

Rappels pharmacocinétiques des agents par inhalation

J. Morel, S. Molliex*

Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Nord, CHU Saint Etienne, Université Jean Monnet Saint Etienne, Université de Lyon, 42055 Saint Etienne cedex 2

*Auteur correspondant : serge.molliex@chu-st-etienne.fr

POINTS ESSENTIELS

- La pharmacocinétique des agents inhalés est presque exclusivement expliquée par le coefficient de partage sang/gaz et sang/tissus de ces produits.
- Le compartiment musculaire représente le compartiment clef de la pharmacocinétique des agents inhalés. Le plateau d'équilibre du rapport FA/FI (fraction alvéolaire ou téléexpiratoire/fraction inspirée) dépend du coefficient de partage sang/muscle de chaque agent.
- Les agents les moins solubles dans le sang et les tissus permettent d'obtenir plus rapidement une concentration cible donnée lors de leur introduction ou de l'ajustement de leur concentration peranesthésique, et autorisent un réveil plus rapide.
- La rapidité de réveil de l'anesthésie avec des agents inhalés sera d'autant plus importante que : l'agent est peu soluble ; l'anesthésie est entretenue avec de hautes concentrations de l'agent ; la durée d'administration est prolongée.
- En pratique clinique, les paramètres du réveil après une anesthésie au Xénon ne sont pas modifiés par la durée de l'anesthésie.
- Une nouvelle génération de respirateurs permet une administration des agents inhalés selon un objectif de concentration en régulant de façon automatique obtention et maintien de la cible choisie.
- Les respirateurs à objectif de concentration inhalée permettent principalement : réduction de la consommation, diminution du délai d'obtention des concentrations ciblées, limitation du nombre d'ajustements de la concentration cible.

INTRODUCTION

Les agents inhalés regroupent les agents halogénés, le protoxyde d'azote (N₂O) et le xénon. La pharmacocinétique de ces agents est directement liée à leur propriétés physicochimiques et en particulier aux coefficients de partage sang-gaz et sang-tissus qui en régissent l'absorption et la distribution. Les molécules le plus récemment mis à notre disposition ont à ce titre un profil pharmacocinétique particulier dit « rapide ». Plusieurs composantes de l'administration des agents inhalés font que toute modification du réglage du vaporisateur requiert un délai avant d'être intégralement répercutée au niveau alvéolaire où le mélange gazeux est absorbé : débit variable du gaz vecteur, nécessité de saturation du volume interne du respirateur et de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) du patient. Ces différents éléments s'associent à la cinétique propre des agents et complexifient la gestion de l'anesthésie inhalée. Une nouvelle génération de respirateurs simplifie la phase préalvéolaire de l'anesthésie en permettant d'administrer les agents inhalés selon un objectif de concentration. Ils régulent en effet de façon automatique obtention et maintien de la cible choisie. L'objectif de cette mise au point est de rappeler les grands principes de la cinétique des agents anesthésiques inhalés, d'illustrer les avantages et les inconvénients des différents produits en fonction de leur cinétique, et d'envisager l'impact des nouvelles techniques et produits sur le développement de l'anesthésie inhalée.

GRANDS PRINCIPES DE LA CINÉTIQUE DES AGENTS ANESTHÉSQUES INHAL

La pharmacocinétique des agents inhalés est presque exclusivement expliquée par le coefficient de partage sang/gaz et sang/tissus de ces produits (**Tableau 1**) (1, 2). La puissance de l'agent inhalé exprimée par la CAM (concentration alvéolaire minimale) est, elle, déterminée par le coefficient de partage huile/gaz.

Coefficient de partage	halothane	isoflurane	sévoflurane	desflurane	N ₂ O	xénon
Sang/gaz	2,44	1,34	0,69	0,58	0,47	0,14
Tissus richement vascularisés/sang	3	2	1,7	1,3	0,8	0,15
Muscle/sang	4	3,4	3,6	2,3	1,2	0,15
Graisse/sang	62	52	55	30	2,3	1,3

Tableau 1.- Coefficients de partage des différents agents anesthésiques inhalés à 37 °C (1, 2).

Le protoxyde d'azote et le xénon sont très peu solubles, le desflurane et le sévoflurane le sont un peu plus, l'halothane est le plus soluble des agents inhalés. Lors de l'introduction de ces agents, l'évolution du rapport FA/FI (fraction alvéolaire ou téléexpiratoire/fraction inspirée) en fonction du temps évolue en trois phase (**Figure 1**) (1) : une montée initiale rapide correspondant au balayage de la CRF (< 1 min), puis une ascension plus lente pendant les premières minutes correspondant à la saturation progressive des tissus richement vascularisés,

et enfin une phase beaucoup plus lente définissant un pseudo-plateau d'équilibre entre FA et FI. Le niveau de ce plateau prend en compte principalement la captation par le compartiment musculaire et dépend du coefficient de partage sang/muscle (cf. infra). Plus un agent est soluble, plus la captation musculaire est importante et moins la concentration alvéolaire pourra se rapprocher de la concentration inspirée : le rapport FA/FI reste bas. A l'inverse le rapport approche de la valeur de 100 % d'autant plus rapidement que l'agent est peu soluble en raison d'une distribution tissulaire peu importante.

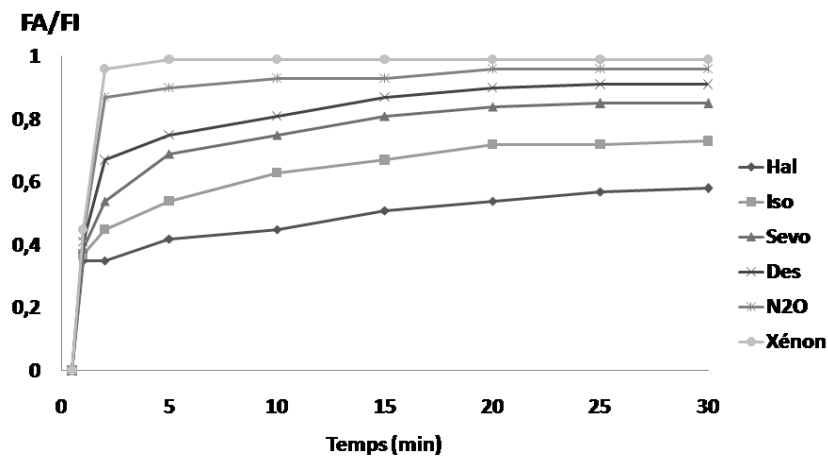


Figure 1.- Evolution de la concentration alvéolaire (FA) par rapport à la concentration inspirée (FI) des agents anesthésiques inhalés (d'après [1]).

La captation des gaz dans les différents tissus reflète les coefficients de partage sang/tissus, mais aussi les débits sanguins respectifs vers ces tissus et le pourcentage de la masse corporelle qu'ils représentent (3). Ainsi les tissus richement vascularisés reçoivent les $\frac{3}{4}$ du débit cardiaque alors qu'ils ne représentent que 10 % de la masse corporelle. Le compartiment musculaire et les graisses ont un débit sanguin plus réduit (19 % et 6 % du débit cardiaque respectivement), mais représentent des volumes plus élevés (50 % et 20 %). Ainsi le groupe musculaire, de part son volume important et son débit sanguin relativement faible, peut extraire une grande partie des agents qui lui est fourni et représente le compartiment clef de la pharmacocinétique des agents inhalés. Les graisses représentent un réservoir inépuisable, au sein duquel la concentration reste très basse et n'intervient pas sur le déroulement de l'anesthésie, y compris en phase de réveil.

La concentration alvéolaire est évaluée par la fraction téléexpiratoire et est assimilée à la concentration cérébrale ou concentration de l'agent produisant l'effet anesthésique. Il est important de noter que compte tenu de la saturation progressive et simultanée des différents compartiments de l'organisme, la concentration alvéolaire n'est pas immédiatement en équilibre avec la concentration observée dans les tissus richement vascularisés et dans le cerveau en particulier (4). L'équilibre nécessitera un délai compris entre 5 et 25 minutes selon les agents et sera plus rapidement obtenu avec les anesthésiques les moins solubles.

Ces éléments cinétiques interviennent lors de l'introduction de l'agent inhalé en début d'anesthésie pour définir le délai et le niveau de concentration atteint en fonction du réglage du vaporisateur et du respirateur, mais aussi lors de tout changement de concentration

survenant pendant le déroulement de l'anesthésie : la vitesse avec laquelle le profondeur de l'anesthésie peut être allégée ou approfondie sera d'autant plus rapide que l'agent inhalé présente une faible solubilité dans le sang et les muscles. En fin d'anesthésie, la rapidité de réveil va dépendre de la solubilité des agents inhalés, mais aussi de la durée d'administration et de la concentration cérébrale au moment de leur arrêt (3). En théorie, plus un agent est soluble, plus importante sera sa captation tissulaire et le volume stocké dans l'organisme. Ce volume va aussi augmenter si la durée d'anesthésie est prolongée et son maintien réalisé avec une haute concentration d'agent volatil. A l'arrêt de l'administration, la quantité d'agent quittant le compartiment musculaire vers le sang et l'alvéole sera dans ce cas importante et maintiendra l'effet hypnotique plus longtemps. Lorsqu'est simulé, à l'aide de modèles physiologiques, le temps nécessaire pour que la concentration des agents anesthésiques diminue de 50, 80 et 90 % au niveau des organes richement vascularisés (dont le cerveau), il apparaît qu'il n'existe pas de différence entre desflurane, sévoflurane et isoflurane pour obtenir une diminution de 50 % de cette concentration quelle que soit la durée de l'anesthésie jusqu'à 6 h, ce délai étant de quelques minutes pour ces 3 agents (3). A l'inverse, le temps de décroissance de l'halothane est très rapidement impacté par la durée d'anesthésie. Pour une diminution de 80 % et plus encore de 90 %, la durée d'administration modifie le temps de décroissance d'autant plus que l'agent est soluble dans le sang (3). L'influence de la durée d'administration reste cependant très faible et négligeable pour le Xénon et le protoxyde d'azote, modérée pour le desflurane.

L'utilisation d'un circuit filtre à bas débit de gaz frais fait que la pharmacocinétique des gaz est aussi influencée par différents facteurs indépendants de leurs propriétés intrinsèques: la concentration délivrée par le vaporisateur (FD), le débit de gaz frais balayant le vaporisateur, le volume du circuit et la CRF du patient. La constante de temps du système anesthésique caractérise le délai de répercussion au niveau du patient d'un changement de composition du mélange de gaz frais par modification de la cible affichée sur l'évaporateur. Cette constante de temps (CT) intègre le volume de distribution du mélange gazeux (système anesthésique) le débit de gaz frais (DGF) et la captation par les composants du système (adsorption, fuite...).

$$CT = \text{volume du système anesthésique} / \text{DGF-captation}$$

Ainsi la constante de temps est d'autant plus grande que le volume du système est plus grand ou que le débit de gaz frais est plus faible. En pratique, si l'on souhaite obtenir la concentration C_x d'agent, l'évolution de la concentration à la sortie du système anesthésique en fonction du temps (t) est donnée par la relation : $C = C_x (1 - e^{-t/CT})$. Pour un temps $t = CT$, la relation devient $C = C_x (1 - e^{-1}) = C_x (1 - 0,37) = 63 \% C_x$. La constante de temps représente donc le temps nécessaire pour atteindre 63 % de l'état final désiré. Il faut de même 3 et 4 constantes de temps pour obtenir respectivement 95 % et 98 % du changement désiré. Ainsi, pour un respirateur dont le circuit interne est de 4L, la constante de temps sera respectivement de 1 min et 2 min si le débit de gaz frais utilisé est de 4 l/min ou 2 l/min. Cela signifie qu'il faudra 4 ou 8 min selon le DGF pour que la concentration cible affichée sur l'évaporateur soit réellement délivrée à la bouche du patient... De la bouche à l'alvéole, une nouvelle constante de temps intervient où le volume est représenté par la capacité résiduelle fonctionnelle et le débit par la ventilation minute. Cette constante de temps n'est pas négligeable par rapport à la

constante de temps du circuit car la CRF est en moyenne voisine de 3 L. Il existe donc 2 systèmes en série et l'obtention de la concentration cible affichée sur l'évaporateur peut être considérablement différée selon les réglages du ventilateur (concentration affichée, débit de gaz frais et ventilation minute). Dans l'ordre d'efficacité pour réduire le délai d'obtention d'une concentration cible au niveau alvéolaire figurent l'augmentation de la concentration affichée puis l'augmentation du débit de gaz frais et enfin celle de la ventilation minute. L'affichage d'une concentration élevée (très supérieure à la cible réelle) et d'un débit de gaz frais important permet toujours la délivrance rapide d'une concentration donnée au niveau alvéolaire, mais expose à un surdosage et à un surcoût. Lorsque la CT est élevée, en raison d'un débit de gaz frais réduit, les propriétés cinétiques des agents sont déterminantes. Plus le débit du mélange gazeux se rapproche de la consommation d'oxygène basale (plus le circuit est "fermé"), plus les échanges alvéolo-capillaires et la distribution des agents jouent un rôle important (augmentation du facteur "captation" au dénominateur). Il est important de se rappeler que la saturation du circuit anesthésique et la captation de l'agent par l'organisme sont des phénomènes simultanés et dépendants. Lors de la fermeture du circuit, la concentration inspirée d'un gaz hautement soluble baissera alors beaucoup plus que celle d'un gaz faiblement soluble retardant ainsi l'obtention de l'équilibre désiré. A l'inverse, en circuit ouvert, la captation peut être négligée si le débit de gaz frais est important. Une faible CT permet de mieux gouverner la composition du mélange gazeux délivré au patient, une grande CT est un facteur de sécurité en cas de fausse manœuvre au niveau des débitmètres ("il faut endormir et réveiller la machine avant le patient..."). Une nouvelle génération de respirateurs (Zeus® Drager, Aisys® GE, Felix Ainoc® Air Liquide) permet une administration selon un objectif de concentration en régulant de façon automatique obtention et maintien de la cible choisie. Les solutions techniques proposées sont différentes selon les constructeurs. Pour le Zeus®, la constante de temps du circuit a été réduite à 2 secondes par l'adjonction d'une turbine, la modélisation de la CRF du patient et l'utilisation d'injecteurs permettant l'administration des agents halogénés sous forme liquide de façon indépendante du débit de gaz frais ; pour l'Aisys®, un algorithme à logique variable détermine et délivre la quantité d'agents halogénés et le débit de gaz frais en fonction du seuil de départ, de la cible à atteindre et des constantes physiologiques du patient; pour le Felix Ainoc® l'ajustement est réalisé par le débit de gaz frais, l'ouverture du vaporisateur étant maintenue maximale et constante. L'objectif commun de ces machines est l'obtention la plus rapide de l'objectif de concentration ciblé sans surdosage. Pour cela, un ou plusieurs paramètres d'administration (concentration délivrée, débit de gaz frais, saturation du circuit interne du respirateur) sont optimisés et ajustés selon les mesures de la fraction téléexpiratoires des agents qui intègrent donc la phase préalvéolaire mécanique de l'administration, mais aussi l'absorption et la distribution des agents.

BÉNÉFICES CLINIQUES LIÉS A LA CINÉTIQUE DES AGENTS INHALES

Bénéficiaire d'agents inhalés de cinétique rapide, peu solubles dans le sang et les tissus, doit théoriquement permettre d'ajuster plus rapidement la profondeur de l'hypnose pendant l'entretien de l'anesthésie et réduire les délais de réveil.

Quelques études ont montré que la vitesse avec laquelle la profondeur d'anesthésie peut être modifiée est d'autant plus rapide que l'agent inhalé présente une faible solubilité dans le sang. Ainsi, l'isoflurane est plus lent que le desflurane pour juguler une poussée hypertensive peropératoire par augmentation de la seule fraction délivrée d'agent à l'exclusion de toute modification du débit de gaz frais (5). De même, en chirurgie rachidienne, le temps passé en dehors d'une fenêtre hémodynamique prédéfinie est plus réduit avec le desflurane que l'isoflurane pour un débit constant de gaz frais (6).

Le bénéfice théorique à l'utilisation d'un agent peu soluble sera d'autant plus important sur le réveil de l'anesthésie que plusieurs conditions sont réunies (3):

- l'anesthésie balancée est basée principalement sur l'agent halogéné car dans cette situation le pourcentage de décroissance de la fraction expirée nécessaire pour atteindre la CAM de réveil est important. Au-delà de 80 % de décroissance nécessaire, les différences entre les agents sont plus nettes.
- l'anesthésie est de longue durée. Le gain clinique à l'utilisation des agents peu solubles devient significatif au-delà d'une heure.

Les données de la littérature confirment-elles les bénéfices potentiels suggérés par les simulations pharmacocinétiques ? Différentes méta-analyses ont comparé les paramètres du réveil après des anesthésies entretenues avec desflurane, sévoflurane ou isoflurane. Elles concluent à un réveil plus rapide mesuré sur les délais d'ouverture des yeux, de réponse aux ordres simples, d'extubation, d'orientation, de sortie de SSPI ou d'aptitude à la rue avec les agents peu solubles par rapport à l'isoflurane (7-9). Toutefois les différences mesurées sont de quelques minutes pour chaque paramètre, mettant en évidence un bénéfice limité en dehors des interventions de longue durée et des anesthésies à forte composante hypnotique. Il est intéressant cependant de souligner dans ces études, la plus grande variabilité des délais mesurés avec l'isoflurane dénotant en particulier une moindre prédictibilité du réveil qu'avec le desflurane dont la valeur moyenne des paramètres est la plus constante. D'autres méta-analyses plus récentes confirment ces données et en particulier la faible variabilité des délais de récupération sous desflurane (10, 11). Ces études rapportent, de plus, de façon originale le gain potentiel lié à l'utilisation du desflurane en % de réduction des délais d'extubation sous isoflurane ou sévoflurane. De façon attendue, compte tenu des données cinétiques, plus le délai d'extubation supposé est long avec des 2 agents (durée d'intervention prolongée, fraction expirée élevée), plus le bénéfice du desflurane est important (10, 11). A titre d'exemple, lorsque les délais d'extubation attendus sont respectivement de 10 et 30 min avec l'isoflurane, ceux avec le desflurane sont alors d'environ 7 et 13 min soit 30 % et 55 % de réduction (10). Le bénéfice du desflurane sur le réveil de l'anesthésie a aussi été mis en évidence chez 2 catégories particulières de patients, les sujets obèses et les sujets âgés. Chez l'obèse, les délais de réveil sont réduits avec le desflurane par rapport au sévoflurane car le coefficient de partage muscle/sang du sévoflurane est proche de celui de l'isoflurane et plus important que celui du desflurane (cf tableau 1) et même si la masse grasse influence modestement le rapport FA/FI, son effet est plus marqué pour les agents ayant une solubilité tissulaire importante (12).

Le délai de réveil avec le Xénon est dans la littérature plus rapide qu'avec isoflurane, sévoflurane et desflurane (13-16). Il reste notamment indépendant de la durée d'anesthésie au moins jusqu'à 10 h d'administration (16). Seul gaz rare à avoir des propriétés anesthésiques à pression atmosphérique dépourvue d'effets environnementaux et indésirables majeurs, il nécessite compte tenu de sa CAM (63 %) une concentration d'entretien de 60 % ce qui permet l'administration de seulement 30 % d'oxygène et fait recommander l'utilisation d'un monitoring de profondeur de l'anesthésie. Avec une densité et une viscosité élevées, il est responsable d'une augmentation des résistances des voies aériennes et d'un risque d'auto-PEP. Il présente cependant des propriétés pharmacodynamiques intéressantes sur le plan hémodynamique, cardiovasculaire et neurologique, mais n'a aujourd'hui une AMM en France que chez le sujet ASA 1 ou 2. Du fait de son coût particulièrement élevé, il n'est utilisable qu'en circuit totalement fermé avec un respirateur à objectif de concentration après induction intraveineuse. Ses propriétés cinétiques en font théoriquement un agent de choix pour les anesthésies de longue durée.

BÉNÉFICES CLINIQUES DE L'ADMINISTRATION A OBJECTIF DE CONCENTRATION DES AGENTS INHALES

Les respirateurs à objectif de concentration optimisent la délivrance des anesthésiques inhalés en réduisant le délai d'obtention au niveau alvéolaire de la concentration ciblée sans dépassement de la consigne. Ceci doit permettre en théorie un ajustement plus rapide et plus précis de la profondeur de l'anesthésie, le maintien des concentrations dans une fenêtre thérapeutique plus étroite et, in fine, une limitation des effets indésirables en particulier hémodynamiques. Ces systèmes doivent engendrer aussi une réduction de la consommation des agents. Les données de la littérature sont encore limitées, mais retiennent, par rapport à une administration traditionnelle des agents inhalés, une réduction de la consommation (17-19), une diminution de délai d'obtention des concentrations ciblées (18), un nombre plus réduit d'ajustements de la concentration cible et un contrôle plus rapide de l'hémodynamique en réponse à une stimulation chirurgicale (20). Le bénéfice hémodynamique de ces éléments chez les patients les plus fragiles reste cependant à démontrer.

CONCLUSION

L'utilisation et la commercialisation d'agents volatils de cinétique de plus en plus rapide liée à une faible solubilité dans le sang et les tissus sont complétées par la mise à disposition de respirateurs permettant, grâce à une approche technologique commune, une administration des agents inhalés selon un objectif de concentration. Ces 2 aspects doivent faciliter une gestion optimisée de l'anesthésie inhalée et accroître notamment rapidité et précision des ajustements de concentration, et améliorer enfin les paramètres du réveil. La démonstration de l'intérêt de ces évolutions chez les patients les plus fragiles représente aujourd'hui un enjeu clinique important.

RÉFÉRENCES

1. Hanne P, Marx T, Musati S, Santo M, Suwa K, Morita S. Xenon: uptake and costs. *Int Anesthesiol Clin.* 2001; 39: 43-61.
2. Lockwood G. Theoretical context-sensitive elimination times for inhalation anaesthetics. *Br J Anaesth.* 2010; 104: 648-55.
3. Eger EI, 2nd, Shafer SL. Tutorial: context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. *Anesth Analg.* 2005; 101: 688-96.
4. Holdcroft A, Bose D, Sapsed-Byrne SM, Ma D, Lockwood GG. Arterial to inspired partial pressure ratio of halothane, isoflurane, sevoflurane and desflurane in rats. *Br J Anaesth.* 1999; 83: 618-21.
5. Bennett JA, Mahadeviah A, Stewart J, Lingaraju N, Keykhah MM. Desflurane controls the hemodynamic response to surgical stimulation more rapidly than isoflurane. *J Clin Anesth.* 1995; 7: 288-91.
6. Beaussier M, Paugam C, Deriaz H, Mestari M, Chandon M, Sautet A, Lienhart A. Haemodynamic stability during moderate hypotensive anaesthesia for spinal surgery. A comparison between desflurane and isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44: 1154-9.
7. Dexter F, Tinker JH. Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge. A metaanalysis. *Anesthesiology.* 1995; 83: 77-82.
8. Robinson BJ, Uhrich TD, Ebert TJ. A review of recovery from sevoflurane anaesthesia: comparisons with isoflurane and propofol including meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999; 43: 185-90.
9. Macario A, Dexter F, Lubarsky D. Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62: 63-8.
10. Agoliati A, Dexter F, Lok J, Masursky D, Sarwar MF, Stuart SB, Bayman EO, Epstein RH. Meta-analysis of average and variability of time to extubation comparing isoflurane with desflurane or isoflurane with sevoflurane. *Anesth Analg.* 2010; 110: 1433-9.
11. Dexter F, Bayman EO, Epstein RH. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane. *Anesth Analg.* 2010; 110: 570-80.
12. Lemmens HJ, Saidman LJ, Eger EI, 2nd, Laster MJ. Obesity modestly affects inhaled anesthetic kinetics in humans. *Anesth Analg.* 2008; 107: 1864-70.
13. Fahlenkamp AV, Krebber F, Rex S, Grottke O, Fries M, Rossaint R, Coburn M. Bispectral index monitoring during balanced xenon or sevoflurane anaesthesia in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27: 906-11.
14. Bronco A, Ingelmo PM, Aprigliano M, Turella M, Sahillioglu E, Bucciero M, Somaini M, Fumagalli R. Xenon anaesthesia produces better early postoperative cognitive recovery than sevoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27: 912-6.
15. Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, Thiel V, Fries M, Hein M, Kunitz O, Fimm B, Rossaint R. Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2007; 98: 756-62.
16. Goto T, Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S. Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1997; 79: 595-9.

17. Lortat-Jacob B, Billard V, Buschke W, Servin F. Assessing the clinical or pharmacoeconomical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus anaesthesia machine. *Anaesthesia*. 2009; 64: 1229-35.
18. Park JY, Shin HW, Jeon SK, Choi SU, Kim WY, Lee HW, Lim HJ, Yoon SM, Chang SH. A comparison of consumption and recovery profiles according to anaesthetic circuit mode using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia system during desflurane anaesthesia: a clinical study. *J Int Med Res*. 2010; 38: 160-8.
19. Struys MM, Kalmar AF, De Baerdemaeker LE, Mortier EP, Rolly G, Manigel J, Buschke W. Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. *Br J Anaesth*. 2005; 94: 306-17.
20. Choi SU, Shin HW, Jung HI, Park JY, Yoon SZ, Lee YS, Kim WY, Chang SH. Control of the haemodynamic response to surgical stimuli in semi-closed circuit or closed circuit anaesthesia using a multifunctional anaesthesia system. *J Int Med Res*. 2010; 38: 1637-44.