

Седация как метод нейропротекции у пациентов с ЧМТ в интенсивной терапии: современные данные и перспективы (обзор литературы)

Козин А. И.¹

оператор научной роты;

ORCID: 0009-0004-1845-3865

1 – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6Ж

Автор для корреспонденции: Козин Александр Игоревич; **e-mail:** virko-viktor@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.04.2026

Принята в печать: 11.05.2026

Аннотация

Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире. Ключевым звеном патогенеза является вторичное повреждение головного мозга, обусловленное эксайтотоксичностью, нейровоспалением, оксидативным стрессом и апоптозом нейронов. Седативная терапия в нейрореанимации традиционно используется для контроля внутричерепного давления и синхронизации с респиратором, однако современные данные свидетельствуют о ее потенциале как активного нейропротективного вмешательства. **Цель.** Проанализировать современные представления о молекулярных механизмах нейропротекции, реализуемых при применении седативных и анестетических препаратов у пациентов с тяжелой ЧМТ, оценить клиническую эффективность различных стратегий седации и определить перспективные направления развития метода. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы за период 2012–2026 гг. с использованием баз данных PubMed, Scopus, eLibrary, Cochrane Library. Включены систематические обзоры, мета-анализы, клинические рекомендации, рандомизированные клинические исследования и экспериментальные работы, посвященные нейропротективным эффектам седативных препаратов. **Результаты.** Седативные средства реализуют нейропротективные эффекты через модуляцию ключевых звеньев вторичного повреждения: ингибирование NMDA-рецепторов (ксенон, кетамин), активацию PI3K/Akt/mTOR и Nrf2 сигнальных путей (севофлуран, ксенон), подавление NLRP3-инфламмосомы и нейровоспаления (дексмедетомидин, севофлуран). В клинических исследованиях продемонстрировано, что пропофол и севофлуран эффективно снижают внутричерепное давление, а дексмедетомидин и ксенон улучшают церебральную оксигенацию и неврологические исходы. Перспективными направлениями являются ингаляционная седация (севофлуран, ксенон, аргон), применение новых препаратов (ципрофол, ремимазолам) и комбинированные стратегии. **Выводы.** Седативная терапия при ЧМТ выходит за рамки симптоматического контроля, приобретая значение активного нейропротективного вмешательства. Оптимальная стратегия требует персонализированного подхода с учетом фармакологических свойств препаратов, особенностей течения травмы и индивидуальных факторов пациента.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейропротекция, седация, внутричерепное давление, нейровоспаление, внутривенные анестетики, ингаляционные анестетики

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-120-145

Для цитирования: Козин А. И. Седация как метод нейропротекции у пациентов с ЧМТ в интенсивной терапии: современные данные и перспективы (обзор литературы). *Медицина* 2026; 14(2): 120-145. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-120-145

Введение

Черепно-мозговая травма представляет собой одну из значимых медико-социальных проблем современного здравоохранения. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 50 млн случаев ЧМТ, при этом данная патология занимает ведущее место среди причин смертности и инвалидизации лиц молодого и среднего трудоспособного возраста [1, 2]. У 10–15% пострадавших развивается тяжелая форма травмы, сопровождающаяся длительным нарушением сознания и высоким риском летального исхода [3, 4].

Патофизиология ЧМТ характеризуется двухфазным течением. Первичное повреждение возникает в момент травматического воздействия и проявляется механическим разрушением паренхимы мозга, разрывом аксонов и сосудов. Вторичное повреждение развивается в последующие часы и дни и обусловлено каскадом патохимических реакций, включающих эксайтотоксичность, оксидативный стресс, нейровоспаление, митохондриальную дисфункцию и апоптоз нейронов [5, 6]. Именно вторичное повреждение является основной мишенью для терапевтических вмешательств, включая седативную терапию.

Традиционно седативные препараты в нейрореанимации применялись для обеспечения комфорта пациента, синхронизации с аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и контроля внутричерепного давления (ВЧД). Однако данные последних двух десятилетий свидетельствуют, что многие седативные средства обладают самостоятельными нейропротективными свойствами, реализуемыми через модуляцию ключевых звеньев вторичного повреждения [7, 8].

Настоящий обзор посвящен анализу современных представлений о молекулярных механизмах нейропротекции, клинической эффективности различных стратегий седации и перспективным направлениям развития метода.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Настоящая работа представляет нарративный обзор литературы, посвященный анализу нейропротективных эффектов седативных препаратов у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

Стратегия поиска. Поиск литературы выполнен в базах PubMed, Scopus, eLibrary и Cochrane Library за период 2012 - 2026 гг. Языковых ограничений не устанавливали. Использовали комбинации ключевых слов и MeSH-терминов: traumatic brain injury, sedation, neuroprotection, intracranial pressure, neuroinflammation, excitotoxicity, intravenous sedation,

analgo-sedation, inhaled sedation, noble gas, xenon, argon. Дополнительно анализировались списки литературы в найденных публикациях и систематических обзорах.

Критерии отбора. В обзор включали систематические обзоры, мета-анализы, клинические рекомендации, рандомизированные контролируемые исследования и экспериментальные работы, посвященные нейропротективным эффектам седативных препаратов у пациентов с ЧМТ. Исключали тезисы конференций, клинические случаи и исследования, рассматривающие только процедурную седацию.

Отбор и анализ данных. Первичный отбор проводили по названиям и аннотациям, затем оценивали полные тексты. Из публикаций извлекали сведения о типе исследования, препаратах, режимах дозирования, оцениваемых исходах (внутричерепное давление (ВЧД), неврологический статус, частота осложнений), основных результатах и выводах. Данные систематизировали по тематическим разделам с использованием описательного (нарративного) метода. Качество клинических рекомендаций оценивали по уровню доказательности. Систематические обзоры анализировали по критериям PRISMA. При анализе рандомизированных клинических исследований учитывали наличие рандомизации, ослепления, полноту представленных данных о выбывании пациентов. Экспериментальные работы оценивали по дизайну исследования, объему выборки, статистической обработке данных и воспроизводимости результатов.

Результаты

Патофизиологические основы нейропротекции при ЧМТ

Понимание механизмов вторичного повреждения головного мозга является ключевым для обоснования нейропротективных эффектов седативных препаратов. В основе вторичного повреждения лежат несколько взаимосвязанных патофизиологических процессов.

Эксайтотоксичность - универсальный механизм гибели нейронов при различных видах патологии. Избыточное высвобождение глутамата и аспартата из синаптических окончаний приводит к перевозбуждению NMDA-рецепторов, открытию кальциевых каналов, накоплению внутриклеточного кальция и запуску деструктивных реакций [9, 10, 11].

В дополнение к каскаду эксайтотоксичности при избыточной активации NMDA-рецепторов, оксидативный стресс реализуется через избыточную генерацию активных форм кислорода и азота, вызывающих перекисное окисление липидов клеточных мембран, окислительную модификацию белков и повреждение ДНК [12]. При этом активация ядерного транскрипционного фактора Nrf2, регулирующего экспрессию антиоксидантных ферментов (гемоксигеназы-1, супероксиддисмутазы, каталазы), является важным механизмом эндогенной защиты [13, 14].

Травматическое повреждение запускает стерильную воспалительную реакцию, опосредованную активацией микроглии и астроцитов (нейровоспаление). Ключевую роль в этом процессе играет NLRP3-инфламмосома, активация которой приводит к продукции провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β и IL-18 [15, 16].

Митохондриальная дисфункция в виде нарушения энергетического метаболизма и открытия митохондриальных пор (mPTP) приводят к высвобождению цитохрома С и активации каспазного каскада, инициирующего апоптоз нейронов. Ключевым регулятором этого процесса является гликогенсинтаза-киназа-3 β (GSK-3 β), инактивация которой путем фосфорилирования по остатку серина-9 препятствует открытию митохондриальной поры и ограничивает апоптоз нейронов, что играет важную роль в нейропротекции при черепно-мозговой травме [17, 18].

Таким образом, эффективная нейропротективная стратегия должна воздействовать на несколько звеньев вторичного повреждения, что обуславливает интерес к седативным препаратам с плейотропными механизмами действия.

1. Классические внутривенные седативные средства

1.1. Пропофол

Пропофол — наиболее широко используемый седативный препарат в нейрореанимации. Преимущества: быстрое начало действия, короткий период полувыведения, отсутствие кумуляции, возможность частых неврологических осмотров. Согласно Клиническим рекомендациям по ведению пациентов с очаговой травмой головного мозга (2022), пропофол рекомендован для контроля ВЧД у пострадавших с тяжелой ЧМТ [19].

Нейропротективные механизмы пропофола многообразны. Препарат потенцирует ГАМК-ергическую передачу, что способствует снижению церебрального метаболизма и потребления кислорода [20]. Экспериментальные исследования демонстрируют способность пропофола подавлять апоптоз нейронов путем увеличения экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и снижения экспрессии проапоптотического Bax [21, 22]. Кроме того, пропофол активирует PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь, что способствует выживанию нейронов в условиях ишемии [23] и участвует в ингибировании глутамат-индуцированного внутриклеточного накопления кальция и подавлении эксайтотоксичности [24].

1.2. Дексмететомидин

Дексмететомидин — высокоселективный агонист α 2-адренорецепторов, обладающий уникальным профилем седативного и анальгетического действия без существенного угнетения дыхания [25]. В последние годы накоплены убедительные данные о нейропротективных свойствах этого препарата.

Механизмы нейропротекции дексмететомидина включают:

- подавление нейровоспаления путем ингибирования NLRP3-инфламмосомы в гиппокампе и снижения продукции IL-1 β и IL-18 [15, 26];
- активацию антиоксидантной защиты через Nrf2-зависимую индукцию гемоксигеназы-1 и супероксиддисмутазы [27];
- ингибирование пироптоза за счет фосфорилирования GSK-3 β и стабилизации митохондриальной мембраны, а также снижение экспрессии эффекторного белка пироптоза Gasdermin D (GSDMD) через активацию пути PI3K/AKT/GSK-3 β [28].
- снижение эксайтотоксичности путем уменьшения высвобождения глутамата в синаптическую щель и модуляции глутаматергической передачи [29].
- ингибирование нейронального апоптоза за счёт снижения экспрессии Bax (проапоптотического белка семейства Bcl-2) и повышением экспрессии HSP70 (белка теплового шока 70 кДа) и белка B cell lymphoma 2 (внутриклеточного белкового фактора, основной представитель семейства Bcl-2) [30].

Клинические исследования подтверждают эффективность и безопасность дексмететомидина у пациентов с ЧМТ. В рандомизированном исследовании Yang G. и соавт. (2020) показано, что применение дексмететомидина в сравнении со стандартной терапией сопровождается улучшением неврологического статуса по шкале Глазго и снижением длительности ИВЛ [31]. Согласно систематическому обзору Hatfield J. и соавт. (2024), дексмететомидин безопасен и эффективен для седации пациентов с ЧМТ, не оказывая клинически значимого влияния на колебания ВЧД [32].

Особый интерес представляет способность дексмететомидина предотвращать развитие делирия — частого осложнения у пациентов с ЧМТ. В исследовании Reade M.C. и соавт. (2016) показано, что дексмететомидин снижает продолжительность делирия и время нахождения на ИВЛ по сравнению с традиционными седативными средствами [33].

Помимо прямых нейропротективных эффектов, важным аспектом действия дексмететомидина является его способность устранять дисфункцию автономной нервной системы, проявляющуюся симпатической гиперактивностью. В рандомизированном контролируемом исследовании Кирычкова Ю.Ю. и соавт. (2020) продемонстрирована клиническая эффективность при коррекции симпатической гиперактивности у пациентов с повреждением головного мозга по средством применения препарата под контролем вариабельности ритма сердца (ВРС), что ассоциировалось со снижением летальности с 54,3% до 10,8%, частоты ОРДС и септического шока с 41,3% до 13,5%, а также регрессом (улучшением) уровня сознания на один и более уровень по градации «кома —

вегетативный статус — минимальное сознание — ясное сознание» и увеличением доли пациентов, переведенных в отделение нейрореабилитации, с 26,1% до 83,7% [34].

1.3. Кетамин

Кетамин долгое время считался противопоказанным при ЧМТ из-за опасений повышения ВЧД. Однако данные последних лет опровергают этот постулат, открывая новые перспективы для применения препарата в нейрореанимации [35].

Нейропротективные свойства кетамина реализуются через неконкурентную блокаду NMDA-рецепторов, что непосредственно подавляет эксайтотоксичность [36]. Кроме того, кетамин обладает противовоспалительным действием, снижая продукцию провоспалительных цитокинов и активацию микроглии [37]. Важным свойством является подавление кортикальных распространяющихся деполяризаций, которые играют ключевую роль в расширении зоны вторичного повреждения [38]. Дополнительным преимуществом кетамина считается его способность поддерживать системную гемодинамику и церебральный кровоток, что особенно ценно при нестабильной гемодинамике у пациентов с политравмой.

В систематическом обзоре Gregers M.C.T. и соавт. (2020), включившем 11 исследований с участием 334 пациентов, не было выявлено доказательств негативного влияния кетамина на ВЧД и церебральную перфузию [39].

В работе Hertle D.N. и соавт. (2012) показано, что кетамин снижает частоту кортикальных распространяющихся деполяризаций, что ассоциируется с улучшением неврологических исходов [38]. Эти данные позволяют рассматривать кетамин как перспективный компонент мультимодальной анальгоседации у пациентов с ЧМТ.

1.4. Новые гипнотики: ципрофол и ремимазолам

В 2024 году Китайское общество анестезиологов опубликовало обновленные клинические рекомендации по тотальной внутривенной анестезии, основанные на систематическом обзоре и консенсусе экспертов [40]. В документе представлены 22 рекомендации по 12 ключевым вопросам, включая применение новых гипнотиков — ципрофола и ремимазолама, которые могут найти применение и в нейрореанимации.

Ципрофол является новым алкилфенолом, структурно близким к пропофолу. Согласно систематическому обзору и мета-анализу Akhtar S.M.M. и соавт. (2024), включившему 13 рандомизированных клинических исследований с участием 1998 пациентов, ципрофол демонстрирует сопоставимую с пропофолом эффективность при индукции анестезии, но характеризуется достоверно меньшей частотой боли при инъекции и более стабильной гемодинамикой (значимо более низкий риск гипотензии) [41]. Эти свойства делают ципрофол перспективным для применения у пациентов с ЧМТ, у которых поддержание

стабильной гемодинамики критически важно для профилактики вторичного ишемического повреждения.

Ремимазолам — ультракороткодействующий бензодиазепин, метаболизирующийся тканевыми эстеразами, что обеспечивает независимость его клиренса от функции печени и почек. Препарат имеет специфический антагонист (флумазенил), что повышает безопасность его применения. Согласно систематическому обзору и мета-анализу Wu X. и соавт. (2023), включавшему 8 рандомизированных клинических исследований с участием 998 пациентов, ремимазолам ассоциируется с меньшей частотой угнетения дыхания и гипотензии по сравнению с пропофолом, особенно при проведении эндоскопических процедур [42]. У пациентов с ЧМТ эти свойства могут быть особенно ценны, поскольку гипотензия и гипоксемия являются ключевыми факторами, усугубляющими вторичное повреждение мозга.

2. Ингаляционные анестетики

2.1. Севофлуран

Ингаляционная седация севофлураном с использованием устройства AnaConDa получает все более широкое распространение в отделениях реанимации. Преимуществами метода являются высокая управляемость, быстрое пробуждение и отсутствие кумуляции [43].

Нейропротективные эффекты севофлурана связаны с фосфорилированием и инактивацией GSK-3 β , что препятствует открытию митохондриальной поры и развитию апоптоза [44]. В экспериментальном исследовании Гребенчикова О.А. и соавт. (2020) показано, что севофлуран увеличивает содержание фосфорилированной формы GSK-3 β в головном мозге крыс в 2 раза и уменьшает гибель нейронов в поле С1 гиппокампа на 45% при ишемии-реперфузии [45].

В пилотном рандомизированном исследовании, проведенном Сафиуллиным Д.Р. и соавт. (2024) у пациентов с тяжелой ЧМТ, применение ингаляционной седации севофлураном в сравнении с пропофолом, сопровождалось более выраженным снижением ВЧД на 2-е и 3-и сутки при сопоставимой глубине седации по данным BIS-мониторинга. Кроме того, в группе севофлурана отмечено значимое снижение частоты развития пневмоний и общего количества инфекционных осложнений.

Важным преимуществом ингаляционной седации является положительное влияние на оксигенирующую функцию легких, индекс P/F в группе севофлурана был значимо выше, чем в группе пропофола, уже с 1-х суток и сохранял преимущество до 7-х суток [46].

2.2. Перспективные ингаляционные агенты: инертные газы (ксенон и аргон)

Ксенон — инертный газ, обладающий уникальными нейропротективными свойствами.

Являясь антагонистом NMDA-рецепторов, ксенон эффективно подавляет эксайтотоксичность, не вызывая при этом значимых побочных эффектов [47].

Экспериментальные исследования демонстрируют способность ксенона инактивировать GSK-3 β , что приводит к повышению уровня антиоксидантных ферментов: гемоксигеназы на 50% и Mn-супероксиддисмутаза на 60% [48]. В работе Ершова А.В. и соавт. (2023) показано, что ингаляция ксенона в концентрации 0,5 МАК в течение 60–120 минут после ишемического инсульта увеличивает содержание инактивированной формы GSK-3 β в 2,1–2,3 раза, что свидетельствует о торможении апоптоза нейронов [49].

Клинические исследования подтверждают нейропротективный потенциал ксенона. В работе Гребенчикова О.А. и соавт. (2022) у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом ингаляционная седация ксеноном в концентрации 40% в течение 6 часов значимо повышала уровень сознания по шкале комы Глазго и улучшала неврологический исход по шкале NIHSS в сравнении с внутривенной седацией пропофолом [50]. Уровень белка S100b, маркера повреждения нервной ткани, на 3-и сутки в группе ксенона был значимо ниже, чем в группе пропофола.

Аргон — еще один инертный газ, проявляющий выраженные нейропротективные свойства.

В отличие от ксенона, аргон не является антагонистом NMDA-рецепторов, его защитное действие реализуется через активацию PI3K/Akt сигнального пути и повышение экспрессии Nrf2 [47, 51, 52].

В экспериментальном исследовании Antonova V.V. и соавт. (2024) показано, что трехкратные 2-часовые ингаляции аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O₂ 30%) после открытой ЧМТ у крыс значимо улучшают неврологический статус на 14-е сутки и уменьшают объем повреждения по данным МРТ (40,8 мм³ против 60,2 мм³, p=0,0088). Молекулярные механизмы нейропротекции включают снижение экспрессии провоспалительных маркеров TNF α и CD68, а также активацию Nrf2 и фосфорилирование Akt [53].

В систематическом обзоре и мета-анализе Barros M. и соавт. (2025), посвященном перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии, показано, что ксенон обеспечивает нейропротективный эффект в 39,7%, а аргон в 70,3%, что свидетельствует о высоком потенциале инертных газов как нейропротекторов [54].

3. Стратегии седации в нейрореанимации

3. 1. Аналигоседация

Принцип анальгоседации (analgo-sedation), предполагающий первоочередное назначение анальгетиков с добавлением седативных препаратов только при необходимости, является современным стандартом ведения пациентов в отделениях реанимации [55, 56]. Для

пациентов с ЧМТ этот подход приобретает особое значение, поскольку неконтролируемая боль способствует повышению ВЧД и развитию делирия [57].

В консенсусном заявлении международных экспертов (Prabhakar H. и соавт., 2021) сформулированы следующие рекомендации по анальгоседации в нейрореанимации [58]:

- всем пациентам следует проводить анальгезию перед седацией (71,1% согласия);
- предпочтительным способом введения анальгетиков у пациентов на ИВЛ является непрерывная инфузия (73,7%);
- фентанил и ацетаминофен являются предпочтительными анальгетиками (76,3%);
- для количественной оценки боли следует использовать шкалу Behavioral Pain Scale или Critical Care Pain Observation Tool (76,3%);
- пропофол и дексмедетомидин могут использоваться в качестве первичных седативных средств (84,2%).

3.2. Мониторинг глубины седации

Современные рекомендации подчеркивают важность объективной оценки глубины седации для предотвращения как недостаточной, так и избыточной седации [55], по средством валидизированных шкал и аппаратуры. Наиболее широко используемыми клиническими шкалами являются Ричмондская шкала агитации и седации (RASS) и шкала седации-ажитации (SAS).

Для пациентов с ЧМТ целевые значения RASS составляют от –2 до 0 баллов при отсутствии внутричерепной гипертензии. При необходимости контроля ВЧД может потребоваться более глубокая седация (RASS (– 3) – (– 4)) [59].

В китайских клинических рекомендациях по ТИВА (2024) особое внимание уделяется инструментальным методам мониторинга [41]. Мониторинг обработанной электроэнцефалограммы (pEEG), в частности биспектрального индекса (BIS), рекомендован для поддержания адекватной глубины анестезии, предотвращения передозировки и интраоперационного пробуждения (уровень доказательности 1a). У пожилых пациентов pEEG-мониторинг ассоциируется со снижением риска послеоперационного делирия и когнитивной дисфункции [60].

Количественный мониторинг нейромышечной проводимости (TOF-мониторинг) также рекомендован для снижения частоты остаточной миорелаксации (уровень доказательности 1b). В нейрореанимации, где применение миорелаксантов нередко

необходимо для контроля внутричерепной гипертензии и синхронизации с респиратором, этот метод особенно актуален [61].

3.3. Прерывание седации

Стратегия ежедневного прерывания седации доказала свою эффективность в общей популяции реанимационных пациентов, сокращая длительность ИВЛ и пребывания в отделении. Однако у пациентов с ЧМТ этот подход требует осторожности.

Согласно рекомендациям Celis-Rodriguez E. и соавт. (2020), пациентам с внутричерепной гипертензией не показаны ежедневные прерывания седации, поскольку они часто сопровождаются эпизодами повышения ВЧД, десатурации и снижением церебрального перфузионного давления что приводит к неблагоприятным метаболическим изменениям и отрицательно влияют на состояние головного мозга [62].

В международном консенсусе SIBICC (2019) подчёркивается, что у пациентов с высоким риском внутричерепной гипертензии рутинное пробуждение не показано, а проведение неврологического теста пробуждения должно быть строго индивидуализировано, а решение о его проведении должно приниматься индивидуально с учётом данных мультимодального мониторинга. Рекомендуется использовать ступенчатый подход к снижению глубины седации, оценивая ответные изменения ВЧД и церебральной перфузии, а при нестабильных показателях — воздерживаться от пробуждения [63].

4. Клинические исходы

Оценка влияния седативной терапии на отдаленные исходы у пациентов с ЧМТ остается сложной задачей ввиду гетерогенности популяции и множества влияющих факторов. Тем не менее, имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальных преимуществах определенных стратегий.

В крупном ретроспективном исследовании Xu J. и соавт. (2022) с использованием анализа Propensity Score Matching показано, что применение дексмететомидина у пациентов с ЧМТ ассоциируется со снижением госпитальной летальности [64]. Аналогичные результаты получены в исследовании Khalili H. и соавт. (2023), где применение дексмететомидина у пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени сопровождалось значимым улучшением функционального исхода через 6 месяцев по расширенной шкале исходов Глазго [65].

В рандомизированном контролируемом исследовании Кирячкова Ю.Ю. и соавт. (2020) показано, что применение дексмететомидина по методике под контролем вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с повреждением головного мозга различного генеза позволяет объективно титровать дозу препарата: стартовая доза составляет 0,12–0,24 мкг/кг/ч, а эффективная доза — $0,26 \pm 0,03$ мкг/кг/ч, достигаемая к 9–10-м суткам инфузии [35].

В работе Беды Е.Е. и соавт. (2024) на модели открытой ЧМТ у крыс показано, что 60-минутная ингаляция ксенона в концентрации 0,25 и 0,5 МАК статистически значимо уменьшает неврологический и когнитивный дефицит на 7-е и 14-е сутки, причем увеличение концентрации не приводило к усилению нейропротективного эффекта [66].

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о том, что седативные препараты обладают широким спектром плейотропных эффектов, выходящих за рамки простого угнетения сознания. Молекулярные механизмы, выявленные в экспериментальных работах (модуляция GSK-3 β , Nrf2, NLRP3-инфламмосомы, NMDA-рецепторов), создают теоретическую основу для использования этих средств в качестве активной нейропротекции.

Синтез и сравнение стратегий

Среди внутривенных агентов пропофол остается наиболее изученным для контроля ВЧД, однако его применение ограничено риском гипотензии и синдрома инфузии пропофола при длительном использовании в высоких дозах. Дексмедетомидин выделяется уникальным сочетанием седативного, анальгетического и противовоспалительного действия, а также способностью предотвращать делирий и симпатическую гиперактивность. Клинические данные подтверждают его безопасность в отношении ВЧД и возможное преимущество в отдаленных исходах [32, 64, 65].

Кетамин, долгое время считавшийся нежелательным при ЧМТ, в настоящее время реабилитирован: современные исследования не подтверждают его негативного влияния на ВЧД, а способность подавлять кортикальные распространяющиеся деполяризации и поддерживать гемодинамику делает его ценным компонентом анальгоседации [38, 39].

Ингаляционная седация севофлураном представляет собой альтернативу внутривенным препаратам с преимуществами в виде быстрого пробуждения и возможного снижения инфекционных осложнений [46]. Перспективные инертные газы — ксенон и аргон — демонстрируют мощные нейропротективные свойства в доклинических и первых клинических исследованиях, действуя через взаимодополняющие механизмы (антагонизм NMDA-рецепторов для ксенона и активация Nrf2/Akt для аргона) [47, 50, 53].

Анализ противоречий и нерешенных вопросов

Несмотря на обнадеживающие данные, ряд вопросов остается открытым.

Во-первых, отсутствуют крупные многоцентровые рандомизированные исследования, непосредственно сравнивающие различные стратегии седации (например, пропофол vs севофлуран vs дексмететомидин) с первичной конечной точкой - функциональным исходом через 6 - 12 месяцев у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Во-вторых, противоречивыми остаются подходы к прерыванию седации: хотя ежедневное пробуждение ассоциировано с лучшими исходами в общей реанимационной популяции, у пациентов с ЧМТ и внутричерепной гипертензией оно может быть опасным, и необходимы четкие алгоритмы индивидуализации [62, 63].

В-третьих, оптимальная глубина седации при отсутствии внутричерепной гипертензии окончательно не определена; современные данные склоняются к минимально достаточной седации, но требуют подтверждения в проспективных исследованиях.

Ограничения существующих исследований

Большинство клинических работ по седации при ЧМТ имеют ограничения: небольшие выборки, гетерогенность популяций, различия в протоколах сочетанной терапии (температурный контроль, хирургические вмешательства), отсутствие стандартизации оценки неврологических исходов. Экспериментальные исследования часто проводятся на моделях, не полностью воспроизводящих клиническую картину тяжелой ЧМТ (например, без сочетанной травмы, без ИВЛ). Кроме того, длительность наблюдения в клинических исследованиях зачастую ограничена периодом пребывания в стационаре, что не позволяет оценить истинный нейропротективный эффект в отдаленном периоде.

Перспективные направления

Дальнейшее развитие метода седации как нейропротекции связано с несколькими ключевыми направлениями:

- 1. Биомаркер-ориентированный подход.** Изучение роли биомаркеров (GFAP, NfL, S100b, UCH-L1) для персонализации длительности и глубины седации, а также оценки эффективности нейропротекции.
- 2. Комбинированные стратегии.** Современные международные рекомендации подчёркивают важность таргетного температурного контроля (включая терапевтическую гипотермию) как ключевого компонента нейропротекции при тяжёлой ЧМТ, что реализуется на фоне седативной терапии [61, 68, 69].

Седативная терапия является обязательным компонентом протоколов терапевтической гипотермии [69], обеспечивая:

- контроль дрожи - ключевого осложнения, повышающего метаболические потребности на 40–60%. Наибольшую эффективность в этом аспекте демонстрируют дексмететомидин и опиоиды;
- синхронизацию с ИВЛ и снижение церебрального метаболизма, что потенцирует эффекты гипотермии;
- возможность проведения мультимодального мониторинга (ЭЭГ, церебральной оксиметрии) без артефактов от двигательной активности.

Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о потенциальном синергизме нейропротективных механизмов седативных препаратов и гипотермии — в частности, через общую модуляцию NLRP3-инфламмосомы, активацию Nrf2-зависимой антиоксидантной защиты и ингибирование апоптоза [69].

Экспериментальные исследования демонстрируют синергизм гипотермии и ксенона, а также гипотермии и аргона.

3. Новые седативные препараты и оценка комбинаций. Ципрофол и ремимазолам обладают благоприятным фармакокинетическим профилем и могут найти применение в нейрореанимации, особенно у пациентов с нестабильной гемодинамикой и высоким риском осложнений [42, 43]. Необходимость в РКИ, сравнивающие эти препараты с пропофолом и ингаляционную седацию севофлураном с пропофолом у пациентов с ЧМТ.

4. Искусственный интеллект и закрытые системы. Развитие систем автоматизированного управления седацией на основе электроэнцефалографии, церебральной оксиметрии и других параметров мониторинга, которые позволят оптимизировать глубину седации и снизить риск осложнений [70]. Помогать в принятии решение о прерывании седации, так как решение должно приниматься индивидуально с учетом тяжести повреждения, динамики ВЧД и церебральной перфузии, предпочтительно в рамках алгоритмизированного подхода, основанного на данных мультимодального мониторинга.

Заключение

Седативная терапия у пациентов с тяжелой ЧМТ выходит за рамки симптоматического контроля, приобретая значение активного нейропротективного вмешательства. Пропофол, дексмететомидин, кетамин, севофлуран, ксенон и аргон обладают способностью модулировать ключевые звенья вторичного повреждения головного мозга — эксайтотоксичность, нейровоспаление, оксидативный стресс и апоптоз.

Оптимальная стратегия седации требует персонализированного подхода, учитывающего фармакологические свойства препаратов, особенности течения травмы, динамику ВЧД и индивидуальные факторы пациента. Приоритетными направлениями являются анальгоседация, использование небензодиазепиновых препаратов, объективный мониторинг глубины седации (включая рЕЕГ/BIS и TOF-мониторинг) и индивидуальный подход к прерыванию седации.

Дальнейший прогресс в области нейропротективной седации связан с внедрением новых препаратов, биомаркер-ориентированных алгоритмов, комбинированных стратегий (включая таргетный температурный контроль) и проведением крупных рандомизированных исследований для уточнения показаний, сроков и комбинаций седативных препаратов, а также оценки их влияния на отдаленные неврологические исходы.

Список источников

1. Крылов ВВ, Петриков СС, Талыпов АЭ, Пурас ЮВ, Солодов АА, Левченко ОВ, Григорьева ЕВ, Кордонский АЮ. Современные принципы хирургии тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2013;(4):39–47. EDN: RWNQXN.
2. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. Surg Clin North Am. 2017 Oct;97(5):1015-1030. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.003. PMID: 28958355; PMCID: PMC5747306.
3. Шабанов АК, Картавенко ВИ, Петриков СС, Марутян ЗГ, Розумный ПА, Черненькая ТВ, Папышев ИП, Талыпов АЭ, Владимирова ЕС, Кузовлев АН. Тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма: особенности клинического течения и исходы. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2017;6(4):324–330. doi:10.23934/2223-9022-2017-6-4-324-330.
4. Jiang JY, Gao GY, Feng JF, Mao Q, Chen LG, Yang XF, Liu JF, Wang YH, Qiu BH, Huang XJ. Traumatic brain injury in China. Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):286-295. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30469-1. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30784557.
5. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. Front Cell Neurosci. 2019 Nov 27;13:528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528. PMID: 31827423; PMCID: PMC6890857.
6. Thapa K, Khan H, Singh TG, Kaur A. Traumatic Brain Injury: Mechanistic Insight on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. J Mol Neurosci. 2021 Sep;71(9):1725-1742. doi: 10.1007/s12031-021-01841-7. Epub 2021 May 6. PMID: 33956297.
7. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS, Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. Crit Care. 2016 May 5;20(1):128. doi: 10.1186/s13054-016-1294-5. PMID: 27145814; PMCID: PMC4857238.
8. Wang K, Wang Y, Zhang T, Chang B, Fu D, Chen X. The Role of Intravenous Anesthetics for Neuro: Protection or Toxicity? Neurosci Bull. 2025 Jan;41(1):107-130. doi: 10.1007/s12264-024-01265-4. Epub 2024 Aug 17. PMID: 39153174; PMCID: PMC11748649.
9. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. World Neurosurg. 2019 Nov;131:126-132. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.039. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301445.

10. Yang Q, Huang Q, Hu Z, Tang X. Potential Neuroprotective Treatment of Stroke: Targeting Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *Front Neurosci.* 2019 Sep 27;13:1036. doi: 10.3389/fnins.2019.01036. PMID: 31611768; PMCID: PMC6777147.
11. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol.* 2016 Jul;15(8):869-881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9. Epub 2016 May 11. PMID: 27180033.
12. Khatri N, Thakur M, Pareek V, Kumar S, Sharma S, Datusalia AK. Oxidative Stress: Major Threat in Traumatic Brain Injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018;17(9):689-695. doi: 10.2174/1871527317666180627120501. PMID: 29952272.
13. Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, Jozkowicz A, Dulak J. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Sep;73(17):3221-47. doi: 10.1007/s00018-016-2223-0. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27100828; PMCID: PMC4967105.
14. Wu AG, Yong YY, Pan YR, Zhang L, Wu JM, Zhang Y, Tang Y, Wei J, Yu L, Law BY, Yu CL, Liu J, Lan C, Xu RX, Zhou XG, Qin DL. Targeting Nrf2-Mediated Oxidative Stress Response in Traumatic Brain Injury: Therapeutic Perspectives of Phytochemicals. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Apr 4;2022:1015791. doi: 10.1155/2022/1015791. PMID: 35419162; PMCID: PMC9001080.
15. Zheng B, Zhang S, Ying Y, Guo X, Li H, Xu L, Ruan X. Administration of Dexmedetomidine inhibited NLRP3 inflammasome and microglial cell activities in hippocampus of traumatic brain injury rats. *Biosci Rep.* 2018 Oct 17;38(5):BSR20180892. doi: 10.1042/BSR20180892. PMID: 30232232; PMCID: PMC6435454.
16. Kalra S, Malik R, Singh G, Bhatia S, Al-Harrasi A, Mohan S, Albratty M, Albarrati A, Tambuwala MM. Pathogenesis and management of traumatic brain injury (TBI): role of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology.* 2022 Aug;30(4):1153-1166. doi: 10.1007/s10787-022-01017-8. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35802283; PMCID: PMC9293826.
17. Cheng PW, Wu YC, Wong TY, Sun GC, Tseng CJ. Mechanical Stretching-Induced Traumatic Brain Injury Is Mediated by the Formation of GSK-3 β -Tau Complex to Impair Insulin Signaling Transduction. *Biomedicines.* 2021 Nov 9;9(11):1650. doi: 10.3390/biomedicines9111650. PMID: 34829879; PMCID: PMC8615493.
18. Лихванцев ВВ, Гребенчиков ОА, Борисов КЮ, Шайбакова ВЛ, Шапошников АА, Черпаков РА, Шмелева ЕВ. Механизмы фармакологического прекондicionирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы-3 β прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2012;8(6):37–42. doi: 10.15360/1813-9779-2012-6-37.
19. Ассоциация нейрохирургов России. Очаговая травма головного мозга: клинические рекомендации. 2025. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/732_2 (дата обращения 01.02.2026)
20. Qiao H, Li Y, Xu Z, Li W, Fu Z, Wang Y, King A, Wei H. Propofol Affects Neurodegeneration and Neurogenesis by Regulation of Autophagy via Effects on Intracellular Calcium Homeostasis. *Anesthesiology.* 2017 Sep;127(3):490-501. doi: 10.1097/ALN.0000000000001730. PMID: 28614084; PMCID: PMC5561483.
21. Wang X, Yang X, Han F, Gao L, Zhou Y. Propofol improves brain injury induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Food Sci Nutr.* 2021 May 5;9(6):2801-2809. doi: 10.1002/fsn3.1915. PMID: 34136148; PMCID: PMC8194753.
22. Qi A, Cao Y, Wang A. Ketamine and Propofol Protect Neuron Cells from Oxygen-Glucose Deprivation-Induced Injury through SAPK/JNK Signalling Pathway. *Biomed Res Int.* 2020 Dec 15;2020:8868839. doi: 10.1155/2020/8868839.
23. Sun B, Ou H, Ren F, Huan Y, Zhong T, Gao M, Cai H. Propofol inhibited autophagy through Ca²⁺/CaMK β /AMPK/mTOR pathway in OGD/R-induced neuron injury. *Mol Med.* 2018 Nov 23;24(1):58. doi: 10.1186/s10020-018-0054-1. PMID: 30470173; PMCID: PMC6251140.

24. Li X, Yao L, Liang Q, Qu H, Cai H. Propofol Protects Hippocampal Neurons from Hypoxia-Reoxygenation Injury by Decreasing Calcineurin-Induced Calcium Overload and Activating YAP Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jun 26;2018:1725191. doi: 10.1155/2018/1725191. PMID: 30046369; PMCID: PMC6038584.
25. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Aug;56(8):893-913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7. PMID: 28105598; PMCID: PMC5511603.
26. Sun YB, Zhao H, Mu DL, Zhang W, Cui J, Wu L, Alam A, Wang DX, Ma D. Dexmedetomidine inhibits astrocyte pyroptosis and subsequently protects the brain in in vitro and in vivo models of sepsis. *Cell Death Dis*. 2019 Feb 18;10(3):167. doi: 10.1038/s41419-019-1416-5. PMID: 30778043; PMCID: PMC6379430.
27. Li F, Wang X, Zhang Z, Zhang X, Gao P. Dexmedetomidine Attenuates Neuroinflammatory-Induced Apoptosis after Traumatic Brain Injury via Nrf2 signaling pathway. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Sep;6(9):1825-1835. doi: 10.1002/acn3.50878. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31478596; PMCID: PMC6764501.
28. Wei B, Liu W, Jin L, Guo S, Fan H, Jin F, Wei C, Fang D, Zhang X, Su S, Duan C, Li X. Dexmedetomidine Inhibits Gasdermin D-Induced Pyroptosis via the PI3K/AKT/GSK3 β Pathway to Attenuate Neuroinflammation in Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Front Cell Neurosci*. 2022 Jun 21;16:899484. doi: 10.3389/fncel.2022.899484. PMID: 35800132; PMCID: PMC9253293.
29. Hu Y, Zhou H, Zhang H, Sui Y, Zhang Z, Zou Y, Li K, Zhao Y, Xie J, Zhang L. The neuroprotective effect of dexmedetomidine and its mechanism. *Front Pharmacol*. 2022 Sep 20;13:965661. doi: 10.3389/fphar.2022.965661. PMID: 36204225; PMCID: PMC9531148.
30. Zhang MH, Zhou XM, Cui JZ, Wang KJ, Feng Y, Zhang HA. Neuroprotective effects of dexmedetomidine on traumatic brain injury: Involvement of neuronal apoptosis and HSP70 expression. *Mol Med Rep*. 2018 Jun;17(6):8079-8086. doi: 10.3892/mmr.2018.8898. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29693126; PMCID: PMC5983975.
31. Yang G, Guo X, Mao G, Zhang J, Wang Y, Yang C. [Clinical research of early goal directed sedation applying in acute brain injury]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020 Mar;32(3):345-349. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200106-00092. PMID: 32386001.
32. Hatfield J, Soto AL, Kelly-Hedrick M, Kaplan S, Komisarow JM, Ohnuma T, Krishnamoorthy V. Safety, Efficacy, and Clinical Outcomes of Dexmedetomidine for Sedation in Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2024 Apr 1;36(2):101-108. doi: 10.1097/ANA.0000000000000907. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36791389; PMCID: PMC10425561.
33. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, Davies A, Delaney A, Ghosh A, van Haren F, Harley N, Knight D, McGuinness S, Mulder J, O'Donoghue S, Simpson N, Young P; DahLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1460-8. doi: 10.1001/jama.2016.2707. Erratum in: *JAMA*. 2016 Aug 16;316(7):775. doi: 10.1001/jama.2016.9458. PMID: 26975647.
34. Кирячков ЮЮ, Петрова МВ, Муслимов БГ, Босенко СА, Горлачев ММ. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности электрофизиологического мониторинга дексмедетомидина у пациентов с повреждением головного мозга различного генеза. *Вестник РАМН*. 2020;75(5):490–9. doi: 10.15690/vramn1271.
35. Bell JD. In Vogue: Ketamine for Neuroprotection in Acute Neurologic Injury. *Anesth Analg*. 2017 Apr;124(4):1237-1243. doi: 10.1213/ANE.0000000000001856. PMID: 28079589.
36. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018 Jul;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198. Erratum in: *Pharmacol Rev*. 2018 Oct;70(4):879. doi: 10.1124/pr.116.015198err. PMID: 29945898; PMCID: PMC6020109.

37. Zanza C, Piccolella F, Racca F, Romenskaya T, Longhitano Y, Franceschi F, Savioli G, Bertozzi G, De Simone S, Cipolloni L, La Russa R. Ketamine in Acute Brain Injury: Current Opinion Following Cerebral Circulation and Electrical Activity. *Healthcare (Basel)*. 2022 Mar 17;10(3):566. doi: 10.3390/healthcare10030566. PMID: 35327044; PMCID: PMC8949520.
38. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, Shutter LA, Vidgeon S, Strong AJ, Kowoll C, Dohmen C, Diedler J, Veltkamp R, Bruckner T, Unterberg AW, Sakowitz OW; Cooperative Study of Brain Injury Depolarizations (COSBID). Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2390-8. doi: 10.1093/brain/aws152. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22719001.
39. Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, Brøchner AC. Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. *Neurocrit Care*. 2020 Aug;33(1):273-282. doi: 10.1007/s12028-020-00975-7. PMID: 32328972; PMCID: PMC7223585.
40. Feng Y, Xu J, Ma H, Wang E, Bian J, Fang X, Shen L, Zhu T, Liu K, Jiang L, Yang J, Chen X, Luo Y, Luo A, Peng Y, Dong H, Miao C, Wei K, Wang T, Yu W, Xiong L; Chinese Society of Anaesthesiology Working Group on Clinical Practice Guidelines for Total Intravenous Anaesthesia in China (2024 edition). Chinese clinical practice guidelines for total intravenous anaesthesia: a systematic review and expert consensus-based recommendations☆. *Br J Anaesth*. 2026 Mar;136(3):876-896. doi: 10.1016/j.bja.2025.09.038. Epub 2025 Nov 14. PMID: 41238462.
41. Akhtar SMM, Fareed A, Ali M, Khan MS, Ali A, Mumtaz M, Kirchoff R, Asghar MS. Efficacy and safety of Ciprofol compared with Propofol during general anesthesia induction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCT). *J Clin Anesth*. 2024 Jun;94:111425. doi: 10.1016/j.jclinane.2024.111425. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38412619.
42. Wu X, Wang C, Gao H, Bai X, Zhang Z, Chen R, Huang X, An L, Yi J, Tong R. Comparison of remimazolam and propofol about safety outcome indicators during general anesthesia in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2023 Jun;89(6):553-564. doi: 10.23736/S0375-9393.23.17034-9. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36852570.
43. Гребенчиков ОА, Кулабухов ВВ, Шабанов АК, Игнатенко ОВ, Антонова ВВ, Черпаков РА, Редкин ИВ, Боева ЕА, Кузовлев АН. Перспективы применения ингаляционной седации в интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(3):84–98. doi: 10.17116/anaesthesiology202203184.
44. Гребенчиков ОА, Скрипкин ЮВ, Герасименко ОН, Каданцева КК, Бачинский АЛ, Берикашвили ЛБ, Лихванцев ВВ. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(2):26–45. doi: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45.
45. Гребенчиков ОА, Аврущенко МШ, Борисов КЮ, Ильин ЮВ, Лихванцев ВВ. Нейропротекторные эффекты севофлурана на модели тотальной ишемии-реперфузии. *Клиническая патофизиология*. 2014;(2):57–65. EDN: WDJMJT.
46. Сафиуллин ДР, Черпаков РА, Шабанов АК, Поляков ПА, Гребенчиков ОА. Применение севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2024;20(4):4–12. doi: 10.15360/1813-9779-2024-4-4-12.
47. Koziakova M, Harris K, Edge CJ, Franks NP, White IL, Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth*. 2019 Nov;123(5):601-609. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.010. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31470983; PMCID: PMC6871267.
48. Кузовлев АН, Шпичко АИ, Рыжков ИА, Гребенчиков ОА, Шабанов АК, Хусаинов ШЖ, Цоколаева ЗИ, Лобанов АВ. Влияние ксенона на фосфорилирование киназы гликогенсинтазы-3β и антиоксидантные ферменты в мозге крыс. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(4):564–572. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-572.

49. Ершов АВ, Крюков ИА, Антонова ВВ, Баева АА. Влияние ксенона на активность гликоген-синтазы киназы-3β в перифокальной зоне ишемического инсульта (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2023;19(2):60–7. doi: 10.15360/1813-9779-2023-2-2274.
50. Гребенчиков ОА, Евсеев АК, Кулабухов ВВ, Кузовлев АН, Петриков СС, Рамазанов ГР, Хусаинов ШЖ, Черпаков РА, Шабанов АК, Шпичко АИ. Нейропротективные эффекты ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом при тяжелом ишемическом инсульте. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2022;11(4):561–572. doi: 10.23934/2223-9022-202211-4-561-572.
51. Ulbrich F, Goebel U. The Molecular Pathway of Argon-Mediated Neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 31;17(11):1816. doi: 10.3390/ijms17111816. PMID: 27809248; PMCID: PMC5133817.
52. Zhao H, Mitchell S, Ciechanowicz S, Savage S, Wang T, Ji X, Ma D. Argon protects against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. *Oncotarget*. 2016 May 3;7(18):25640-51. doi: 10.18632/oncotarget.8241. PMID: 27016422; PMCID: PMC5041933.
53. Antonova VV, Silachev DN, Plotnikov EY, Pevzner IB, Ivanov ME, Boeva EA, Kalabushev SN, Yadgarov MY, Cherpakov RA, Grebenchikov OA, Kuzovlev AN. Positive Effects of Argon Inhalation After Traumatic Brain Injury in Rats. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 26;25(23):12673. doi: 10.3390/ijms252312673. PMID: 39684384; PMCID: PMC11640893.
54. Barros M, Liang M, Iannucci N, Dickinson R. Xenon and Argon as Neuroprotective Treatments for Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury: A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2025 Aug 1;141(2):327-342. doi: 10.1213/ANE.0000000000007223. Epub 2024 Oct 25. PMID: 39453983; PMCID: PMC12220577.
55. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelmann C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299. PMID: 30113379.
56. Tanios M, Nguyen HM, Park H, Mehta S, Epstein SK, Youssef F, Beltran A, Flores G, Sidhom R, Sehgal A, Leo J, Devlin JW. Analgesia-first sedation in critically ill adults: A U.S. pilot, randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2019 Oct;53:107-113. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.008. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31228760.
57. Kvolik S, Koruga N, Skiljic S. Analgesia in the Neurosurgical Intensive Care Unit. *Front Neurol*. 2022 Jan 25;12:819613. doi: 10.3389/fneur.2021.819613. PMID: 35185756; PMCID: PMC8848763.
58. Prabhakar H, Tripathy S, Gupta N, Singhal V, Mahajan C, Kapoor I, Wanchoo J, Kalaivani M. Consensus Statement on Analgo-sedation in Neurocritical Care and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Feb;25(2):126-133. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23712. PMID: 33707888; PMCID: PMC7922463.
59. Choo YH, Seo Y, Oh HJ. Deep Sedation in Traumatic Brain Injury Patients. *Korean J Neurotrauma*. 2023 May 31;19(2):185-194. doi: 10.13004/kjnt.2023.19.e19. PMID: 37431376; PMCID: PMC10329893.
60. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 26;9(9):CD003843. doi: 10.1002/14651858.CD003843.pub4. PMID: 31557307; PMCID: PMC6763215.
61. Thilen SR, Weigel WA, Todd MM, Dutton RP, Lien CA, Grant SA, Szokol JW, Eriksson LI, Yaster M, Grant MD, Agarkar M, Marbella AM, Blanck JF, Domino KB. 2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Monitoring and Antagonism of Neuromuscular Blockade: A Report by the American Society of Anesthesiologists

Task Force on Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology*. 2023 Jan 1;138(1):13-41. doi: 10.1097/ALN.0000000000004379. PMID: 36520073.

62. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carrizosa González JA, Pinilla DI, Ferrer Zaccaro LE, Birchenall C, Caballero López J, Argüello BM, Castillo Abrego G, Castorena Arellano G, Dueñas Castell C, Jáuregui Solórzano JM, Leal R, Pardo Oviedo JM, Arroyo M, Raffán-Sanabria F, Raimondi N, Reina R, Rodríguez Lima DR, Silesky Jiménez JI, Ugarte Ubiergo S, Gómez Escobar LG, Díaz Aya DP, Fowler C, Nates JL. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Apr;44(3):171-184. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2019.07.013. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492476.

63. Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, Arrastia RD, Diringer M, Figaji A, Gao G, Geocadin R, Ghajar J, Harris O, Hoffer A, Hutchinson P, Joseph M, Kitagawa R, Manley G, Mayer S, Menon DK, Meyfroidt G, Michael DB, Oddo M, Okonkwo D, Patel M, Robertson C, Rosenfeld JV, Rubiano AM, Sahuquillo J, Servadei F, Shutter L, Stein D, Stocchetti N, Taccone FS, Timmons S, Tsai E, Ullman JS, Vespa P, Videtta W, Wright DW, Zammit C, Chesnut RM. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2019 Dec;45(12):1783-1794. doi: 10.1007/s00134-019-05805-9. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659383; PMCID: PMC6863785.

64. Xu J, Xiao Q. Assessment of the effects of dexmedetomidine on outcomes of traumatic brain injury using propensity score analysis. *BMC Anesthesiol*. 2022 Sep 2;22(1):280. doi: 10.1186/s12871-022-01822-2. PMID: 36056318; PMCID: PMC9438148.

65. Khalili H, Niakan A, Rajabpour-Sanati A, Shaghaghian E, Hesam Alavi M, Dehghankhalili M, Ghaffarpasand F. Effect of Dexmedetomidine hydrochloride (Percedex®) on functional outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci*. 2023 Aug;114:146-150. doi: 10.1016/j.jocn.2023.06.018. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37421901.

66. Беда ЕЕ, Гребенчиков ОА, Долгих ВТ, Антонова ВВ. Когнитивный и неврологический статус крыс после моделирования острой черепно-мозговой травмы на фоне применения различных концентраций ксенона. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2024 May 31 ;17(1):92–8. doi: 10.35266/2949-3447-2024-1-13.

67. Sun X, Xu S, Wang J, Li X, Sun H, Zhao W. Long-term hypothermia amplified neuroprotection by antagonizing intracranial pressure rebound after severe traumatic brain injury in rats. *Neuroreport*. 2024 Dec 4;35(17):1107-1116. doi: 10.1097/WNR.0000000000002106. Epub 2024 Oct 11. PMID: 39423323.

68. Lavinio A, Coles JP, Robba C, Aries M, Bouzat P, Chean D, Frisvold S, Galarza L, Helbok R, Hermanides J, van der Jagt M, Menon DK, Meyfroidt G, Payen JF, Poole D, Rasulo F, Rhodes J, Sidlow E, Steiner LA, Taccone FS, Takala R. Targeted temperature control following traumatic brain injury: ESICM/NACCS best practice consensus recommendations. *Crit Care*. 2024 May 20;28(1):170. doi: 10.1186/s13054-024-04951-x. PMID: 38769582; PMCID: PMC11107011.

69. Керадманд Д, Гэми М. Нейропротекторные стратегии и терапевтическая гипотермия при черепно-мозговой травме: современные данные и перспективы на будущее: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2026 Jan. 31;1:187–197. doi: 10.21320/1818-474X-2026-1-187-197.

70. Coeckelenbergh S, Boelefah S, Alexander B, Perrin L, Rinehart J, Joosten A, Barvais L. Closed-loop anesthesia: foundations and applications in contemporary perioperative medicine. *J Clin Monit Comput*. 2024 Apr;38(2):487-504. doi: 10.1007/s10877-023-01111-4. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38184504.

Sedation as a method of neuroprotection in patients with traumatic brain injury in the intensive care unit: current evidence and perspectives (a literature review)

Kozin A. I.¹

*Scientific department of Russian armed forces;
ORCID iD: 0009-0004-1845-3865*

1 - Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «S. M. Kirov Military Medical Academy», Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kozin Alexander Igorevich; **e-mail:** virko-viktor@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 03.04.2026

Accepted for publication: 11.05. 2026

Abstract

Severe traumatic brain injury (TBI) remains one of the leading causes of death and disability worldwide. The key pathogenetic mechanism is secondary brain injury driven by excitotoxicity, neuroinflammation, oxidative stress, and neuronal apoptosis. Sedative therapy in neurocritical care has traditionally been used to control intracranial pressure and synchronize with the ventilator, but current evidence indicates its potential as an active neuroprotective intervention. **Objective.** To analyze current understanding of the molecular mechanisms of neuroprotection achieved with sedative and anesthetic agents in patients with severe TBI, evaluate the clinical efficacy of various sedation strategies, and identify promising directions for the development of this method. A review of Russian and international literature from 2012 to 2026 was conducted using PubMed, Scopus, eLibrary, and Cochrane Library databases. Systematic reviews, meta-analyses, clinical guidelines were included, randomized controlled trials, experimental studies on neuroprotective effects of sedative drugs. **Results.** Sedative agents exert neuroprotective effects by modulating key components of secondary injury: inhibition of NMDA receptors (xenon, ketamine), activation of PI3K/Akt/mTOR and Nrf2 signaling pathways (sevoflurane, xenon), and suppression of NLRP3 inflammasome and neuroinflammation (dexmedetomidine, sevoflurane). Clinical studies have demonstrated that propofol and sevoflurane effectively reduce intracranial pressure, while dexmedetomidine and xenon improve cerebral oxygenation and neurological outcomes. Promising directions include inhaled sedation (sevoflurane, xenon, argon), the use of new drugs (ciprofol, remimazolam), and combined strategies. **Conclusions.** Sedative therapy in TBI extends beyond symptomatic control, becoming an active neuroprotective intervention. An optimal strategy requires a personalized approach that considers the pharmacological properties of the drugs, the specific features of the injury course and individual patient factors.

Keywords: traumatic brain injury, neuroprotection, sedation, intracranial pressure, neuroinflammation, intravenous anesthetics, inhalation anesthetics

References

1. Krylov VV, Petrikov SS, Talygov AE, Puras IuV, Solodov AA, Levchenko OV, Grigoreva EV, Kordonskii Alu. *Sovremennye printsipy khirurgii tyazheloy cherepno-mozgovoy travmy. [Modern principles of surgery for severe traumatic brain injury]. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care]. 2013;(4):39–47. EDN: RWNQXN. (In Russ.)*
2. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. *Acute Management of Traumatic Brain Injury. Surg Clin North Am. 2017 Oct;97(5):1015-1030. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.003. PMID: 28958355; PMCID: PMC5747306.*
3. Shabanov AK, Kartavenko VI, Petrikov SS, Marutian ZG, Rozumnyi PA, Chernenkaia TV, Papyshv IP, Talygov AE, Vladimirova ES, Kuzovlev AN. *Tyazhelaya sochetannaya cherepno-mozgovaya travma: osobennosti klinicheskogo techeniya i iskhody. [Severe combined traumatic brain injury: features of clinical course and outcomes]. Zhurnal*

- im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care]. 2017;6(4):324–330. doi:10.23934/2223-9022-2017-6-4-324-330. (In Russ.)
4. Jiang JY, Gao GY, Feng JF, Mao Q, Chen LG, Yang XF, Liu JF, Wang YH, Qiu BH, Huang XJ. Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurol*. 2019 Mar;18(3):286–295. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30469-1. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30784557.
5. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci*. 2019 Nov 27;13:528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528. PMID: 31827423; PMCID: PMC6890857.
6. Thapa K, Khan H, Singh TG, Kaur A. Traumatic Brain Injury: Mechanistic Insight on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *J Mol Neurosci*. 2021 Sep;71(9):1725–1742. doi: 10.1007/s12031-021-01841-7. Epub 2021 May 6. PMID: 33956297.
7. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS, Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care*. 2016 May 5;20(1):128. doi: 10.1186/s13054-016-1294-5. PMID: 27145814; PMCID: PMC4857238.
8. Wang K, Wang Y, Zhang T, Chang B, Fu D, Chen X. The Role of Intravenous Anesthetics for Neuro: Protection or Toxicity? *Neurosci Bull*. 2025 Jan;41(1):107–130. doi: 10.1007/s12264-024-01265-4. Epub 2024 Aug 17. PMID: 39153174; PMCID: PMC11748649.
9. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*. 2019 Nov;131:126–132. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.039. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301445.
10. Yang Q, Huang Q, Hu Z, Tang X. Potential Neuroprotective Treatment of Stroke: Targeting Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *Front Neurosci*. 2019 Sep 27;13:1036. doi: 10.3389/fnins.2019.01036. PMID: 31611768; PMCID: PMC6777147.
11. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):869–881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9. Epub 2016 May 11. PMID: 27180033.
12. Khatri N, Thakur M, Pareek V, Kumar S, Sharma S, Datusalia AK. Oxidative Stress: Major Threat in Traumatic Brain Injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(9):689–695. doi: 10.2174/1871527317666180627120501. PMID: 29952272.
13. Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, Jozkowicz A, Dulak J. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Sep;73(17):3221–47. doi: 10.1007/s00018-016-2223-0. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27100828; PMCID: PMC4967105.
14. Wu AG, Yong YY, Pan YR, Zhang L, Wu JM, Zhang Y, Tang Y, Wei J, Yu L, Law BY, Yu CL, Liu J, Lan C, Xu RX, Zhou XG, Qin DL. Targeting Nrf2-Mediated Oxidative Stress Response in Traumatic Brain Injury: Therapeutic Perspectives of Phytochemicals. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Apr 4;2022:1015791. doi: 10.1155/2022/1015791. PMID: 35419162; PMCID: PMC9001080.
15. Zheng B, Zhang S, Ying Y, Guo X, Li H, Xu L, Ruan X. Administration of Dexmedetomidine inhibited NLRP3 inflammasome and microglial cell activities in hippocampus of traumatic brain injury rats. *Biosci Rep*. 2018 Oct 17;38(5):BSR20180892. doi: 10.1042/BSR20180892. PMID: 30232232; PMCID: PMC6435454.
16. Kalra S, Malik R, Singh G, Bhatia S, Al-Harrasi A, Mohan S, Albratty M, Albarrati A, Tambuwala MM. Pathogenesis and management of traumatic brain injury (TBI): role of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology*. 2022 Aug;30(4):1153–1166. doi: 10.1007/s10787-022-01017-8. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35802283; PMCID: PMC9293826.

17. Cheng PW, Wu YC, Wong TY, Sun GC, Tseng CJ. Mechanical Stretching-Induced Traumatic Brain Injury Is Mediated by the Formation of GSK-3 β -Tau Complex to Impair Insulin Signaling Transduction. *Biomedicines*. 2021 Nov 9;9(11):1650. doi: 10.3390/biomedicines9111650. PMID: 34829879; PMCID: PMC8615493.
18. Likhvantsev VV, Grebenchikov OA, Borisov Klu, Shaibakova VL, Shaposhnikov AA, Cherpakov RA, Shmeleva EV. Mekhanizmy farmakologicheskogo pre konditsionirovaniya mozga i sravnitel'naya effektivnost' preparatov – inhibitorov glikogen-sintetazy-kinazy-3 β pryamogo i nepryamogo deystviya (eksperimental'noe issledovanie). [Mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and comparative efficacy of direct and indirect glycogen synthase kinase-3 β inhibitors (experimental research)]. *Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]*. 2012;8(6):37–42. doi: 10.15360/1813-9779-2012-6-37. (In Russ.)
19. Association of Neurosurgeons of Russia. Ochagovaya travma golovnogo mozga: klinicheskie rekomendatsii. [Focal Traumatic Brain Injury: Clinical Guidelines]. 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/732_2 (Accessed: 01.02.2026). (In Russ.).
20. Qiao H, Li Y, Xu Z, Li W, Fu Z, Wang Y, King A, Wei H. Propofol Affects Neurodegeneration and Neurogenesis by Regulation of Autophagy via Effects on Intracellular Calcium Homeostasis. *Anesthesiology*. 2017 Sep;127(3):490-501. doi: 10.1097/ALN.0000000000001730. PMID: 28614084; PMCID: PMC5561483.
21. Wang X, Yang X, Han F, Gao L, Zhou Y. Propofol improves brain injury induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Food Sci Nutr*. 2021 May 5;9(6):2801-2809. doi: 10.1002/fsn3.1915. PMID: 34136148; PMCID: PMC8194753.
22. Qi A, Cao Y, Wang A. Ketamine and Propofol Protect Neuron Cells from Oxygen-Glucose Deprivation-Induced Injury through SAPK/JNK Signalling Pathway. *Biomed Res Int*. 2020 Dec 15;2020:8868839. doi: 10.1155/2020/8868839.
23. Sun B, Ou H, Ren F, Huan Y, Zhong T, Gao M, Cai H. Propofol inhibited autophagy through Ca²⁺/CaMKK β /AMPK/mTOR pathway in OGD/R-induced neuron injury. *Mol Med*. 2018 Nov 23;24(1):58. doi: 10.1186/s10020-018-0054-1. PMID: 30470173; PMCID: PMC6251140.
24. Li X, Yao L, Liang Q, Qu H, Cai H. Propofol Protects Hippocampal Neurons from Hypoxia-Reoxygenation Injury by Decreasing Calcineurin-Induced Calcium Overload and Activating YAP Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jun 26;2018:1725191. doi: 10.1155/2018/1725191. PMID: 30046369; PMCID: PMC6038584.
25. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Aug;56(8):893-913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7. PMID: 28105598; PMCID: PMC5511603.
26. Sun YB, Zhao H, Mu DL, Zhang W, Cui J, Wu L, Alam A, Wang DX, Ma D. Dexmedetomidine inhibits astrocyte pyroptosis and subsequently protects the brain in in vitro and in vivo models of sepsis. *Cell Death Dis*. 2019 Feb 18;10(3):167. doi: 10.1038/s41419-019-1416-5. PMID: 30778043; PMCID: PMC6379430.
27. Li F, Wang X, Zhang Z, Zhang X, Gao P. Dexmedetomidine Attenuates Neuroinflammatory-Induced Apoptosis after Traumatic Brain Injury via Nrf2 signaling pathway. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Sep;6(9):1825-1835. doi: 10.1002/acn3.50878. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31478596; PMCID: PMC6764501.
28. Wei B, Liu W, Jin L, Guo S, Fan H, Jin F, Wei C, Fang D, Zhang X, Su S, Duan C, Li X. Dexmedetomidine Inhibits Gasdermin D-Induced Pyroptosis via the PI3K/AKT/GSK3 β Pathway to Attenuate Neuroinflammation in Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Front Cell Neurosci*. 2022 Jun 21;16:899484. doi: 10.3389/fncel.2022.899484. PMID: 35800132; PMCID: PMC9253293.
29. Hu Y, Zhou H, Zhang H, Sui Y, Zhang Z, Zou Y, Li K, Zhao Y, Xie J, Zhang L. The neuroprotective effect of dexmedetomidine and its mechanism. *Front Pharmacol*. 2022 Sep 20;13:965661. doi: 10.3389/fphar.2022.965661. PMID: 36204225; PMCID: PMC9531148.

30. Zhang MH, Zhou XM, Cui JZ, Wang KJ, Feng Y, Zhang HA. Neuroprotective effects of dexmedetomidine on traumatic brain injury: Involvement of neuronal apoptosis and HSP70 expression. *Mol Med Rep.* 2018 Jun;17(6):8079-8086. doi: 10.3892/mmr.2018.8898. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29693126; PMCID: PMC5983975.
31. Yang G, Guo X, Mao G, Zhang J, Wang Y, Yang C. [Clinical research of early goal directed sedation applying in acute brain injury]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020 Mar;32(3):345-349. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200106-00092. PMID: 32386001.
32. Hatfield J, Soto AL, Kelly-Hedrick M, Kaplan S, Komisarow JM, Ohnuma T, Krishnamoorthy V. Safety, Efficacy, and Clinical Outcomes of Dexmedetomidine for Sedation in Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2024 Apr 1;36(2):101-108. doi: 10.1097/ANA.0000000000000907. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36791389; PMCID: PMC10425561.
33. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, Davies A, Delaney A, Ghosh A, van Haren F, Harley N, Knight D, McGuinness S, Mulder J, O'Donoghue S, Simpson N, Young P; DahLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Apr 12;315(14):1460-8. doi: 10.1001/jama.2016.2707. Erratum in: *JAMA.* 2016 Aug 16;316(7):775. doi: 10.1001/jama.2016.9458. PMID: 26975647.
34. Kiriachkov Iulu, Petrova MV, Muslimov BG, Bosenko SA, Gorlachev MM. Randomizirovanoe kontroliruemoe issledovanie effektivnosti elektrofiziologicheskogo monitoringa deksmedetomidina u patsientov s povrezhdeniem golovnogo mozga razlichnogo geneza. [Randomized controlled trial of the effectiveness of electrophysiological monitoring of dexmedetomidine in patients with brain damage of various origins]. *Vestnik RAMN [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences].* 2020;75(5):490–9. doi: 10.15690/vramn1271. (In Russ.)
35. Bell JD. In Vogue: Ketamine for Neuroprotection in Acute Neurologic Injury. *Anesth Analg.* 2017 Apr;124(4):1237-1243. doi: 10.1213/ANE.0000000000001856. PMID: 28079589.
36. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018 Jul;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198. Erratum in: *Pharmacol Rev.* 2018 Oct;70(4):879. doi: 10.1124/pr.116.015198err. PMID: 29945898; PMCID: PMC6020109.
37. Zanza C, Piccolella F, Racca F, Romenskaya T, Longhitano Y, Franceschi F, Savioli G, Bertozzi G, De Simone S, Cipolloni L, La Russa R. Ketamine in Acute Brain Injury: Current Opinion Following Cerebral Circulation and Electrical Activity. *Healthcare (Basel).* 2022 Mar 17;10(3):566. doi: 10.3390/healthcare10030566. PMID: 35327044; PMCID: PMC8949520.
38. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, Shutter LA, Vidgeon S, Strong AJ, Kowoll C, Dohmen C, Diedler J, Veltkamp R, Bruckner T, Unterberg AW, Sakowitz OW; Cooperative Study of Brain Injury Depolarizations (COSBID). Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain.* 2012 Aug;135(Pt 8):2390-8. doi: 10.1093/brain/aws152. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22719001.
39. Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, Brøchner AC. Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. *Neurocrit Care.* 2020 Aug;33(1):273-282. doi: 10.1007/s12028-020-00975-7. PMID: 32328972; PMCID: PMC7223585.
40. Feng Y, Xu J, Ma H, Wang E, Bian J, Fang X, Shen L, Zhu T, Liu K, Jiang L, Yang J, Chen X, Luo Y, Luo A, Peng Y, Dong H, Miao C, Wei K, Wang T, Yu W, Xiong L; Chinese Society of Anaesthesiology Working Group on Clinical Practice Guidelines for Total Intravenous Anaesthesia in China (2024 edition). Chinese clinical practice guidelines for total intravenous anaesthesia: a systematic review and expert consensus-based recommendations☆. *Br J Anaesth.* 2026 Mar;136(3):876-896. doi: 10.1016/j.bja.2025.09.038. Epub 2025 Nov 14. PMID: 41238462.
41. Akhtar SMM, Fareed A, Ali M, Khan MS, Ali A, Mumtaz M, Kirchoff R, Asghar MS. Efficacy and safety of Ciprofol compared with Propofol during general anesthesia induction: A systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled trials (RCT). *J Clin Anesth.* 2024 Jun;94:111425. doi: 10.1016/j.jclinane.2024.111425. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38412619.
42. Wu X, Wang C, Gao H, Bai X, Zhang Z, Chen R, Huang X, An L, Yi J, Tong R. Comparison of remimazolam and propofol about safety outcome indicators during general anesthesia in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2023 Jun;89(6):553-564. doi: 10.23736/S0375-9393.23.17034-9. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36852570.
43. Grebenchikov OA, Kulabukhov VV, Shabanov AK, Ignatenko OV, Antonova VV, Cherpakov RA, Redkin IV, Boeva EA, Kuzovlev AN. Perspektivy primeneniya ingyalyatsionnoy sedatsii v intensivnoy terapii. [Prospects for the use of inhaled sedation in intensive care]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and Intensive Care]*. 2022;(3):84–98. doi: 10.17116/anaesthesiology202203184. (In Russ.)
44. Grebenchikov OA, Skripkin IuV, Gerasimenko ON, Kadantseva KK, Bachinskii AL, Berikashvili LB, Likhvantsev VV. Neanesteticheskie efekty sovremennykh galogensoderzhashchikh anestetikov. [Non-anesthetic effects of modern halogen-containing anesthetics]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya [Circulation Pathology and Cardiac Surgery]*. 2020;24(2):26–45. doi: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45. (In Russ.)
45. Grebenchikov OA, Avrushchenko MSh, Borisov Klu, Ilin IuV, Likhvantsev VV. Neyroprotektornye efekty sevoflurana na modeli total'noy ishemii-reperfuzii. [Neuroprotective effects of sevoflurane in a model of global ischemia-reperfusion]. *Klinicheskaya patofiziologiya [Clinical Pathophysiology]*. 2014;(2):57–65. EDN: WDJMJT. (In Russ.)
46. Safiullin DR, Cherpakov RA, Shabanov AK, Poliakov PA, Grebenchikov OA. Primenenie sevoflurana u patsientov v ostrom periode tyazhyoloy cherepno-mozgovoy travmy. [The use of sevoflurane in patients in the acute period of severe traumatic brain injury]. *Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]*. 2024;20(4):4–12. doi: 10.15360/1813-9779-2024-4-4-12. (In Russ.)
47. Koziakova M, Harris K, Edge CJ, Franks NP, White IL, Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth.* 2019 Nov;123(5):601-609. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.010. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31470983; PMCID: PMC6871267.
48. Kuzovlev AN, Shpichko AI, Ryzhkov IA, Grebenchikov OA, Shabanov AK, Khusainov ShZh, Tsokolaeva ZI, Lobanov AV. Vliyaniye ksenona na fosforilirovaniye kinazy glikogensintazy-3 β i antioksidantnyye fermenty v mozge krysa. [Effect of xenon on glycogen synthase kinase-3 β phosphorylation and antioxidant enzymes in the rat brain]. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care]*. 2020;9(4):564–572. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-572. (In Russ.)
49. Ershov AV, Kriukov IA, Antonova VV, Baeva AA. Vliyaniye ksenona na aktivnost' glikogen-sintazy kinazy-3 β v perifokal'noy zone ishemicheskogo insulta (eksperimental'noe issledovanie). [Effect of xenon on glycogen synthase kinase-3 β activity in the perifocal zone of ischemic stroke (an experimental study)]. *Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]*. 2023;19(2):60–7. doi: 10.15360/1813-9779-2023-2-2274. (In Russ.)
50. Grebenchikov OA, Evseev AK, Kulabukhov VV, Kuzovlev AN, Petrikov SS, Ramazanov GR, Khusainov ShZh, Cherpakov RA, Shabanov AK, Shpichko AI. Neyroprotektivnyye efekty ingyalyatsionnoy sedatsii ksenonom v sravnenii s vnutrivennoy sedatsiey propofolom pri tyazhyolom ishemicheskom insulte. [Neuroprotective effects of inhaled xenon sedation compared to intravenous propofol sedation in severe ischemic stroke]. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care]*. 2022;11(4):561–572. doi: 10.23934/2223-9022-202211-4-561-572. (In Russ.)
51. Ulbrich F, Goebel U. The Molecular Pathway of Argon-Mediated Neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 31;17(11):1816. doi: 10.3390/ijms17111816. PMID: 27809248; PMCID: PMC5133817.
52. Zhao H, Mitchell S, Ciechanowicz S, Savage S, Wang T, Ji X, Ma D. Argon protects against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. *Oncotarget.* 2016 May 3;7(18):25640-51. doi: 10.18632/oncotarget.8241. PMID: 27016422; PMCID: PMC5041933.

53. Antonova VV, Silachev DN, Plotnikov EY, Pevzner IB, Ivanov ME, Boeva EA, Kalabushev SN, Yadgarov MY, Cherpakov RA, Grebenchikov OA, Kuzovlev AN. Positive Effects of Argon Inhalation After Traumatic Brain Injury in Rats. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 26;25(23):12673. doi: 10.3390/ijms252312673. PMID: 39684384; PMCID: PMC11640893.
54. Barros M, Liang M, Iannucci N, Dickinson R. Xenon and Argon as Neuroprotective Treatments for Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury: A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2025 Aug 1;141(2):327-342. doi: 10.1213/ANE.0000000000007223. Epub 2024 Oct 25. PMID: 39453983; PMCID: PMC12220577.
55. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299. PMID: 30113379.
56. Tanios M, Nguyen HM, Park H, Mehta S, Epstein SK, Youssef F, Beltran A, Flores G, Sidhom R, Sehgal A, Leo J, Devlin JW. Analgesia-first sedation in critically ill adults: A U.S. pilot, randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2019 Oct;53:107-113. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.008. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31228760.
57. Kvolik S, Koruga N, Skiljic S. Analgesia in the Neurosurgical Intensive Care Unit. *Front Neurol*. 2022 Jan 25;12:819613. doi: 10.3389/fneur.2021.819613. PMID: 35185756; PMCID: PMC8848763.
58. Prabhakar H, Tripathy S, Gupta N, Singhal V, Mahajan C, Kapoor I, Wanchoo J, Kalaivani M. Consensus Statement on Analgo-sedation in Neurocritical Care and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Feb;25(2):126-133. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23712. PMID: 33707888; PMCID: PMC7922463.
59. Choo YH, Seo Y, Oh HJ. Deep Sedation in Traumatic Brain Injury Patients. *Korean J Neurotrauma*. 2023 May 31;19(2):185-194. doi: 10.13004/kjnt.2023.19.e19. PMID: 37431376; PMCID: PMC10329893.
60. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 26;9(9):CD003843. doi: 10.1002/14651858.CD003843.pub4. PMID: 31557307; PMCID: PMC6763215.
61. Thilen SR, Weigel WA, Todd MM, Dutton RP, Lien CA, Grant SA, Szokol JW, Eriksson LI, Yaster M, Grant MD, Agarkar M, Marbella AM, Blanck JF, Domino KB. 2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Monitoring and Antagonism of Neuromuscular Blockade: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology*. 2023 Jan 1;138(1):13-41. doi: 10.1097/ALN.0000000000004379. PMID: 36520073.
62. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carrizosa González JA, Pinilla DI, Ferrer Zaccaro LE, Birchenall C, Caballero López J, Argüello BM, Castillo Abrego G, Castorena Arellano G, Dueñas Castell C, Jáuregui Solórzano JM, Leal R, Pardo Oviedo JM, Arroyo M, Raffán-Sanabria F, Raimondi N, Reina R, Rodríguez Lima DR, Silesky Jiménez JI, Ugarte Ubierno S, Gómez Escobar LG, Díaz Aya DP, Fowler C, Nates JL. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Apr;44(3):171-184. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2019.07.013. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492476.
63. Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, Arrastia RD, Diringer M, Figaji A, Gao G, Geocadin R, Ghajar J, Harris O, Hoffer A, Hutchinson P, Joseph M, Kitagawa R, Manley G, Mayer S, Menon DK, Meyfroidt G, Michael DB, Oddo M, Okonkwo D, Patel M, Robertson C, Rosenfeld JV, Rubiano AM, Sahuquillo J, Servadei F, Shutter L, Stein D, Stocchetti N, Taccone FS, Timmons S, Tsai E, Ullman JS, Vespa P, Videtta W, Wright DW, Zammit C, Chesnut RM. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2019

Dec;45(12):1783-1794. doi: 10.1007/s00134-019-05805-9. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659383; PMCID: PMC6863785.

64. Xu J, Xiao Q. Assessment of the effects of dexmedetomidine on outcomes of traumatic brain injury using propensity score analysis. *BMC Anesthesiol.* 2022 Sep 2;22(1):280. doi: 10.1186/s12871-022-01822-2. PMID: 36056318; PMCID: PMC9438148.

65. Khalili H, Niakan A, Rajabpour-Sanati A, Shaghaghian E, Hesam Alavi M, Dehghankhalili M, Ghaffarpasand F. Effect of Dexmedetomidine hydrochloride (Percedex®) on functional outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci.* 2023 Aug;114:146-150. doi: 10.1016/j.jocn.2023.06.018. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37421901.

66. Beda EE, Grebenchikov OA, Dolgikh VT, Antonova VV. Kognitivnyy i nevrologicheskiy status krysa posle modelirovaniya ostroy cherepno-mozgovoy travmy na fone primeneniya razlichnykh kontsentratsiy ksenona. [Cognitive and neurological status of rats after modeling acute traumatic brain injury against the background of using various concentrations of xenon]. *Vestnik SurGU [Vestnik SurGU Meditsina].* 2024 May 31 ;17(1):92–8. doi: 10.35266/2949-3447-2024-1-13. (In Russ.)

67. Sun X, Xu S, Wang J, Li X, Sun H, Zhao W. Long-term hypothermia amplified neuroprotection by antagonizing intracranial pressure rebound after severe traumatic brain injury in rats. *Neuroreport.* 2024 Dec 4;35(17):1107-1116. doi: 10.1097/WNR.0000000000002106. Epub 2024 Oct 11. PMID: 39423323.

68. Lavinio A, Coles JP, Robba C, Aries M, Bouzat P, Chean D, Frisvold S, Galarza L, Helbok R, Hermanides J, van der Jagt M, Menon DK, Meyfroidt G, Payen JF, Poole D, Rasulo F, Rhodes J, Sidlow E, Steiner LA, Taccone FS, Takala R. Targeted temperature control following traumatic brain injury: ESICM/NACCS best practice consensus recommendations. *Crit Care.* 2024 May 20;28(1):170. doi: 10.1186/s13054-024-04951-x. PMID: 38769582; PMCID: PMC11107011.

69. Keradmand D, Geemi M. Neyroprotektornye strategii i terapevticheskaya gipotermiya pri cherepno-mozgovoy travme: sovremennyye dannyye i perspektivy na budushchee: obzor literatury. [Therapeutic hypothermia and neuroprotection in traumatic brain injury: biomarker-guided strategies and translational challenges: a narrative review]. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova. [Annals of Critical Care].* 2026 Jan. 31;1:187–197. doi: 10.21320/1818-474X-2026-1-187-197. (In Russ.)

70. Coeckelenbergh S, Boelefah S, Alexander B, Perrin L, Rinehart J, Joosten A, Barvais L. Closed-loop anesthesia: foundations and applications in contemporary perioperative medicine. *J Clin Monit Comput.* 2024 Apr;38(2):487-504. doi: 10.1007/s10877-023-01111-4. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38184504.