

# Злокачественная гипертермия



Выполнил студент 525 группы  
Распитин Дмитрий Александрович

# определение

Злокачественная гипертермия (Синдром Икара) – острый **жизнеугрожающий фармакогенетический** синдром с **аутосомно-доминантным** типом наследования, при котором **в ответ на применение триггерных препаратов** (галогенсодержащих ингаляционных анестетиков и деполяризующих миорелаксантов) развиваются **кальций-зависимая контрактура** и **гиперметаболизм скелетных мышц** с исходом в **рабдомиолиз** и **мультиорганную дисфункцию**.

В настоящее время наиболее удачным кажется термин **ОСТРЫЙ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАССИВНЫЙ РАБДОМИОЛИЗ**.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота злокачественной гипертермии составляет примерно **1:60000-100 000** общих анестезий с применением триггеров, при этом **у мужчин ее регистрируют в 2 раза чаще**, чем у женщин.

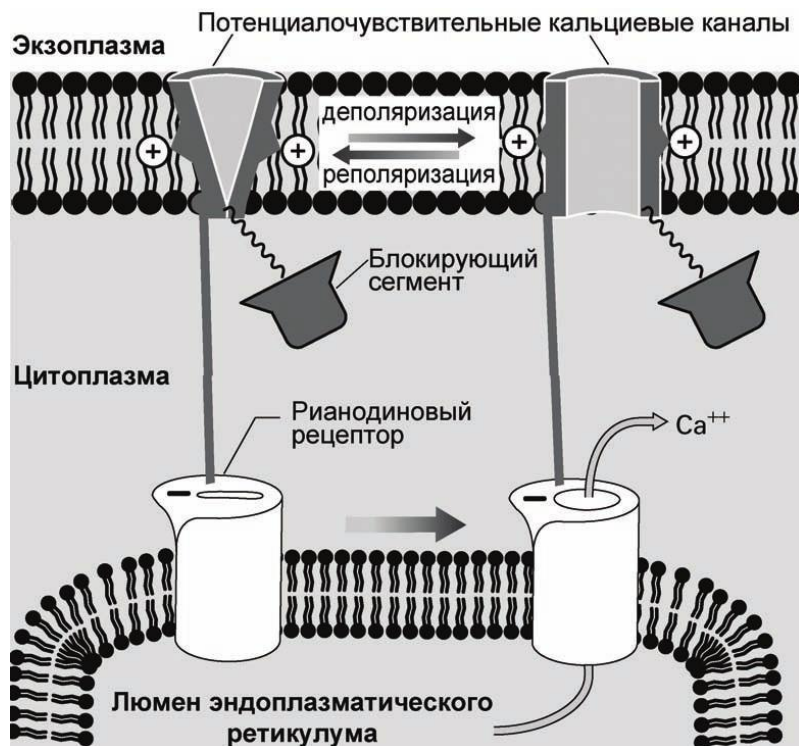
1:4500 общих анестезий – **абортивные и стертые формы** (часто остаются нераспознанными!).

Среди опубликованных случаев **основная доля пришлась на пациентов до 19 лет** (особое внимание на эту проблемы должны обратить детские анестезиологи).

# ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Условия для развития  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ  
ГИПЕРТЕРМИИ

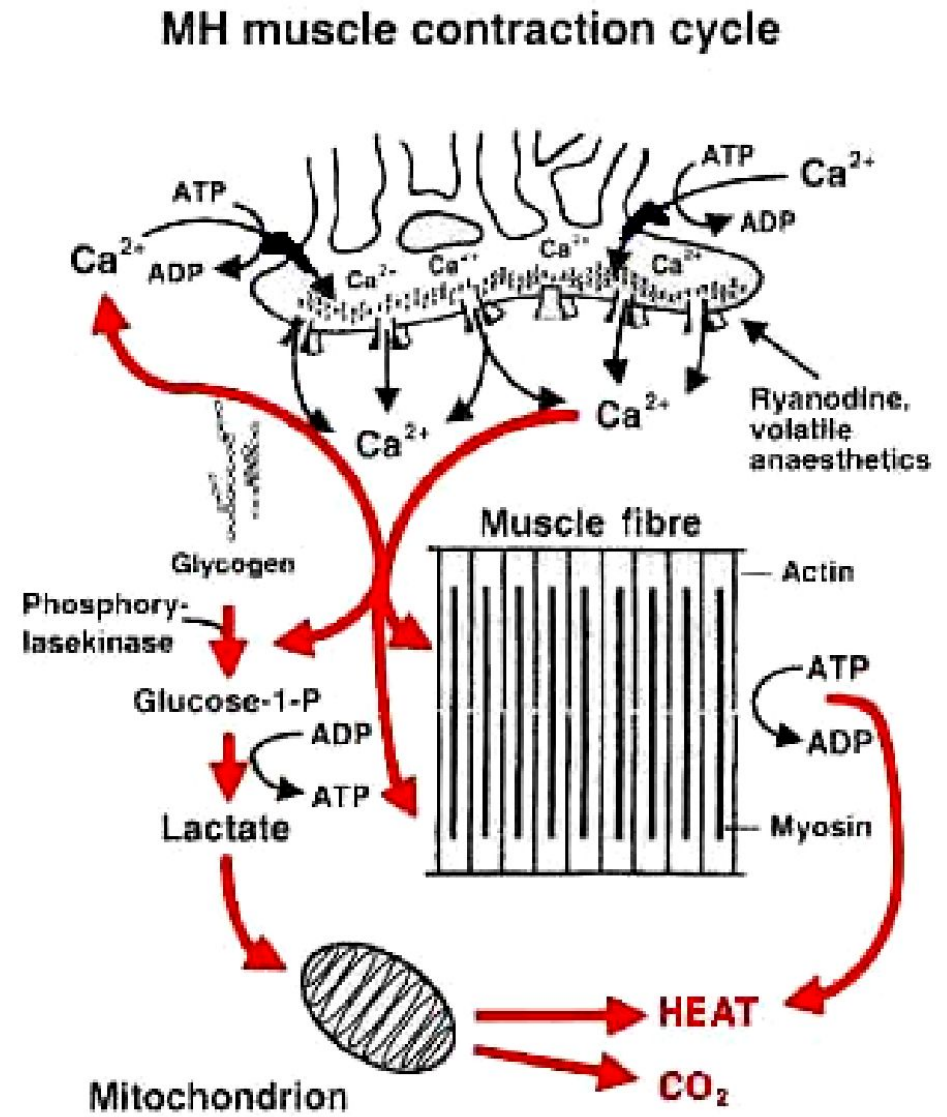
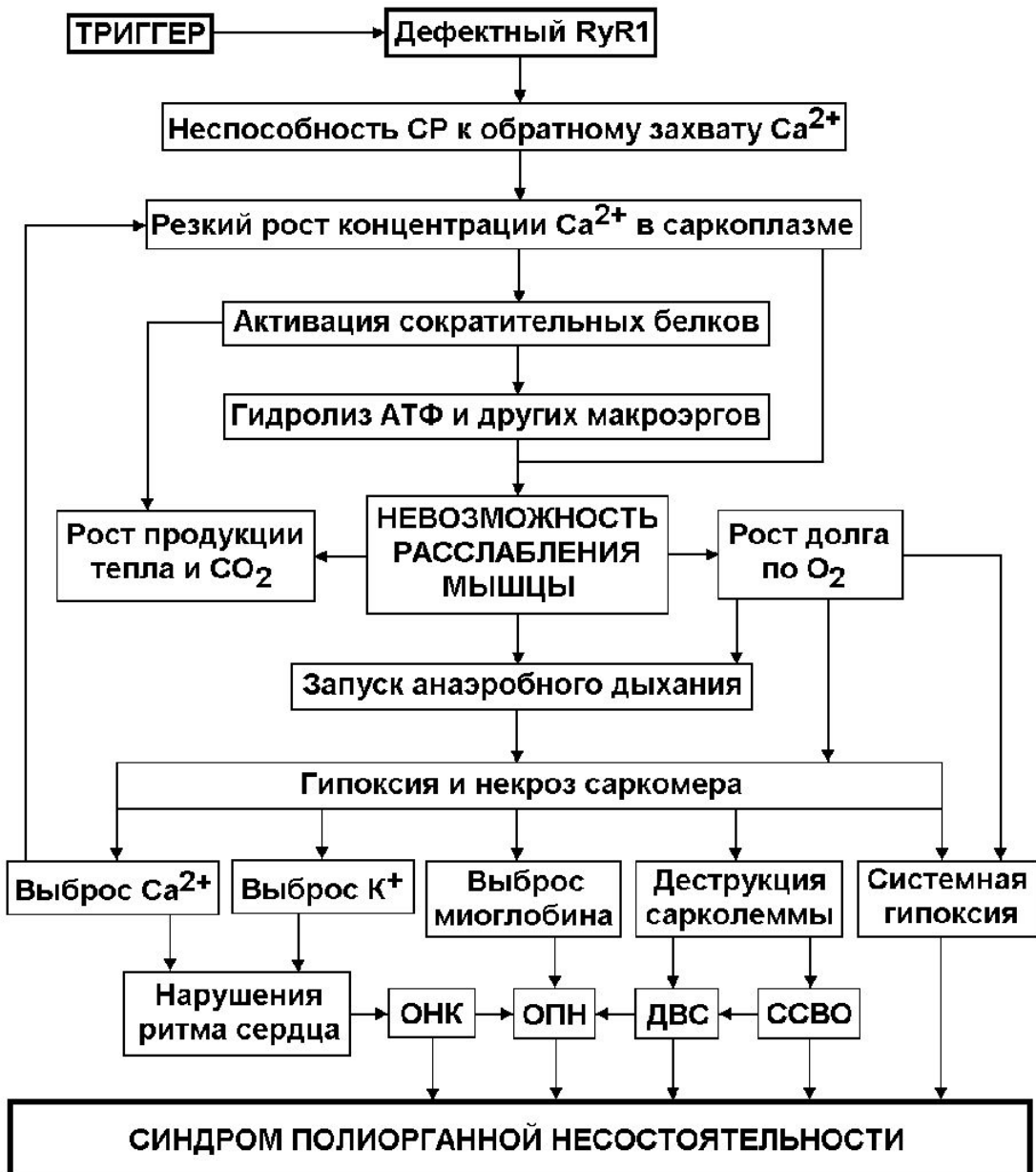
Наследование мутантного гена  
рианодинового рецептора



Влияние триггерных факторов

- 1) Галогенсодержащие ингаляционные анестетики (галотан, севофлуран, десфлуран и др.)
- 2) Деполяризующие миорелаксанты (сукцинилхолин)
- 3) Тяжелая физическая нагрузка и перегревание у предрасположенных лиц

# ЭТИОПАТОГЕНЕЗ



Из лекции К.М.Лебединского «Злокачественная гипертермия»

# Клиническая картина

Злокачественная гипертермия может протекать в трех клинических формах:

1) **фульминантная** (молниеносная, классическая) – характеризуется очень высокой летальностью без использования дантролена,

2) **проградиентная** (отсроченная на сутки и более и/или медленно текущая)

3) **абортивная** (легкая, с неполной клиникой) – не всегда трактуется как ЗГ из-за низкой осведомленности.



# Клиническая картина

## РАННИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ

- 1) необоснованное **увеличение конечной экспираторной концентрации углекислого газа EtCO<sub>2</sub>**, регистрируемое с помощью капнографии;
- 2) тахипноэ при наличии самостоятельного дыхания
- 3) увеличение потребления кислорода, нарастание гипоксемии
- 4) смешанный метаболический и

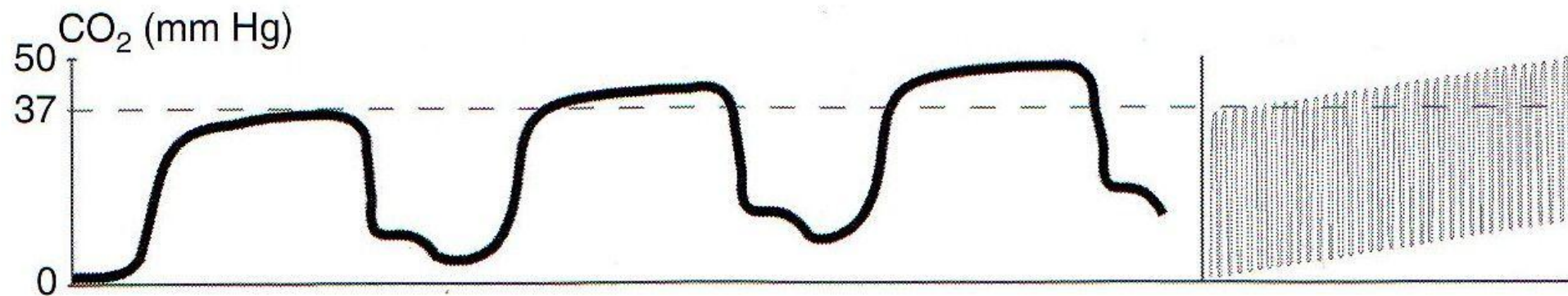
### МЫШЕЧНЫЕ

- 1) **Спазм жевательной мускулатуры**, особенно если применялся *сукцинилхолин* (выраженность этого признака варьирует от весьма умеренной ригидности до невозможности открыть рот (**симптом «стальных челюстей»**))
- 2) **Генерализованная мышечная ригидность** (от легкой неподатливости до

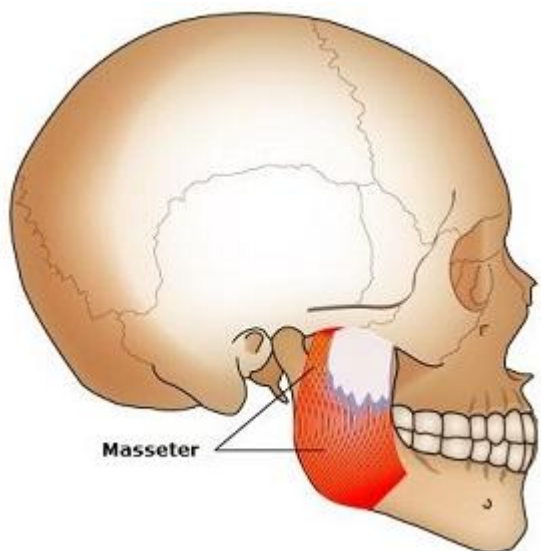
### КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ

- 1) Необоснованная тахикардия
- 2) Возникновение аритмий (особенно эктопического вентрикулярного ритма, бигемении) – вплоть до остановки кровообращения
- 3) Нестабильное артериальное давление

# Клиническая картина



Увеличение CO<sub>2</sub> на выдохе по данным капнографии

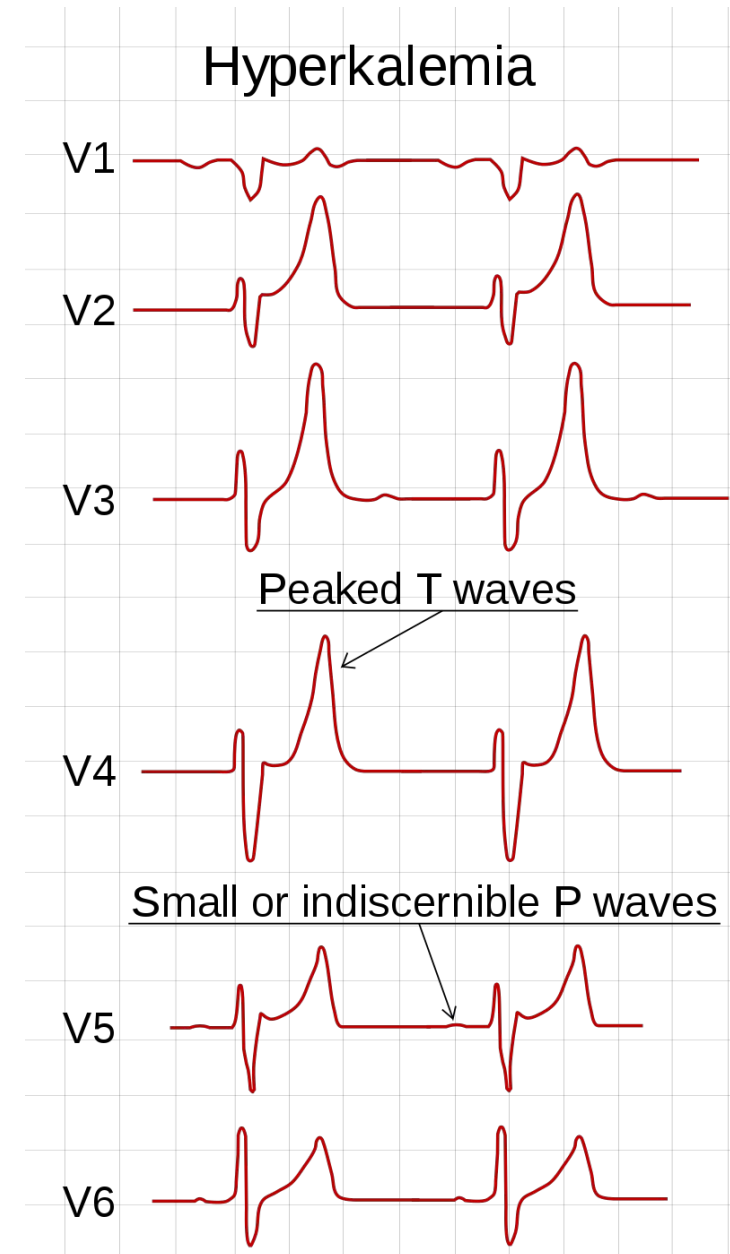




# Клиническая картина

## Поздние клинические признаки

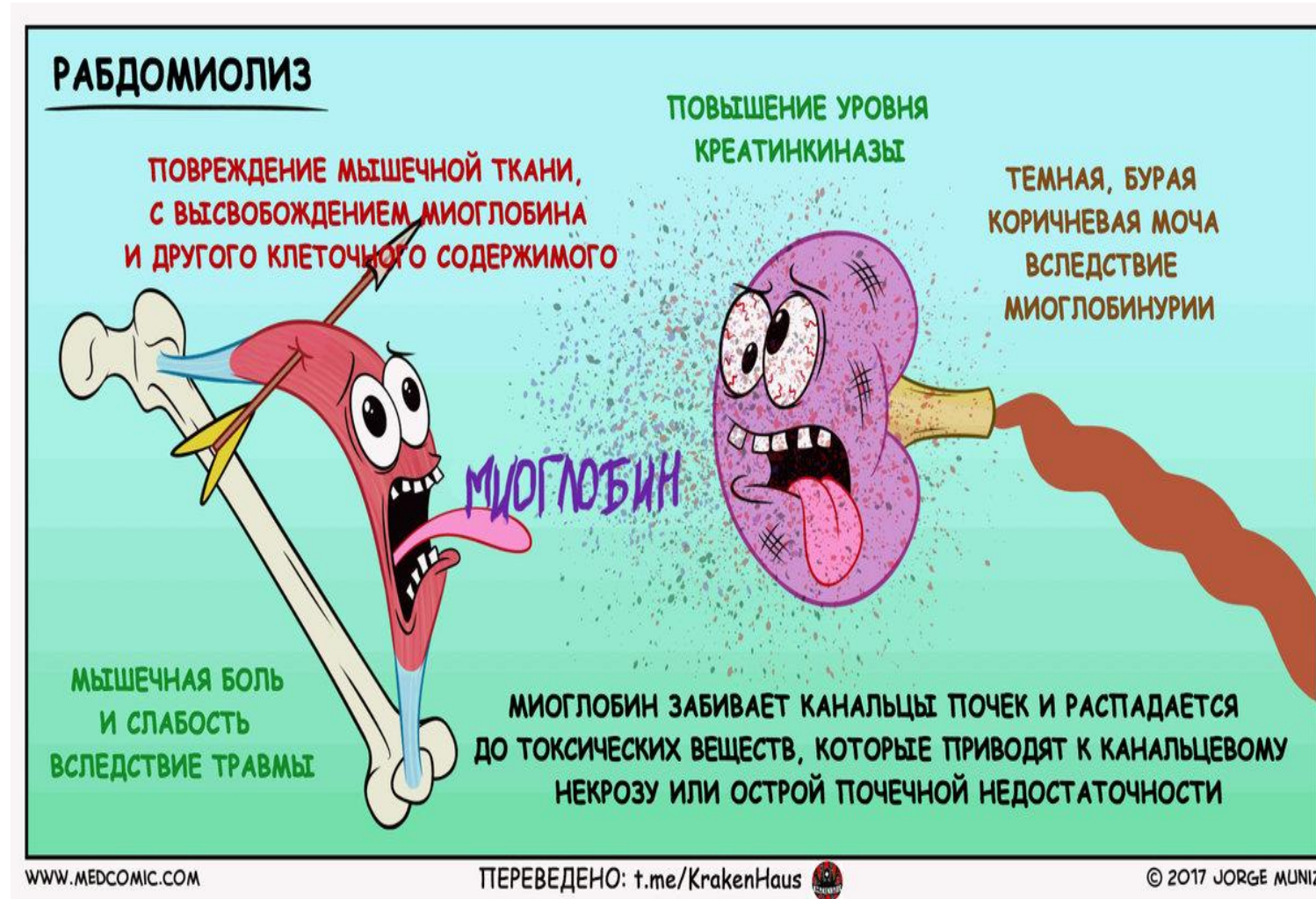
- **гиперкалиемия** (вплоть до выраженной, проявляющейся изменениями на ЭКГ и требующей заместительной почечной терапии)
- внезапное **повышение температуры ядра тела** (особую диагностическую ценность имеет не столько высокая температура, сколько быстрый темп ее нарастания.) – только у 30% пациентов
- значительное **повышение уровня креатинфосфокиназы** в плазме крови
- значительное **повышение уровня миоглобина в крови**
- темный цвет мочи вследствие **миоглобинурии**, развитие ренального ОПП (**острый тубулярный некроз**)



# Клиническая картина

## Осложнения:

- кома
- острая сердечная недостаточность
- отек легких
- ренальное ОПП
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- печеночная дисфункция



# ДИАГНОСТИКА

## Шкала Larach,

Критерии	Баллы	1994	
<b>Мышечная ригидность</b>			<b>Лихорадка</b>
Генерализованная	15		Необъяснимо быстрый подъем температуры тела
Тризм жевательной мускулатуры	15		Необъяснимый подъем температуры выше 38,8оС
<b>Рабдомиолиз</b>			<b>Нарушения сердечного ритма</b>
увеличение КФК более 20000 после введения сукцинилхолина	15		Необъяснимая синусовая тахикардия
увеличение КФК более 10000 без введения сукцинилхолина	15		Желудочковая тахикардия или фибрилляция
Потемнение мочи	10		<b>Наследственность</b>
Многглобин мочи более 60 мкг/л	5		Случай ЗГ у ближайших родственников
Многглобин сыворотки более 170 мкг/л	5		Случай ЗГ у дальних родственников
Калий крови, плазмы или сыворотки более 6 ммоль/л	3		<b>Другое</b>
<b>Гиперкапния (респираторный ацидоз)</b>			рН артериальной крови менее 7,25 (метаболический ацидоз)
Увеличение EtCO2 более 55 мм.рт.ст при адекватной ИВЛ	15		
Увеличение PaCO2 более 60 мм рт ст при адекватной ИВЛ	15		
Увеличение EtCO2 более 60 мм рт ст при самостоятельном дыхании	15		BE артериальной крови менее -8 ммоль/л (метаболический ацидоз)
Увеличение PaCO2 более 65 мм рт ст при самостоятельном дыхании	15		Быстрое купирование симптомов дантроленом
Необъяснимая гиперкапния	10		Семейный анамнез ЗГ в сочетании с подъемом КФК в анамнезе
Необъяснимая тахипноэ	5		

# ДИАГНОСТИКА

**Интерпретация**

**суммы**

**баллов:**

<b>Сумма баллов</b>	<b>Ранг по шкале</b>	<b>Вероятность диагноза ЗГ</b>
<b>0-2</b>	1	исключен
<b>3-9</b>	2	Маловероятен
<b>10-19</b>	3	Скорее нет, чем да
<b>20-34</b>	4	Скорее да, чем нет
<b>35-49</b>	5	Весьма вероятен
<b>Более 50</b>	6	Практически достоверен

# ДИАГНОСТИКА

## **Необходимо обратить внимание на анамнез пациента!**

-прямые указания на состояния, сходные с ЗГ, у самого больного или его кровных родственников во время или после анестезии, смерти «от наркоза» в семье, и, кроме того:

-интенсивная физическая работа или высокая внешняя температура вызывают лихорадку, одервенение мышц или потемнение мочи,

-необычные реакции на триггеры (кофе!) - деревенеют руки, по спине бегают мурашки, спину вытягивает и т.д.

-высокая лихорадка при незначительных инфекциях,

-отсутствие колебаний температуры в течение суток,

-фебрильные судороги или «белая» гипертермия в детском возрасте,

- спонтанные «судороги» и мышечная слабость,

-избыток силы при слабой координации,

-мышечная кривошея, косоглазие и птоз, врожденные грыжи, кифосколиоз, частые переломы и тд

**У пациентов с наследственными нейромышечными заболеваниями**

# ДИАГНОСТИКА

## Лабораторные данные:

- резкий подъем венозно-артериальной разницы по углекислоте,
- нарастающая **артериальная гипоксемия**
- смешанный ацидоз (**pH артериальной крови < 7,25**)
- дефицит оснований -8 ммоль/л и менее

Позднее добавляются:

- подъем плазменных уровней индикаторных ферментов (ЛДГ, АСТ, АЛТ) и наиболее специфичного маркера – **креатинфосфокиназы** (креатинфосфокиназа (КФК) > 10,000 Ед (без использования сукцинилхолина); КФК > 20,000 (с использованием сукцинилхолина)),
- **гиперкалиемия** (К > 6 ммоль/л),
- гиперкальциемия,
- гипермагниемия,
- **миоглобинемия** (миоглобин плазмы > 170 мкг/л), а затем **миоглобинурия** (миоглобин мочи > 60 мкг/л)

# лечение

(рекомендации MHAUS — Malignant hyperthermia association of the United States):

- 1) Как только подозревается ЗГ, **введение любых анестезирующих веществ** (ингаляционных анестетиков, сукцинилхолин) **необходимо немедленно прекратить**.
- 2) **Получить дантролен**.
- 3) Гипервентиляция 100%-м кислородом 10 л/мин., с целью вывести ингаляционные анестетики и понизить ETCO<sub>2</sub>.
- 4) Ввести в/в дантролен **2,5 мг/кг** каждые 5 минут до уменьшения ETCO<sub>2</sub>, напряжения мышц и/или восстановления сердечного ритма. Большие дозы (> 10 мг/кг) могут потребоваться пациентам с ригидностью мышц. **Дантролен должен назначаться в дозе, купирующей все клинические проявления ЗГ**. Несоблюдение этого правила может привести к рецидиву ЗГ.
- 5) Давая большие дозы (> 10 мг/кг) без достижения положительной динамики, **необходимо**



# лечение

(рекомендации MHAUS — Malignant hyperthermia association of the United States):

6) Взять анализ крови (венозной или артериальной) на газовый состав, чтобы **определить степень метаболического ацидоза**. При  $\text{pH} < 7,2$  необходимо: создать гипервентиляцию для достижения нормокапнии, внутривенное введение бикарбоната натрия.

7) Необходимо **охладить пациента** самым активным образом:

- 2000—3000 мл **охлажденного (4 °C) 0,9% NaCl в/в**;
- **провести лаваж полостей тела холодными растворами**, использовать **охлаждающие одеяла**;
- провести измерение температуры тела в течение всего периода лечения. Прекратите охлаждать, когда температура уменьшится до 38 °C.

8) **При гиперкалиемии** ( $\text{K} > 5,9$  или меньше с изменениями кардиограммы):

- хлорид кальция 10 мг/кг (максимальная доза 2000 мг) или глюконат кальция 30 мг/кг (максимальная доза 3000 мг);
- бикарбонат натрия 1—2 mEq/kg в/в (максимальная доза 50 mEq);
- глюкоза/инсулин: для детей: 0,1 единицы регулярный инсулин/kg и декстроза на 0.5 гр/kg; для взрослых пациентов: 10 единиц регулярный инсулин в/в и глюкоза на 50 мл 40%.

Проверка уровня глюкозы ежечасно;

- для рефрактерной гиперкалиемии нужно рассмотреть альбутерол (или другой бета-



# лечение

(рекомендации MHAUS — Malignant hyperthermia association of the United States):

9) При **аритмии**:

- амиодарон: 300 мг для взрослых (3 мг/кг в/в);
- $\beta$ -блокаторы (пропранолол, метопролол, эсмолол) — при тахикардии;
- но **избегают блокаторов Са-каналов!!**

10) Интраоперационный мониторинг:

- непрерывное рутинное анестезиологическое мониторирование (SaO<sub>2</sub>, ЭКГ, неинвазивное измерение АД, ETCO<sub>2</sub>);
- измерение температура тела;
- наличие периферического венозного катетера с большим диаметром;
- наличие центрального венозного, артериального катетера, а также мочевого катетера;
- измерять в крови K<sup>+</sup>, КФК, КОС артериальной крови, миоглобин и глюкозу;
- измерение почечной и печеночной функций, коагуляцию;
- проводить активной мониторинг не менее чем 24 ч.

11) Поддерживать мочевыделительную функцию почек - профилактика миоглобин-индуцированной почечной



# лечение

## ДАНТРОЛЕН

Дантролен остается в настоящее время единственным специфическим препаратом для лечения ЗГ.

По мнению одних авторов, дантролен препятствует выходу  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума, а также является антагонистом в реакции связывания актин-миозин-тропонин-тропомиозин.

Другие авторы считают, что дантролен непосредственно связывается с рианодиновыми рецепторами (RYR-1) в ЭПС и блокируют выход  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку.

Согласно протоколу Североамериканской ассоциации по злокачественной гипертермии (MHAUS).



# лечение

## **ДАНТРОЛЕН**

На территории РФ Дантролен **не зарегистрирован!**

При подозрении на злокачественную гипертермию необходимо позвонить в Центр злокачественной гипертермии в России.

**Телефон: +7 921 320  
0958**

При получении и использовании Дантролена необходимо обязательно сделать запись в историю болезни о том, что его применение было объяснено **КРАЙНЕЙ НЕОБХОДИМОСТЬЮ** со ссылкой на председателя Центра злокачественной гипертермии РФ Лебединского К.М. (совместный консилиум).

# лечение

## ДАНТРОЛЕН

**Использование Дантролена возможно только в случае КРАЙНЕЙ НЕОБХОДИМОСТИ**

УК РФ Статья 39. Крайняя необходимость

1. Не является преступлением причинение вреда охраняемым уголовным законом интересам в состоянии крайней необходимости, то есть для устранения опасности, непосредственно угрожающей личности и правам данного лица или иных лиц, охраняемым законом интересам общества или государства, если эта опасность не могла быть устранена иными средствами и при этом не было допущено превышения пределов крайней необходимости.

2. Превышением пределов крайней необходимости признается причинение вреда, явно не соответствующего характеру и степени угрожавшей опасности и обстоятельствам, при которых опасность

# Профилактика

Всем пациентам с предрасположенностью к злокачественной гипертермии (ПЗГ) необходима **адекватная премедикация** для предупреждения вероятного предоперационного стресса.

Наиболее приемлемыми и безопасными способами анестезии являются следующие:

- Индукция барбитуратами и сбалансированная анестезия с закисью азота, опиоидами, бензодиазепинами и недеполяризующими мышечными релаксантами.
- Инфузия пропофола.
- Региональная анестезия.
- Местная анестезия на фоне медикаментозной седации.

Используется стандартный **интраоперационный мониторинг**: ЭКГ, неинвазивное артериальное давление, пульсовая оксиметрия, капнография, термометрия. Требуется катетеризация артерии для многократного забора артериальной крови для анализа газов крови, кислотно-основного и водно-