

Σεβοφλουράνιο έναντι προποφόλης στην καρδιοαναισθησία σε χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης

Βασιλική Κατσιαώνη,¹ Γεώργιος Ίντας,² Αργύρα Εριφύλη³

**Sevoflurane versus propofol
in cardioanesthesia in patients
undergoing coronary artery
surgery with cardiopulmonary
bypass**

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια ΤΕ, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

²Νοσηλεύτης ΠΕ, PhD,
ΓΝΝ «Άγιος Παντελεήμων» -
ΓΝΔΑ «Αγία Βαρβάρα»

³Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα
Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Υποβλήθηκε: 5/8/2015

Επανυποβλήθηκε: 2/9/2015

Εγκρίθηκε: 29/9/2015

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Βασιλική Κατσιαώνη

Τηλ: (+30) 6945 493 325

e-mail: vasoulla@gmail.com

Εισαγωγή: Η αναισθησία είναι μια αναστρέψιμη φαρμακολογική κατάσταση που προκαλείται από τη χορήγηση αναισθητικών φαρμάκων. Η διατήρηση στην αναισθησία των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μπορεί να γίνει είτε με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης είτε με χορήγηση εισπνεόμενων πτητικών αναισθητικών. **Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η μελέτη της βιβλιογραφίας για τη διερεύνηση της καρδιοπροστατευτικής δράσης μεταξύ προποφόλης και σεβοφλουρανίου στην καρδιοαναισθησία. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε ενδεδειγμένη βιβλιογραφική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Cinahl, Medline, Scopus, Google Scholar και Heal-Link για το χρονικό διάστημα 1990–2015. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: propofol, sevoflurane, propofol versus sevoflurane, coronary artery bypass, coronary artery bypass grafting, troponin, cardiac anesthesia, cardiac biomarker, ischemia, volatile, intravenous, monitoring. Κριτήρια ένταξης των άρθρων ήταν η αγγλική γλώσσα, να είναι ερευνητικές ή μετα-αναλύσεις και να έχουν ως θέμα τη σύγκριση προποφόλης και σεβοφλουρανίου όσον αφορά στην καρδιοπροστατευτική τους δράση σε χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Από το σύνολο 194 άρθρων, συμπεριλήφθηκαν τελικά 16 άρθρα. **Αποτελέσματα:** Αναφορικά με το κλάσμα εξώθησης, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, με μία μελέτη να υποστηρίζει ότι είναι ελαφρά αυξημένο στην ομάδα της προποφόλης και μία στην ομάδα του σεβοφλουρανίου. Οι ασθενείς που έλαβαν προποφόλη σε σχέση με εκείνους που έλαβαν σεβοφλουράνιο είχαν σημαντικά μειωμένη μέση αρτηριακή πίεση. Οι σφίξεις των ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά, αλλά η μείωση των σφίξεων προεγχειρητικά μέχρι την πρώτη ώρα από την

έναρξη της χειρουργικής επέμβασης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του σεβοφλουρανίου. Οι περισσότερες μελέτες έδειξαν τις προστατευτικές επιδράσεις των πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με εξωσωματική κυκλοφορία και χωρίς, αναφέροντας μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου και της θνησιμότητας από κάθε αιτία, υψηλότερη βαθμολογία καρδιακού δείκτη, μικρότερη διάρκεια νοσηλείας τόσο στη ΜΕΘ όσο και στο νοσοκομείο συνολικά. Επίσης, υποστήριξαν ότι η χρήση των πτητικών αναισθητικών σχετίστηκε με σημαντική μείωση της μέγιστης συγκέντρωσης της καρδιακής τροπονίνης I και των καρδιακών ενζύμων CKMB. Αντιθέτως, υπάρχουν και μελέτες οι οποίες δε βρήκαν διαφορές στη μετεγχειρητική απελευθέρωση της τροπονίνης μεταξύ των δύο ομάδων. **Συμπεράσματα:** Σε ασθενείς με χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, η αναισθησία με σεβοφλουράνιο διατηρεί καλύτερη καρδιακή λειτουργία μετά από την εξωσωματική κυκλοφορία, γεγονός που υποδηλώνει ότι το σεβοφλουράνιο μπορεί να έχει προστατευτικές ιδιότητες κατά τη διάρκεια μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης.

Λέξεις-ευρητήριο: Προποφόλη, σεβοφλουράνιο, καρδιοαναισθησία, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, καρδιοπροστατευτική δράση.

Εισαγωγή

Η αναισθησία αναφέρεται σε μια κατάσταση μειωμένης ευαισθησίας στο σώμα. Ο όρος προέρχεται από την ελληνική λέξη *aesthesia*, που σημαίνει «δυνατότητα να αισθάνεται». Το πρόθεμα *a-* χρησιμοποιείται για την άρνηση. Ως εκ τούτου αναισθησία σημαίνει «ανικανότητα να αισθάνεται» και δείχνει μια κατάσταση μη αισθητικότητας. Η αναισθησία είναι μια αναστρέψιμη φαρμακολογική κατάσταση που προκαλείται από τη χορήγηση αναισθητικών φαρμάκων. Η χορήγηση επαρκούς αναισθησίας κατά τη διάρκεια ιατρικών πράξεων εξασφαλίζει την ύπνωση, την αναλγησία και τη μυϊκή χαλάρωση του ασθενούς.¹

Είδη αναισθησίας

Υπάρχουν διάφορες μορφές αναισθησίας. Η πιο απλή ταξινόμηση είναι η γενική αναισθησία, η τοπική ή περιοχική αναισθησία και η αναισθησία υπό παρακολούθηση ή συνειδητή καταστολή.

Οι περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις εκτελούνται με τοπική/περιοχική αναισθησία ή συνειδητή αναισθησία (νωτιαία, οσφυϊκή επισκληρίδιος, ουραία αναισθησία). Χρειάζονται μικρές ποσότητες αναισθη-

τικού και είναι συνήθως καλά ανεκτή από το σώμα. Η εισαγωγή στην αναισθησία είναι συχνά ταχεία και χωρίς προβλήματα. Το τελευταίο συνεπάγεται την ταυτόχρονη άσκηση της περιοχικής αναισθησίας και νάρκωσης του ασθενούς, σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Αναισθησιολογίας.²

Στη σύγχρονη κλινική πρακτική, η γενική αναισθησία παρέχεται μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο, προκειμένου να μειώσει τον βαθμό παρέμβασης. Η ύπνωση γίνεται μέσω της χορήγησης ενός υπνωτικού, το οποίο μπορεί να είναι πτητικό (π.χ. σεβοφλουράνιο) ή ενδοφλέβιο (π.χ. προποφόλη). Όταν χρησιμοποιείται ένας ενδοφλέβιος παράγοντας ως υπνωτικό, όπως η προποφόλη, τότε η αναισθησία ονομάζεται ολική ενδοφλέβια αναισθησία (Total Intra Venous Anesthesia – TIVA). Η γενική αναισθησία είναι μια κατάσταση που ορίζεται από αναστρέψιμη απώλεια της συνείδησης, κατάργησης αντανάκλαστικών και αναλγησίας που προκαλείται από τη χορήγηση φαρμάκου.³ Η ανακάλυψη της γενικής αναισθησίας, στα μέσα του 19ου αιώνα, θεωρείται ένα σημαντικό ορόσημο στην ιστορία της ιατρικής.

Προποφόλη

Η προποφόλη (2, 6, δι-ισοπροπυλοφαινόλη) έχει πολύ απλή χημική δομή. Το αναισθητικό είναι μία αλκυλοφαινόλη και συγκεκριμένα είναι μια φαινόλη με δύο ισοπροπυλικές ομάδες υποκατεστημένες στις 2- και 6-θέσεις του δακτυλίου της φαινόλης. Οι αναισθητικές ιδιότητες αυτού του απλού μορίου αναφέρθηκαν για πρώτη φορά το 1973 στην Αγγλία και αδειοδοτήθηκε για κλινική χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 1989.⁴ Από το 1986, κυκλοφορεί ως γαλάκτωμα 1% που περιέχει 10% σογιέλαιο, 2,25% γλυκερίνη και 1,2% λεκιθίνη αυγού, με κύριες ανεπιθύμητες αντιδράσεις τον πόνο στο σημείο της έγχυσης τον κίνδυνο περιφερικής θρομβοφλεβίτιδας από το λιπιδικό συστατικό και τις αλλεργικές αντιδράσεις σε όσους έχουν αλλεργία στον κρόκο αυγού ή στη σόγια, τα οποία είναι τα κύρια συστατικά του διαλύτη. Οι παρενέργειες προέρχονται από τον διαλύτη, γι αυτό γίνονται προσπάθειες ακόμη και σήμερα προκειμένου να βρεθεί το «ιδανικό» μέσο διάλυσης της προποφόλης, συμπεριλαμβανομένης και της λύσης του μικρογαλακτώματος Aquafol, το οποίο δεν έχει λιπιδική βάση.⁵ Η προποφόλη δεν περιέχει συντηρητικά έχει ουδέτερο pH, είναι ευαίσθητη στην ανάπτυξη βακτηρίων και στην παραγωγή ενδοτοξίνης και, κατά συνέπεια, πρέπει να τηρούνται άσηπτες συνθήκες κατά τη διάρκεια του χειρισμού της.⁶

Επίδραση προποφόλης στα διάφορα συστήματα

Η πρόκληση αναισθησίας με προποφόλη προκαλεί συχνά υπόταση η οποία είναι ιδιαίτερα εμφανής στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η υπόταση που δημιουργείται οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση οργάνων και οξυγόνωση των ιστών και μπορεί να είναι επιβλαβής σε έναν ηλικιωμένο ασθενή, δεδομένου ότι η ηλικία είναι ένας σημαντικός μη τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την ισχαιμική καρδιοπάθεια και την περιφερική αγγειακή νόσο.⁷

Με τη χρήση μικρονευροαισθητήρων στο περωναίο νεύρο στον άνθρωπο, έχει αποδειχθεί ότι η προποφόλη, σε τυπικές δόσεις που χρησιμοποιούνται για την εισαγωγή στη γενική αναισθησία, μειώνει τη μυϊκή δραστηριότητα του συμπαθητικού νεύρου που μεταφράζεται σε μείωση του αγγειακού τόνου και σε προκύπτουσα μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων.⁸

Οι καρδιακές και αγγειακές επιδράσεις μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας ηχοκαρδιογραφία και επεμβατικά προερχόμενη αορτική πίεση. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι η συστατικότητα του μυοκαρδίου δεν άλλαξε με την

αύξηση της συγκέντρωσης της προποφόλης. Ωστόσο, η προποφόλη μείωσε το προφορτίο και το μεταφορτίο σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτό σημαίνει ότι η προποφόλη δεν έχει άμεσες καρδιακές κατασταλτικές επιδράσεις, και δεδομένου ότι έχουν αποδειχτεί οι αγγειακές δράσεις της προποφόλης, αυτό υποστηρίζει την άποψη ότι η προποφόλη είναι ένας αγγειοδιασταλτικός παράγοντας.⁹

Σεβοφλουράνιο

Η χημική δομή των εισπνεόμενων αναισθητικών αερίων και οι φυσικές τους ιδιότητες είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες της δράσης τους και της ασφάλειας κατά τη χορήγησή τους. Όλα τα σύγχρονα πτητικά αναισθητικά, εκτός από το υποξείδιο του αζώτου (N_2O), είναι οργανικές ενώσεις. Το σεβοφλουράνιο είναι ένας μεθυλ-προπυλ-αιθέρας με 7 άτομα φθορίου και μοριακό βάρος 200,1.¹⁰ Η χημική δομή του σεβοφλουρανίου [$CFH_2-O-CH(CF_3)_2$] είναι υπεύθυνη για τις κινητικές της ιδιότητες. Η φθορίωση της ομάδας του άνθρακα έχει ως αποτέλεσμα μικρό συντελεστή κατανομής αίματος-αέρα (0,68), το οποίο είναι σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με εκείνου της αλοθάνης, της ενφλουράνης και της ισοφλουράνης. Η χαμηλή κατανομή αίματος-αέρα συνεπάγεται ταχύτερη αύξηση της κυψελιδικής συγκέντρωσης του αναισθητικού κατά την επαγωγή της αναισθησίας, πιο ακριβή έλεγχο της κυψελιδικής συγκέντρωσης του αναισθητικού κατά τη διάρκεια της διατήρησης της αναισθησίας και ταχύτερη μείωση της κυψελιδικής συγκέντρωσης του αναισθητικού κατά τη διάρκεια της αποβολής του.¹¹

Το σεβοφλουράνιο συνετέθη για πρώτη φορά το 1968. Η αρχική ανάπτυξη ήταν αργή λόγω κάποιων εμφανών τοξικών επιπτώσεων και προβλημάτων στη βιομετατροπή και σταθερότητα με νατράσβεστο. Το φάρμακο είναι διαθέσιμο για γενική κλινική χρήση στην Ιαπωνία από το 1990 και έχει εισαχθεί πρόσφατα στη Δυτική Ευρώπη. Η τιμή της ελάχιστης κυψελιδικής συγκέντρωσης του σεβοφλουρανίου σε ενήλικες είναι μεταξύ 1,7% και 2% σε O_2 και μεταξύ 0,6% και 60% σε N_2O . Είναι μη εύφλεκτο και μη-ερεθιστικό.¹² Σε υπερ-κλινικές δόσεις μπορεί να προκαλέσει θάνατο από απώλεια των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών και αναπνευστική παράλυση. Κατά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου έχει καταγραφεί επίσης αυξημένη ηλεκτροεγκεφαλογραφική δραστηριότητα σε μορφή επιληψίας σε συνδυασμό με απουσία κινητικής δραστηριότητας κατά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου. Υπάρχει επίσης ένας θεωρητικός κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας που οφείλεται στο ανόργανο ιόν φθορίου. Η γρήγορη ανάρρωση από το σεβοφλουράνιο συνοδεύεται από

μετεχειρητικό παραλήρημα, το οποίο πιθανώς θεωρείται στην πρώιμη εμφάνιση του πόνου. Ειδικά στα παιδιά που δεν λαμβάνουν οποιοδήποτε αναλγητικό ή περιοχική αναισθησία, η συχνότητα εμφάνισης του παραληρήματος και της διέγερσης κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης από τη σεβοφλουράνη ήταν μεγαλύτερη από ό,τι η επίπτωση μετά την αναισθησία με αλοθάνιο ή προποφόλη.¹³

Επιδράσεις σεβοφλουρανίου στα διάφορα συστήματα

Με το σεβοφλουράνιο η εγκεφαλική αυτορύθμιση παραμένει καλά διατηρημένη, υποστηρίζοντας ότι έχει μία «αδύναμη» ενδογενή, δόσο-εξαρτώμενη εγκεφαλική αγγειοδιασταλτική δράση, με αποτέλεσμα να μην προκαλεί σημαντική αύξηση στην ενδοκράνια πίεση, όπως τα υπόλοιπα πτητικά αναισθητικά.¹⁴ Το σεβοφλουράνιο, το ισοφλουράνιο και το δεσοφλουράνιο προκαλεί πτώση της δραστηριότητας του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ), χωρίς την εμφάνιση επιληπτικής δραστηριότητας. Παρόλα αυτά, περιοδικές επιληπτικές μορφές έχουν παρατηρηθεί στο ΗΕΓ κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο. Η δραστηριότητα του επιληπτικού ΗΕΓ ήταν μικρής διάρκειας και δεν είχε καμία δυσμενή επίδραση στους υγιείς ασθενείς μετά τη λήξη της αναισθησίας.¹⁵

Συγκριτικά με άλλα πτητικά αναισθητικά έχει αναφερθεί ένας σχετικά σταθερός ρυθμός της καρδιάς κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, ακόμη και σε παιδιά με συγγενή καρδιακή νόσο.¹⁶ Η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (π.χ. ταχυκαρδία, υπέρταση), ενώ συμβαίνει μετά από επαγωγή της αναισθησίας με δεσοφλουράνιο, δεν παρατηρείται κατά την εισαγωγή με σεβοφλουράνιο.¹⁷

Στους ανθρώπους, το σεβοφλουράνιο επάγει δόσο-εξαρτώμενη υπόταση και παρέχει σταθερό καρδιακό ρυθμό κατά τη διάρκεια χορήγησής του σε διάφορες συγκεντρώσεις.¹⁸ Το σεβοφλουράνιο προκαλεί δόσο-εξαρτώμενη αναπνευστική καταστολή. Η καταστολή στην αναπνευστική λειτουργία χαρακτηρίζεται από μείωση στον αναπνεόμενο όγκο με αύξηση του βάθους της αναισθησίας και μέτρια αύξηση της PaCO_2 .¹⁹

Σκοπός

Η διατήρηση στην αναισθησία των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μπορεί να γίνει είτε με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης είτε με χορήγηση εισπνεόμενων πτητικών αναισθητικών αερίων.²⁰

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η μελέτη της βιβλιογραφίας για τη διερεύνηση της καρδιοπροστατευτικής δράσης μεταξύ προποφόλης και σεβοφλουρανίου στην καρδιοαναισθησία.

Υλικό και Μέθοδος

Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης έγινε ενδελεχής βιβλιογραφική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Cinahl, Medline, Scopus, Google Scholar και Heal-Link για το χρονικό διάστημα 1990–2015, δεδομένου ότι η αδειοδότηση και η έναρξη της κλινικής χρήσης της προποφόλης ήταν το 1983 και του σεβοφλουρανίου το 1990.¹² Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: propofol, sevoflurane, propofol versus sevoflurane, coronary artery bypass, coronary artery bypass grafting, troponin, cardiac anesthesia, cardiac biomarker, ischemia, volatile, intravenous, monitoring. Αφού ολοκληρώθηκε η ανάγνωση κάθε μελέτης, συμπληρώθηκε ένα ειδικό έντυπο σε μορφή πίνακα που περιελάμβανε το όνομα του πρώτου ή των δύο πρώτων συγγραφέων (όταν επρόκειτο για δύο συγγραφείς), το μέγεθος του δείγματος, η μέθοδος αναισθησίας που εφαρμόστηκε (φάρμακο και δοσολογία) και τα κύρια ευρήματα (πίνακες 1 και 2).

Τα κριτήρια αποδοχής των μελετών ήταν ερευνητικές μελέτες και μετα-αναλύσεις, στην αγγλική γλώσσα, που εστίαζαν στη σύγκριση προποφόλης και σεβοφλουρανίου όσον αφορά στην καρδιοπροστατευτική τους δράση σε χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν μελέτες γραμμένες σε άλλη γλώσσα εκτός της Αγγλικής, μελέτες που ανέφεραν τις επιδράσεις είτε μόνο της προποφόλης είτε μόνο του σεβοφλουρανίου, χωρίς να γίνεται σύγκριση μεταξύ τους. Από το σύνολο των 194 άρθρων, αποκλείστηκαν 178 και συμπεριλήφθηκαν τελικά 15 πρωτότυπες μελέτες και 1 μετα-ανάλυση, σύνολο 16 άρθρα. Στο σχήμα 1 απεικονίζεται το διάγραμμα ροής για την επιλογή του δείγματος της βιβλιογραφίας.

Αποτελέσματα

Η προποφόλη είναι ένας αναισθητικός παράγοντας που παρέχει γρήγορη εισαγωγή στην αναισθησία και γρήγορη ανάρρωση από αυτή. Αυτό σημαίνει ότι η δράση της προποφόλης εξουδετερώνεται πιο γρήγορα, άρα οι ασθενείς «ξυπνούν» πιο γρήγορα και πονούν και πε-

Πίνακας 1. Μελέτες που δείχνουν την υπεροχή του σεβοφλουρανίου.

Ερευνητές	Δείγμα	Μέθοδος αναισθησίας	Αποτελέσματα
Bein et al ³¹	52 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 1 MAC Προποφόλη 3–4 mg/kg/h	Σεβοφλουράνιο: Μικρότερα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά: Μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση έναντι της προποφόλης
Conzen et al ²³	20 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 2 MAC Προποφόλη 2–3 mg/kg/h	Σεβοφλουράνιο: Μεγαλύτερο κλάσμα εξώθησης και μικρότερα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά: Μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση έναντι της προποφόλης
Darji & Panjabi ²¹	60 παιδιά	Σεβοφλουράνιο 2 MAC Προποφόλη 3 mg/kg/h	Σεβοφλουράνιο: Αιμοδυναμική σταθερότητα, μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση έναντι της προποφόλης
De Hert et al ²⁸	200 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 0,5–2 MAC Σεβοφλουράνιο 0,5–2 MAC μέχρι εξωσωματική Σεβοφλουράνιο 0,5–2 MAC αμέσως πριν εξωσωματική Προποφόλη 2–4 mg/kg/h	Σεβοφλουράνιο σε όλη τη διαδικασία: Τα επίπεδα τροπονίνης αυξήθηκαν σημαντικά λιγότερο, καλύτερη καρδιακή μετεγχειρητική λειτουργία: Μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση έναντι της προποφόλης
Ebel et al ³⁷	47 καρδιές ποντικών	Σεβοφλουράνιο 1 MAC Προποφόλη 2 mg/kg/h	Σεβοφλουράνιο: Μειωμένη κυτταρική βλάβη στο μυοκάρδιο: Μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση έναντι της προποφόλης
Eremev & Kirov ³⁶	24 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 0,5–3 MAC Προποφόλη 3–5 mg/kg/h	Σεβοφλουράνιο: Μικρότερος πόνος μετεγχειρητικά, μειωμένη υποάρδευση, μικρότερα επίπεδα τροπονίνης: μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση έναντι της προποφόλης
Guarracino et al ³⁰	112 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 0,5–2 MAC Προποφόλη 2–3 mg/kg/h	Σεβοφλουράνιο: Μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα τροπονίνης- μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση, λιγότερα ινότροπα, μικρότερη διάρκεια μηχανικού αερισμού, μικρότερη LOS έναντι της προποφόλης
Samarkandi & Mansour ²²	20 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 0,5–2 MAC Προποφόλη 2–3 mg/mL	Σεβοφλουράνιο: Μικρότερα επίπεδα CKMB και αύξηση σε μέση αρτηριακή πίεση, κλάσμα εξώθησης και καρδιακό δείκτη. Το σεβοφλουράνιο έχει μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση και παρέχει καλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα έναντι της προποφόλης
Tritapepe et al. ²⁹	150 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 1–2 MAC Προποφόλη 2–3 mg/kg/h	Σεβοφλουράνιο: Μικρότερα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά: μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση έναντι της προποφόλης
Yao & Li ³²	696 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 1–2 MAC Προποφόλη 2–3 mg/kg/h	Σεβοφλουράνιο: μικρότερα επίπεδα τροπονίνης και ισχαιμίας, μεγαλύτερο καρδιακό δείκτη, μικρότερη LOS στη MEΘ και στο νοσοκομείο: Μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση έναντι της προποφόλης
Yildirim et al ²⁴	60 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 1–2 MAC Ισοφλουράνιο 1–2 MAC Προποφόλη 2–3 mg/kg/h	Σεβοφλουράνιο: μικρότερη αύξηση στα επίπεδα τροπονίνης: Μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση έναντι της προποφόλης

BIS: Διαφραγματικός δείκτης, CABG: Αορτοστεφανιαία παράκαμψη, LOS: Διάρκεια νοσηλείας

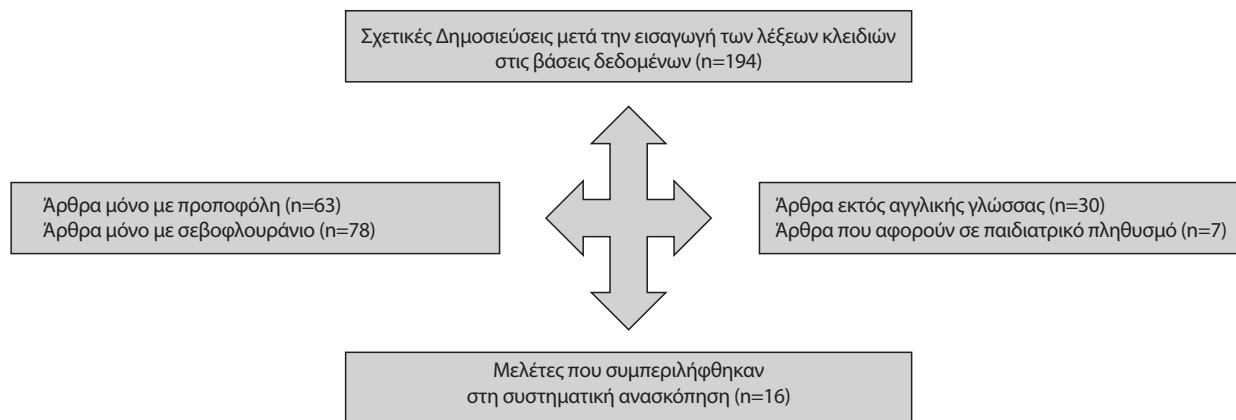
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - SYSTEMATIC REVIEW

ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ ΕΝΑΝΤΙ ΠΡΟΠΟΦΟΛΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Πίνακας 2. Μελέτες που δείχνουν ότι το σεβοφλουράνιο έχει παρόμοια καρδιοπροστατευτική δράση με την προποφόλη.

Ερευνητές	Δείγμα	Μέθοδος αναισθησίας	Αποτελέσματα
Bignami et al ²⁶	100 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 0,5–2 MAC Προποφόλη 2–3 mg/kg/h	Κανένα φάρμακο από τα δύο δεν είχε καρδιοπροστατευτική δράση (ίδια επίπεδα τροπονίνης)
De Hert et al ²⁷	414 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 0,5 MAC Δεσοφλουράνιο 0,5 MAC Προποφόλη	Πτητικά αναισθητικά: ίδια μείωση των επιπέδων τροπονίνης με την προποφόλη: δεν είχαν καρδιοπροστατευτική δράση. Μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και θνητότητα τον πρώτο χρόνο έναντι της προποφύλης
Kim et al ³³	40 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο Προποφόλη	Κανένα φάρμακο από τα δύο δεν είχε καρδιοπροστατευτική δράση (ίδια επίπεδα τροπονίνης και CKMB)
Law-Koune et al ²⁵	18 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 1 MAC Προποφόλη 2 mg/mL	Προποφόλη: μικρότερος BIS Κανένα φάρμακο από τα δύο δεν είχε καρδιοπροστατευτική δράση (ίδια επίπεδα τροπονίνης)
Soro et al ³⁴	75 ασθενείς	Σεβοφλουράνιο 1 MAC Προποφόλη 4–10 mg/kg/h	Κανένα φάρμακο από τα δύο δεν είχε καρδιοπροστατευτική δράση (ίδια επίπεδα τροπονίνης)

BIS: Διαφασματικός δείκτης



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής άρθρων.

ρισσότερο και σε συντομότερο χρονικό διάστημα μετά τη χειρουργική επέμβαση.²¹ Οι μελέτες που βρέθηκαν ομαδοποιήθηκαν σε δύο κατηγορίες. Στη μία κατηγορία ανήκουν εκείνες που δείχνουν ότι το σεβοφλουράνιο υπερέχει της προποφύλης αναφορικά με την καρδιοπροστατευτική του δράση (πίνακας 1) και εκείνες που δείχνουν ότι τα δύο φάρμακα δεν διαφέρουν όσον αφορά σε αυτή τους την ιδιότητα (πίνακας 2).

Στη μελέτη των Samarkandi & Mansour βρέθηκε ότι το κλάσμα εξώθησης διεγχειρητικά ήταν ελαφρά αυξημένο στην ομάδα της προποφύλης.²² Μόνο μία μελέτη βρέθηκε να έχει αντίθετα αποτελέσματα, σύμφωνα με την οποία το κλάσμα εξώθησης των ασθενών που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση δεν διέφερε σημαντικά, αν και ήταν ελαφρώς αυξημένο έναντι εκείνων που έλαβαν σεβοφλουράνιο.²³

Οι ασθενείς που έλαβαν προποφόλη σε σχέση με εκείνους που έλαβαν σεβοφλουράνιο είχαν σημαντικά μειωμένη μέση αρτηριακή πίεση, χωρίς να αναφέρεται αν η πίεση αυτή μετράται σε ένα συγκεκριμένο σημείο από την έναρξη της επέμβασης.²² Είναι γεγονός, όμως, ότι η μέση αρτηριακή πίεση μειώνεται με τη χορήγηση του αναισθητικού παράγοντα ανεξαρτήτως με το αν χορηγείται ενδοφλέβια ή εισπνεόμενα. Μετά το πέρας της χειρουργικής επέμβασης η μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της προποφόλης (περίπου 20 mmHg) σε σχέση με την ομάδα του σεβοφλουρανίου (10 mmHg).²¹

Οι σφίξεις των ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους, αλλά η μείωση των σφίξεων προεγχειρητικά μέχρι την πρώτη ώρα από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του σεβοφλουρανίου.²¹ Οι αιμοδυναμικές παράμετροι διεγχειρητικά ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο φαρμάκων.^{24,25}

Οι σφίξεις, η κεντρική φλεβική πίεση και η αρτηριακή πίεση (συστολική, μέση και διαστολική) ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που αναισθητοποιήθηκαν με προποφόλη έναντι εκείνων με σεβοφλουράνιο σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης μιτροειδούς βαλβίδας.²⁶

Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έδειξε τις προστατευτικές επιδράσεις των πτητικών αναισθητικών σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με εξωσωματική κυκλοφορία²⁷⁻²⁹ και χωρίς^{30,31} αναφέροντας μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου και της θνησιμότητας από κάθε αιτία, επιβεβαιώνοντας ότι η χρήση των πτητικών αναισθητικών σχετίστηκε με σημαντική μείωση της μέγιστης συγκέντρωσης της καρδιακής τροπονίνης I.

Μία μετα-ανάλυση, επίσης, για το θέμα αυτό (σεβοφλουράνιο έναντι προποφόλης) σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις περιέλαβε 13 μελέτες και 696 ασθενείς και έδειξε ότι μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών δεν υπήρχε διαφορά στον χρόνο μηχανικής υποστήριξης αναπνοής, στην υποστήριξη με ινότροπα, στη θνησιμότητα και στην κολπική μαρμαρυγή. Σύμφωνα με τη μελέτη, τα οφέλη στους ασθενείς με σεβοφλουράνιο περιορίστηκαν στην υψηλότερη βαθμολογία του καρδιακού δείκτη, στα χαμηλότερα επίπεδα τροπονίνης I, στα χαμηλότερα ποσοστά ισχαιμίας του μυοκαρδίου και στη μικρότερη διάρκεια νοσηλείας τόσο στη ΜΕΘ όσο και στο νοσοκομείο συνολικά.³²

Τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης στην ομάδα της προποφόλης έχει αναφερθεί και από τους Yildirim et al.²⁴ Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλες μελέτες,²³ ενώ έχει αναφερθεί επίσης ότι η ομάδα της προποφόλης είχε ελάχιστα υψηλότερα επίπεδα τροπονίνης από το σεβοφλουράνιο, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικά.³³

Αντιθέτως, σε μια πολυκεντρική μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 414 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη με εξωσωματική κυκλοφορία που έλαβαν ως αναισθησία είτε προποφόλη είτε εισπνεόμενο δεσφλουράνιο ή σεβοφλουράνιο. Δεν βρέθηκαν διαφορές στη μετεγχειρητική απελευθέρωση της τροπονίνης μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών που έλαβαν σεβοφλουράνιο ήταν μειωμένη.²⁷

Μία μετα-ανάλυση 13 τυχαιοποιημένων κλινικών ελεγχόμενων μελετών συμπεριέλαβε 402 ασθενείς που έλαβαν σεβοφλουράνιο και 294 που έλαβαν προποφόλη. Σύμφωνα με τους ερευνητές δεν υπήρχε σημαντική στατιστικά σημαντική διαφορά στην υποστήριξη με ινότροπα, στη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και στην ισχαιμία του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς με το σεβοφλουράνιο είχαν υψηλότερο καρδιακό δείκτη, χαμηλότερα επίπεδα τροπονίνης και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, με τις διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές.³²

Οι De Hert et al, έδειξαν ότι η χορήγηση του σεβοφλουρανίου κατά τη διάρκεια της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μειώνει τη μετεγχειρητική απελευθέρωση της τροπονίνης σε σύγκριση με τη χορήγηση προποφόλης. Η αύξηση των επιπέδων τροπονίνης μετά από χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης έχει σχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και χειρότερη έκβαση των ασθενών.²⁸

Στόχος των αναισθησιολόγων κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι ο διαφασματικός δείκτης να κυμαίνεται μεταξύ 40 και 50. Η τιμή του συγκεκριμένου δείκτη είναι δοσοεξαρτώμενη, δηλαδή εξαρτάται από τη δόση του χορηγούμενου αναισθητικού φαρμάκου. Σε μία μελέτη, ο δείκτης BIS μειώθηκε διεγχειρητικά κάτω από 40 στην ομάδα της προποφόλης και ήταν σημαντικά μικρότερος σε σχέση με την ομάδα του σεβοφλουρανίου.²⁵ Παρόμοια, στη μελέτη των Bein et al, ο δείκτης BIS ήταν υψηλότερος στην ομάδα του σεβοφλουρανίου σε σχέση με την ομάδα της προποφόλης.³¹

Ένας αριθμός ασθενών χρειάζεται διεγχειρητικά ινότροπη και αγγειοσυσταλτική υποστήριξη. Τα συγκεκριμένα φάρμακα παρεμβαίνουν στην καρδιακή λειτουργία μετά την εξωσωματική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα τη

βελτιωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Σε μία μελέτη οι ασθενείς με σεβοφλουράνιο χρειάστηκαν δοβουταμίνη σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τους ασθενείς με προποφόλη.³⁴ Παρόμοια, και άλλη μελέτη υποστήριξε ότι στην ομάδα της προποφόλης, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς χρειάστηκαν δοβουταμίνη για να απογαλακτιστούν από την εξωσωματική κυκλοφορία.³⁵ Αντιθέτως, μία μελέτη βρήκε ότι η χορήγηση ινοτρόπων δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.²³

Επιπλέον, ο αριθμός των λευκοκυττάρων, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και των αιμοπεταλίων δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.³⁴ Το γαλακτικό οξύ, όμως, μετεγχειρητικά έχει βρεθεί ότι είναι υψηλότερο στην ομάδα του σεβοφλουρανίου.³⁶

Η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης στους ασθενείς που έλαβαν προποφόλη ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνους που έλαβαν σεβοφλουράνιο, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά.^{23,34}

Οι ασθενείς που έλαβαν προποφόλη είχαν μικρότερο πόνο, 6 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, όπως δείχτηκε με την κλίμακα πόνου VAS.³⁶

Συζήτηση

Τα πτητικά αναισθητικά έχουν προστατευτικές επιδράσεις, τόσο περιεγχειρητικά κατά τη φάση της εξωσωματικής κυκλοφορίας όσο και μετεγχειρητικά, με τις ιδιότητες αυτές να έχουν αποδοθεί στη μείωση της πρόσφυσης των ουδετεροφίλων στο μυοκάρδιο μετά την ισχαιμία. Πιθανώς αυτός είναι και ο λόγος που η ομάδα του σεβοφλουρανίου προεγχειρητικά έχει στις περισσότερες μελέτες μικρότερα επίπεδα τροπονίνης. Όσον αφορά στην προποφόλη, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι μπορεί να έχει καρδιοπροστατευτική δράση και μελέτες που έχουν αποτύχει να αποδείξουν προστατευτική δράση στη λειτουργία του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης.³⁷

Υπάρχουν διάφορες πιθανές εξηγήσεις για τα αντιφατικά αποτελέσματα των διαφόρων μελετών μεταξύ τους. Οι πιο σημαντικοί λόγοι για τις διαφορές που έχουν εντοπιστεί θα μπορούσαν να σχετίζονται με τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των μεθόδων χορήγησης φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς σε τέτοιου είδους χειρουργικές επεμβάσεις. Διαφορετικά αποτελέσματα έχουν βρεθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιακή ή μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.^{26,38} Οι διαβητικοί ασθενείς στις περισσότερες μελέτες αποκλείονται, αλλά πε-

ριλαμβάνονται σε άλλες, ενώ άλλες μελέτες απέκλεισαν μόνο τους διαβητικούς ασθενείς που ήταν υπό θεραπεία με σουλφονουρία.^{26,38} Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει την προστασία του μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα, οι σουλφονουρίες καταργούν τα οφέλη της ισχαιμικής και φαρμακολογικής προετοιμασίας, αν και υπάρχουν στοιχεία ότι οι νεότερες σουλφονουρίες δεν μπορούν να επηρεάσουν την προετοιμασία.³⁹ Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των μελετών είναι η ανατομία των στεφανιαίων αρτηριών, το είδος της καρδιοπληγίας, η αυξημένη ηλικία και το γυναικείο φύλο, παράγοντες που θα μπορούσαν να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα της μυοκαρδιακής προστασίας.⁴⁰ Η σημασία όλων αυτών των παραγόντων δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί πλήρως και πιστεύεται ότι ευθύνονται για τις διαφορές στα αποτελέσματα που δείχνουν οι διάφορες μελέτες όσον αφορά την καρδιοαναισθησία με προποφόλη και σεβοφλουράνιο.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, η αναισθησία με σεβοφλουράνιο διατηρεί καλύτερη καρδιακή λειτουργία μετά από την εξωσωματική κυκλοφορία, γεγονός που υποδηλώνει ότι το σεβοφλουράνιο μπορεί να έχει προστατευτικές ιδιότητες κατά τη διάρκεια μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Το σεβοφλουράνιο διατηρεί καλύτερα την καρδιακή λειτουργία, όπως φαίνεται από το κλάσμα εξώθησης και τη μειωμένη χρήση ινοτρόπων, σε ασθενείς με στεφανιαία χειρουργική επέμβαση, προκαλώντας λιγότερη μυοκαρδιακή βλάβη από την προποφόλη, γεγονός που σημαίνει ότι το σεβοφλουράνιο παρέχει καλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα στους ασθενείς.

Λόγω της αυξημένης καρδιοπροστατευτικής δράσης του σεβοφλουρανίου, συνιστάται η χρήση του στις χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης γιατί διατηρεί σταθερά την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών και τους προστατεύει από ισχαιμία του μυοκαρδίου τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Θα πρέπει να γίνουν περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα στις υποομάδες ασθενών, όπως εκείνων με σακχαρώδη διαβήτη, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την καταλληλότητα του αναισθητικού παράγοντα.

ABSTRACT

Sevoflurane versus propofol in cardioanesthesia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypassVasiliki Katsiaoni,¹ George Intas,² Argyra Erifyli³¹RRN, University General Hospital of Athens "Evangelismos";²RN, PhD, GHN "Agios Panteleimonas" – GHWA "Agia Varvara";³Professor, Faculty of Medical, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Background: The anesthesia is a reversible pharmacological condition which is caused by the administration of anesthetic drugs. The maintenance of anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass surgery can be achieved either by continuous intravenous administration of propofol or by inhaled volatile anesthetic gas such as sevoflurane.

Aim: The aim of the present systematic review was to investigate the cardioprotective effect of propofol and sevoflurane in cardioanesthesia. **Method:** A critical review of research articles was made, using the electronic databases Cinahl, Medline, Scopus, Google Scholar and Heal-Link for the period 1990-2015, with the key words: propofol, sevoflurane, propofol versus sevoflurane, coronary artery bypass, coronary artery bypass grafting, troponin, cardiac anesthesia, cardiac biomarker, ischemia, volatile, intravenous, monitoring. The inclusion criteria were the English language, the articles had to be original or meta-analyses, and to be topic relevant. Totally, 16 articles were included. **Results:** The results for the cardiac output are controversial. A study support that the cardiac ejection fraction is lightly increased in the propofol group and another study in the sevoflurane group. The patients with propofol had significantly lower mean arterial pressure than those with sevoflurane. The heart rates of patients did not differ significantly, since the decrease of the heart rates preoperative until the first hour from the beginning of the surgery was greater to the sevoflurane group. Most studies have shown the cardioprotective effects of the volatile anesthetic drugs in patients undergoing coronary artery surgery with and without extracorporeal circulation, referred decrease of the risk of heart attack and the mortality from any cause, higher cardiac index score, less length of stay both intensive care unit and hospital totally. Also, they supported that the use of volatile drugs was associated with significant reduction in the maximum concentration of cardiac troponine I and the cardiac enzyme CKMB. In contrast, there are studies that found no differences in the postoperative release of troponine among the two group of patients. **Conclusions:** Among patients undergoing coronary artery bypass surgery, the anesthesia with sevoflurane maintain better cardiac performance, suggesting that the sevoflurane may have cardioprotective effects during the cardiosurgery.

Key-words: Propofol, sevoflurane, cardioanesthesia, cardiopulmonary bypass, cardioprotective.

✉ **Corresponding Author:** Vasiliki Katsiaoni, Tel: (+30) 6945 493 325, e-mail: vasoulla@gmail.com

Βιβλιογραφία

- Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology, second ed. Prentice Hall International, Inc., 1996.
- Ghisi D, Fanelli A, Tosi M, Nuzzi M, Fanelli G. Monitored anesthesia care. *Minerva Anestesiol* 2005,71:533-538.
- Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol* 2006,147(Suppl 1):S72-81.
- Thompson KA, Goodale DB. The recent development of propofol (DIPRIVAN). *Intens Care Med* 2000, 26(Suppl 4):S400-404.
- Jung JA, Choi BM, Cho SH, Choe SM, Ghim JL, Lee HM et al. Effectiveness, safety, and pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of microemulsion propofol in patients undergoing elective surgery under total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010,104:563-576.
- Stachan FA, Mansel JC, Clutton RE. A comparison of microbial growth in alfaxolone, propofol and thiopental. *J Small Anim Pract* 2008, 49:186-190.
- Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology* 2005, 103:860-876.
- Shirasaka T, Yoshimura Y, Qiu DL, Takasaki M. The effects of propofol on hypothalamic paraventricular nucleus neurons in the rat. *Anesth Analg* 2004, 98: 1017-1023.
- Gursoy S, Berkan O, Bagcivan I, Kaya T, Yildirim K, Mimaroglu C. Effects of intravenous anesthetics on the human radial artery used as a coronary artery bypass graft. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007, 21:41-44.
- Aida H, Mizuno Y, Hobo S, Yoshida K, Fujinaga T. Determination of the minimum alveolar concentration (MAC) and physical response to sevoflurane inhalation in horses. *J Vet-erin Med Sci* 1994, 56:1161-1165.
- Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994, 80: 906-922.
- Franks NP, Lieb WR. Temperature dependence of the potency of volatile general anesthetics: implications for in vitro experiments. *Anesthesiology* 1996, 84:716-720.

13. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Sarkela M, Lindgren L, Korttila K, Jantti V. Epileptiform electroencephalogram during mask induction of anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1999, 91:1596–1603.
14. Summors AC, Gupta AK, Matta BF. Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane anesthesia: a comparison with isoflurane. *Anesth Analg* 1999, 88:341–345.
15. Vakkuri A, Jantti V, Särkelä M, Lindgren L, Korttila K, Yli-Hankala A. Epileptiform EEG during sevoflurane mask induction: Effect of delaying the onset of hyperventilation. *Acta Anaesthesiolog Scand* 2000, 44:713–719.
16. Rivenes SM, Lewin MB, Stayer SA, Bent ST, Schoenig HM, McKenzie ED et al. Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. *Anesthesiology* 2001, 94:223–229.
17. Weiskopf RB, Moore MA, Eger III, Noorani M, McKay L, Chortkoff B et al. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 1994, 80:1035–1045.
18. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 1995, 83:88–95.
19. Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane and isoflurane, in dogs. *Am J Veterin Research* 1997, 58:885–890.
20. Singh R, Choudhury M, Kapoor PM, Kiran U. A Randomized Trial of Anesthetic Induction Agents in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *Ann Card Anaesth* 2010, 3:217–223.
21. Darji V, Panjabi G. A comparison of sevoflurane versus propofol for tracheal intubation in children. *J NHL Med Sci* 2014, 3:64–67.
22. Samarkandi AH, Mansour AK. Induced preconditioning of cardiac performance in coronary bypass surgery-sevoflurane vs propofol. *Middle East J Anaesthesiol* 2004, 17:833–844.
23. Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003, 99:826–833.
24. Yildirim V, Doganci S, Aydin A, Bolcal C, Demirkilic U, Cosar A. Cardioprotective effects of sevoflurane, isoflurane, and propofol in coronary surgery patients: a randomized controlled study. *Heart Surg Forum* 2009, 12:E1–9.
25. Law-Koune JD, Raynaud C, Liu N, Dubois C, Romano M, Fischer M. Sevoflurane-remifentanyl versus propofol-remifentanyl anesthesia at a similar bispectral level for off-pump coronary artery surgery: no evidence of reduced myocardial ischemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006, 20:484–492.
26. Bignami E, Landoni G, Gerli C, Testa V, Mizzi A, Fano G et al. Sevoflurane vs propofol in patients with coronary disease undergoing mitral surgery: a randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012, 56:482–490.
27. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R et al. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia* 2009, 64:953–960.
28. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004, 101:299–310.
29. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D et al. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2007, 24:323–331.
30. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G et al. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006, 20:477–483.
31. Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2005, 100:610–616.
32. Yao Y-T, Li L-H. 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, 24:133–141.
33. Kim TY, Kim DK, Yoon TG, Lim JA, Woo NS, Chee HK et al. Myocardial injury in remifentanyl-based anaesthesia for off-pump coronary artery bypass surgery: an equipotent dose of sevoflurane versus propofol. *Anaesth Intens Care* 2011, 39:418–425.
34. Soro M, Gallego L, Silva V, Ballester MT, Lloréns J, Alvaríño A et al. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study. *Eur J Anaesthesiol* 2012, 29:561–599.
35. Saricaoglu F, Akinci SB, Oç B, Kanbak M, Akbulut B, Celebioğlu B. The effect of halothane, isoflurane, sevoflurane and propofol infusion on renal function after coronary artery bypass surgery. *Middle East J Anaesthesiol* 2006, 18:955–964.
36. Ereemeev AV, Kirov Mlu. Comparison of sevoflurane and propofol anesthesia for aortocoronary bypass surgery without artificial circulation. *Anesteziol Reanimatol* 2011, 3:4–8.
37. Ebel D, Schlack W, Comfère T, Preckel B, Thämer V. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1999, 83:903–908.
38. Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, Kitakaze M, Chiari P, Paquin S et al. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. *Br J Anaesth* 2007, 99:624–631.
39. Ye Y, Perez-Polo JR, Aguilar D, Birnbaum Y. The potential effects of antidiabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2011, 106:925–952.
40. Mio Y, Bienengraeber MW, Marinovic J, Gutterman DD, Rakic M, Bosnjak ZJ et al. Age-related attenuation of isoflurane preconditioning in human atrial cardiomyocytes: roles for mitochondrial respiration and sarcolemmal adenosine triphosphatesensitive potassium channel activity. *Anesthesiology* 2008, 108:612–620.