



## Studying propofol-induced cardioprotection: from mechanism to clinical phenomenon and back again

Gregory M. T. Hare, MD, PhD

Received: 19 November 2015 / Accepted: 22 December 2015 / Published online: 31 December 2015  
© Canadian Anesthesiologists' Society 2015

The concept that anesthetics could potentially impart protective effects on ischemic myocardium was introduced as early as the 1970s in a landmark study by Bland and Lowenstein.<sup>1</sup> They demonstrated, in a canine model, that the use of halothane avoided electrocardiographic ST segment elevation and reduced myocardial oxygen consumption during acute coronary occlusion. Subsequent research demonstrated that brief exposure to volatile anesthetics prior to an ischemic insult could reduce the size of a myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion.<sup>2</sup> Thus, the concept of “anesthesia preconditioning” was born. Four decades after those initial experimental findings, however, scientific studies have yet to demonstrate a clear clinical benefit of “anesthesia preconditioning” in patients undergoing heart surgery.

The majority of published data has focused on the potential of halogenated volatile anesthetics to reduce myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery.<sup>3–5</sup> In the current issue of the *Journal*, Ansley *et al.* have pursued a different approach: They report the results of their clinical Phase 2 trial (PRO-TECT II) that assessed the impact of administering a targeted dose of systemic propofol during the ischemia-reperfusion interval in patients undergoing heart surgery.<sup>6</sup> They hypothesized that the antioxidant properties of propofol impart anesthetic preconditioning and protect ischemic myocardium from oxidative injury during cardiac surgery. Their study intervention (i.e., high-dose propofol) was derived from

prior experimental studies<sup>7–9</sup> that determined an optimal mean (standard deviation) propofol concentration in the systemic circulation [5.74 (2.50)  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ] and blood microplegia [2.04 (1.14)  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ] when the propofol was delivered during the ischemia-reperfusion interval. Their protocol assessed both drug concentration and time-dependent effects of propofol for the purpose of defining a therapeutic window for optimal cardioprotection.

As dictated by the scientific method with an emphasis on reductionist mechanistic approaches, the authors proposed a hypothesis based on their, and others’, preclinical research. They hypothesized that the antioxidant properties of propofol would decrease oxidative myocardial injury secondary to reactive oxygen species (ROS) generated during ischemia and reperfusion (i.e., a *candidate mechanism*), as reflected by decreased production of the ROS biomarker 15-F<sub>2</sub>-isoprostanate. The predicted impact on the clinical outcome would be a reduction in the incidence of low cardiac output syndrome (LCOS) – i.e., the *clinical phenomenon*. This proposed protective antioxidant mechanism for propofol may be of particular importance in diabetic patients in whom oxidative myocardial injury is thought to be accentuated because of associated mitochondrial dysfunction. The emphasis on the importance of the proposed candidate mechanism over the clinical phenomenon is illustrated by the choice of coronary sinus (CS) 15-F<sub>2</sub>-isoprostanate levels, not LCOS, as the primary outcome of the study. Paradoxically, the authors observed an increase in CS 15-F<sub>2</sub>-isoprostanate levels in the propofol treatment arm. Thus, the primary outcome data did not support the proposed mechanism.

Despite this conclusion, one of the most striking findings of the study was that patients randomized to undergo propofol myocardial preconditioning experienced a lower

G. M. T. Hare, MD, PhD (✉)  
Department of Anesthesia and Physiology, St. Michael's Hospital, University of Toronto, 30 Bond Street, Toronto, ON M5B 1W8, Canada  
e-mail: hareg@smh.ca

incidence of LCOS than did the controls who received isoflurane (20.9% vs 57.1%, respectively;  $P < 0.001$ ). This effect was more pronounced in patients with type 2 diabetes mellitus compared to that in nondiabetics (17.9% vs 70.3%, respectively;  $P < 0.001$ ). These positive clinical outcome data are supported by the findings that CS levels of cardiac troponin I were lower in the propofol group and that protein levels of the anti-apoptotic molecule B-cell lymphoma-2 (BCL-2) were increased in the myocardium of patients in the propofol arm of the study. Thus, the observed clinical phenomenon defied the proposed mechanism, raising a number of interesting questions.

Did the authors choose the best biomarker of oxidative stress? Indeed, the choice of 15-F<sub>2t</sub>-isoprostan e as a biomarker of oxidative stress was based on the results of prior basic science studies in experimental animals. Those studies had demonstrated that 15-F<sub>2t</sub>-isoprostan e exacerbates myocardial ischemia reperfusion injury, propofol decreases 15-F<sub>2t</sub>-isoprostan e released during ischemia-reperfusion, and propofol enhanced ischemia tolerance in rat hearts.<sup>7–9</sup> Thus, there was a good scientific rationale for the choice of 15-F<sub>2t</sub>-isoprostan e. Despite the sound preclinical studies, however, the outcome in human subjects was opposite to that observed in animals, with the propofol pretreatment resulting in an increase in 15-F<sub>2t</sub>-isoprostan e levels. Interestingly, a prior randomized trial that compared sevoflurane with propofol for preconditioning during off-pump coronary artery bypass graft surgery demonstrated a similar increase in CS isoprostan e levels in the propofol group, supporting the results of the current study.<sup>10</sup> These observations suggest that CS isoprostan e levels do not adequately reflect propofol's antioxidant capacity, that inter-species differences make translation from animal studies difficult, and that propofol may be exerting its cardioprotective effect via other mechanisms.

Could mechanisms other than oxidative injury be implicated? Indeed, there are a broad number of candidate mechanisms, in addition to ROS, that have been proposed as mediators of anesthesia-induced preconditioning. They include K(ATP) ion channels, G protein-coupled receptor antagonists, protein kinases, heat shock proteins, transcription factors, anti-apoptotic mechanisms, and others.<sup>11</sup> The existence of such a broad group of candidate mechanisms suggests that the biology of anesthetic preconditioning is complex and that multiple cellular mechanisms likely contribute in a synergistic manner. Thus, focusing on any one candidate mechanism may not be sufficient to define the overall clinical phenomenon and might deflect our attention from the primary observation that, under the appropriate conditions, propofol may still have reduced the incidence of LCOS in patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB) and

heart surgery, and that this effect may be of greater significance in patients with diabetes mellitus.

Do the results of this study align with those of previous randomized controlled trials? In juxtaposition to Ansley *et al.*, several meta-analyses have demonstrated trends toward more favorable outcomes with inhalation anesthetics.<sup>3–5</sup> Yu and Beattie assessed a heterogeneous group of studies that demonstrated a trend toward decreased mortality with inhalation anesthetics.<sup>3</sup> Sevoflurane and desflurane, but not isoflurane, were associated with a decrease in postoperative troponin levels. Similarly, an analysis of volatile anesthetics by Symons and Myles found that they produced higher cardiac output indices and lowered serum troponin levels. They also reported lower requirements for inotropic support with the use of these volatile anesthetics.<sup>5</sup> In both analyses, more than half of the studies utilized high-dose opioids and/or benzodiazepines, but not propofol, in the intravenous anesthetic arms, potentially weakening any direct comparison between the preconditioning effect of inhalation agent versus propofol. More recent meta-analyses that compared desflurane and sevoflurane with propofol-based anesthesia more directly arrived at a variety of conclusions. Some demonstrated a significant benefit in terms of improved myocardial function and survival with desflurane and sevoflurane versus predominantly propofol-based anesthesia.<sup>4,12</sup> Other analyses compared sevoflurane with propofol directly and showed potential beneficial effects of both treatments, depending on the outcome or subpopulation of patients assessed.<sup>13,14</sup> In one analysis, the authors concluded that "sevoflurane and propofol both possess some, although different, cardioprotective properties."<sup>13</sup> Perhaps this statement summarizes the potential equipoise between treatments and/or inherent limitations of this approach.

A recent randomized trial assessed the impact of preconditioning with 4% sevoflurane administered during the first ten minutes of CPB in which the patients in both study arms received propofol anesthesia. Sevoflurane preconditioning reduced post-CPB increases in biomarkers of myocardial injury (NT-proBNP and cTNT-cystatin T) and the incidence of postoperative cardiac events.<sup>15,16</sup> Because of the small sample size, however, the results should be regarded as hypothesis-generating and require further validation. Although the overall findings of these studies support the hypothesis that volatile anesthetics may have cardioprotective effects relative to intravenous anesthetics, the uniformly small sample sizes of most studies emphasize that further investigation and a properly powered randomized controlled trial (RCT) are required.

What, then, are we to conclude? Should the protocol utilized in this Phase 2 trial be utilized in a Phase 3 trial of

diabetic patients undergoing CPB and heart surgery? Should we forget about the potential mechanism and focus on the phenomenon and design studies based on clinical outcomes such as LCOS, myocardial injury, or survival? Should the comparator group receive a placebo (i.e., Intralipid) as used in the current protocol? Given the prior meta-analyses, should the trial design include a head-to-head comparison of propofol versus sevoflurane preconditioning? After four decades of investigation, regardless of the study design or potential outcome, it seems likely that a large multicentre RCT is required as the next step to answer the question adequately of whether anesthetics can precondition the myocardium and improve clinical outcome.

## L'étude de la cardioprotection induite par le propofol: du mécanisme au phénomène clinique, et vice-versa

Dans les années 1970, une étude phare de Bland et Lowenstein lançait l'idée selon laquelle des agents anesthésiques pouvaient avoir des effets protecteurs sur le myocarde ischémique.<sup>1</sup> Ces auteurs ont montré, en se servant d'un modèle canin, que l'utilisation d'halothane permettait d'éviter l'élévation électrocardiographique du segment ST et de réduire la consommation d'oxygène myocardique pendant une occlusion coronaire aiguë. Par la suite, d'autres recherches ont démontré qu'une brève exposition à des anesthésiques volatils avant une lésion ischémique réduisait la taille de l'infarctus du myocarde après occlusion expérimentale de l'artère coronaire.<sup>2</sup> C'est ainsi que le concept de « préconditionnement anesthésique » a vu le jour. Quarante ans après ces découvertes expérimentales, toutefois, les études scientifiques n'ont pas encore démontré d'avantage clinique clair d'un « préconditionnement anesthésique » des patients subissant une chirurgie cardiaque.

La majorité des données publiées se sont concentrées sur le potentiel des anesthésiques volatils halogénés à réduire la lésion myocardique chez les patients subissant une chirurgie cardiaque.<sup>3-5</sup> Dans ce numéro du *Journal*, Ansley *et coll.* ont adopté une approche différente : ils rapportent les résultats de leur étude clinique de phase 2 (PRO-TECT II) qui avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'administration d'une dose ciblée de propofol systémique pendant l'intervalle d'ischémie-reperfusion chez des

patients subissant une chirurgie cardiaque.<sup>6</sup> Ils ont émis l'hypothèse que les propriétés antioxydantes du propofol conféraient un préconditionnement anesthésique et protégeaient le myocarde ischémique d'une lésion oxydative pendant une chirurgie cardiaque. L'intervention qu'ils ont testé dans leur étude (soit une forte dose de propofol) dérivait d'études expérimentales antérieures,<sup>7-9</sup> lesquelles avaient déterminé la concentration moyenne optimale (écart type) de propofol dans la circulation systémique [5,74 (2,50) µg·mL<sup>-1</sup>] et la microplégie sanguine [2,04 (1,14) µg·mL<sup>-1</sup>] lorsque le propofol était diffusé pendant l'intervalle d'ischémie-reperfusion. Leur protocole a évalué la concentration médicamenteuse et les effets en fonction du temps du propofol afin d'identifier la fenêtre thérapeutique offrant la meilleure cardioprotection.

Comme le dictait la méthode scientifique avec une emphase sur des approches mécanistes réductionnistes, les auteurs ont proposé une hypothèse fondée sur leurs recherches précliniques, ainsi que sur celles d'autres avant eux. Ils ont émis l'hypothèse que les propriétés antioxydantes du propofol diminuaient la lésion myocardique oxydative secondaire aux dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) générés pendant l'ischémie et la reperfusion (soit un *mécanisme candidat*), telle que reflétée par une production réduite du 15-F<sub>2t</sub>-isoprostane, un marqueur de DRO. L'impact anticipé sur le résultat clinique était une réduction de l'incidence de syndrome de bas débit cardiaque (SBDC) – soit le *phénomène clinique*. Ce mécanisme antioxydant protecteur proposé du propofol pourrait avoir une importance toute particulière pour les patients diabétiques : en effet, on pense qu'une lésion myocardique oxydative pourrait être exacerbée en raison du dysfonctionnement mitochondrial associé au diabète. L'emphase des auteurs sur l'importance du mécanisme candidat proposé plutôt que sur le phénomène clinique est claire par le choix des niveaux de 15-F<sub>2t</sub>-isoprostane au sinus coronaire (SC), et non du SBDC, en tant que critère d'évaluation principal de l'étude. Paradoxalement, les auteurs ont observé une augmentation des niveaux de 15-F<sub>2t</sub>-isoprostane au SC dans le bras de traitement au propofol. Les données concernant le critère d'évaluation principal n'ont donc pas corroboré le mécanisme proposé.

Malgré cette conclusion, l'une des observations les plus étonnantes de l'étude était que les patients randomisés à subir un préconditionnement myocardique au propofol ont manifesté une incidence plus faible de SBDC que les témoins, qui avaient reçu de l'isoflurane (20,9 % vs 57,1 %, respectivement;  $P < 0,001$ ). Cet effet était plus prononcé chez les patients atteints de diabète de type 2 par rapport aux non-diabétiques (17,9 % vs 70,3 %, respectivement;  $P < 0,001$ ). Ces résultats cliniques positifs sont corroborés par l'observation que les taux de troponine cardiaque I au SC étaient plus bas dans le groupe

propofol et que les taux protéiques de la molécule anti-apoptotique BCL-2 (lymphome à cellules B 2) étaient plus élevés dans le myocarde des patients du bras propofol de l'étude. Ainsi, le phénomène clinique observé a défié le mécanisme proposé, soulevant plusieurs questions dignes d'intérêt.

Les auteurs ont-ils choisi le meilleur biomarqueur de stress oxydatif? En effet, le choix du 15-F<sub>2t</sub>-isoprostane comme biomarqueur du stress oxydatif est fondé sur les résultats d'études précédentes de science fondamentale réalisées sur des modèles animaux expérimentaux. Ces études avaient démontré que le 15-F<sub>2t</sub>-isoprostane exacerbait la lésion myocardique d'ischémie-reperfusion, que le propofol réduisait la quantité de 15-F<sub>2t</sub>-isoprostane libéré pendant l'ischémie-reperfusion, et que le propofol augmentait la tolérance à l'ischémie dans des cœurs de rats.<sup>7-9</sup> La démarche scientifique justifiant le choix du 15-F<sub>2t</sub>-isoprostane était donc cohérente. Toutefois, malgré ces études précliniques rigoureuses, le résultat chez des sujets humains était à l'opposé de ce qui avait été observé chez les animaux, le prétraitement au propofol entraînant plutôt une augmentation des niveaux de 15-F<sub>2t</sub>-isoprostane. Fait intéressant, une étude randomisée antérieure comparant l'administration de sévoflurane ou de propofol pour réaliser un préconditionnement pendant un pontage aortocoronarien hors pompe a démontré une augmentation semblable des niveaux d'isoprostane dans le SC dans le groupe propofol, ce qui va dans le même sens que les résultats de l'étude en question ici.<sup>10</sup> Ces observations suggèrent que les niveaux d'isoprostane dans le SC ne reflètent pas bien la capacité antioxydante du propofol, que des différences inter-espèces rendent la traduction à partir d'études animales difficile, et que le propofol pourrait exercer son effet cardioprotecteur par le biais d'autres mécanismes.

Est-il alors possible que des mécanismes autres que la lésion oxydative soient impliqués? En fait, de nombreux mécanismes candidats, outre les DRO, ont été proposés comme médiateurs du préconditionnement induit par l'anesthésie. Citons entre autres les canaux ioniques K(ATP), les antagonistes des récepteurs couplés à une protéine G, les protéines kinases, les protéines de choc thermique, les facteurs de transcription, ou encore les mécanismes anti-apoptotiques.<sup>11</sup> L'existence d'un tel éventail de mécanismes candidats laisse à penser que la biologie sous-jacente au préconditionnement anesthésique est complexe et que de nombreux mécanismes cellulaires y contribuent probablement de façon synergique. Ainsi, le fait de se concentrer sur un seul mécanisme candidat pourrait ne pas suffire à définir le phénomène clinique dans son ensemble et détourner notre attention de notre constatation principale : dans les bonnes conditions, le propofol pourrait tout de même avoir réduit l'incidence de

SBDC chez les patients subissant une circulation extracorporelle (CEC) et une chirurgie cardiaque, et cet effet pourrait avoir une importance encore plus grande pour les patients diabétiques.

Les résultats de cette étude sont-ils en ligne avec ceux des études randomisées contrôlées précédentes? En juxtaposition à l'étude de Ansley *et coll.*, plusieurs méta-analyses ont démontré qu'il existait des tendances vers des pronostics plus favorables lorsqu'on avait recours à des anesthésiques par inhalation.<sup>3-5</sup> Yu et Beattie ont passé en revue un groupe hétérogène d'études qui démontrent une tendance vers une réduction de la mortalité avec les anesthésiques par inhalation.<sup>3</sup> Le sévoflurane et le desflurane, mais non l'isoflurane, ont été associés à une réduction des taux postopératoires de troponine. De la même manière, une analyse des anesthésiques volatils par Symons et Myles a montré qu'ils produisaient des indices de débit cardiaque plus élevés et réduisaient les taux sériques de troponine. Ils ont également rapporté des besoins réduits de soutien inotrope lors de l'utilisation de ces anesthésiques volatils.<sup>5</sup> Dans ces deux analyses, plus de la moitié des études utilisaient de fortes doses d'opioïdes et/ou de benzodiazépines, et non du propofol, dans les bras d'anesthésie intraveineuse, ce qui pourrait potentiellement affaiblir toute comparaison directe entre l'effet de préconditionnement d'un agent par inhalation par rapport au propofol. Des méta-analyses plus récentes comparant le desflurane et le sévoflurane avec une anesthésie à base de propofol sont parvenues à diverses conclusions. Certaines ont démontré un avantage significatif en matière de fonction myocardique améliorée et de survie avec le desflurane et le sévoflurane par rapport à une anesthésie réalisée principalement avec du propofol.<sup>4,12</sup> D'autres analyses ont directement comparé le sévoflurane au propofol et ont montré des effets bénéfiques potentiels pour les deux traitements, selon le critère d'évaluation retenu ou la sous-population de patients évaluée.<sup>13,14</sup> Dans une analyse, les auteurs ont conclu que « le sévoflurane et le propofol possèdent tous deux certaines propriétés cardioprotectrices, bien qu'elles soient différentes ».<sup>13</sup> Peut-être que cette phrase résume bien l'incertitude absolue potentielle entre divers traitements et/ou les limites inhérentes à une telle approche.

Une étude randomisée récente a évalué l'impact d'un préconditionnement réalisé avec du sévoflurane 4 % administré au cours des dix premières minutes d'une CEC pendant laquelle les patients des deux bras de l'étude ont reçu une anesthésie au propofol. Le préconditionnement au sévoflurane a réduit les augmentations post-CEC des biomarqueurs de lésion myocardique (NT-proBNP et cTNT-cystatine T) et l'incidence de complications cardiaques postopératoires.<sup>15,16</sup> Cependant, en raison de la taille réduite de l'échantillon, les résultats doivent être

considérés comme le fondement d'une hypothèse et nécessitent une validation plus poussée. Bien que les observations globales de ces études appuient l'hypothèse selon laquelle les anesthésiques volatils pourraient avoir des effets cardioprotecteurs par rapport aux anesthésiques administrés par voie intraveineuse, les tailles d'échantillon, restreintes dans la plupart des études, renforcent le fait que des recherches supplémentaires sont nécessaires dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée (ERC) bénéficiant d'une puissance suffisante.

Que pouvons-nous conclure? Le protocole utilisé dans cette étude de phase 2 devrait-il être réappliqué dans une phase 3 s'intéressant exclusivement aux patients diabétiques subissant une CEC et une chirurgie cardiaque? Devrions-nous oublier le mécanisme potentiel et nous concentrer sur le phénomène, et donc concevoir des études se basant sur des résultats cliniques tels que le SBDC, la lésion myocardique, ou la survie? Le groupe de comparaison devrait-il recevoir un placebo (soit une solution Intralipid), comme c'est le cas dans ce protocole-ci? Étant donné les méta-analyses précédentes, la conception de l'étude devrait-elle inclure une comparaison directe du préconditionnement au propofol à un préconditionnement au sévoflurane? Après quarante ans de recherche, indépendamment de la méthodologie ou du résultat potentiel, il semble probable qu'une ERC multicentrique d'envergure constitue la prochaine étape logique pour pouvoir bien répondre à la question de savoir si les agents anesthésiques peuvent préconditionner le myocarde et améliorer le résultat clinique.

**Conflicts of interest** None declared.

**Conflit d'intérêt** Aucun.

## References

1. Bland JH, Lowenstein E. Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology* 1976; 45: 287-93.
2. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 87: 1182-90.
3. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anesth* 2006; 53: 906-18.
4. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccali G, et al. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2013; 111: 886-96.
5. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006; 97: 127-36.
6. Ansley DM, Raedschelders K, Choi PT, Wang B, Cook RC, Chen DY. Propofol cardioprotection for on-pump aortocoronary bypass surgery in patients with type 2 diabetes mellitus (PRO-TECT II): a phase 2 randomized-controlled trial. *Can J Anesth* 2016; 63: DOI: [10.1007/s12630-015-0580-z](https://doi.org/10.1007/s12630-015-0580-z).
7. Xia Z, Kuo KH, Godin DV, Walker MJ, Tao MC, Ansley DM. 15-F(2t)-isoprostanate exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury of isolated rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1366-72.
8. Xia Z, Godin DV, Ansley DM. Propofol enhances ischemic tolerance of middle-aged rat hearts: effects on 15-F(2t)-isoprostanate formation and tissue antioxidant capacity. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 113-21.
9. Xia Z, Godin DV, Ansley DM. Application of high-dose propofol during ischemia improves postischemic function of rat hearts: effects on tissue antioxidant capacity. *Can J Physiol Pharmacol* 2004; 82: 919-26.
10. Ballester M, Llorens J, Garcia-de-la-Asuncion J, et al. Myocardial oxidative stress protection by sevoflurane vs. propofol: a randomised controlled study in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 874-81.
11. Pagel PS. Myocardial protection by volatile anesthetics in patients undergoing cardiac surgery: a critical review of the laboratory and clinical evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27: 972-82.
12. Landoni G, Biondi-Zoccali GG, Zangrillo A, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 502-11.
13. Jakobsen CJ, Berg H, Hindsholm KB, Faddy N, Sloth E. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10,535 cardiac surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 664-71.
14. Yao YT, Li LH. Sevoflurane versus propofol for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J* 2009; 24: 133-41.
15. Garcia C, Julier K, Bestmann L, et al. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 159-65.
16. Julier K, da Silva R, Garcia C, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003; 98: 1315-27.