



DOI: 10.31636/pmju.v8i1-2.2

Метоксифлуран — інгаляційний анальгетик, що відкриває нові можливості у знеболенні

Дмитрієв Д. В., Назарчук О. А., Бабіна Ю. М.

Анотація. Незважаючи на те, що протягом останнього десятиліття було опубліковано численні клінічні рекомендації щодо лікування болю, неадекватне полегшення болю залишається серйозною проблемою охорони здоров'я. Наразі для лікування гострого болю доступно кілька методів анальгезії, які включають внутрішньовенне знеболення, епідуральну анестезію та оральне введення медичних препаратів. Проте і досі існуючі методи знеболення не закривають всіх потреб належного знеболення; триває пошук нових форм випуску, способів введення та методик знеболення. Зараз активно впроваджуються неінвазивні методи знеболення, які включають трансдермальну систему подачі анальгетиків (зокрема, фентанілу гідрохлориду), інтраназальну та інгаляційну анальгезію, при яких доставка анальгетичних засобів контролювана як лікарем, так і пацієнтом. Метою цієї статті є огляд інгаляційного анальгетика метоксифлурану, який застосовують за допомогою індивідуального інгалятора та використовують для лікування гострого болю.

Ключові слова: метоксифлуран, анальгетик, біль, знеболення

Вступ

На сьогодні є ряд статистичних даних, що наочно демонструють важливу медичну проблему — недостатнє лікування гострого болю. Так, за даними Центрів контролю та профілактики захворювань (CDC), 50 мільйонів дорослих у Сполучених Штатах мають гострий щоденний біль, причому 19,6 мільйона дорослих відчувають сильний гострий або хронічний біль, який заважає повсякденному життю чи роботі. Вартість лікування гострого болю оцінюється від 560 до 635 мільярдів доларів США на рік [2]. Незважаючи

на те, що в Україні подібних досліджень не проводили, можна припустити з високою часткою ймовірності, що лікування гострого болю все ще залишається на низькому рівні.

Неадекватне лікування гострого болю після травми затримує повернення до роботи, знижує якість життя та підвищує ризик посттравматичного стресового розладу (ПТСР) і розвитку хронічного болю [3]. Майже дві третини пацієнтів повідомляють про принаймні помірний біль через 12 місяців після

травми, а троє з чотирьох пацієнтів повідомляють про те, що біль перешкоджає повсякденній діяльності, наприклад, соціальній активності, роботі та когнітивним і емоційним функціям [3].

Основні анальгетики, які використовують на догоспітальному та госпітальному етапах, включають парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) й слабкі опіоїди для легкого або помірного болю, а також сильні опіоїдні анальгетики для сильного болю [4]. Парацетамол і НПЗП мають повільний початок дії при пероральному прийомі; також не виключений ризик передозування, якщо пацієнт уже займався самолікуванням. Крім того, НПЗП можуть бути пов'язані з проблемами шлунково-кишкового тракту, нефропатією, серцево-судинними розладами та уповільненням загоєння переломів [4]. Сильні опіоїдні анальгетики є контрольованими препаратами, які вимагають моніторингу пацієнта щодо потенційних побічних ефектів, таких як пригнічення дихання та центральної нервової системи, нудота і блювання. Внутрішньовенне введення знеболення хоча і вважається "золотим стандартом" із швидким початком дії, проте вимагає додаткових ресурсів охорони здоров'я, може сприйматися негативно і тривожно пацієнтами й сама процедура може бути утруднена в екстрених ситуаціях [2–3]. Закис азоту (50:50 з киснем) має ту перевагу, що він неінвазивний і ненаркотичний, із швидким початком дії, швидкою елімінацією та незначною кількістю побічних ефектів [4–6], проте газові балони громіздкі й непрактичні під час надання екстреної допомоги і на полі бою [7]. Крім того, препарат не можна використовувати за наявності потенційного накопичення газів в організмі. Наприклад, повітряна емболія, пневмоторакс, гостра кишкова непрохідність, пневмоцефалія, повітряні легеневі кісти тощо [8]. Таким чином, існує незадоволена потреба у швидкодіючому, безпечному, ефективному та легкому у використанні анальгетику для лікування болю після травми у невідкладних умовах.

Із 2014 року в Україні проблема лікування гострого болю на догоспітальному етапі стоїть як ніколи гостро у зв'язку з воєнними діями на нашій території та потребою **швидкого усунення** гострого болю на полі бою, де не завжди є доступ до медичної допомоги. Ідеальний догоспітальний анальгетик має бути простим у використанні, безпечним, ефективним, мати швидкий початок, короткий термін дії та можливість титрування для досягнення бажаного

ефекту у всіх пацієнтів [24]. З такою задачею важко впоратися будь-якому з вищеперерахованих анальгетиків, тому актуальним є пошук альтернативних неопіоїдних неінвазивних препаратів для купірування гострого болю. Цей огляд зосереджений на альтернативному застосуванні неінвазивного інгаляційного анальгетика метоксифлурану.

Історична довідка

Метоксифлуран — фторований вуглеводневий анестетик, який з'явився на медичному ринку на початку 1960 років. Даний препарат продемонстрував значні переваги перед іншими леткими анестетиками, що використовувалися в ті часи, враховуючи підтримку стабільності гемодинаміки та знеболювальний ефект, який поширювався і на післяопераційний період [10]. За даними статистики, до 1970 року його використовували у 10 мільйонів пацієнтів [11]. Враховуючи знеболювальні властивості метоксифлурану в субанестетичних дозах, було розроблено одноразовий інгалятор для самостійного введення метоксифлурану для полегшення болю під час малих хірургічних процедур та акушерства наприкінці 1960-х років.

Досвід використання метоксифлурану як анальгетика у світі

Після завершення періоду застосування метоксифлурану з метою анестезії він знайшов своє місце як анальгетик; крім того, було змінено АТХ-клас, до якого він належить. Низькі дози метоксифлурану, що вводяться за допомогою ручного інгалятора, продовжують широко використовуватися в Австралії та Новій Зеландії з 1975 року і є першою лінією для усунення помірного та сильного болю в австралійських службах швидкої допомоги [19]; рекомендовані щодо лікування болю Коледжем анестезіологів Австралії та Нової Зеландії, де він дозволений для використання як у дорослих, так і у дітей як анальгетик для лікування болю, пов'язаного з травмою, і болю, пов'язаного з короткими медичними процедурами [17, 18].

На сьогодні анальгезію метоксифлураном використовують понад 5 мільйонів австралійців – при травмі (83,9%), при гострих болях у животі (12,5%), запальних болях опорно-рухового апарату (12,0%), серцевих болях (2,7%), нирковій кольці (1,7%). Проте через обмеження в дозуванні й тривалості використання інгаляційний метоксифлуран не використовують для лікування хронічного болю [20].

Препарат метоксифлуран на даний час зареєстрований у 66 країнах світу (включаючи країни Європи, Канаду, Австралію). У 7-ми країнах він входить у програму реімбурсації по напрямку екстреної допомоги [22–24].

У Європі метоксифлуран схвалений для використання як інгаляційний анальгетик у дорослих при свідомості, які мають помірний або сильний біль, пов'язаний з травмою [21]. Ця ліцензія була надана на основі клінічних даних від STOP! – рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) за участю пацієнтів із гострим боєм після травми, проведеного у Великобританії [22]. У дослідженні брали участь пацієнти віком ≥ 12 років із показниками болю від 4 до 7 за 11-бальною числовою шкалою оцінки (NRS), які були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для прийому метоксифлурану ($n = 149$) або плацебо ($n = 149$), включаючи 90 пацієнтів-підлітків (віком 12–17 років), які звертались у відділення невідкладної допомоги. Дослідження показало, що метоксифлуран привів до значно більшого зниження оцінки болю, ніж плацебо, загалом у всіх точках часу (–30,2 проти –15,2 мм; очікуваний ефект лікування: –15,1 мм; 95% ДІ: –19,2, –11,0; $P < 0,0001$), і призначення додаткових знеболювальних препаратів було значно нижчим після використання метоксифлурану, ніж після плацебо [22].

В Італії **проводилось до лютого 2019** проспективне, рандомізоване, активно-контрольоване, відкрите багатоцентрове дослідження з паралельними групами фази IIIb [MEDITA (метоксифлуран у відділенні невідкладної допомоги в Італії)], у якому взяли участь загалом 272 дорослих пацієнтів із помірним або сильним боєм [оцінка ≥ 4 за числовою шкалою оцінки (NRS)] через травму кінцівок. Пацієнти були поділені рандомізовано 1:1 для отримання 3 мл метоксифлурану (самостійне введення пацієнтом шляхом інгаляції під наглядом медичного працівника) та внутрішньовенного введення морфіну для сильного болю (NRS ≥ 7); в/в парацетамол або кетопрофен для помірною болю (NRS 4–6) [23]. За проміжними етапами дійшли висновку, що метоксифлуран має швидкий початок полегшення болю (протягом 4 хвилин) [23], порівняно з початком внутрішньовенного морфіну, а також відзначається висока задоволеність пацієнтів ефективністю та переносимістю лікування. Метоксифлуран не взаємодіє з більшістю інших анестетиків або анальгетиків, і його ефекти швидко припиняються після припинення інгаляції

(протягом 3–20 хв); таким чином, він не обмежує подальшу оцінку болю та варіанти лікування.

У 2019 році в Іспанії вперше провели рандомізоване багатоцентрове дослідження метоксифлурану з активним контролем у невідкладних умовах в Європі (InMEDIATE) [25]. Було оцінено зміну інтенсивності травматичного болю протягом 20 хвилин у дорослих пацієнтів, які отримували метоксифлуран, порівняно зі стандартним анальгетиком в Іспанії (найчастіше включали нестероїдні протизапальні засоби для помірною болю та внутрішньовенне введення неопіоїдних та опіоїдних анальгетиків для сильного болю). У даному дослідженні було продемонстровано вищу ефективність і швидкість дії метоксифлурану порівняно зі стандартними анальгетиками, які зазвичай використовуються у невідкладній допомозі для лікування гострого болю, пов'язаного з травмою.

Нещодавно було опубліковано детальніший огляд метоксифлурану як анальгетика для амбулаторних процедур [26].

У проспективному рандомізованому колоноскопічному дослідженні пацієнти, які отримували метоксифлуран, зазнали такого ж полегшення болю та успішності процедури, як і ті, що отримували звичайну седацію внутрішньовенно мідазоламом і фентанілом, з перевагою швидшого одужання та виписки. Додаткова внутрішньовенна седація була потрібна 10 із 125 пацієнтів (8%), які отримували метоксифлуран [26–27].

Два дослідження анальгезії метоксифлурану в одній групі у пацієнтів, які проходили біопсію передміхурової залози, показали, що середній показник болю був ≤ 3 (за шкалою 0–10) як під час, так і відразу після процедури [26, 28, 29]. В одному з цих досліджень усі 42 пацієнти заявили, що вони готові пройти ту саму процедуру знову, якби це було клінічно показано [28]. Комбінація метоксифлурану та перипростатичної інфільтраційної місцевої анестезії (PILA) виявилася перспективною при біопсії передміхурової залози, що привело до значно нижчих показників болю, ніж метоксифлуран окремо (середній показник болю 2 проти 3, $P = 0,014$); усі пацієнти в обох групах лікування заявили, що вони готові провести ще одну біопсію простати в майбутньому [29].

Пацієнти з онкологічними захворюваннями, яким проводили біопсію кісткового мозку, повідомили про значно нижчі середні показники болю

за NRS при застосуванні метоксифлурану, ніж при застосуванні плацебо (кожне вводили разом із місцевою анестезією **при “найсильнішому загальному болю” і “найсильнішому болю під час аспірації”** (3,3 проти 5,0, $P < 0,001$) у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні Spruut et al. [30].

Процедури догляду за опіками, такі як зміна пов'язок, обробка і підготовка до трансплантації шкіри, можуть бути особливо болючими та викликати значне занепокоєння, особливо якщо біль **не був належним чином усунений** під час цих процедур. У невеликій серії випадків у пацієнтів, які отримували амбулаторну допомогу при опіках, середні показники болю NRS були передбачувано вищими після зміни пов'язки, ніж раніше (3 проти 2, $P = 0,01$), незважаючи на використання метоксифлурану; однак показники тривоги були значно нижчими (5 проти 2, $P < 0,001$) [31].

Метоксифлуран схвалений для використання збройними силами Великобританії та має присвоєний інвентаризований номер НАТО [35].

В Україні на сьогодні метоксифлуран інгаляційно рекомендований для лікування помірного болю постраждалих на етапі евакуації, вказаний першою лінією, доки забезпечуються інші методи знеболення,

може застосовуватися у комбінації з іншими лікарськими засобами — Наказ МОЗ № 1122 від 28.06.2022 року [33].

Також відомо про успішний вітчизняний досвід застосування метоксифлурану при болючих процедурах.

Підсумовуючи дані австралійських та європейських клінічних досліджень використання метоксифлурану, можна виділити основні показання та протипоказання до його використання (табл. 1)

Побічні дії метоксифлурану як анальгетика

За понад 40 років клінічного використання як анальгетика в Австралії метоксифлуран має встановлений профіль безпеки [19]. Метоксифлуран не має клінічно значущого впливу на систолічний артеріальний тиск, частоту пульсу, частоту дихання або рівень свідомості [19–23], не було повідомлень про нефро- або гепатотоксичність у клінічних дослідженнях анальгетика метоксифлурану.

Найпоширенішими реакціями, які спостерігалися при короткочасному застосуванні інгаляційного анальгетика метоксифлурану, є реакції з боку ЦНС, такі як запаморочення та сонливість, що мають оборотний характер.

Таблиця 1.

Показання до використання	Протипоказання
Екстрене купірування помірного та сильного болю у дорослих, які перебувають у свідомості	Застосування в якості анестетика
Для знеболення короткотривалих хірургічних процедур	Гіперчутливість до препарату або будь-якого фторованого анестетика чи допоміжних речовин, що входять до складу препарату
Для короткочасного знеболення під час діагностичних процедур	Пацієнтам, в анамнезі яких був випадок злоякісної гіпертермії чи генетична схильність до неї
Для купірування помірного та сильного болю на етапі сортування та евакуації постраждалих із зони бойових дій	Пацієнтам з наявністю в анамнезі ознак ураження печінки після попереднього застосування метоксифлурану
	Клінічно значуще порушення функцій нирок
	Зміна рівня свідомості, включаючи травму голови, наркотичне чи алкогольне сп'яніння
	Клінічно очевидна гемодинамічна нестабільність
	Клінічні ознаки пригнічення дихання

Серйозна дозозалежна нефротоксичність спостерігалась лише при тривалому застосуванні метоксифлурану для загальної анестезії. З боку ШКТ відзначалися сухість у роті та нудота [20–21].

Фармакокінетика та фармакодинаміка метоксифлурану [9–12]

Механізм, за допомогою якого метоксифлуран виявляє свою знеболювальну активність, полягає в активації іонних каналів постсинаптичних нейронів, які, у свою чергу, не сприймають больовий сигнал і не передають його в головний мозок. Метоксифлуран належить до групи фторованих вуглеводнів і при вдиханні у низьких концентраціях забезпечує знеболення пацієнтів при свідомості. Потенційний вплив на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень є відомими класовими ефектами метоксифлурану у високих дозах, що застосовувався для анестезії. Він не є значущим при застосуванні з метою знеболення. Не було встановлено закономірностей щодо зміни рівня систолічного артеріального тиску у пацієнтів різних вікових груп після введення метоксифлурану з метою знеболення. Після застосування метоксифлурану чутливість міокарда до адреналіну збільшується мінімально.

Вторинним фармакодинамічним ефектом метоксифлурану, що вважається класовою особливістю даного препарату, є вплив на ЦНС. Таким чином, використання метоксифлурану в анальгетичних об'ємах дозволяє одночасно знеболити пацієнта і чинить помірну протитривожну дію.

Метоксифлуран має такі коефіцієнти розподілу: вода/газ — 4,5; кров/газ — 13; олія/газ — 825. Препарат потрапляє в легені у паровій формі і швидко транспортується в кров, тому спостерігається швидкий початок знеболювальної дії. У фармакокінетичному дослідженні за участю здорових добровольців криві залежності середньої концентрації в плазмі від часу показали надзвичайно швидке підвищення концентрації метоксифлурану у плазмі. Після разової дози 3 мл метоксифлурану, яка вдихалася з перервами протягом 1 години, артеріальний профіль демонстрував t_{\max} через 0,25 години (діапазон 0,08–0,75 години), C_{\max} 32,39 мкг/мл (стандартне відхилення 13,546 мкг/мл, коефіцієнт варіації 41,8 %) і AUC 28,95 мкг × год/мл (діапазон 12,3–52,6 мкг × год/мл).

Метоксифлуран має значущу схильність до дифузії в жирові тканини, де він утворює депо, з якого повільно вивільняється протягом кількох днів. Аналь-

гетик метаболізується шляхом дехлорування та о-деметилування в печінці, опосередкованих ферментами системи цитохрому P 450, зокрема CYP 2E1, CYP 2B6 та CYP 2A6. Метоксифлуран метаболізується до вільного фтору, щавлевої кислоти, дифторметоксіоцтової кислоти та дихлороцтової кислоти. Як вільний фтор, так і щавлева кислота можуть спричинити пошкодження нирок при застосуванні у концентраціях, вищих за ті, що досягаються при застосуванні разової анальгетичної дози.

Після разової дози 3 мл метоксифлурану, яку вдихають з перервами протягом 1 години, середній період напіввиведення метоксифлурану з венозної крові становить 3,16 години (діапазон 1,06–7,89 години), а для неорганічного фториду — 33,30 години (діапазон 23,50–51,20 години).

Приблизно 60% метоксифлурану виводиться із сечею у вигляді органічного фтору, фториду й щавлевої кислоти; залишок видихається у незміненому вигляді або у вигляді вуглекислого газу. У людей з ожирінням максимальний рівень фториду в крові може бути досягнутий раніше, ніж у людей, що не страждають ожирінням. Це спостерігається і в людей літнього віку.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Слід уникати взаємодії метоксифлурану з індукторами ферментів (такими як алкоголь або ізоніазид для CYP 2E1, фенобарбітал або рифампіцин для CYP 2A6, карбамазепін, рифампіцин або невірапін для CYP 2B6), позаяк вони прискорюють метаболізм метоксифлурану і можуть підвищити його потенційну токсичність. З огляду на ймовірний адитивний нефротоксичний ефект метоксифлурану краще не використовувати його з лікарськими засобами з відомим токсичним впливом на нирки (наприклад, з рентгеноконтрастними речовинами та деякими антибіотиками). Поеднане застосування з анестетиком севораном також небажане, враховуючи, що він підвищує рівень фтору в сироватці крові, а саме з цим пов'язана нефротоксичність метоксифлурану. Якщо опіоїди призначають одночасно з лікарським засобом метоксифлураном, слід уважно спостерігати за станом пацієнта, що є стандартною клінічною практикою при застосуванні опіоїдів [31–34].

На фармацевтичному ринку України інгаляційний анальгетик метоксифлуран представлений у вигляді індивідуального інгаляційного пристрою,

який містить Метоксифлуран — розчин для інгаляцій 2 мл. Метоксифлуран — легкий, інгаляційний, ненаркотичний засіб для купірування гострого болю при короткотривалих лікувальних та діагностичних процедурах. Згідно з кодом АТХ, є анальгетиком (АТХ N02BG09). 1 доза — 2 мл забезпечує безперервне знеболення протягом 30 хв, при періодичному використанні — анальгезія триває 50 хв. Особливістю даного інгаляційного пристрою є те, що він індивідуальний для кожного пацієнта і нескладний у використанні.

Висновки

Низькі дози метоксифлурану, що вводяться за допомогою портативного інгаляційного пристрою, забезпечують добре переносиме короточасне полегшення болю у пацієнтів з травмами, при діагностичних та лікувальних болючих процедурах і невідкладній допомозі на догоспітальному та госпітальному етапах. Переважна більшість застережень з приводу безпеки метоксифлурану пов'язана з його попереднім використанням у якості анестетика. Клінічні дані, опубліковані за останні сорок років, підтверджують, що метоксифлуран при застосуванні в рекомендованих дозах є безпечним засобом з мінімальними побічними ефектами для пацієнтів із помірним та сильним болем, які перебувають при свідомості. Інгаляційна анальгезія метоксифлурану має низку переваг перед іншими анальгетиками: вона не вимагає в/в доступу або маніпуляцій з дихальними шляхами; не порушує свідомості при застосуванні; чинить помірний протитривожний ефект; пацієнт може вводити препарат самостійно і титрувати анальгезію до бажаного рівня (під наглядом медперсоналу); відсутня потреба у залученні анестезіологів для його використання.

Ці переваги можуть зробити інгаляційний метоксифлуран привабливою альтернативою стандартним методам знеболення при амбулаторних процедурах, особливо у пацієнтів з ризиком седативних ускладнень (пацієнтів з ожирінням; з обструктивним апное у сні; в зоні бойових дій, для короточасного знеболення при транспортуванні).

References

1. Miaskowski C. Patient-controlled Modalities for Acute Postoperative Pain Management. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* [Internet]. 2005 Aug;20(4): 255–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jopan.2005.05.005>
2. US Department of Health and Human Services. Pain management best practices inter-agency task force report: updates, gaps, inconsistencies, and recommendations [Internet]. Washington: US Department of Health and Human Services; 2019. 112 p. Available from: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pain-mgmt-best-practices-draft-final-report-05062019.pdf>
3. Hyland SJ, Wetshtein AM, Grable SJ, Jackson MP. Acute Pain Management Pearls: A Focused Review for the Hospital Clinician. *Healthcare* [Internet]. 2022 Dec 22;11(1):34. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare11010034>
4. Lin RJ, Reid MC, Liu LL, Chused AE, Evans AT. The Barriers to High-Quality Inpatient Pain Management: A Qualitative Study. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* [Internet]. 2014 Apr 11;32(6):594–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1049909114530491>
5. Sinatra R. Causes and Consequences of Inadequate Management of Acute Pain. *Pain Medicine* [Internet]. 2010 Dec;11(12):1859–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00983.x>
6. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research* [Internet]. 2017 Sep;Volume 10:2287–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s144066>
7. McLennan J. Is Methoxyflurane a Suitable Battlefield Analgesic? *Journal of the Royal Army Medical Corps* [Internet]. 2007 Jun 1;153(2):111–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jramc-153-02-08>
8. Allan J, Cameron J, Bruno J. A Systematic Review of Recreational Nitrous Oxide Use: Implications for Policy, Service Delivery and Individuals. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2022 Sep 14;19(18):11567. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph191811567>
9. Tomlin PJ. Methoxyflurane. *Br J Anaesth*. 1965;37(9):706–709.
10. Mazze RI, Raja SN. Methoxyflurane Revisited. *Anesthesiology: tale of an anesthetic from cradle to grave* [Internet]. 2006 Oct 1;105(4):843–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200610000-00031>
11. Crandell WB, Pappas SG, Macdonald A. Nephrotoxicity Associated with Methoxyflurane Anesthesia.

- Anesthesiology [Internet]. 1966 Sep 1;27(5):591–607. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-196609000-00010>
12. Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [Internet]. 1973 Sep 24;225(13):1611–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.225.13.1611>
 13. Kharasch ED, Schroeder JL, Liggitt HD, Park SB, Whittington D, Sheffels P. New Insights into the Mechanism of Methoxyflurane Nephrotoxicity and Implications for Anesthetic Development (Part 1). *Anesthesiology* [Internet]. 2006 Oct 1;105(4):726–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200610000-00019>
 14. Kharasch ED, Schroeder JL, Liggitt HD, Ensign D, Whittington D. New Insights into the Mechanism of Methoxyflurane Nephrotoxicity and Implications for Anesthetic Development (Part 2). *Anesthesiology* [Internet]. 2006 Oct 1;105(4):737–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200610000-00020>
 15. Mazze RI, Trudell JR, Cousins MJ. Methoxyflurane Metabolism and Renal Dysfunction. *Anesthesiology* [Internet]. 1971 Sep 1;35(3):247–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-197109000-00004>
 16. Food and Drug Administration, HHS. Determination that Penthrane (methoxyflurane) inhalation liquid, 99.9 percent, was withdrawn from sale for reasons of safety or effectiveness [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.federalregister.gov/d/05-17559>
 17. Australian product information – Pentrox® (Methoxyflurane) inhalation [Internet]. 1993 [Last update 2 Aug 2023]. Available from: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PIC-MI?OpenForm&t=pi&q=methoxyflurane>
 18. New Zealand Datasheet for Pentrox [Internet]. 2002. [Last update 17 Jan 2020]. Available from: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/p/pentroxinh.pdf>
 19. Porter KM, Dayan AD, Dickerson S, Middleton PM. The role of inhaled methoxyflurane in acute pain management. *Open Access Emergency Medicine* [Internet]. 2018 Oct;Volume 10:149–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/oaem.s181222>
 20. Ikeda S. The Reincarnation of Methoxyflurane. *Journal of Anesthesia History* [Internet]. 2020 Jun;6(2):79–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.janh.2019.07.001>
 21. Pentrox® Summary of Product Characteristics [Internet]. [Last update 27 Mar 2023]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31391>
 22. Coffey F, Wright J, Hartshorn S, Hunt P, Locker T, Mirza K, et al. STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emergency Medicine Journal* [Internet]. 2014 Apr 17;31(8):613–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/emmermed-2013-202909>
 23. Fabbri A, Carpinteri G, Ruggiano G, Bonafede E, Sblendido A, Farina A, et al. Methoxyflurane Versus Standard of Care for Acute Trauma-Related Pain in the Emergency Setting: Protocol for a Randomised, Controlled Study in Italy (MEDITA). *Advances in Therapy* [Internet]. 2018 Nov 22;36(1):244–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-018-0830-x>
 24. Raccomandazioni Intersocietarie Italiane (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC) sulla gestione del dolore in emergenza [Internet]. 2014. Available from: http://www.aisd.it/e107_files/downloads/raccintersocietarie_it_complete31052014.pdf
 25. Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, Pueyo RC, Alonso CF, Torres IP, et al. Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Annals of Emergency Medicine* [Internet]. 2020 Mar;75(3):315–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.07.028>
 26. Jephcott C, Grummet J, Nguyen N, Spruyt O. A review of the safety and efficacy of inhaled methoxyflurane as an analgesic for outpatient procedures. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2018 May;120(5):1040–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.011>
 27. Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Moore J, Holloway RH, Bartholomeusz D, et al. Patient-controlled analgesia with inhaled methoxyflurane versus conventional endoscopist-provided sedation for colonoscopy: a randomized multicenter trial. *Gastrointestinal Endoscopy* [Internet]. 2013 Dec;78(6):892–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2013.05.023>

28. Grummet J, Huang S, Konstantatos A, Frydenberg M. The 'green whistle': A novel method of analgesia for transrectal prostate biopsy. *BJU International* [Internet]. 2012 Nov 29;110(S4):85–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11613.x>
29. Lee C, Woo HH. Pentrox inhaler analgesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *ANZ Journal of Surgery* [Internet]. 2014 May 30;85(6):433–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ans.12694>
30. Spruyt O, Westerman D, Milner A, Bressel M, Wein S. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of methoxyflurane for procedural pain of a bone marrow biopsy. *BMJ Supportive & Palliative Care* [Internet]. 2013 Jun 7;4(4):342–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2013-000447>
31. 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. *International Wound Journal* [Internet]. 2012 Aug 27;11(1):74–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01067.x>
32. Blair HA, Frampton JE. Methoxyflurane: A Review in Trauma Pain. *Clinical Drug Investigation* [Internet]. 2016 Oct 13;36(12):1067–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-016-0473-0>
33. Ministry of Health of Ukraine. Guidelines regarding the anesthesia of victims during the evacuation stages [Metodychni rekomendatsiyi shchodo znebolennya postrazhdalykh na etapakh evakuatsiyi] [Internet]. 2022 Available from: https://moz.gov.ua/uploads/7/37722-dn_1122_28_06_2022_dod.pdf
34. Frangos J, Belbachir A, Dautheville S, Jung C, Herklotz K, Amon F, et al. Non-interventional study evaluating exposure to inhaled, low-dose methoxyflurane experienced by hospital emergency department personnel in France. *BMJ Open* [Internet]. 2020 Feb;10(2):e034647. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034647>
35. NATO stock number «Group 65: medical, dental, and veterinary equipment and supplies». NSN Lookup Available from: <https://www.nsnlookup.com/search/nato-stock-number-nsn>

Metoxifluran, an inhalation analgesic that opens up new possibilities in anesthesia

Dmitriev D. V., Nazarchuk O. A., Babina Yu. M.

Abstract. *Although numerous clinical guidelines for pain management have been published over the past decade, inadequate pain relief remains a major public health problem. Currently, several methods of analgesia are available for the treatment of acute pain, including intravenous analgesia, epidural anesthesia, and oral administration of medications. However, the existing methods of analgesia still do not cover all the needs of proper analgesia, the search for new forms of release, methods of administration and methods of analgesia continues. Currently, non-invasive methods of analgesia are being actively implemented, which include a transdermal delivery system of analgesics (in particular, fentanyl hydrochloride), intranasal and inhalational analgesia, in which the delivery of analgesics is controlled by both the doctor and the patient. The purpose of this article is to review the inhaled analgesic methoxyflurane, which is administered by means of an individual inhaler and is used for the treatment of acute pain.*

Key words: *methoxyflurane, analgesic, pain, analgesia*