

Возможности ксенонотерапии у онкологической пациентки с тяжелым хроническим болевым синдромом (клиническое наблюдение)

Р. Р. Сарманаева✉, ORCID: 0000-0002-0727-5758, e-mail: r.sarm@mail.ru
Г. Р. Абузарова, ORCID: 0000-0002-6146-2706, e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru
Н. М. Бычкова, ORCID: 0000-0002-5177-2612, e-mail: bychkovanm@mail.ru
В. Э. Хороненко, ORCID: 0000-0001-8845-9913, e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru
С. В. Кузнецов, ORCID: 0000-0001-5317-0394, e-mail: kuznetcov-mnioi@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3

Резюме

Основными анальгетиками для терапии хронических болевых синдромов онкологического генеза, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и клиническим рекомендациям Минздрава РФ, являются парацетамол, НПВП и опиоидные анальгетики, которые назначаются ступенчато в комбинации с коанальгетиками и адьювантными средствами; при нейропатической боли применяются габапентиноиды и трициклические антидепрессанты. Как правило, у большинства онкологических пациентов эта ступенчатая схема обезболивания эффективна, однако у 20–30% пациентов не удается достичь приемлемого уровня анальгезии, несмотря на использование у них различных комбинаций анальгетиков из вышеуказанных групп. Как помочь данной категории пациентов? Один из вариантов – применение интервенционных методов обезболивания, но не все пациенты согласны на инвазивные способы из-за возможных неблагоприятных эффектов или в силу разных обстоятельств они могут быть противопоказаны или недоступны. В таких случаях следует искать другие механизмы воздействия на пути проведения боли, такие как NMDA-блокаторы, которые снижают опиоидную толерантность и гипералгезию. Не все препараты этой группы мы можем использовать в практике. Обезболивающие свойства закиси азота проявляются только в наркотических дозах, что делает невозможным применение этого препарата в амбулаторной практике. Другой мощный блокатор NMDA-рецепторов – метадон не зарегистрирован в нашей стране, то же самое касается и канабиноидов. Как вариант, в нашей клинической практике мы использовали ингаляционный анальгетик ксенон, который также является ингибитором NMDA-рецепторов. Его безопасность и анальгетический эффект подтверждены в многочисленных исследованиях. Целью публикации является демонстрация успешного клинического случая использования ингаляций смеси инертного газа ксенона и кислорода для лечения тяжелого онкологического болевого синдрома у пациентки, получавшей перорально морфин.

Ключевые слова: онкология, хронический болевой синдром, лечение боли в онкологии, опиоидные анальгетики, NMDA-блокаторы, ксенон

Для цитирования: Сарманаева Р.Р., Абузарова Г.Р., Бычкова Н.М., Хороненко В.Э., Кузнецов С.В. Возможности ксенонотерапии у онкологической пациентки с тяжелым хроническим болевым синдромом (клиническое наблюдение). *Медицинский совет.* 2020;(9):265–270. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-265-270.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The possibilities of using xenon therapy in patients with severe cancer pain

Regina R. Sarmanayeva✉, ORCID: 0000-0002-0727-5758, e-mail: r.sarm@mail.ru
Guzal R. Abuzarova, ORCID: 0000-0002-6146-2706, e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru
Natalya M. Bychkova, ORCID: 0000-0002-5177-2612, e-mail: bychkovanm@mail.ru
Victoria E. Khoronenko, ORCID: 0000-0001-8845-9913, e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru
Stanislav V. Kuznetsov, ORCID: 0000-0001-5317-0394, e-mail: kuznetcov-mnioi@yandex.ru
 National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

In accordance with the clinical recommendations of the World Health Organization and the Ministry of Health of the Russian Federation, the main analgesics for the treatment of chronic cancer pain are non-opioid and opioid analgesics, given stepwise in combination with co-analgesics and adjuvant drugs. As a rule, this stepwise scheme of painkilling is effective in most cases. However, 20-30% of patients cannot achieve an acceptable level of pain relief despite the use of these analgesics in combination. Is there another way to help such patients? Interventional methods of analgesia are an option, yet not all patients agree to invasive methods due to the possible side effects and unavailability of these methods. In these cases other mechanisms of analgesia are required, such as NMDA receptor antagonists, which reduce opioid tolerance and hyperalgesia. Still not all the drugs of this group can be applied in our practice.

Analgesic properties of nitrous oxide can only be found in high anesthetic doses. Another option is metadon, but it is forbidden and cannot be used in our country. Still one more option is ketamine, which has severe side effects.

In our clinical practice we decided to use xenon, which has NMDA inhibition effects. Its analgesic effect and safety have been confirmed in numerous studies.

This publication aims to demonstrate a successful clinical case when we used xenon and oxygen inhalations course for the treatment of a severe cancer pain with a patient who had been taking morphine by mouth.

Keywords: xenon analgesic, chronic cancer pain, NMDA receptor antagonist

For citation: Sarmanayeva R.R., Abuzarova G.R., Bychkova N.M., Khoronenko V.E., Kuznetsov S.V. The possibilities of using xenon therapy in patients with severe cancer pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):265–270. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-265-270.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болевые синдромы в онкологии остаются серьезной проблемой, несмотря на широкий ассортимент анальгетиков в настоящее время.

Основными группами обезболивающих препаратов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также другие неопиоидные анальгетики, опиоидные препараты, а при невропатическом типе боли широко применяются габапентиноиды и трициклические антидепрессанты [1, 2].

Назначение опиоидов, в соответствии с принципами трехступенчатой лестницы обезболивания ВОЗ, в 20–30% не дает должного эффекта (клинические рекомендации ВОЗ, клинические рекомендации МЗ), многим пациентам требуется ротация опиоидного анальгетика в основном из-за неконтролируемой боли (52,3%), неблагоприятных опиоидных реакций (22,1%), комбинации этих причин (4,8%) и дисфагии (20,8%). При смене опиоида снижение интенсивности болевого синдрома наблюдается примерно у 51% пациентов, а контроль опиоид-ассоциированных побочных эффектов является полноценным только у 43,5% пациентов [3–5].

Таким образом, часть пациентов не получает приемлемый уровень обезболивания даже при проведении ротации опиоидов и при комбинировании их с адьювантной терапией, что требует продолжения поиска новых механизмов воздействия на пути проведения болевых импульсов. Вместе с тем у пациентов с хорошей эффективностью и переносимостью опиоидной терапии со временем возникает необходимость в значительной эскалации дозы препарата, что вызвано постепенно развивающейся толерантностью к опиоидам. Другим последствием длительного приема опиоидов является развитие опиоид-индуцированной гипералгезии, когда боль на приеме наркотического анальгетика не снижается, а, наоборот, наблюдается ее парадоксальное усиление [6, 7].

В последние годы опубликованы результаты исследований, подтверждающих, что ключевую роль в развитии опиоидной толерантности и гипералгезии играет повышение активности пресинаптических NMDA-рецепторов, а их блокада ослабляет хроническую морфин-индуцированную синаптическую пластичность [8–11].

Таким образом, NMDA-блокаторы представляют особый интерес как препараты, анальгетический эффект которых возможно применять при неэффективности опиоидов,

а также как лекарственные средства, способствующие уменьшению толерантности наркотических анальгетиков и купированию опиоид-индуцированной гипералгезии.

К наиболее часто применяемым антагонистам NMDA-рецепторов с анальгетическим эффектом относятся кетамин, закись азота и метадон. Однако их использование в нашей стране очень ограничено. Метадон относится к списку препаратов, оборот которых в России запрещен, а применение кетамина и закиси азота возможно в условиях постоянного мониторинга витальных функций организма, что осуществимо только в условиях реанимационного отделения стационара. Инертный газ ксенон также является блокатором NMDA-рецепторов. Его анальгетический эффект был доказан в многочисленных исследованиях, он начал широко применяться в кардиологии, неврологии, спортивной медицине, наркологии и других областях [12–15].

Кроме того, ксенон имеет ряд преимуществ перед другими современными анестетиками: быстрая индукция и пробуждение, минимальное влияние на гемодинамику, нейропротективные свойства, экологическая безопасность – его активное применение ограничивается лишь высокой ценой [16].

Ксенон не подвергается биотрансформации в организме и элиминируется через легкие в неизменном виде. Этим объясняется низкая его токсичность, которая была подтверждена в многочисленных работах [17, 18].

Основной мишенью общих анестетиков для реализации обезболивающего эффекта являются ГАМК-рецепторы [19], но это не характерно для ксенона. В публикациях, освещающих исследования с использованием ПЭТ по оценке воздействия ксенона на ГАМК-рецепторы головного мозга у людей, не было получено каких-либо данных, подтверждающих эту концепцию [20]. Ксенон проявляет свои обезболивающие свойства путем блокирования рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и в меньшей степени посредством воздействия на никотиновые рецепторы, а также двупоровые калиевые каналы (TREK-1 K⁺) [21]. Основным механизмом воздействия ксенона на NMDA-рецепторы заключается в конкуренции с глицином за его (глицина) центры связывания. Кроме того, появились публикации, свидетельствующие о возможности неконкурентного блокирования NMDA-рецептора. При отсутствии агонистов NMDA-рецепторов ксенон открывает щели в лиганд-связывающем домене рецептора, что позволяет сохранять ионные каналы в закрытом состоянии [19].

Целью публикации является демонстрация успешного клинического случая с использованием ингаляций смеси инертного газа ксенона и кислорода для лечения тяжело-онкологического болевого синдрома у пациентки, получавшей перорально морфин.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка М. 38 лет с диагнозом *эпителиоидная гемангиоэндотелиома средостения cT2N1M1 IV ст.* (метастазы в плевру и печень). Состояние в процессе таргетной терапии пазопанибом. Стабилизация опухолевого процесса. Пациентка обратилась в центр паллиативной помощи для коррекции анальгетической терапии.

Пациентка предъявляет жалобы на сильные ноющие боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся при физической нагрузке, периодические прострелы «по типу ударов током», нарушение ночного сна, слабость, плохой аппетит, потливость в ночное время. Боли беспокоят около полугода, вначале принимала НПВП, в дальнейшем в связи с их неэффективностью был назначен трамадол, а затем на фоне появления невропатического компонента боли пациентка была консультирована неврологом, который дополнительно назначил прегабалин в дозе 75 мг дважды в сутки. Эта анальгетическая схема была эффективной около двух месяцев, далее на фоне усиления болевого синдрома и при недостаточном анальгетическом эффекте трамадола в дозе 400 мг в сутки перорально пациентке был назначен морфин в пролонгированной форме – таблетки по 30 мг. Первоначально суточная доза составляла 60 мг, в дальнейшем была увеличена до 120 мг/сут в сочетании с адъювантной терапией габапентиноидами (прегабалин 300 мг/сут), НПВП (нимесулид 100 мг в сутки перорально), при прорывах боли пациентка получала инъекции морфина 10 мг подкожно или внутримышечно 2–3 раза в сутки. Однако в последние дни эффект анальгезии был недостаточный, в связи с чем пациентка и обратилась в центр паллиативной помощи.

Данные результатов обследования

КТ: Образования верхнего средостения справа. Плевральный выпот справа. Субтотальный компрессионный ателектаз правого легкого. Гиперваскулярные очаги в печени могут соответствовать метастазам или узлам фокальной нодулярной гиперплазии (для дифференциальной диагностики рекомендуется биопсия или МРТ печени с примовистом). Ангиолипوما в левой почке. В сравнении с данными ранее проведенных до таргетной терапии КТ ОГК – образование в средостении и гиперваскулярные очаги в печени без динамики.

ПЭТ-КТ: очаги гиперфиксации РФП по ходу плевры правого легкого. КТ-картина, вероятнее всего, соответствует проявлениям эмпиемы плевры правого легкого. Правое легкое субтотально ателектазировано, паренхима частично прослеживается в S2 и S6, с наличием в видимых отделах S6 мелких очагов уплотнения, вероятнее всего, инфильтративного генеза, степень выраженности

данных изменений уменьшилась. По ходу плевры правого легкого определяется диффузно-неравномерное накопление 18F-ФДГ SUVmax 4,0. При сравнении с предыдущим исследованием объем жидкости в описанных полостях уменьшился.

Морфологическое заключение: в исследуемом биоптате плевры комплексы роста эпителиоидной гемангиоэндотелиомы.

На момент осмотра, несмотря на прием морфина перорально в пролонгированной форме 120 мг/сут, сохраняется интенсивность боли по ВАШ 50–55%, ДН4 = 4, при прорывах боли применяет инъекции морфина 10 мг в/м или п/к 2–3 раза в сутки.

Со слов пациентки, ранее выполнялись попытки ротации опиоидов. Однако при аппликации ТТС фентанила сразу появилось повышенное потоотделение и пластырь отклеивался, а при назначении комбинированного препарата на основе налоксона и оксикодона достичь приемлемого уровня обезболивания не удалось из-за выраженных побочных эффектов (головная боль, бессонница). Таким образом, наиболее рациональным решением в данной ситуации является дальнейшая эскалация дозы морфина или применение каких-либо инвазивных методов обезболивания. От инвазивных методов обезболивания на тот момент пациентка отказалась. Другим методом улучшения качества обезболивания может быть изменение адъювантной терапии. С этой целью вместо эскалации дозы морфина пациентке был предложен терапевтический курс ксенонотерапии, на который пациентка согласилась.

Ксенонотерапия проводилась ингаляционным путем через специализированное устройство – контур терапевтический ксеноновый ингаляционный КТК-01. Объем газовой смеси контролировался с помощью специального дозирующего устройства и был равен 4 л. Длительность ингаляции составляла 8–10 мин. в зависимости от остаточного объема дыхательного мешка на конец процедуры. Концентрации газов в дыхательной смеси (кислорода и ксенона) контролировались с помощью газоанализатора ГКМ-03-ИНСОВТ. После прекращения процедуры пациенту рекомендовано оставаться в лежачем или полужаком положении в течение 10–15 мин. Всего было проведено 7 сеансов ксенонотерапии.

Уже после первого сеанса ингаляции ксенонокислородной смесью пациентка отметила снижение интенсивности боли по ВАШ – 15–20% (более чем на 50%), анальгетический эффект сохранился в течение 2–3 ч, затем интенсивность боли возобновилась до прежнего уровня. Гемодинамические параметры до процедуры: АД – 116/72 мм рт. ст., ЧСС – 98 уд/мин; через 10 мин. после процедуры: АД – 112/80 мм рт. ст., ЧСС – 80 уд/мин. Сразу после процедуры пациентка отметила умеренно выраженную тошноту, которая продолжалась в течение 4–5 ч и купировалась самостоятельно без применения лекарственных средств.

После второго сеанса ксенонотерапии пациентка отметила снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ на 30 единиц (исходно ВАШ – 50%, после про-

цедуры – 20%). Эффект обезболивания был более длительным и составил около 6–7 ч, при этом после возвращения боли ее интенсивность уменьшилась, полностью нивелировались «прорывы боли», что позволило исключить дополнительное введение морфина внутримышечно. После второй процедуры пациентка не отмечала тошноту, напротив, у нее появилось чувство голода. После второй ингаляции ночь прошла спокойно и не просыпалась из-за боли, как это было до начала ингаляций.

В дальнейшем пациентка получила еще пять сеансов терапии ксенон-кислородной смесью, в результате которых интенсивность боли значительно снизилась до 20% по ВАШ. Отмечался единичный «прорыв боли», который был вызван резко увеличенной физической нагрузкой и был полностью купирован в/м введением 10 мг морфина. У пациентки восстановился полноценный ночной сон, появился аппетит, регрессировала слабость. В целом после проведения курса процедур пациентка была довольна результатами лечения.

Полученный анальгетический эффект сохранился в течение 1,5 мес., а в дальнейшем из-за прогрессирования заболевания потребовалось увеличение дозы перорального морфина до 200 мг/сут, что явилось причиной ряда неблагоприятных явлений: запоры, сонливость, когнитивные нарушения. В результате пациентка согласилась на инвазивные методы обезболивания и была направлена к специалистам по интервенционным методам обезболивания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анальгетические свойства ксенона были выявлены еще давно. J. Lawgence и W.F. Loomis в 1946 г. впервые опубликовали результаты экспериментальной работы, продемонстрировавшие наркотический эффект этого газа [22]. Из ингаляционных анестетиков, обладающих анальгетическим потенциалом, в настоящее время известна только закись азота (N₂O) [23]. В проведенном экспериментальном исследовании на ооцитах лягушки был подтвержден сходный профиль действия закиси азота и ксенона. NMDA- и H-холинорецепторы являются основными молекулярными мишенями этих двух газов [24].

Подобные анестетические и анальгетические свойства проявляет также кетамин при парентеральном введении, что проявляется также посредством блокады NMDA-рецепторов, но ксенон ингибирует их активность через конкурентное ингибирование коагониста глицина в глицинном участке NMDA-рецептора. Именно этот механизм воздействия на рецептор не вызывает психотомиметических эффектов, свойственных кетамину [25].

Ряд авторов предполагают, что обезболивающий эффект ксенона связан с его активирующим воздействием на ретикулярную формацию с последующей стимуляцией нисходящей анальгетической системы, что способствует угнетению активности нейронов задних рогов спинного мозга [26]. При сравнительной оценке анальгетического потенциала ксенона и закиси азота,

которые были получены в ряде исследований, результаты оказались неоднозначны. В ряде исследований выявлен более выраженный анальгетический эффект ксенона, чем закиси азота, на различных моделях болевого воздействия [27]. Другие клинические исследования доказали равноценный обезболивающий эффект этих двух газов [28].

Однако все исследования сошлись на том, что анальгетический эффект ксенона реализуется в субгипнотических дозировках, что выгодно отличает его от закиси азота и кетамина. Именно это свойство позволяет безопасно и эффективно применять его в разных областях медицины, в том числе в амбулаторной практике при лечении боли. Возможности его широкого применения в качестве анальгетика демонстрирует ряд исследований. Ингаляция ксенон-кислородной смесью (50%/50%) обеспечивает хороший анальгетический эффект как в острой, так и в тонической фазах на модели воспалительной боли [29]. A. Bedi et al. опубликовали данные о том, что пациенты, которым проводились ингаляции ксенон-кислородной смесью, нуждались в меньшем количестве дополнительных опиоидных анальгетиков [30]. A. Ohara et al. в экспериментальной работе пришли к выводу, что к ксенону практически не развивается толерантность [31].

В свете представленных экспериментальных данных нашей целью при назначении ксенона пациентке, получавшей морфин перорально (120 мг) и парентерально (30 мг), было попытаться воздействовать альтернативными методами на пути проведения болевых импульсов. Поскольку кетамин не доступен в амбулаторной практике, наш выбор остановился на ксеноне как блокаторе NMDA-рецепторов. Представленный клинический случай демонстрирует эффективность разработанной нами методики применения ксенон-кислородной смеси в лечении тяжелого хронического болевого синдрома онкологического генеза у пациентки, получавшей высокие дозы морфина. Использование применения NMDA-блокатора ксенона как адъюванта позволило добиться регрессирования болевого синдрома за счет снижения толерантности к морфину, тем самым повысить его эффективность, стабилизировать суточную дозу морфина и нивелировать ряд неприятных симптомов, снижавших качество жизни пациентки. Суточную дозу морфина (при пересчете на морфин пероральный) удалось снизить на 90 мг при достаточном эффекте обезболивания, этот эффект последствия курса терапии ксенонотерапией сохранился в течение 1,5 мес. Вероятно, его можно было бы повторить, однако не позволило нарастание дыхательной недостаточности у пациентки. В результате можно констатировать, что использование ксенонотерапии позволило не только повысить качество обезболивания, но и нормализовать ночной сон, поскольку процедуры ингаляций препарата давали приятный расслабляющий эффект. Дальнейшие исследования, которые были проведены в нашем учреждении, достоверно подтвердили эффективность применяемой методики и легли в основу регистрационного досье для получения

официального регистрационного удостоверения для препарата Ксенокс 50, предназначенного для использования в клинической практике в качестве анальгетика при хроническом болевом синдроме, а разработанная нами методика ксенотерапии была оформлена в виде патента на изобретение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нет сомнений в том, что ксенон-кислородная смесь не заменит применение морфина или других опиоидов, однако разработка новых методик воздействия на боль

может значительно улучшить анальгетический эффект опиоидных анальгетиков, снизить их неблагоприятные эффекты, что повысит качество жизни пациентов. Недостатком данной методики являются высокая стоимость ксенона, однако в последние годы проводятся инновационные исследования по принципиально новым способам получения этого инертного газа, что позволит значительно снизить его стоимость и повысить возможность применения в медицине.



Поступила / Received 21.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2020

Принята в печать / Accepted 30.05.2020

Список литературы / References

- Trang T., Al-Hasani R., Salvemini D., Salter M.W., Gutstein H., Cahillet C.M. Pain and poppies: the good, the bad, and the ugly of opioid analgesics. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(41):13879–13888. doi: 10.1523/jneurosci.2711-15.2015.
- Stein C., Kopf A. Pain therapy – Are there new options on the horizon? *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2019;33(3):101420. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.002.
- Corli O., Roberto A., Corsi N., Galli F., Pizzuto M. Opioid switching and variability in response in pain cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(6):2321–2327. doi: 10.1007/s00520-018-4485-6.
- Reddy A., Yennurajalingam S., Pulivarthi K., Palla S.L., Wang X., Kwon J.H. et al. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist*. 2013;18(2):212–220. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0269.
- Schuster M., Bayer O., Heid F., Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Deutsches Aerzteblatt International*. 2018;115(9):135–142. doi: 10.3238/arztebl.2018.0135.
- Colvin L.A., Bull F., Hales T.J. Perioperative opioid analgesia – when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *The Lancet*. 2019;393(10180):1558–1568. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30430-1.
- Ferrini F., Trang T., Mattioli T.M., Laffray S., Del'Guidice T., Lorenzo L. et al. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl⁻ homeostasis. *Nature Neuroscience*. 2013;16(2):183–192. doi: 10.1038/nn.3295.
- Zhang X., Chen S., Chen H., Pan H., Zhao Y. Inhibition of β -AR κ 1 Ameliorates Morphine-induced Tolerance and Hyperalgesia Via Modulating the Activity of Spinal NMDA Receptors. *Molecular Neurobiology*. 2018;55(6):5393–5407. doi: 10.1007/s12035-017-0780-3.
- Zhao Y.L., Chen S.R., Chen H., Pan H.L. Chronic opioid potentiates presynaptic but impairs postsynaptic N-methyl-D-aspartic acid receptor activity in spinal cords: implications for opioid hyperalgesia and tolerance. *J Biol Chem*. 2012;287(30):25073–25085. doi: 10.1074/jbc.M112.378737.
- Gong K., Bhargava A., Jasmin L. GluN2B N-methyl-D-aspartate receptor and excitatory amino acid transporter 3 are upregulated in primary sensory neurons after 7 days of morphine administration in rats: implication for opiate-induced hyperalgesia. *Pain*. 2016;157(1):147–158. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000342.
- Yang D.Z., Sin B., Beckhusen J., Xia D., Khaimova R., Iliev I. Opioid-Induced Hyperalgesia in the Nonsurgical Setting: A Systematic Review. *Am J Ther*. 2019;26(3):e397–e405. doi: 10.1097/MIT.0000000000000734.
- Yagi M., Mashimo T., Kawaguchi T., Yoshiya I. Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide. *British Journal of Anaesthesia*. 1995;74(6):670–673. doi: 10.1093/bja/74.6.670.
- Mio Y., Shim Y.H., Richards E., Bosnjak Z.J., Pagel P.S., Bienengraeber M. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesth Analg*. 2009;108(3):858–866. doi: 10.1213/ane.0b013e318192a520.
- Lavaur J., Lemaire M., Pype J., Le Nogue E.C., Hirsch E.C., Michel P.P. Xenon-mediated neuroprotection in response to sustained, low-level excitotoxic stress. *Cell Death Discovery*. 2016;2:16018. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.18.
- Laitio R., Hynninen M., Arola O., Virtanen S., Parkkola R., Saunavaara J. et al. Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White Matter Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(11):1120–1128. doi: 10.1001/jama.2016.1933.
- Law L.S., Lo E.A., Gan T.J. Xenon anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2016;122(3):678–697. doi: 10.1213/ANE.0000000000000914.
- Bracken A., Burns T., Newland D.A. Trial of xenon as a non-explosive anaesthetic. *Anaesthesia*. 1956;11(1):40–49. doi: 10.1111/j.1365-2044.1956.tb07937.x.
- Буров Н., Корниенко Л., Makeev Г., Потапов В. Клинико-экспериментальные исследования анестезии ксеноном. *Анестезия и реаниматология*. 1999;6(5):56–60. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11452771/>
- Burov N.E., Kornienko L.Ju., Makeev G.N., Potapov V.N. Clinical and experimental study of xenon anesthesia. *Anesteziya i reanimatologiya = Anesteziol Reanimatol*. 1999;6(5):56–60. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11452771/>
- Sonner J.M., Cascio M., Xing Y., Fanselow M.S., Kralic J.E., Morrow A.L. et al. Alpha 1 subunit-containing GABA type A receptors in forebrain contribute to the effect of inhaled anesthetics on conditioned fear. *Mol Pharmacol*. 2005;68(1):61–68. doi: 10.1124/mol.104.009936.
- Salmi E., Laitio R., Aalto S., Maksimov A., Långsjö J., Kaisti K. et al. Xenon does not affect gamma-aminobutyric acid type A receptor binding in humans. *Anesth Analg*. 2008;106(1):129–134. doi: 10.1213/01.ane.0000287658.14763.13.
- Abbraini J.H., Marassio G., David H.N., Vallone B., Prangé T., Colloc'h N. Crystallographic studies with xenon and nitrous oxide provide evidence for protein-dependent processes in the mechanisms of general anesthesia. *Anesthesiology*. 2014;121(5):1018–1027. doi: 10.1097/ALN.0000000000000435.
- Lawrence J.H., Loomis W.F., Tobias C.A., Turpin F.H. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J Physiol*. 1946;105(3):197–204. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16991720/>.
- Jevtović-Todorović V., Todorović S.M., Mennenick S. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*. 1998;4(4):460–463. doi: 10.1038/nm0498-460.
- Yamakura T., Harris R.A. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1095–1101. doi: 10.1097/0000542-200010000-00034.
- Dobrovolsky A., Ichim T.E., Ma D., Kesari S., Bogin V. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study. *J Transl Med*. 2017;15(1):137. doi: 10.1186/s12967-017-1237-1.
- Utsumi J., Adachi T., Kurata J., Miyazaki Y., Shibata M., Murakawa M. et al. Effect of xenon on central nervous system electrical activity during sevoflurane anaesthesia in cats: comparison with nitrous oxide. *Br J Anaesth*. 1998;80(5):628–633. doi: 10.1093/bja/80.5.628.
- Yagi M., Mashimo T., Kawaguchi T., Yoshiya I. Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide. *Br J Anaesth*. 1995;74(6):670–673. doi: 10.1093/bja/74.6.670.
- Petersen-Felix S., Luginbühl M., Schnider T., Curatolo M., Arendt-Nielsen L., Zbinden A.M. Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *Br J Anaesth*. 1998;81(5):742–747. doi: 10.1093/bja/81.5.742.
- Кукушкин М.Л., Игонькина С.И., Потапов С.В., Потапов А.В. Обезболивающее действие ксенона у крыс на модели воспалительной боли. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(10):445–447. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2016/10/2118/>
- Kukushkin M.L., Igon'kina S.I., Potapov S.V., Potapov A.V. Analgesic Effect of Xenon in Rat Model of Inflammatory Pain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;162(4):451–453. doi: 10.1007/s10517-017-3637-x.
- Bedi A., Murray J., Dingley J., Dingley J., Stevenson M.J., Fee J.P.H. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Critical Care Medicine*. 2003;31(10):2470–2477. doi: 10.1097/01.CCM.0000089934.66049.76.
- Ohara A., Mashimo T., Zhang P., Inagaki Y., Shibata S., Yoshiya I. A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats. *Anesth Analg*. 1997;85(4):931–936. doi: 10.1097/0000539-199710000-00039.

Информация об авторах:

Сарманева Регина Рашидовна, врач Центра паллиативной помощи онкологическим больным, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; e-mail: r.sarm@mail.ru

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., руководитель Центра паллиативной помощи, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

Хороненко Виктория Эдуардовна, д.м.н., руководитель отделения анестезиологии и реанимации, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru

Бычкова Наталья Михайловна, к.м.н., заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; e-mail: bychkovanm@mail.ru

Кузнецов Станислав Владимирович, младший научный сотрудник Центра паллиативной помощи онкологическим больным, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; e-mail: kuznetcov-mnioi@yandex.ru

Information about the authors:

Regina R. Sarmanayeva, doctor palliative care center of P. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: r.sarm@mail.ru

Guzal R. Abuzarova, Dr. of Sci. (Med.), Head of palliative care center of P.Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

Victoria E. Khoronenko, Dr. of Sci. (Med.), Head of department of anesthesiology and resuscitation of P. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru

Natalia M. Bychkova, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Outpatient Department of Radiation Therapy of P. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: bychkovanm@mail.ru

Stanislav V. Kuznetcov, doctor - neurologist palliative care center of P. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: kuznetcov-mnioi@yandex.ru