



Intensive Care Med (2025) 51:776–778
<https://doi.org/10.1007/s00134-025-07823-2>

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

Sedatives in neurocritical care: the old, the new, the future



Veerle De Sloovere¹ , Katarzyna Kotfis²  and Geert Meyfroidt^{3*} 

Седативные препараты в нейрореанимации: старое, новое, будущее Перевод В.С. Гороховского



Седативные препараты в нейрореанимации: старое, новое, будущее

Veerle De Sloovere, Katarzyna Kotfis, Geert Meyfroidt

Седативные препараты являются одними из наиболее часто используемых лекарств в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) по широкому спектру показаний. Поддержание лёгкого уровня седации с помощью титрования, стандартизированного ухода, мониторинга глубины седации и перерывов в седации связано с лучшими неврологическими и нейрокognитивными результатами у пациентов в критическом состоянии без черепно-мозговых травм. Пациентам с черепно-мозговыми травмами седативные препараты требуются для конкретных терапевтических целей, таких как снижение внутричерепного давления (ВЧД), купирование рефрактерных судорог или пароксизмальной симпатической гиперактивности [1]. Кроме того, седация позволяет проводить специфические методы лечения, которые часто используются у таких пациентов, например строгий контроль CO_2 с помощью искусственной вентиляции лёгких или целенаправленное регулирование температуры [1].



Рисунок 1. Сводные нейротоксические и нейропротекторные характеристики седативных средств

Пропофол является наиболее часто используемым седативным средством при черепно-мозговых травмах (ЧМТ), за ним следует мидазолам, в то время как применение альфа₂-агонистов или барбитуратов встречается реже [2]. Седативные средства обычно комбинируют с анальгетиками [2]. В недавнем консенсусном



документе с использованием метода Дельфи [3] группа из 39 международных экспертов пришла к единому мнению по пяти пунктам, касающимся седации, и рекомендовала: использовать пропофол и дексмететомидин в качестве основных седативных препаратов; поддерживать глубокий уровень седации при наличии конкретных показаний; разработать протокол ежедневных перерывов в седации, если нет противопоказаний; отложить эти перерывы в седации до окончания первых суток у пациентов, которым проводится мониторинг внутричерепного давления; использовать клинические шкалы, такие как шкала седации Ричмонда (RASS), для контроля глубины седации. Не было достигнуто единого мнения по поводу использования мидазолама в качестве основного препарата, а также кетамина или опиоидов в качестве вспомогательных средств; поддержания лёгкого уровня седации у пациентов нейрореанимации; а также использования мониторов на основе электроэнцефалографии (ЭЭГ). Тем не менее, эксперты сходятся во мнении, что мониторинг глубины седации с помощью автоматического анализа ЭЭГ точен у пациентов реанимационных отделений, находящихся в глубокой седации, или когда клиническая оценка невозможна [4], неясно, какова будет их ценность для пациентов с черепно-мозговыми травмами. Для контроля глубины седации также предлагалась автоматизированный анализ реакции зрачка [5], но повреждения ствола головного мозга или внутричерепная гипертензия могут затруднить ее использование при черепно-мозговых травмах [6]. Плановые перерывы в седации дают ограниченные результаты, когда речь идет о выявлении значимых клинических данных, в то время как существуют серьезные опасения по поводу безопасности [7]. Группа SIBICC ¹не смогла прийти к единому мнению относительно относительных и абсолютных противопоказаний к прекращению седации и решила составить тепловые карты², представляющие наиболее значимые переменные для принятия решений при различных сценариях внутричерепной гипертензии [8]. Крайне важно понимать потенциальные нейропротекторные и нейротоксические свойства седативных препаратов (рис. 1), даже несмотря на то, что при экстраполяции результатов доклинических исследований следует проявлять осторожность. Доказательств эффективности конкретных препаратов или комбинаций седативных препаратов недостаточно. Пропофол в зависимости от дозы снижает мозговой кровоток, мозговой метаболизм и внутричерепное давление [1], но является отрицательным инотропным средством и системным вазодилататором, что может снижать церебральное перфузионное

¹ Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference - Международная конференция по консенсусу в области тяжелой черепно-мозговой травмы в Сиэтле

² Метод визуализации размерных данных, представляющий величину отдельных значений в наборе данных в виде цвета.



давление. Длительная инфузия высоких доз пропофола связана с редким, но часто приводящим к летальному исходу синдрому инфузии пропофола. Пропофол может действовать как антиоксидант в доклинических моделях ишемии/реперфузии и при черепно-мозговой травме и оказывать противовоспалительное и антиапоптотическое действие, при этом он может как подавлять, так и стимулировать аутофагию в гиппокампе [9]. **Мидазолам** также снижает мозговой кровоток, мозговой метаболизм и внутричерепное давление (хотя и в меньшей степени, чем пропофол), оказывая меньшее влияние на гемодинамику [1]. Помимо противосудорожной активности, мидазолам оказывает нейропротекторное действие, влияя на нейродегенерацию и нейровоспаление [9]. Однако у взрослых [10] и детей [11] в критическом состоянии длительное применение мидазолама связано с ухудшением долгосрочных нейрокогнитивных показателей, что является серьезной причиной для беспокойства. Более того, неблагоприятный фармакокинетический профиль мидазолама, особенно при длительном непрерывном введении, будет препятствовать неврологическому обследованию и нейропрогнозированию. **Ремимазолам**, новый бензодиазепин ультракороткого действия, метаболизируется тканевыми эстеразами и не накапливается, что является многообещающим в данном случае, но требует дальнейших исследований [12].

Ингаляционные анестетики имеют ограниченное применение в нейрореанимации из-за их воздействия на мозговое кровообращение и не будут рассматриваться здесь.

Кетамин, антагонист N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов, ранее был запрещён к применению при травмах головного мозга из-за опасений по поводу внутричерепной гипертензии, которые, по-видимому, не были оправданными [13]. Существует ли причинно-следственная связь между длительным применением кетамина и холестазазом, остаётся предметом споров [14]. Кортикальные распространяющиеся деполяризации (КРД) — это волны нарушенной электрической активности, которые медленно распространяются по коре головного мозга и связаны с ионным дисбалансом в сером веществе ишемизированной или повреждённой ткани мозга. В отличие от других (действующих на ГАМК) седативных препаратов, кетамин является единственным известным средством, ослабляющим или останавливающим кортикальные деполяризации, что подчёркивает его потенциал как нейропротекторного средства [15]. В настоящее время проводятся три рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) по изучению его применения в нейрореанимации: исследование «Кетамин при неврологическом дефиците» (KIND, NCT02636218), исследование «Кетамин для тромболизиса при остром ишемическом инсульте» (КЕТА, NCT02258204) и исследование «Травма головного мозга и кетамин» (ВКе, NCT05097261).



Альфа2-агонист **дексмедетомидин** оказывает лишь минимальное влияние на кровоток в головном мозге, мозговой кровоток и внутричерепное давление [1], хотя брадикардия и гипотензия могут снижать мозговой кровоток. При различных видах повреждений головного мозга дексмедетомидин может оказывать нейропротекторное действие, снижая уровень катехоламинов и модулируя высвобождение, метаболизм и синаптическую очистку глутамата. Потенциально нейропротекторное действие опосредуется через модуляцию ключевых сигнальных путей, включая TLR4/NF-κB, Nrf2/ROS и PI3K/Akt/mTOR, ограничивая вторичное повреждение нейронов и способствуя нейрососудистой стабильности [16].

Будущие направления

Научные данные о низком уровне эффективности применения седативных препаратов в нейрореанимации противоречат их широкому использованию. Из-за узконаправленного применения у пациентов с черепно-мозговыми травмами проведение РКИ в этой области затруднено, поскольку не всегда можно избежать применения седативных препаратов или отменить их без серьёзных последствий. Остаются важные исследовательские вопросы, включая следующие, но не ограничиваясь ими: (1) оптимальный выбор седативного средства или седативной комбинации для различных показаний в нейрореанимационной практике и способы ее усиления; (2) в частности, для ЧМТ, включение этих результатов в существующие многоуровневые рекомендации; (3) выбор цели седативного воздействия и ценность целей мониторинга глубины седативного воздействия с использованием ЭЭГ, автоматизированной ЭЭГ, папиллометрии или других методов, особенно у пациентов, находящихся в состоянии глубокой седации.; (4) разработка безопасных, основанных на фактических данных стратегий деэскалации или пробуждения; (5) подтверждающие исследования нейропротекторного эффекта различных соединений, в частности, препаратов, действующих на ГАМК, кетамина и альфа2-агонистов; (6) исследования безопасности их возможного нейротоксического эффекта. Для продвижения в этой увлекательной области крайне необходимы высококачественные исследования, которые позволят усовершенствовать практику седации и улучшить результаты лечения пациентов.

Литература

1. Opdenakker O, Vanstraelen A, De Sloovere V, Meyfroidt G (2019) Sedatives in neurocritical care: an update on pharmacological agents and modes of sedation. *Curr Opin Crit Care* 25:97–104



2. Crossen MC, Huijben JZ, van der Jagt M et al (2017) Variation in monitoring and treatment policies for intracranial hypertension in traumatic brain injury: a survey in 66 neurotrauma centers participating in the CENTER-TBI study. *Crit Care* 21:233
3. Prabhakar H, Tripathy S, Gupta N et al (2021) Consensus statement on analgesation in neurocritical care and review of literature. *Indian J Crit Care Med* 25(2):126–133
4. Rasulo FA, Hopkins P, Lobo FA et al (2023) Processed electroencephalogram-based monitoring to guide sedation in critically ill adult patients: recommendations from an international expert panel-based consensus. *Neurocrit Care* 38:296–311
5. Shi L, Jin D-N, Cao X-J et al (2024) Assessment of sedation by automated pupillometry in critically ill patients: a prospective observational study. *BJA* 132(5):877–885
6. Jahns FP, Miroz JP, Messerer M et al (2019) Quantitative pupillometry for the monitoring of intracranial hypertension in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care* 23:155
7. Helbok R, Kurtz P, Schmidt MJ et al (2012) Effects of the neurological wake-up test on clinical examination, intracranial pressure, brain metabolism and brain tissue oxygenation in severely brain-injured patients. *Crit Care* 16(6):R226
8. Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A et al (2019) A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med* 45(12):1783–1794
9. Wang K, Wang Y, Zhang T et al (2025) The role of intravenous anesthetics for neuroprotection or toxicity? *Neurosci Bull* 41:107–130
10. Müller A, von Hofen-Hohloch J, Mende M et al (2020) Long-term cognitive impairment after ICU treatment: a prospective longitudinal cohort study (Cog-I-CU). *Sci Rep* 10:15518
11. Verstraete S, Verbruggen SC, Hordijk JA et al (2019) Long-term developmental effects of withholding parenteral nutrition for 1 week in the paediatric intensive care unit: a 2-year follow-up of the PEPaNIC international, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 7(2):141–153
12. Teixeira MT, Brinkman NJ, Pasternak JJ, Abcejo AS (2024) The role of remimazolam in neurosurgery and in patients with neurological diseases: a narrative review. *J Neurosurg Anesthesiol* 36(1):11–19
13. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM (2014) The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 21:163–167
14. Leonhardt S, Baumann S, Jürgensen C et al (2023) Role of intravenous ketamine in the pathogenesis of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: perpetrator or innocent bystander? Answers provided by forensic toxicology. *Intensive Care Med* 49:1549–1551



15. Sakowitz OW, Kiening KL, Krajewski KL et al (2009) Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury. *Stroke* 40:e519–e522
16. Hu Y, Zhou H, Zhang H et al (2022) The neuroprotective effect of dexmedetomidine and its mechanism. *Front Pharmacol* 20(13):965661