinte tubulaire ont été rapportées chez des sujets dont les concentrations de fluorure étaient élevées après une anesthésie prolongée au sévoflurane.³ Avec le sévoflurane, l'absence d'une toxicité rénale importante peut être en rapport avec le fait qu'il est métabolisé en fluorure par le foie et non par le rein alors que le méthoxyflurane subit une dégradation au niveau des ces deux organes.⁵

La dégradation du sévoflurane en présence de la chaux sodée ou barytée peut présenter un problème additionnel.⁷ Son produit de dégradation le plus abondant, une oléfine appelée Composé A, a été fatal à des rongeurs qui en avaient inhalé 200 ppm pendant 6 h, et a provoqué une nécrose de la bande externe de la médullosurrénale à 50 ppm pendant 6 h ou à 25 ppm pendant 12 h.⁸ Pendant l'anesthésie au sévoflurane à bas débit ($1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$), des concentrations de 25 ppm ont été mesurées mais sans évidence de néphrotoxicité.⁷ Pour réduire l'accumulation du Composé A à l'intérieur des circuits de rebreathing, il est recommandé d'utiliser avec le sévoflurane un débit d'au moins $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$. À cause de la toxicité rénale potentielle du composé A et de l'ion fluor, certains auteurs déconseillent l'administration de sévoflurane à les patients souffrant de dysfonctionnement rénal.⁹

La pharmacologie du desflurane: Contrairement au sévoflurane, le desflurane est très stable et n'est pratiquement pas métabolisé chez l'humain.² Si la toxicité hépatique et rénale dépend de sa biodégradation, le desflurane devrait être considéré comme extrêmement sûr. Comme il est le moins soluble des agents volatils, le desflurane devrait procurer un contrôle optimal de la profondeur de l'anesthésie. Cependant, le desflurane n'a pas que des caractéristiques idéales. Son aigreur très marquée à l'odorat le rend impropre à l'induction par inhalation.¹⁰ Le desflurane déclenche aussi des réflexes sympathicomimétiques inquiétants quand sa concentration télé-expiratoire ou inspiratoire augmente rapidement au delà de 5%.¹¹ Avec l'isoflurane, de telles réactions surviennent, mais elles sont relativement mineures. Les réactions sympathicomimétiques provoquées par le

desflurane, surtout la tachycardie, peuvent être très dangereuses chez les insuffisants coronariens graves. Heureusement, il est possible d'atténuer considérablement ces réflexes en utilisant des doses relativement faibles de morphiniques (par ex., fentanyl $1,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), ainsi que de la clonidine et de l'esmolol.¹² En administrant des morphiniques avant l'induction et en évitant les augmentations trop abruptes de concentration, on peut écarter les réflexes sympathicomimétiques nuisibles. La pression de vapeur élevée (669 mmHg à 20°C) du desflurane peut constituer une caractéristique défavorable. En effet, l'ébullition débute à une température voisine de celle de la pièce et il ne peut être administré avec un évaporateur ordinaire. Un évaporateur pressurisé et chauffé à l'électricité a été fabriqué à cet effet.¹³ Il ne semble pas que la complexité de cette technologie ait une influence sur la sécurité. À cause de sa pression de vapeur élevée et de sa faible solubilité, je me demande ce qui surviendrait si on renversait accidentellement un flacon de desflurane. Est-ce que le personnel situé au voisinage immédiat deviendrait anesthésié avant d'avoir pu quitter les lieux?

Les effets cardiovasculaires de ces nouveaux agents sont-ils tellement différents de ceux de l'isoflurane? En ce qui concerne les effets cardiovasculaires, les ressemblances entre ces agents est beaucoup plus grande que leurs dissemblances.^{2,14} Chez des volontaires, une comparaison des effets cardiovasculaires entre le sévoflurane et l'isoflurane n'a pas révélé de différences.¹⁵ Le sévoflurane pourrait avoir un meilleur profil de stabilité sur la fréquence cardiaque mais ceci n'a pu être démontré de façon constante.^{14,16} Chez l'animal, le sévoflurane, parce qu'il est un vasodilatateur coronarien moins puissant que l'isoflurane, ne provoquerait pas de « vol » coronarien.^{17,18} Toutefois le problème du « vol » coronarien ne peut constituer qu'un problème relativement mineur, étant donné que l'isoflurane, lui-même un vasodilatateur coronarien, n'est pas associé de façon convaincante à une augmentation de l'incidence de l'ischémie myocardique, même chez des patients dont l'anatomie coronaire prédispose au « vol ».

Comparativement à l'isoflurane, la solubilité plus faible de ces nouveaux produits améliore-t-elle le contrôle hémodynamique peropératoire? Au cours d'une comparaison sans masquage chez des volontaires, nous avons trouvé que les effets de l'isoflurane et du desflurane étaient manifestement identiques.²¹ Cependant, nous avons noté des pressions artérielles considérablement plus basses pendant la noci-stimulation chez des patients qui recevaient du desflurane comparativement à ceux qui recevaient de l'isoflurane. Ces différences n'étaient pas cliniquement importantes et il n'est pas certain qu'elles aient reflété le contrôle hémodynamique

supérieur attribué au desflurane comme conséquence de sa faible solubilité. Lorsque nous nous sommes penchés sur la variabilité peropératoire de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine, nous n'avons pas trouvé de différences entre les deux anesthésiques que ce soit avant la circulation extra-corporelle (CEC) ou après la CEC. Searle *et al.* n'ont pas non plus noté d'effets hémodynamiques différents entre le sévoflurane et l'isoflurane à la période pré-CEC chez des patients opérés pour une chirurgie de l'artère coronaire.¹ Dans nos deux études, les agents volatils ont été combinés à du fentanyl à des doses totales de 11 à 17 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ administrées avant la CEC. Il est donc difficile d'affirmer que le desflurane et le sévoflurane procurent une amélioration cliniquement importante du contrôle hémodynamique comparativement à l'isoflurane. On peut néanmoins présumer que les cliniciens expérimentés qui ont accès à des mesures instantanées des concentrations anesthésiques inspirées et expirées, compensent pour la plus grande solubilité de l'isoflurane en faisant varier sur une plus grande échelle les concentrations d'anesthésiques.

L'incidence de l'ischémie et de l'infarctus myocardiques périopératoires est-elle inférieure avec les nouveaux agents qu'avec l'isoflurane? Dans le passé, les études comparatives ont rarement démontré entre les anesthésiques une différence sur l'incidence de l'ischémie ou de l'infarctus du myocarde.^{19,22} Si on se base sur leur similitude pharmacologique avec les agents plus anciens, on ne peut imaginer que ces nouveaux anesthésiques se comportent différemment de leurs prédécesseurs. Il n'est donc pas surprenant que nous n'ayons pas trouvé de différences en ce qui concerne l'incidence de l'ischémie entre le desflurane et l'isoflurane, et comme Searle *et al.*, entre le sévoflurane et l'isoflurane.^{1,21} Les protocoles de nos deux études exigeaient un contrôle hémodynamique serré, et l'incidence de l'ischémie avant la CEC est demeurée basse (7 à 14%). Helman *et al.* ont toutefois noté, comparativement au sufentanil, une augmentation de l'incidence de l'ischémie myocardique pendant l'induction au desflurane.²³ Cependant, au cours de cette étude, aucun morphinique n'avait été administré avant la CEC, et pour l'anesthésie du groupe desflurane, l'induction avait été réalisée avec du thiopentone et une très forte concentration de desflurane. Certains de leurs patients ont présenté une réaction sympathicomimétique et de l'ischémie coronarienne. Le desflurane n'a pas fait augmenter l'incidence de l'ischémie pendant le reste de l'étude. Quand 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de fentanyl sont administrés avant l'induction au desflurane, on n'observe pas de réaction circulatoire hyperdynamique ni d'augmentation de l'incidence de l'ischémie.^{21,24} Les études de Helman *et al.* et de

Searle *et al.* ont une puissance statistique valable pour évaluer les conséquences de l'élévation des CK-MB comme marqueur de lésion myocardique après une chirurgie de dérivation.^{1,23} Il n'y avait aucune différence en ce qui concerne la libération de CK-MB entre le desflurane et le sufentanil, ni entre le sévoflurane et l'isoflurane. Aucune étude à date n'a suffisamment de puissance pour nous permettre de comparer, entre les nouveaux anesthésiques et l'isoflurane, des résultats « concrets » comme l'infarctus du myocarde évident et la mortalité.

Un réveil plus rapide favorise-t-il l'extubation précoce? Les patients soumis à une chirurgie cardiovasculaire majeure sont peu susceptibles de bénéficier des avantages du réveil plus rapide que procurent les nouveaux agents. En ce qui concerne la chirurgie des coronaires, la plupart des protocoles d'extubation précoce exigent, avant l'extubation, une période d'observation postopératoire pour confirmer que le patient est stable hémodynamiquement, qu'il ne saigne pas et qu'il respire bien. On peut s'interroger sur les avantages d'un réveil un peu plus rapide lorsque les périodes d'observations durent une heure et plus.

La toxicité de ces nouveaux agents est-elle comparable à celle de l'isoflurane? L'isoflurane est très peu métabolisé, n'est pas toxique pour le rein et n'a été que rarement mis en cause en ce qui concerne la toxicité hépatique périopératoire.²⁵ Étant donné que le métabolisme du desflurane est dix fois moins élevé que celui de l'isoflurane, sa toxicité rénale et hépatique potentielle devrait être extrêmement faible. D'autre part, la sécurité de l'isoflurane étant déjà établie, cet avantage ne peut être qu'hypothétique. Bien que le sévoflurane subisse une biodégradation étendue comparativement à l'isoflurane, il n'est pas associé à une toxicité rénale et hépatique importantes. Cependant, il serait utile d'en savoir plus long sur la sécurité du sévoflurane pour la chirurgie des artères coronaires. Une insuffisance coronaire grave se complique parfois d'une insuffisance rénale. Ces patients ont souvent à subir des interventions prolongées nécessitant des concentrations élevées d'anesthésiques. Dans le cas du sévoflurane, ceci peut se traduire à la période postopératoire par des concentrations élevées de fluorure. Le stress et l'instabilité hémodynamique associés aux interventions sous CEC peut accroître le risque de dysfonctionnement rénal surtout en présence d'autres néphrotoxiques comme certains antibiotiques. Il est important de noter que dans l'étude de Searle *et al.*, le sévoflurane n'était administré qu'avant la CEC et que l'exposition moyenne était inférieure à moins de un MAC·h⁻¹.

Quel seront les coûts comparés des nouveaux agents avec ceux de l'isoflurane? Étant donné que les avan-

tages procurés par un réveil rapide demeurent théoriques et généralement inapplicables à des coronariens, il est peu probable que les nouveaux agents permettent une réduction des coûts. Le coût relatif des anesthésiques ne peut être adéquatement comparé avant le développement d'une structure canadienne pour les prix. Alors que la mise en marché du sévoflurane est toute récente au Canada et que le desflurane n'y est pas encore disponible, il est impossible de procéder à une telle analyse. Sur la base des prix en vigueur aux USA, Weiskopf et Eger ont calculé que le coût de l'anesthésie au desflurane devient comparable à celui de l'isoflurane lorsqu'un débit de 1,1 L·min⁻¹ est utilisé pendant 60 minutes.²⁶ À l'université Duke, Lubarsky *et al.* ont déterminé que le coût de l'administration horaire était 11,05\$ pour l'isoflurane, 14,78\$ pour le desflurane et 14,79\$ pour le sévoflurane.²⁷ Il est aussi important de tenir compte des coûts de la capitalisation occasionnés par l'introduction de tout nouvel agent volatil, dont l'achat d'évaporateurs et la mise à jour des appareils utilisés pour la mesure des concentrations gazeuses.

Les principaux avantages des nouveaux anesthésiques, faible solubilité dans les deux cas, aigreur minime pour le sévoflurane, et métabolisme infime pour le desflurane, leur vaudront une place importante en pratique anesthésique contemporaine, particulièrement en chirurgie ambulatoire. Pour les patients soumis à des interventions cardiovasculaires majeures, ces avantages sont soit inapplicables soit non prouvés. Malheureusement, avec chaque nouvel agent, le progrès s'accompagne de reculs (par ex., métabolisme augmenté pour le sévoflurane, réactions sympathicomimétiques circulatoires pour le desflurane). L'isoflurane demeure un anesthésique efficace, sûr et qui ne coûte pas cher. En attendant qu'on fasse la preuve du contraire, il demeure l'agent de choix pour la chirurgie cardiovasculaire majeure.

References

- 1 Searle NR, Martineau RJ, Conzen P, *et al.* Comparison of sevoflurane/fentanyl and isoflurane/fentanyl during elective coronary artery bypass surgery. *Can J Anaesth* 1996; 43: 890-9.
- 2 Eger EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 906-22.
- 3 Yurino M, Kimura H. Efficient inspired concentration of sevoflurane for vital capacity rapid inhalation induction (VCRII) technique. *J Clin Anesth* 1995; 7: 228-31.
- 4 Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: S27-38.
- 5 Higuchi H, Sumikura H, Sumita S, *et al.* Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 449-58.

- 6 Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1995; 82: 689–99.
- 7 Bito H, Ikeda K. Long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbents. Quantification of degradation products in the circuit. *Anesthesiology* 1994; 81: 340–5.
- 8 Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI II, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology* 1994; 80: 566–73.
- 9 Mazze RI, Jamison R. Renal effects of sevoflurane (Editorial). *Anesthesiology* 1995; 83: 443–5.
- 10 Zwass MS, Fisher DM, Welborn LG, et al. Induction and maintenance characteristics of anesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology* 1992; 76: 373–8.
- 11 Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 44–53.
- 12 Weiskopf RB, Eger EI II, Noorani M, Daniel M. Fentanyl, esmolol, and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. *Anesthesiology* 1994; 81: 1350–5.
- 13 Weiskopf RB, Sampson D, Moore MA. The desflurane (Tec 6) vaporizer: design, design considerations and performance evaluation. *Br J Anaesth* 1994; 72: 474–9.
- 14 Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 1995; 81: S11–22.
- 15 Malan TP Jr, DiNardo JA, Isner RJ, et al. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83: 918–28.
- 16 Frink EJ Jr, Malan TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown BR Jr. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg* 1992; 74: 241–5.
- 17 Hirano M, Fujigaki T, Shibata O, Sumikawa K. A comparison of coronary hemodynamics during isoflurane and sevoflurane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1995; 80: 651–6.
- 18 Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, Tessmer IP, Warltier DC. Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994; 81: 995–1004.
- 19 Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 1989; 70: 179–88.
- 20 Slogoff S, Keats AS, Dear WE, et al. Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans. *Anesth Analg* 1991; 72: 22–7.
- 21 Thomson IR, Bowering JB, Hudson RJ, Fraiss MA, Rosenbloom M. A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1991; 75: 776–81.
- 22 Leung JM, Goehner P, O'Kelly BF, et al. Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 1991; 74: 838–47.
- 23 Helman JD, Leung JM, Bellows WH, et al. The risk of myocardial ischemia in patients receiving desflurane versus sufentanil anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 47–62.
- 24 Parsons RS, Jones RM, Wrigley SR, MacLeod KG, Platt MW. Comparison of desflurane and fentanyl-based anesthetic techniques for coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 430–8.
- 25 Kenna JG, Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1995; 81: S51–66.
- 26 Weiskopf RB, Eger EI II. Comparing the costs of inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1993; 79: 1413–8.
- 27 Lubarsky DA, Smith LR, Glass PSA. A comparison of maintenance drug costs of isoflurane, desflurane, sevoflurane, and propofol with OR and PACU labor costs during a 60 minute outpatient procedure. *Anesthesiology* 1995; 83: A1035.