

Кардиопротективные свойства ксенона

А.И. Шпичко^{1*}, О.А. Гребенчиков¹, И.В. Молчанов¹, А.К. Шабанов^{1, 2}, Н.П. Шпичко¹, К.К. Каданцева¹

Лаборатория органопротекции при критических состояниях

¹ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»

Российская Федерация, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

* Контактная информация: Шпичко Андрей Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР. Email: shpichko.a@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены основные аспекты кардиопротективных свойств ингаляционного анестетика ксенона. На основании анализа публикаций в статье обсуждаются современные взгляды на механизмы защитного действия ксенона, реализуемые с помощью механизмов пре- и посткондиционирования, показаны основные молекулярные мишени и опосредованные ими эффекты. В статье представлены результаты экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*, в которых было показано защитное действие ксенона на миокард и результаты недавних рандомизированных клинических исследований. Проведенный анализ исследований демонстрирует способность ксенона повышать устойчивость миокарда к ишемии и реперфузии и открывает хорошие перспективы его применения в клинической практике у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений.

Ключевые слова: ксенон, кардиопротекция, ишемия-реперфузия миокарда, остановка сердца, некардиальная хирургия, кардиохирургия

Ссылка для цитирования Шпичко А.И., Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шабанов А.К., Шпичко Н.П., Каданцева К.К. Кардиопротективные свойства ксенона. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):264–272. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272>

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование Исследование не имеет спонсорской поддержки

АД — артериальное давление
АКШ — аортокоронарное шунтирование
АТФ — аденозинтрифосфат или аденозинтрифосфорная кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИК — искусственное кровообращение
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
САД — систолическое артериальное давление
СВ — сердечный выброс

ТВА — тотальная внутривенная анестезия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЦОГ-2 — блокатор циклооксигеназы-2
ЧСС — частота сердечных сокращений
IL — интерлейкин
PKC — протеинкиназа C
p38MARK — ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы
Xe — ксенон

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых стратегий защиты сердца от ишемических повреждений относится к приоритетным задачам современной медицины. Это связано как с большим количеством сердечно-сосудистых заболеваний в мире, так и с широким внедрением методик лечения, требующих эффективной кардиопротекции. Наиболее эффективной методикой улучшения прогноза жизни пациентов с многососудистым стенозирующим поражением коронарных артерий при ишемической болезни сердца (ИБС) остается реваскуляризация миокарда путем коронарного шунтирования [1, 2]. Несмотря на постоянное совершенствование хирургической и анестезиологической методик, интраоперационная летальность даже в ведущих кардиохирургических центрах сохраняется на уровне 2%, а частота жизнеугрожающих осложнений (интраоперационный

инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма) достигает 5% [3].

В то же время к одной из наиболее актуальных проблем современной анестезиологии-реаниматологии относится профилактика кардиальных осложнений при экстракардиальных оперативных вмешательствах у больных высокого риска, в том числе пожилого и старческого возраста [4]. Установлено, что частота таких осложнений может превышать 10%, не только являясь причиной госпитальной летальности, но и приводя к инвалидизации больных после выписки из стационара, повышению риска отдаленной летальности [5]. Нефатальные повреждения миокарда могут послужить пусковым звеном апоптоза, фиброза и ремоделирования сердца, определяющих морфологический субстрат хронической недостаточности кровообращения [6].

Поэтому так важна разработка методов кардиопротекции с минимальными побочными эффектами для сердечно-сосудистой системы. Ингаляционные галогенсодержащие анестетики обладают способностью благоприятно влиять на кислородный баланс миокарда, но этим не исчерпывается их способность защищать миокард от ишемии [7, 8]. Речь идет об их специфическом воздействии на миокард, повышающем устойчивость сердца к ишемии, которое получило название «анестетическое preconditioning» [9, 10]. Требованиям защиты миокарда от ишемии и реперфузионной травмы может отвечать ингаляционный анестетик ксенон, который, судя по большому массиву недавних экспериментальных данных, обладает не только нейропротекторными, но и выраженными кардиопротекторными свойствами. Кардиопротекция — это способность терапии предотвращать гибель кардиомиоцитов благодаря подавлению патогенетического каскада, который приводит к их гибели путем апоптоза и некроза [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальных моделях на различных видах животных показаны защитные эффекты ксенона, которые реализуются с помощью механизмов preconditioning и postconditioning [12, 13]. Preconditioning ксеноном в моделях ишемического повреждения у крыс и кроликов показывает уменьшение размера инфаркта, более низкие уровни ферментов повреждения миокарда [14, 15].

Результаты недавних исследований показали, что в запуске механизмов кардиопротекции участвуют различные ферментные системы, такие как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), протеинкиназа C (PKC), ERK-киназа [16].

Было показано, что защитные эффекты ксенона на миокард полностью блокируются инфузией ингибитора PKC или ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы (p38MAPK) [17].

Было установлено, что ксенон увеличивает фосфорилирование эпсилон изоформы PKC ϵ , а этот эффект блокируется ингибитором PKC, а не ингибитором p38MAPK, что показывает, что p38MAPK расположен выше PKC в сигнальном каскаде индуцированного ксеноном фармакологического preconditioning [18].

С помощью иммунофлуоресцентного окрашивания было показано, что ксенон индуцирует транслокацию PKC ϵ из цитозоля в мембрану кардиомиоцита. Таким образом, можно сказать, что ксенон уменьшает размер инфаркта благодаря транслокации PKC ϵ и зависит от фосфорилирования MAPK-киназы.

Известно, что белок теплового шока (HSP27) играет важную роль в реорганизации актиновой сети цитоскелета клетки. Было показано, что preconditioning ксеноном индуцирует фосфорилирование HSP27, что приводит к увеличению волокон F-актина [19].

Центральная роль PKC в обеспечении защитных эффектов различных видов preconditioning была показана в моделях ишемии на разных видах животных, а также у человека [20, 21].

Отсутствие активации PKC при фармакологической блокаде митохондриального аденозинтрифосфата (АТФ)-зависимого калиевого канала в сигнальном каскаде фармакологического preconditioning ксеноном позволяет предположить, что открытие K_{АТФ}-

канала происходит до активации PKC. Существуют также другие изоформы PKC, а именно PKC δ и PKC α . Однако эти изоформы не были вовлечены в процесс фармакологического preconditioning ксеноном, что указывает на специфическую активацию PKC ϵ ксеноном [22].

Второе окно для кардиопротекции возникает через 12–24 часа после ишемии и длится до 72 часов. Индуцированное ксеноном позднее preconditioning уменьшало размеры инфаркта у крыс, подвергшихся регионарной ишемии и реперфузии, с 64 до 31% площади повреждения миокарда. Совместное с ингаляцией ксенона введение блокатора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) полностью нивелировало этот эффект, хотя после preconditioning увеличения экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ЦОГ-2 или белка ЦОГ-2 не наблюдалось [23].

Кроме того, защитные свойства ксенона могут быть обусловлены воздействием на эндотелий, который покрывает коронарные сосуды. Поверхность эндотелиальных клеток обычно малоадгезивна, но это свойство может меняться после ишемически-реперфузионного повреждения. Высокий уровень провоспалительных цитокинов увеличивает экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелий, тем самым обеспечивая проникновение циркулирующих активных лейкоцитов к месту воспаления. В экспериментальной работе N.C. Weber *et al.* провоспалительный цитокин TNF- α использовали для активации эндотелиальных клеток, полученных из пупочной вены человека, что приводило к повышенной экспрессии молекул межклеточной (ICAM-1) и сосудистой (VCAM-1) адгезии [24]. Предварительная обработка эндотелия ксеноном (экспозиция ксеноном 50 об.%, трижды по 5 минут) снижала экспрессию мРНК и белка ICAM-1 и VCAM-1, но не оказывала влияния на третью молекулу адгезии, E-селектин. Кроме того, ксенон предотвращал индуцированное TNF- α увеличение транскрипционной активности NF- κ B. Таким образом, ксенон, скорее всего, обеспечивает защиту эндотелия благодаря ингибированию активности NF- κ B и снижению уровня молекул адгезии ICAM-1- и VCAM-1.

В табл. 1 приведены экспериментальные работы, показывающие кардиопротективные свойства ксенона *in vivo* и *in vitro*.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинической практике благоприятные эффекты ингаляционной анестезии на основе ксенона на миокард были показаны в ряде исследований у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в некардиальной хирургии. В двух проспективных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) была показана большая стабильность ЧСС и АД по сравнению с ингаляционной анестезией на основе изофлурана. Важно отметить, что исследование сократительной функции сердца методом трансэзофагеальной эхокардиографии не выявило изменений систолической функции левого желудочка сердца у пациентов с ИБС при использовании анестезии на основе ксенона, в то время как анестезия на основе изофлурана приводила к ее снижению [25, 26].

В проспективном РКИ у пациентов высокого риска (ASA III–IV) с ИБС ингаляционная анестезия на основе ксенона обеспечивала более высокий уровень АД и меньшую ЧСС, чем в группе тотальной внутривен-

Таблица 1

Результаты экспериментальных исследований ксенона *in vivo* и *in vitro*

Table 1

The results of experimental studies of xenon *in vivo* and *in vitro*

Исследование	Модель	Вмешательство	Результаты
Baumert J.H., Roehl A.B., Funcke S. et al. (2016) [27]	Свиньи, 1 час окклюзии левой передней нисходящей артерии, 2 часа реперфузии	Прекодиционирование Хе 70%	Прекодиционирование ксеноном устраняет диастолическую дисфункцию при ишемии миокарда
Roehl A.B., Funcke S., Becker M.M. et al. (2013) [12]	60 самцов крыс подвергали 60-минутной окклюзии коронарной артерии и 120-минутной реперфузии	Изофлурановая, ксеноновая группы и группа с внутривенной инъекцией кетамина	В начале ксенон и изофлуран равноценно снижали реперфузионную травму и зону ишемии миокарда. Различия проявились в отсроченном периоде в виде меньшего ремоделирования миокарда и лучшего сохранения СВ в ксеноновой группе. Сравнение гипертрофии, фиброза и апоптоза были сопоставимы
Li Q., Lian C., Zhou R. et al. (2013) [14]	Сердце 2–3-недельных кроликов, 1 час ишемии, 3 часа реперфузии	Прекодиционирование Хе 75%	Меньший размер инфаркта в сравнении с контролем. Снижение уровней КФК-МВ и ЛДГ в сравнении с контролем. Снижение уровня апоптоза. Кардиопротекция обусловлена сохранением митохондрий миокарда и открытием митохондриального калий-зависимого АТФ-канала (<i>mitoKATP</i>)
Schwiebert C., Huhn R., Heinen A. et al. (2010) [13]	Крысы, 25-минутная окклюзия коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией	Посткондиционирование Хе (20%) в сочетании с гипотермией	Комбинация ксенона 20% и гипотермии 34°C, применяемая во время ранней реперфузии, уменьшает размер инфаркта в сердце крысы <i>in vivo</i> . Ксенон и гипотермия последовательно не приводили к уменьшению размера инфаркта
Mio Y., Shim Y.H., Richards E. et al. (2009) [15]	Самцы крыс, 30 минут ишемии миокарда (окклюзия левой передней нисходящей артерии), 2 часа реперфузии	Прекодиционирование Хе 70%	Уменьшение размера инфаркта. Улучшение фосфорилирования Akt и GSK-3 β
Weber N.C., Fräsdorf J., Ratajczak C. et al. (2008) [23]	Крыс подвергали 25-минутной окклюзии коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией	Прекодиционирование Хе 70%. Ишемическое прекодиционирование	Ишемическое прекодиционирование и посткондиционирование ксеноном уменьшает размер инфаркта миокарда. Ингибиторы ЦОГ-2 блокируют кардиопротекторное действие ксенона
Weber N.C., Stursberg J., Wirthle N.M. et al. (2006) [22]	Крыс подвергали 25-минутной окклюзии коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией	Прекодиционирование ксеноном	Уменьшение зоны инфаркта
Weber N.C., Toma O., Wolter J.I. et al. (2005) [17]	Препарат сердца крысы	Прекодиционирование Хе 70% <i>in vivo</i>	Кардиопротекторный эффект ксенона блокируется ингибитором PKC или ингибитором p38MAPK
Weber N.C., Toma O., Wolter J.I. et al. (2005) [18]	Препарат сердца крысы	Прекодиционирование Хе 70% <i>in vivo</i>	Ксенон увеличивает фосфорилирование эпсилон-изоформы PKCε, а этот эффект блокируется ингибитором PKC
Preckel B., Müllenheim J., Moloschavij A. et al. (2000) [28]	Кролики, 30-минутная окклюзия коронарной артерии с последующей реперфузией в течение 120 минут	Ингаляция Хе (70%) в самом конце регионарной ишемии миокарда и в течение первых 15 минут реперфузии (после кондиционирования)	Уменьшился размер инфаркта

Примечания: АТФ — аденозинтрифосфат или аденозинтрифосфорная кислота; КФК-МВ — креатинфосфокиназа, субъединица, изоформа МВ — один из часто используемых в практике маркеров инфаркта миокарда; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СВ — сердечный выброс; ЦОГ-2 — блокатор циклооксигеназы-2; Akt — протеинкиназа B; GSK-3 β — киназа гликогенсинтазы-3 β; PKC — протеинкиназа C; Хе — ксенон
 Notes: Akt — Protein kinase B; АТФ — adenosine triphosphate or adenosine triphosphoric acid; СВ — cardiac output; ЦОГ-2 — cyclooxygenase-2 blocker; GSK-3 β — glycogen synthase kinase 3 β; КФК-МВ — creatine phosphokinase, subunit, isoform of MB — one of the markers of myocardial infarction often used in practice; ЛДГ — lactate dehydrogenase; PKC — protein kinase C; Хе — xenon

ной анестезии (ТВА) на основе пропофола. Изучение сократительной функции сердца методом транспищеводной эхокардиографии выявило лучшую функцию левого желудочка в группе пациентов, которым была выполнена анестезия на основе ксенона [29, 30].

Недавний мета-анализ РКИ, охвативший 31 исследование, в которых сравнивали ингаляционную анестезию на основе ксенона (841 пациент) с галогенированными пареообразующими ингаляционными анестетиками (836 пациентов) и 12 исследований, сравнивших анестезию на основе ксенона (373 пациента) с ТВА на основе пропофола (360 пациентов) показал, что анестезия на основе ксенона обеспечивает относительно более стабильные показатели АД в интраоперационном периоде, более низкую ЧСС и более быстрый выход из анестезии, чем сравниваемые методы анестезии [31].

Мета-анализ РКИ, выполненный в 2018 г. и охвативший 13 исследований, в которых сравнивали анестезию на основе ксенона с ТВА на основе пропофола, в некардиальной хирургии показал аналогичные результаты [32].

Похожие результаты были получены и в кардиохирургии. Первое исследование, в котором были показаны более стабильные показатели гемодинамики в группе ксенона по сравнению с пропофолом, было выполнено в 2001 г. [33]. Последующие исследования подтвердили данные о безопасности и адекватности анестезии на основе ксенона при операциях АКШ [34, 35].

В недавнем пилотном исследовании у пациентов, которым было выполнено АКШ на работающем сердце, необходимость интраоперационного применения вазопрессоров была значительно меньше при ингаляционной анестезии ксеноном, чем при анестезии на основе севофлурана [36].

На сегодняшний день ишемически-реперфузионные повреждения миокарда при операциях АКШ остаются нерешенной проблемой современной анестезио-

логии. Повышение уровня тропонинов — *I* и *T* отражает степень повреждения миокарда и хорошо предсказывает отдаленные неблагоприятные исходы заболевания. Результаты недавних исследований показали, что уровень тропонина *T* более 0,6 нг/мл в раннем послеоперационном периоде являлся независимым предиктором госпитальной летальности [37].

В 2017 г. завершилось большое многоцентровое РКИ, в котором приняли участие 492 пациента, которым была выполнена операция АКШ с искусственным кровообращением (ИК) [38].

Ингаляционная анестезия на основе ксенона была выполнена у 161 пациента, на основе севофлурана — у 165, и ТВА на основе пропофола — у 166 пациентов. Через 24 часа после операции уровень тропонина *I* в крови составил 1,14 [0,76–2,10] (нг/мл) в группе ксенона, 1,30 [0,78–2,67] (нг/мл) в группе севофлурана и 1,48 [0,94–2,78] (нг/мл) в группе ТВА на основе пропофола. Уровень тропонина *I* в группе ксенона был значимо ниже, чем в группе севофлурана, и разница составила 0,09 нг/мл (95% ДИ, от -0,30 до 0,11; $P=0,02$). Уровень тропонина *I* через 24 часа после окончания операции был значимо меньше в группе ксенона, чем при ТВА ($P=0,02$). Результаты этого большого и хорошо организованного исследования показали преимущества ингаляционной анестезии на основе ксенона у пациентов, которым была выполнена операция АКШ с ИК по сравнению с ингаляционной анестезией на основе севофлурана и ТВА на основе пропофола в отношении защиты миокарда от ишемии и реперфузии, однако клинические исходы в послеоперационном и госпитальном периодах не различались в исследованных группах.

В этот же период времени финскими исследователями под руководством *O. Arola et al.* было выполнено РКИ у пациентов с внегоспитальной остановкой сердца, успешно реанимированных в течение 45 минут и

находящихся в коматозном состоянии [39]. По данным Европейских исследований госпитальная летальность в этой группе пациентов представляет серьезную и далекую от решения проблему и колеблется от 41 до 86% [40–42]. Несмотря на то, что ишемическое повреждение головного мозга является основной причиной госпитальной летальности после остановки кровообращения, дисфункция миокарда и недостаточность кровообращения являются причиной большинства летальных исходов в первые 3 дня. В исследование были включены 110 пациентов, с внегоспитальной остановкой сердца, которые при поступлении в реанимационное отделение были рандомизированы на две группы. В первой (контрольная группа, 55 пациентов) в целях защиты головного мозга проводилась гипотермия (33°C) в течение 24 часов, во второй (группа ингаляционной седации ксеноном 40 об.%) — гипотермия в комбинации с ксеноном в течение 24 часов. Результаты исследования показали, что в группе ингаляционной седации ксеноном было отмечено значимое снижение уровня тропонина *T* через 72 часа после остановки сердца (0,79 нг/мл $\pm$ 1,54 в группе ксенона) и 1,56 нг/мл $\pm$ 1,38 в группе контроля (скорректированная средняя разница -0,66; 95% ДИ: от -1,16 до -0,16; $P=0,01$), в то же время достоверных различий в периоды (24 и 48 часов после остановки) отмечено не было. В группе ксенона уровень тропонина *T* был снижен на 44,8%, а в контрольной группе — на 11,3% (в промежутке между 24 и 72 часами после остановки сердца).

Важным представляется снижение 6-месячной смертности в группе ксенона — 27%, по сравнению с 35% в группе контроля (отношение шансов 0,49 [95% доверительный интервал, 0,23–1,01]), однако разница не достигла статистической значимости ($P=0,053$).

В табл. 2 приведены клинические данные, показывающие кардиопротективные свойства ксенона.

Таблица 2

Результаты клинических исследований ингаляционного наркоза ксеноном

Table 2

Clinical studies of xenon inhalation anesthesia

Исследование	Модель	Вмешательство	Результаты
<i>Arola O., Saraste A., Laitio R. et al.</i> (2017) [39]	110 пациентов после внебольничной остановки сердца и успешных реанимационных мероприятий	Ингаляция ксеноном (40%) в сочетании с гипотермией (33°C) в течение 24 часов	Ингаляция ксенона в сочетании с легкой гипотермией приводит к уменьшению повреждения миокарда в сравнении с гипотермией. Более низкое значение уровня тропонина <i>T</i> в сравнении с контрольной группой через 72 часа
<i>Hofland J., Ouattara A., Fellahi J.-L. et al.</i> (2017) [38]	492 пациента, которым была выполнена операция АКШ с ИК	Ингаляционная анестезия на основе ксенона была выполнена у 161 пациента, на основе севофлурана — у 165, и ТВА на основе пропофола — у 166 пациентов	Через 24-часа после операции концентрация сердечного тропонина <i>I</i> (нг/мл) составила 1,14 [0,76–2,10] в группе ксенона, 1,30 [0,78–2,67] в группе севофлурана и 1,48 [0,94–2,78] в группе ТВА на основе пропофола. Разница в высвобождении тропонина <i>I</i> между ксеноном и севофлураном составила -0,09 нг/мл (95% ДИ, от -0,30 до 0,11; $p=0,02$)
<i>Breuer T., Emontzpohl C., Coburn M. et al.</i> (2015) [43]	30 пациентов после планового шунтирования коронарной артерии	Сбалансированная анестезия ксеноном или севофлураном	Ксенон усилил послеоперационное увеличение <i>IL-6</i> и ослабил увеличение <i>IL-10</i> сравнению с севофлураном. Сбалансированная ксеноновая анестезия вызывает провоспалительные эффекты и подавляет противовоспалительный ответ у пациентов, перенесших кардиохирургические операции
<i>Al Tmimi L., Van Hemelrijck J., Van de Velde M. et al.</i> (2015) [36]	42 пациента, которым проводили плановую операцию АКШ без ИК	Сбалансированная анестезия ксеноном или севофлураном	Пациентам, которым проводили анестезию ксеноном, требовались меньшие дозировки норадреналина для достижения целевых гемодинамических показателей. В севофлурановой группе наблюдалось большее количество послеоперационных делириев. САД было ниже в севофлурановой группе. По уровню воспалительных цитокинов, тропонина <i>T</i> , эритропоэтина и других исследованных показателей различий не было

окончание таблицы 2
end of table 2

Исследование	Модель	Вмешательство	Результаты
Stoppe C., Fahlenkamp A.V., Rex S. et al. (2013) [34]	30 пациентов, перенесших плановое АКШ	Ксеноновая и севофлурановая группы	Существенных различий не было
Baumert J.H., Hein M., Hecker K.E. et al. (2008) [30]	20 пациентов с ИБС с умеренным сердечно-сосудистым риском, наркоз для несердечной хирургии	Анестезия ксеноном в сравнении с анестезией пропофолом	Более высокий уровень АД, более низкая ЧСС в сравнении с пропофолом. Улучшение функции левого желудочка (по данным УЗИ)
Weber N.C., Kandler J., Schlack W. et al. (2008) [24]	Эндотелиальные клетки пупочной вены человека были выделены из трех разных препаратов. Клетки либо оставляли необработанными, либо предварительно обрабатывали ксеноном, закисью азота, изофлураном или морфином		Экспрессия молекул адгезии сосудистых клеток блокировалась только ингаляционными анестетиками, но не морфином. Ни один из четырех агентов не оказывал влияния на экспрессию Е-селектина, но оказывали влияние на другие факторы адгезии
Wappler F., Rossaint R., Baumert J. et al. (2007) [26]	252 пациента без сердечно-сосудистых заболеваний для планового оперативного вмешательства	Сравнение гемодинамических показателей в ксеноновой и изофлурановой группах	Сократительная способность миокарда была значительно снижена в группе изофлурана и сохранена при ксеноновой анестезии
Lockwood G.G., Franks N.P., Downie N.A. et al. (2006) [35]	16 пациентов после планового АКШ в условиях гипотермии	Постепенное увеличение концентрации ксенона на протяжении анестезии	Допплер-УЗИ средней мозговой артерии не выявило признаков увеличения эмболии ксеноном. Уровни тропонина Т и сывороточного белка S100beta были низкими при ксеноновой анестезии
Coburn M., Kunitz O., Baumert J.H. et al. (2005) [29]	160 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, перенесших плановое оперативное вмешательство	Ксеноновая группа и группа с поддержанием анестезии пропофолом	Две группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, росту, полу и классификации ASA. Базовые показатели ЧСС и САД были сопоставимы в обеих группах. ЧСС снижалась до целевых значений только при ксеноновой анестезии
Rossaint R., Reyle-Hahn M., Schulte Am Esch J. et al. (2003) [25].	224 пациента в 6 центрах: ксеноновая группа, севофлурановая группа в сочетании с закисью азота	Наркоз ксеноном и севофлураном в сочетании с закисью азота	Было выявлено более быстрое восстановление после ксеноновой анестезии. Количество суфентанила не отличалось в двух группах. Гемодинамические и респираторные параметры оставались стабильными на протяжении ведения обеих схем анестезии с небольшим преимуществом в ксеноновой группе. Побочные эффекты были равноценны

Примечания: АД — артериальное давление; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИК — искусственное кровообращение; САД — систолическое артериальное давление; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЧСС — частота сердечных сокращений; IL — интерлейкин

Notes: АД — blood pressure; АКШ — coronary artery bypass grafting; ИБС — coronary heart disease; ИК — artificial circulation; САД — systolic blood pressure; TBA — total intravenous anesthesia; УЗИ — ultrasound; ЧСС — heart rate; IL — interleukin

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что ксенон обладает способностью повышать устойчивость миокарда к ишемии благодаря эффекту анестетического пре- и посткондиционирования, что явилось важным фактором, который послужил началу изучения его потенциальных защитных свойств при операциях аортокоронарного шунтирования и у пациентов с ишемической болезнью сердца в некардиальной хирургии. Результаты недавних клинических исследований показали, что инертный газ ксенон имеет хорошие перспективы применения в хирургии не только как надежное и безопасное средство для ингаляционной анестезии, но и как анестетик с выраженными кардиопротекторными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. The BARI investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1600–1606. PMID: 17433949 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.048>
2. Al-Hijji M, El Sabbagh A, Holmes DR. Revascularization for Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease: Current Status and Future Prospects after the EXCEL and NOBLE Trials. *Korean Circ J.* 2018;48(6):447–462. PMID: 29856140 <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0078>
3. Møller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD007224. PMID: 22419321 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007224.pub2>
4. Козлов И.А., Овезов А.М., Петровская Э.Л. Периоперационные повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 1. Этиопатогенез и прогнозирование периоперационных кардиальных осложнений. *Общая реаниматология.* 2019;15(2): 53–78. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-53-78>
5. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005;173(6):627–634. PMID: 16157727 <https://doi.org/10.1503/cmaj.050011>
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(10):517–573. PMID: 25127426 <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000150>
7. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А., Ильин Ю.В., Шапошников Б.А., Мироненко А.В. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков. *Вестник интенсивной терапии.* 2013;(3):44–51.

8. Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенчиков О.А., и др. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *Общая реаниматология*. 2013;9(1):63–72.
9. Kersten JR, Schmeling M, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels. Reduction of myocardial infarct size with acute memory phase. *Anesthesiology*. 1997;87(2):361–370. PMID: 9286901 <https://doi.org/10.1097/0000542-199708000-00024>
10. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1584–1593. PMID: 15920178 <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C>
11. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol*. 1991;260(3, Pt2):796–805. PMID: 2000974 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.260.3.H796>
12. Roehl AB, Funcke S, Becker MM, Goetzenich A, Bleilevens C, Rossaint R, et al. Xenon and isoflurane reduce left ventricular remodeling after myocardial infarction in the rat. *Anesthesiology*. 2013;118(6):1385–1394. PMID: 23364599 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828744c0>
13. Schwiebert C, Huhn R, Heinen A, Weber NC, Hollmann MW, Schlack W, et al. Postconditioning with xenon and hypothermia in the rat heart in vivo. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(8):734–739. PMID: 20051868 <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e31828355fc4c>
14. Li Q, Lian C, Zhou R, Li T, Xiang X, Liu B. Pretreatment with xenon protected immature rabbit heart from ischaemia/reperfusion injury by opening of the mitoKATP channel. *Heart Lung Circ*. 2013;22(4):276–283. PMID: 23261327 <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2012.10.016>
15. Mio Y, Shim YH, Richards E, Bosnjak ZJ, Pagel PS, Bienengraeber M. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesth Analg*. 2009;108(3):858–866. PMID: 19224794 <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318192a520>
16. Hausenloy DJ, Lecour S, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase and survivor activating factor enhancement prosurvival signaling pathways in ischemic postconditioning: two sides of the same coin. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(5):893–907. PMID: 20615076 <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3360>
17. Weber NC, Toma O, Wolter JI, Obal D, Müllenheim J, Preckel B, et al. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br J Pharmacol*. 2005;144(1):123–132. PMID: 15644876 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706063>
18. Weber NC, Toma O, Wolter JI, Wirthle NM, Schlack W, Preckel B. Mechanisms of xenon- and isoflurane-induced preconditioning - a potential link to the cytoskeleton via the MAPKAPK-2/HSP27 pathway. *Br J Pharmacol*. 2005;146(3):445–55. PMID: 16086037 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706324>
19. Liu W, Liu Y, Chen H, Liu K, Tao H, Sun X. Xenon preconditioning: molecular mechanisms and biological effects. *Med Gas Res*. 2013;3(1):3. PMID: 23305274 <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-3>
20. Simkhovich BZ, Przyklenk K, Kloner RA. Role of protein kinase C in ischemic "conditioning": from first evidence to current perspectives. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(6):525–532. PMID: 23872508 <https://doi.org/10.1177/1074248413494814>
21. Weber NC, Toma O, Damla H, Wolter JI, Schlack W, Preckel B. Upstream signaling of protein kinase C-epsilon in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial adenosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol-dependent kinase-1. *Eur J Pharmacol*. 2006;539(1–2):1–9. PMID: 16716295 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.054>
22. Weber NC, Stursberg J, Wirthle NM, Toma O, Schlack W, Preckel B. Xenon preconditioning differently regulates p44/42 MAPK (ERK 1/2) and p46/54 MAPK (JNK 1/2 and 3) in vivo. *Br J Anaesth*. 2006;97(3):298–306. PMID: 16793779 <https://doi.org/10.1093/bja/ael153>
23. Weber NC, Frässdorf J, Ratajczak C, Grueber Y, Schlack W, Hollmann MW, et al. Xenon induces late cardiac preconditioning in vivo: a role for cyclooxygenase 2? *Anesth Analg*. 2008;107(6):1807–1813. PMID: 19020121 <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818874bf>
24. Weber NC, Kandler J, Schlack W, Grueber Y, Frädrorf J, Preckel B. Intermittent pharmacologic pretreatment by xenon, isoflurane, nitrous oxide, and the opioid morphine prevents tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. *Anesthesiology*. 2008;108(2):199–207. PMID: 18212564 <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000299441.32091.ed>
25. Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte Am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, et al. Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2003;98(1):6–13. PMID: 12502972 <https://doi.org/10.1097/0000542-200301000-00005>
26. Wappler F, Rossaint R, Baumert J, Scholz J, Tonner PH, van Aken H, et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2007;106(3):463–471. PMID: 17325504 <https://doi.org/10.1097/0000542-200703000-00010>
27. Baumert JH, Roehl AB, Funcke S, Hein M. Xenon protects left ventricular diastolic function during acute ischemia, less than ischemic preconditioning. *Med Gas Res*. 2016;6(3):130–137. PMID: 27867480 <https://doi.org/10.4103/2045-9912.191358>
28. Preckel B, Müllenheim J, Moloschavij A, Thämer V, Schlack W. Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo. *Anesth Analg*. 2000;91(6):1327–1332. PMID: 11093973 <https://doi.org/10.1097/0000539-200012000-00003>
29. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Haaf S, Zühlsdorff A, et al. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005;94(2):198–202. PMID: 15531620 <https://doi.org/10.1093/bja/aei023>
30. Baumert JH, Hein M, Hecker KE, Satlow S, Neef P, Rossaint R. Xenon or propofol anaesthesia for patients at cardiovascular risk in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):605–611. PMID: 18344556 <https://doi.org/10.1093/bja/aen050>
31. Law LS, Lo EA, Gan TJ. Xenon anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2016;122(3):678–697. PMID: 26273750 <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000914>
32. Xia Y, Fang H, Xu J, Jia C, Tao G, Yu B. Clinical efficacy of xenon versus propofol: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10758. PMID: 29768360 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010758>
33. Dingley J, King R, Hughes L, Terblanche C, Mahon S, Hepp M, et al. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2001;56(9):829–835. PMID: 11531666 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02139.x>
34. Stoppe C, Fahlenkamp AV, Rex S, Veeck NC, Gozdowsky SC, Schälte G, et al. Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: A randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):406–416. PMID: 23578862 <https://doi.org/10.1093/bja/aet072>
35. Lockwood GG, Franks NP, Downie NA, Taylor KM, Maze M. Feasibility and safety of delivering xenon to patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while on cardiopulmonary bypass: Phase I study. *Anesthesiology*. 2006;104(3):458–465. PMID: 16508392 <https://doi.org/10.1097/0000542-200603000-00012>
36. Al Tmimi L, Van Hemelrijck J, Van de Velde M, Sergeant P, Meyns B, Missant C, et al. Xenon anaesthesia for patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: A prospective randomized controlled pilot trial. *Br J Anaesth*. 2015;115(4):550–559. PMID: 26385664 <https://doi.org/10.1093/bja/aev303>
37. Mokhtar AT, Begum J, Buth KJ, Legare JF. Cardiac troponin T is an important predictor of mortality after cardiac surgery. *J Crit Care*. 2017;38:41–46. PMID: 27837691 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.10.011>
38. Hofland J, Ouattara A, Fellahi J-L, Gruenewald M, Hazebrucq J, Ecoffey C, et al. Effect of Xenon Anesthesia Compared to Sevoflurane and Total Intravenous Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery on Postoperative Cardiac Troponin Release An International, Multicenter, Phase 3, Single-blinded, Randomized Noninferiority Trial. *Anesthesiology*. 2017;127(6):918–933. PMID: 28872484 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001873>
39. Arola O, Saraste A, Laitio R, Airaksinen J, Hynninen M, Bäcklund M, et al. Inhaled Xenon Attenuates Myocardial Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Xe-Hypotheca Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2652–2660. PMID: 29169472 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1088/2017>
40. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549–556. PMID: 11856793 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
41. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197–2206. PMID: 24237006 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>
42. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016;105:88–195. PMID: 27321577 <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>
43. Breuer T, Emontzpohl C, Coburn M, Benstoem C, Rossaint R, Marx G, et al. Xenon triggers pro-inflammatory effects and suppresses the anti-inflammatory response compared to sevoflurane in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2015;19:365. PMID: 29623938 <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228757>

REFERENCES

1. The BARI investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1600–1606. PMID: 17433949 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.048>
2. Al-Hijji M, El Sabbagh A, Holmes DR. Revascularization for Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease: Current Status and Future Prospects after the EXCEL and NOBLE Trials. *Korean Circ J*. 2018;48(6):447–462. PMID: 29856140 <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0078>
3. Möller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD007224. PMID: 22419321 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007224.pub2>
4. Kozlov IA, Ovezov AM, Petrovskaya EL. Perioperative Myocardial Damage and Heart Failure in Noncardiac Surgery. Part 1. Etiopathogenesis and Prognosis of Perioperative Cardiac Complications (Review). *General Reanimatology*. 2019;15(2):53–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-53-78>
5. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*. 2005;173(6):627–634. PMID: 16157727 <https://doi.org/10.1503/cmaj.050011>
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(10):517–573. PMID: 25127426 <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000150>
7. Likhvantsev VV, Skripkin YuV, Grebenchikov OA, Il'in YuV, Shaposhnikov BA, Mironenko AV. Mekhanizmy deystviya i osnovnye efekty galogensoderzhashchikh anestetikov. *Vestnik Intensivnoy Terapii*. 2013;(3):44–51. (In Russ.)
8. Moroz VV, Silachev DN, Plotnikov EY, Zorova LD, Pevzner IB, Grebenchikov OA, et al. Mechanisms of Cell Damage and Protection in Ischemia/Reperfusion and Experimental Rationale for the Use of Lithium-Based Preparations in Anesthesiology. *General Reanimatology*. 2013;9(1):63. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-63>
9. Kersten JR, Schmelling M, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels. Reduction of myocardial infarct size with acute memory phase. *Anesthesiology*. 1997;87(2):361–370. PMID: 9286901 <https://doi.org/10.1097/0000542-199708000-00024>
10. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1584–1593. PMID: 15920178 <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C>
11. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol*. 1991;260(3, Pt 2):796–805. PMID: 2000974 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.260.3.H796>
12. Roehl AB, Funcke S, Becker MM, Goetzenich A, Bleilevens C, Rossaint R, et al. Xenon and isoflurane reduce left ventricular remodeling after myocardial infarction in the rat. *Anesthesiology*. 2013;118(6):1385–1394. PMID: 23364599 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828744c0>
13. Schwiebert C, Huhn R, Heinen A, Weber NC, Hollmann MW, Schlack W, et al. Postconditioning by xenon and hypothermia in the rat heart in vivo. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(8):734–739. PMID: 20051868 <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328335fc4c>
14. Li Q, Lian C, Zhou R, Li T, Xiang X, Liu B. Pretreatment with xenon protected immature rabbit heart from ischaemia/reperfusion injury by opening of the mitoKATP channel. *Heart Lung Circ*. 2013;22(4):276–283. PMID: 23261327 <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2012.10.016>
15. Mio Y, Shim YH, Richards E, Bosnjak ZJ, Pagel PS, Bienengraeber M. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesth Analg*. 2009;108(3):858–866. PMID: 19224794 <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318192a520>
16. Hausenloy DJ, Lecour S, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase and survivor activating factor enhancement prosurvival signaling pathways in ischemic preconditioning: two sides of the same coin. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(5):893–907. PMID: 20615076 <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3360>
17. Weber NC, Toma O, Wolter JJ, Obal D, Müllenheim J, Preckel B, et al. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br J Pharmacol*. 2005;146(1):123–132. PMID: 15644876 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706063>
18. Weber NC, Toma O, Wolter JJ, Wirthle NM, Schlack W, Preckel B. Mechanisms of xenon- and isoflurane-induced preconditioning - a potential link to the cytoskeleton via the MAPKAPK-2/HSP27 pathway. *Br J Pharmacol*. 2005;146(3):445–455. PMID: 16086037 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706324>
19. Liu W, Liu Y, Chen H, Liu K, Tao H, Sun X. Xenon preconditioning: molecular mechanisms and biological effects. *Med Gas Res*. 2013;3(1):3. PMID: 23305274 <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-3>
20. Simkhovich BZ, Przyklenk K, Kloner RA. Role of protein kinase C in ischemic "conditioning": from first evidence to current perspectives. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(6):525–532. PMID: 23872508 <https://doi.org/10.1177/1074248413494814>
21. Weber NC, Toma O, Damla H, Wolter JJ, Schlack W, Preckel B. Upstream signaling of protein kinase C-epsilon in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial adenosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol-dependent kinase-1. *Eur J Pharmacol*. 2006;539(1–2):1–9. PMID: 16716295 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.054>
22. Weber NC, Stursberg J, Wirthle NM, Toma O, Schlack W, Preckel B. Xenon preconditioning differently regulates p44/42 MAPK (ERK 1/2) and p46/54 MAPK (JNK 1/2 and 3) in vivo. *Br J Anaesth*. 2006;97(3):298–306. PMID: 16793779 <https://doi.org/10.1093/bja/ael153>
23. Weber NC, Frässdorf J, Ratajczak C, Grueber Y, Schlack W, Hollmann MW, et al. Xenon induces late cardiac preconditioning in vivo: a role for cyclooxygenase 2? *Anesth Analg*. 2008;107(6):1807–1813. PMID: 19020121 <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818874bf>
24. Weber NC, Kandler J, Schlack W, Grueber Y, Frässdorf J, Preckel B. Intermittent pharmacologic pretreatment by xenon, isoflurane, nitrous oxide, and the opioid morphine prevents tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. *Anesthesiology*. 2008;108(2):199–207. PMID: 18212564 <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000299441.32091.ed>
25. Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte Am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, et al. Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2003;98(1):6–15. PMID: 12502972 <https://doi.org/10.1097/0000542-200301000-00005>
26. Wappler F, Rossaint R, Baumert J, Scholz J, Tonner PH, van Aken H, et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2007;106(3):463–471. PMID: 17325504 <https://doi.org/10.1097/0000542-200703000-00010>
27. Baumert JH, Roehl AB, Funcke S, Hein M. Xenon protects left ventricular diastolic function during acute ischemia, less than ischemic preconditioning. *Med Gas Res*. 2016;6(3):130–137. PMID: 27867480 <https://doi.org/10.4103/2045-9912.191358>
28. Preckel B, Müllenheim J, Moloschavij A, Thämer V, Schlack W. Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo. *Anesth Analg*. 2000;91(6):1327–1332. PMID: 11093973 <https://doi.org/10.1097/0000539-200012000-00003>
29. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Haaf S, Zühlsdorff A, et al. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005;94(2):198–202. PMID: 15531620 <https://doi.org/10.1093/bja/aei023>
30. Baumert JH, Hein M, Hecker KE, Satlow S, Neef P, Rossaint R. Xenon or propofol anaesthesia for patients at cardiovascular risk in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):605–611. PMID: 18344556 <https://doi.org/10.1093/bja/aen050>
31. Law LS, Lo EA, Gan TJ. Xenon anaesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2016;122(3):678–697. PMID: 26273750 <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000914>
32. Xia Y, Fang H, Xu J, Jia C, Tao G, Yu B. Clinical efficacy of xenon versus propofol: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):10758. PMID: 29768360 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010758>
33. Dingley J, King R, Hughes L, Terblanche C, Mahon S, Hepp M, et al. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2001;56(9):829–835. PMID: 11531666 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02139.x>
34. Stoppe C, Fahlenkamp AV, Rex S, Veck NC, Gozdowsky SC, Schälte G, et al. Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: A randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):406–416. PMID: 23578862 <https://doi.org/10.1093/bja/aet072>
35. Lockwood GG, Franks NP, Downie NA, Taylor KM, Maze M. Feasibility and safety of delivering xenon to patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while on cardiopulmonary bypass: Phase I study. *Anesthesiology*. 2006;104(3):458–465. PMID: 16508392 <https://doi.org/10.1097/0000542-200603000-00012>
36. Al Tmimi L, Van Hemelrijck J, Van de Velde M, Sergeant P, Meyns B, Missant C, et al. Xenon anaesthesia for patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: A prospective randomized controlled pilot trial. *Br J Anaesth*. 2015;115(4):550–559. PMID: 26385664 <https://doi.org/10.1093/bja/aev303>
37. Mokhtar AT, Begum J, Buth KJ, Legare JF. Cardiac troponin T is an important predictor of mortality after cardiac surgery. *J Crit Care*. 2017;38:41–46. PMID: 27837691 <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2016.10.011>
38. Hoffland J, Ouattara A, Fellahi J-L, Gruenewald M, Hazebrucq J, Ecoffey C, et al. Effect of Xenon Anesthesia Compared to Sevoflurane and Total Intravenous Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery on Postoperative Cardiac Troponin Release An International, Multicenter, Phase 3, Single-blinded, Randomized Noninferiority Trial. *Anesthesiology*. 2017;127(6):918–933. PMID: 28872484 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001873>

39. Arola O, Saraste A, Laitio R, Airaksinen J, Hynninen M, Bäcklund M, et al. Inhaled Xenon Attenuates Myocardial Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Xe-Hypotheca Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2652–2660. PMID: 29169472 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1088>
40. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549–556. PMID: 11856793 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
41. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197–2206. PMID: 24237006 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>
42. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016;105:88–195. PMID: 27321577 <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>
43. Breuer T, Emontzpohl C, Coburn M, Benstoem C, Rossaint R, Marx G, et al. Xenon triggers pro-inflammatory effects and suppresses the anti-inflammatory response compared to sevoflurane in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2015;19:365. PMID: 29623938 <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228757>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпичко Андрей Иванович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0002-4652-3259>, shpichko.a@yandex.ru;

20%: редактирование первичного материала, подготовка текста к печати

Гребенчиков Олег Александрович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>, oleg.grebenchikov@yandex.ru;

20%: сбор материала, редактирование текста, подготовка текста к печати

Молчанов Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ общей реаниматологии ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0001-8520-9468>, igormol46@mail.ru;

15%: концепция статьи, окончательное утверждение текста

Шабанов Аслан Курбанович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии при критических состояниях ФНКЦ РР, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>, aslan_s@mail.ru;

15%: концепция статьи, подготовка текста к печати

Шпичко Надежда Павловна

научный сотрудник лаборатории двигательной реабилитации, восстановления глотания и речи ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0003-3289-6107>, shpichkonp@rambler.ru;

15%: сбор первичного материала

Каданцева Кристина Кирилловна

научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>, kristina161093@gmail.com;

15%: редактирование текста

Received on 21.11.2019

Accepted on 06.12.2019

Поступила в редакцию 21.11.2019

Принята к печати 06.12.2019

Cardioprotective Properties Of Xenon

A.I. Shpichko^{1*}, O.A. Grebenchikov¹, I.V. Molchanov¹, A.K. Shabanov^{1,2}, N.P. Shpichko¹, K.K. Kadantseva¹

Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation

25, b. 2 Petrovka St., Moscow 107031, Russian Federation

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department

3 B. Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

* **Contacts:** Andrey I. Shpichko, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions of Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation. Email: shpichko.a@yandex.ru

ABSTRACT

The review presents the main aspects of the cardioprotective properties of the xenon inhalation anesthetic. Based on the analysis of publications, the article discusses modern views on the mechanisms of the protective action of xenon, realized using pre- and post-conditioning mechanisms, shows major molecular targets and their effects. The article presents the results of experimental studies in vivo and in vitro, which showed the protective effect of xenon on the myocardium and the results of recent randomized clinical trials. The analysis of studies demonstrates the ability of xenon to increase myocardial resistance to ischemia and reperfusion and opens up good prospects for its use in clinical practice in patients with a high risk of cardiac complications.

Keywords: xenon, cardioprotection, ischemia-myocardial reperfusion, cardiac arrest, non-cardiac surgery, cardiac surgery

For citation Shpichko AI, Grebenchikov OA, Molchanov IV, Shabanov AK, Shpichko NP, Kadantseva KK. Cardioprotective Properties Of Xenon. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):264–272. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272> (in Russ.)

Conflict of interest Author declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Andrey I. Shpichko

Cand. Med. Sci., Senior Researcher at the Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions of Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; <https://orcid.org/0000-0002-4652-3259>, shpichko.a@yandex.ru;
20%: editing primary material, preparing text for printing

Oleg A. Grebenchikov	Dr. Med. Sci., Chief Researcher at the Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions of Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0001-9045-6017 , oleg.grebenchikov@yandex.ru ; 20%: collecting material, editing text, preparing text for printing
Igor V. Molchanov	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0001-8520-9468 , igormol46@mail.ru ; 15%: article concept, final approval of the text
Aslan K. Shabanov	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Clinical Laboratory of Pathophysiology in Critical Conditions of the Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0002-3417-2682 , aslan_s@mail.ru ; 15%: concept of the article, preparation of the text for printing
Nadezhda P. Shpichko	Researcher at the Laboratory of Motor Rehabilitation, Restoration of Swallowing and Speech, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0003-3289-6107 , shpichkonp@rambler.ru ; 15%: primary material collection
Kristina K. Kadantseva	Researcher at the Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions of Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0002-6593-8580 , kristina161093@gmail.com ; 15%: text editing