



УДК: 616-053.36:616.831:612.15]-071-073.432.19  
DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(87\).2019.171016](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(87).2019.171016)

Сурков Д.М.

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ СЕДАЦІЇ НА СТАН МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», Дніпро

**Мета роботи.** Порівняти вплив морфіну та інших седативних засобів на стан мозкового кровотоку та результати лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених.

**Матеріали і методи.** Досліджено 205 доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією за Sarnat II-III ст. в терміні д<sup>72</sup> годин після пологів. Немовлята були стратифіковані за фармакологічним препаратом для медикаментозної седації під час проведення штучної вентиляції легень на групи із застосуванням морфіну (n=71) та групи порівняння (n=134), в яку увійшли оксибутират натрію, діазепам та дексмететомідин в стандартних рекомендованих дозах. Проведений порівняльний аналіз впливу морфіну та інших лікарських засобів на стан церебральної перфузії та на результати лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

**Результати і обговорення.** Отримана достовірна відмінність між групами доплерівського індексу мозкового кровотоку RI у першу добу (0,64 [0,55-0,74] в групі морфіну та 0,68 [0,61-0,75] в групі контролю, p=0,037), і на третю добу лікування (відповідно 0,64 [0,55-0,70] проти 0,67 [0,61-0,75] при p=0,040), більш низькі показники САТ (51 [43-60] мм рт.ст. проти 56 [49-60] мм рт.ст. при p=0,017), більша у 2,2 рази частота судом (p=0,038) та вища майже у 2 рази концентрація протеїну S-100 на третю добу (p=0,029) у групі морфіну. Частота розвитку небажаного результату у вигляді церебральної лейкомаляції також була у 2 рази вище в групі морфіну (18,4%) ніж у контрольній групі (8,9%), хоча різниця виявилась недостовірною (p=0,051), але з очевидною тенденцією.

**Висновки.** В гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених застосування морфіну у якості препарату седативної дії у порівнянні з іншими фармакологічними препаратами призводить до низки негативних ефектів стосовно впливу на церебральну перфузію та на кінцеві результати лікування.

**Ключові слова:** гіпоксія; ішемія; енцефалопатія; морфін; індекс резистентності; лейкомаляція

### ВСТУП

Гіпоксично – ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) попри значні досягнення щодо її діагностики та розуміння фетальної і неонатальної патології, залишається однією з найбільш частих причин виникнення дитячого церебрального паралічу та інших видів важкого неврологічного дефіциту у дітей [1–3]. В Сполучених Штатах та більшості технологічно розвинутих країн світу частота ГІЕ сягає за даними різних авторів від 1,5/4 до 1–8 випадків на 1000 пологів [4–6]. Захворюваність ГІЕ є більш високою у країнах із обмеженими ресурсами, проте точних статистичних даних не існує. Фактично, дані щодо неонатальної смертності від асфіксії при народ-

женні є заниженими, оскільки в країнах з обмеженими ресурсами багато новонароджених не реанімуються і реєструються як мертвонароджені, проте захворюваність на ГІЕ може сягати 26 немовлят на 1000 народжених живими [7, 8]. В цілому вона пов'язується з четвертю всіх випадків смерті немовлят при народженні, а у країнах з середнім або низьким рівнем економічного розвитку її частка складає 96% з усіх 1,15 млн. зафіксованих у світі випадків ГІЕ [9].

Седація новонароджених з ГІЕ, яким проводиться апаратна респіраторна підтримка, з метою адаптації до штучної вентиляції легень (ШВЛ), являється одним з дискусійних питань неонатальної інтенсивної терапії. Традиційно,

препаратами вибору вважаються опіати, хоча розглядаються лікарські засоби й інших груп, а саме бензодіазепіни, барбітурати, пропофол [10]. Всі вони мають певні переваги один перед одним та певні недоліки, відповідно, ідеального седативного засобу для немовлят поки що не знайдено [11]. Такий препарат мав би забезпечувати помірну глибину седації із збереженням самостійного дихального патерну, не викликав негативного впливу на системну гемодинаміку, не викликав тривалої залежності у разі відміни та у подальшому погіршення нейропсихічного розвитку, та не мав інших серйозних побічних ефектів стосовно системи крові, коагуляції, метаболізму, функції печінки, нирок, тощо [12]. В останні роки увагу привернули до себе у якості седативних засобів клонідин [13] та його похідне дексмететомідин [14, 15].

Порівняння переваг та недоліків найбільш поширених препаратів для седації в неонатальному періоді наведено у таблиці 1 [16].

Крім того за останні роки накопичились додаткові дані стосовно впливу найбільш пошире-

них седативних препаратів на нейропсихічний розвиток новонароджених (таблиця 2) [16].

Тому нашу увагу привернула можливість порівняти вплив препаратів для седації на перебіг і наслідки ГЕ у доношених новонароджених.

### МЕТА РОБОТИ

Порівняти вплив морфіну та інших седативних засобів на стан мозкового кровотоку та результати лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було проведено проспективне одноцентрове когортне дослідження у 205 доношених немовлят, які у 2012-2016 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених (ВАІТН) КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» з діагнозом «Важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» (Р91.6 за МКХ-10).

**Критерії включення:** доношені новонароджені гестаційного віку 37–42 тижнів та

**Таблиця 1.** Переваги та недоліки найбільш застосованих седативних лікарських засобів у новонароджених (McPherson C, 2012).

Препарат	Переваги	Недоліки
Морфін	Збільшує синхронність з ШВЛ Зменшує рівень адреналіну в крові Не впливає на частоту ВШК*, ПВЛ** та рівень смертності	Тахіфілаксія Артеріальна гіпотензія Подовження знаходження на ШВЛ Відтермінування початку ентерального годування
Фентаніл	Зменшує рівень адреналіну та кортизолу в крові Менший вплив на моторику кишечника порівняно з морфіном	Швидка тахіфілаксія Брак даних про вплив на психомоторний розвиток Збільшує залежність від параметрів ШВЛ на фоні його постійної інфузії Викликає ригідність грудної стінки
Бензодіазепіни	Занадто глибокий рівень седації	Збільшують частоту ВШК*, ПВЛ** та рівень смертності Артеріальна гіпотензія Міоклонуси

\*ВШК – внутрішньошлуночкова крововиливи; \*\*ПВЛ – перивентрикулярна лейкомаляція

**Таблиця 2.** Порівняння впливу найбільш застосованих седативних препаратів на нейропсихічний розвиток новонароджених (McPherson C, 2012).

Препарати	Експериментальні дані	Клінічні дані
Опіати	Викликають нейроапоптоз Розрідження щільності нейроцитів та зменшення довжини дендритів Персистуюче зниження моторної активності Персистуюче погіршення здатності до освіти	Збільшення тону Погіршення розвитку моторних навичок Погіршення інтелекту
Бензодіазепіни	Викликають нейроапоптоз Уповільнюють нейрогенез Затримка рухового розвитку	

масою тіла  $\approx 2500$  г. із оцінкою по Апгар при народженні менше 7 балів та оцінкою по Sarnat II–III ст., післянатальний вік до 72 годин після пологів.

**Критерії виключення:** уроджені вади розвитку серця та центральної нервової системи, гестаційний вік  $<37$  тижнів, маса тіла при народженні  $<2500$  г., післянатальний вік більше 72 годин після пологів.

Діагноз «Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» встановлювався відповідно до Наказу МОЗ України від 08.06.2007 року №312 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим», та Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні» за шкалою Sarnat (H.B. Sarnat, M.S. Sarnat, 1976 в модифікації A. Hill, I.I. Volpe, 1994).

**Етапи дослідження:** перший день лікування, на 2<sup>гу</sup> та 3<sup>тню</sup> добу дослідження.

Всім дітям проводилась рутинна інтенсивна терапія відповідно до Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні», що включала раннє застосування терапевтичної гіпотермії  $33\text{--}35^\circ\text{C}$  протягом 72 годин.

Седация проводилась із застосуванням монотерапії або комбінацій морфіну гідрохлориду  $0,1\%$  ( $50$  мкг/кг за  $30$  хв. з переходом на підтримуючу дозу  $10\text{--}40$  мкг/кг/год), натрію оксибутирату (в сумарній дозі  $100$  мг/кг в постійній інфузії), діазепаму ( $0,05\text{--}0,1$  мг/кг кожні  $4\text{--}6$  годин) або дексмететомідину ( $0,5$  мкг/кг/год). Методом стратифікації був проведений розподіл дітей на групи із застосуванням морфіну ( $n=71$ ) та групу порівняння ( $n=134$ ), в яку увійшли всі інші фармакологічні препарати.

У якості кінцевих показників були включені: тривалість проведення штучної вентиляції легень та взагалі респіраторної підтримки (включаючи неінвазивну вентиляцію, NIV), тривалість знаходження у відділенні інтенсивної терапії та в цілому у лікарні до виписки на амбулаторне лікування, а також небажані наслідки лікування як комбінований результат летальність або розвиток важкого ускладнення у вигляді церебральної лейкомаляції.

У якості проміжних показників досліджувались: наявність стійких судом наприкінці періо-

ду лікувальної гіпотермії, величина середнього артеріального тиску (САТ), сироваткові концентрації біохімічних маркерів ураження мозку NSE та протеїну S-100, змішана регіональна сатурація  $r\text{ScO}_2$  за даними церебральної оксиметрії NIRS та доплерівські індекси кровотоку в передній мозковій артерії (Arteria Cerebri Anterior, ACA): індекс резистентності мозкових судин Пурсело (Pourcelot Resistive Index, RI) та пульсаційний індекс Гослінга (Gosling Pulsatility Index, PI), розраховані за формулами:

$$\text{RI} = (V_s - V_d) / V_s$$

$$\text{PI} = (V_s - V_d) / V_m$$

де  $V_s$  – максимальна систолічна швидкість, см/с;  $V_d$  – максимальна діастолічна швидкість, см/с;  $V_m$  – середня швидкість кровотоку, см/с.

Статистичну обробку матеріалів дослідження було проведено з використанням пакету програмного забезпечення JASP 0.9.0.1 (Amsterdam, The Netherlands, 2018) у відповідності із загальноприйнятими стандартами математичної статистики. Перед статистичною обробкою всі дані були перевірені на нормальність розподілу із застосуванням  $W$  тесту Шапіро-Вілкса. Для непараметричних даних первинна статистична обробка даних включала розрахунок медіани  $M$ ,  $25\%$  та  $75\%$  перцентилів. Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували  $U$ -критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney  $U$ -test). Критерій  $p < 0,05$  був прийнятий як значущий в усіх тестах.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Всього проаналізовані результати лікування  $205$  доношених новонароджених, середній гестаційний вік у тижнях склав  $39,6 \pm 1,4$  ( $37\text{--}42$ ), вага при народженні у грамах  $3573 \pm 549$  ( $2440\text{--}5300$ ). За статевою ознакою  $128$  немовлят ( $62,4\%$ ) були хлопчики та  $77$  ( $37,6\%$ ) – дівчатка. У перші  $0\text{--}6$  годин від народження до відділення надійшли  $47$  дітей ( $22,9\%$ ), в період  $6\text{--}24$  години –  $136$  ( $66,3\%$ ),  $24\text{--}72$  години –  $19$  ( $9,3\%$ ) та  $3$  немовлят ( $1,5\%$ ) надійшли у термін  $3$  днів після пологів.  $28$ -денна летальність склала  $3$  з  $205$  дітей ( $1,46\%$ ).

Порівняльна характеристика групи морфіну та групи контролю представлена у таблиці 3.

Нами не було отримано достовірної різниці між досліджуваними групами щодо показників PI на першу ( $p=0,107$ ) та третю добу лікування ( $p=0,117$ ); показників NSE на першу

**Таблиця 3.** Порівняння проміжних та кінцевих результатів лікування доношених новонароджених з ГІЕ із застосуванням або без застосування морфіну для проведення седативної терапії.

	Без морфіну n=134	Морфін n=71	P
	Median (25%-75%)		
RI у 1 <sup>й</sup> день	0,68 (0,61-0,75)	0,64 (0,55-0,74)	0,037
RI на 3 <sup>й</sup> день	0,67 (0,61-0,75)	0,64 (0,55-0,70)	0,040
CAT, мм рт.ст.	56 (49-60)	51 (43-60)	0,017
Судоми на 3 <sup>й</sup> день, n (%)	10 (7,5%)	12 (16,9%)	0,038
S-100 на 3 <sup>й</sup> день, мкг/л	0,53 (0,23-1,19)	1,1 (0,39-1,67)	0,029
Екстубація (доба)	5 (4-6)	6 (5-8)	0,003
Тривалість ШВЛ + NIV (діб)	6 (4-9)	7 (5-9)	0,010
Лікування у ВАІТН (діб)	11 (8-15)	13 (9-16)	0,029
Церебральна лейкомаляція, n (%)	12 (8,9%)	13 (18,4%)	0,051

( $p=0,072$ ) та третю добу лікування ( $p=0,706$ ) також S-100 у перший день ( $p=0,084$ ), так само як  $rScO_2$  протягом 72 годин спостереження ( $p=0,934$ ,  $p=0,973$  та  $p=0,711$  на 1<sup>й</sup>, 2<sup>й</sup> та 3<sup>й</sup> дні відповідно), а також щодо загальної тривалості лікування в стаціонарі ( $p=0,376$ ).

Проте привертає увагу достовірна відмінність між групами стосовно доплерівського індексу мозкового кровотоку RI, який характеризує збереженість ауторегуляції тону-су церебральних артерій, і у першу, і на третю добу лікування, більш низькі показники САТ, більша у 2,2 рази частота судом ( $p=0,038$ ) та вища майже у 2 рази концентрація протеїну S-100 на третю добу ( $p=0,029$ ) у групі морфіну. Відповідно діти з групи морфіну достовірно довше знаходились на респіраторній підтримці, пізніше були екстубовані та довше потребували лікування у ВАІТН. Але, найголовніше, частота розвитку небажаного результату у вигляді церебральної лейкомаляції також була у 2 рази вище в групі морфіну, хоча й на межі достовірності ( $p=0,051$ ), але тенденція була очевидною. Оскільки не було виявлено достовірної різниці  $rScO_2$  поміж групами, то, відповідно, можливість впливу на результати порівняльного аналізу вторинної гіпоксії можна виключити.

Узагальнюючи отримані дані, треба відзначити, що застосування морфіну, як препарату седативної дії, призводить до погіршення доплерівських показників церебральної перфузії, які на думку Elstad M. et al. (2011) і Germer G.J. et al. (2016) є найбільш прогностично значущими щодо подальших наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених немовлят [17, 18], що можна вважати негативним впливом на стан ауторегуляції мозкових судин. Це

також підтверджується більш високою частотою судом та подвійним рівнем сироваткового маркера ураження мозку протеїну S-100 наприкінці періоду лікувальної гіпотермії та початку зігрівання і реперфузії. Достовірність впливу морфіну на частоту розвитку церебральної лейкомаляції додатково потребує подальшого дослідження, але збігається з результатами декількох експериментальних досліджень нейротоксичності морфіну стосовно незрілого головного мозку в періоді його розвитку [16].

## ВИСНОВКИ

1. В гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених застосування морфіну у якості препарату седативної дії у порівнянні з іншими фармакологічними препаратами призводить до низки негативних ефектів стосовно впливу на церебральну перфузію та на кінцеві результати лікування.

2. Застосування морфіну у якості препарату першої лінії потребує додаткових рандомізованих досліджень і можливого перегляду обмежень щодо його призначення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Badawi N. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study / N. Badawi, J.J. Kurinczuk, J.M. Keogh [et al.] // *BMJ*. – 1998. – 317(7172). – P. 1549-1553
2. Johnston M.V. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care / M.V. Johnston, A. Fatemi, M.A. Wilson, F. Northington // *Lancet Neurol*. – 2011. – 10. – P. 372-382. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70016-3
3. Locatelli A. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term / A. Locatelli, M. Incerti, G. Paterlini [et al.] // *Am. J. Perinatol*. – 2010. – 27(8). – P. 649-654. doi: 10.1055/s-0030-1249761
4. Pfister R.H. *The Vermont Oxford Neonatal Encephalopathy Registry: rationale, methods, and initial*

- results / R.H. Pfister, P. Bingham, E.M. Edwards [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2012. – 12. – P. 84-93. doi: 10.1186/1471-2431-12-84
5. Ткачик С.Я. Прогнозування та профілактика перинатальної патології при аномаліях пологової діяльності / С.Я. Ткачик // *Здоров'я жінчини.* – 2016. – 4. – С.168-170. doi: nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\_2016\_4\_36
  6. Torbenson V.E. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study / V.E. Torbenson, M.C. Tolcher, K.M. Nesbitt [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – 17. – P. 415-422
  7. Liu L. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // *Lancet.* – 2015. – 385. – P. 430-440. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6
  8. Parikh P. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury / P. Parikh, S.E. Juul // *The Journal of Pediatrics.* – 2018. – 192. – P. 22-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.031
  9. Tagin M. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries / M. Tagin, H. Abdel-Hady, S. Rahman, D.V. Azzopardi, A.J. Gunn // *Journal of Pediatrics.* – 2015. – 167(1). – P. 25-28. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.056
  10. Hall R.W. Drugs of choice for sedation and analgesia in the neonatal ICU / R.W. Hall, R.M. Shbarou // *Clin. Perinatol.* – 2009. – 36(1). – P. 15-26. doi: 10.1016/j.clp.2008.09.007
  11. Mayock D.E. Pain and sedation in the NICU / D.E. Mayock, C.A. Gleason // *NeoReviews.* – 2013. – 14. – e22-e31. doi: 10.1542/neo.14-1-e22
  12. Carbajal R. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study / R. Carbajal, M. Eriksson, E. Courtois [et al.]; EUROPAIN Survey Working Group // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – 3(10). – P. 796-812. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00331-8
  13. Romantsik O. Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation / O. Romantsik, M.G. Calevo, E. Norman, M. Bruschetini // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – 5. – CD012468. doi: 10.1002/14651858.CD012468.pub2
  14. Mahmoud M. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and procedural applications and limitations / M. Mahmoud, K.P. Mason // *BJA: British Journal of Anaesthesia.* – 2015. – 115(2). – P. 171-182. doi: 10.1093/bja/aev226
  15. Pullen L.C. Dexmedetomidine effective sedative for neonates / L.C. Pullen // <https://www.medscape.com/viewarticle/818075>. – 2013. (Cited 2019 Feb 19)
  16. McPherson C. Sedation and analgesia in mechanically ventilated preterm neonates: continue standard of care or experiment? / C. McPherson // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* – 2012. – 17(4). – P. 351-364. doi: 10.5863/1551-6776-17.4.351
  17. Elstad M. Cerebral resistance index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns / M. Elstad, A. Whitelaw, M. Thoresen // *Acta Paediatrica.* – 2011. – 100. – P. 1344-1349. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02327.x
  18. Gerner G.J. Transfontanelar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia / G.J. Gerner, V.J. Burton, Poretti A. [et al.] // *Journal of Perinatology.* – 2016. – 36 (3). – P. 202-206. doi: 10.1038/jp.2015.169

**Сурков Д.Н.**

#### **ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СЕДАЦИИ НА СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВотоКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

**Цель работы.** Сравнить влияние морфина и других седативных средств на состояние мозгового кровотока и результаты лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных.

**Материалы и методы.** В исследование включены 205 доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией по Sarnat II-III ст. в сроке  $\geq 72$  часов после родов. Младенцы были стратифицированы по фармакологическим препаратам для медикаментозной седации при проведении искусственной вентиляции легких на группы с применением морфина (n=71) и группу сравнения (n=134), в которую вошли оксibuтират натрия, диазепам и дексмедетомидин в стандартных рекомендуемых дозах. Проведен сравнительный анализ влияния морфина и других лекарственных средств на состояние церебральной перфузии и на результаты лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии.

**Результаты и обсуждение.** Выявлено достоверное различие между группами доплеровского индекса мозгового кровотока RI в первые сутки (0,64 [0,55–0,74] в группе морфина и 0,68 [0,61–0,75] в группе контроля,  $p=0,037$ ), и на третьи сутки лечения (соответственно 0,64 [0,55–0,70] против 0,67 [0,61–0,75] при  $p=0,040$ ), более низкие показатели САД (51 [43–60] мм рт.ст. против 56 [49–60] мм рт.ст. при  $p=0,017$ ), больше в 2,2 раза частота судорог ( $p=0,038$ ) и выше почти в 2 раза концентрация протеина S-100 на третьи сутки ( $p=0,029$ ) в группе морфина. Частота развития неблагоприятного исхода в виде церебральной лейкомаляции также была в 2 раза выше в группе морфина (18,4%), чем в контрольной группе (8,9%), хотя разница оказалась недостоверной ( $p=0,051$ ), но с очевидной тенденцией.

**Выводы.** В остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных применения морфина в качестве препарата седативного действия в сравнении с другими фармакологическими препаратами приводит к ряду негативных эффектов в отношении влияния на церебральную перфузию и на конечные результаты лечения.

**Ключевые слова:** гипоксия; ишемия; энцефалопатия; морфин; индекс резистентности; лейкомаляция

**Surkov D.**

#### **IMPACT OF SEDATIVE AGENTS ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND OUTCOMES OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN TERM INFANTS**

**Objective.** To determine impact of morphine and other sedatives on cerebral blood flow and outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates.

**Materials and methods.** Data of 205 term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy Sarnat stage II-III was collected during  $\geq 72$  hours of life. All the infants were stratified by pharmacological sedative agents for positive pressure ventilation adaptation into groups by morphine (n=71) and the comparison group (n=134), which included sodium oxybutyrate, diazepam and dexmedetomidine in standard recommended doses. A comparative analysis of the effect of morphine and other drugs on cerebral perfusion and outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy was performed.

**Results and discussion.** A significant difference in Doppler Resistive Index of cerebral blood flow was found between groups on the 1<sup>st</sup> day (0.64 [0.55–0.74] in morphine group and 0.68 [0.61–0.75] in control group,  $p=0.037$ ), and on the 3<sup>rd</sup> day of treatment (respectively, 0.64 [0.55–0.70] versus 0.67 [0.61–0.75] with  $p=0.040$ ), as well as lower rates of mean blood pressure (51 [43–60] mm Hg vs. 56 [49–60] mm Hg with  $p=0.017$ ), the rate of seizures was twice higher ( $p=0.038$ ) and serum level of protein S-100 also was almost twice higher at the 3<sup>rd</sup> day ( $p=0.029$ ) in morphine group. The incidence of unfavorable outcome as cerebral leukomalacia was also 2 times higher in the morphine group (18.4%) comparing the control group (8.9%), although the difference was not significant ( $p=0.051$ ), but with an obvious trend.

**Conclusions.** In the acute period of hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants, the use of morphine as a sedative drug in comparison with other pharmacological agents leads to a number of negative impacts on cerebral perfusion and on treatment outcomes.

**Key words:** hypoxia; ischemia; encephalopathy; morphine; resistant index; leukomalacia