ГБОУ ВПО «Северный Государственный Медицинский Университет»
Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Злокачественная гипертермия

Подготовила: студентка 5 курса
лечебного факультета Семенкова Т. Н.

Преподаватель: к.м.н., доцент
Смёткин Алексей Анатольевич

г. Архангельск,
2018

План

1. Определение
2. Эпидемиология
3. Этиология
4. Патофизиология
5. Клинические и лабораторные проявления
6. Диагностика
7. Лечение

Злокачественная гипертермия

- это фармакогенетическое гиперметаболическое состояние скелетной мускулатуры у предрасположенных пациентов в ответ на общую анестезию (ОА) с использованием ингаляционных анестетиков и/или сукцинилхолина.

Sheila Riazi S., Kraeva N., Hopkins P. M. Updated guide for the management of malignant hyperthermia // Canadian Anesthesiologists' Society, - 2018

История

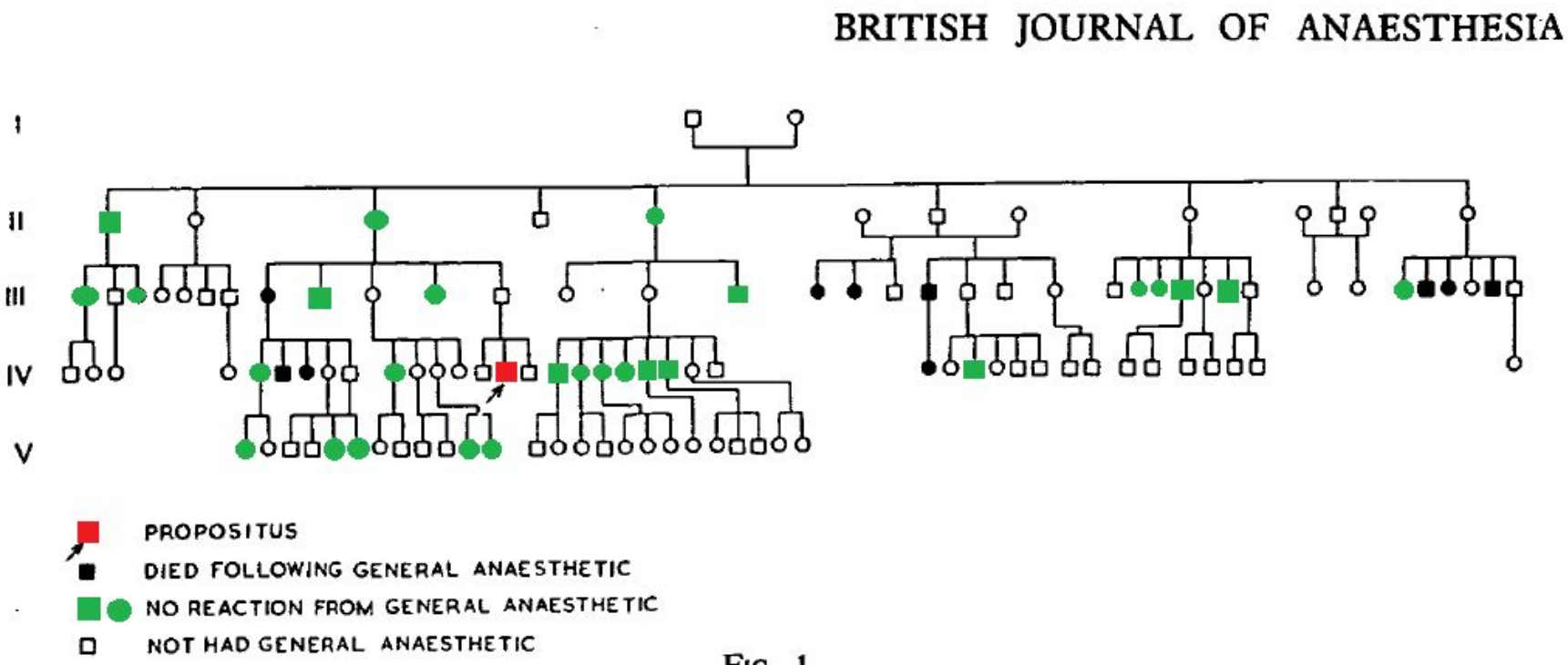


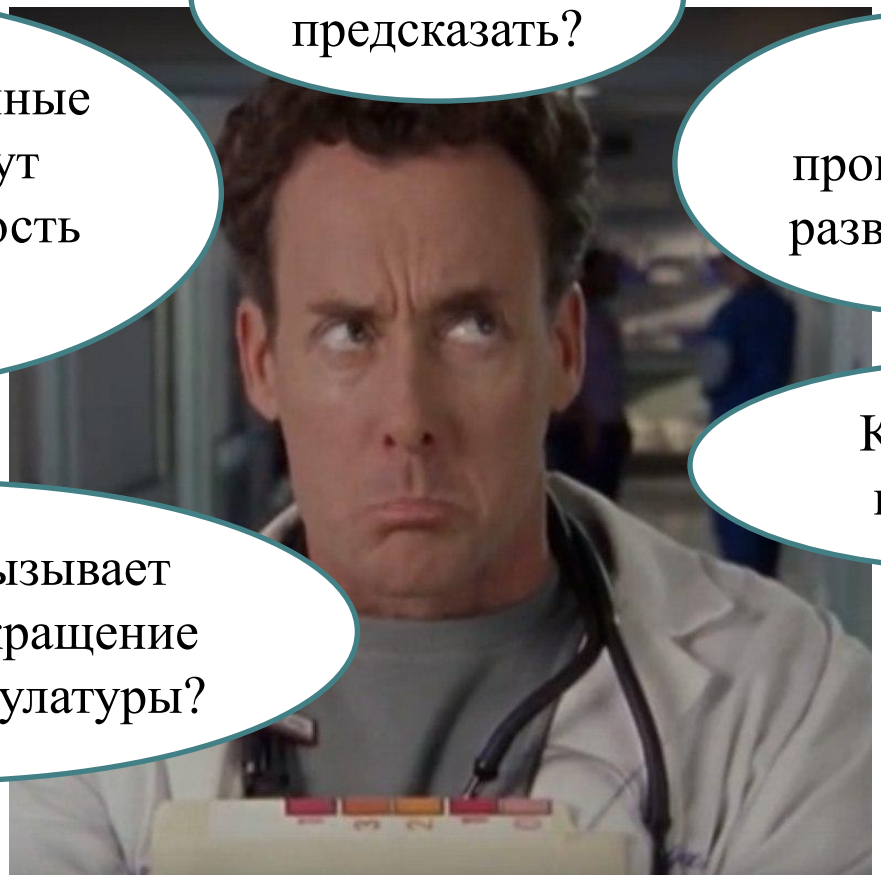
FIG. 1

Family tree. Circles indicate females; squares indicate males.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

M. A. Denborough, J. F. A. Forster, R. R. H., Lovell Anaethtetic deaths in a family // BJA, - 1962

«Кризис в анестезиологии»



Как предсказать?

Какие лекарственные препараты могут снизить летальность от ЗГ?

Что провоцирует развитие ЗГ?

Как помочь пациенту?

Почему ОА вызывает длительное сокращение скелетной мускулатуры?

Н.А. Шнайдер, В.А. Шнайдер Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на старую проблему // Нервно-мышечные болезни, 2014;(1):21-29.

Land-race pig

Н.А. Шнайдер, В.А. Шнайдер Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на старую проблему // Нервно-мышечные болезни, 2014;(1):21-29.

Эпидемиология

1. Во всех расовых группах 1 случай на 15 000 - 75 000 общих анестезий
2. Распространенность генетического признака ЗГ в пределах 1:2000 - 1:3000
3. Мужчины : женщины = 2:1
4. Чаще у лиц молодого возраста

1.Pawan K Gupta P. K., Hopkins P. M. Diagnosis and management of malignant hyperthermia // BJA Education, - 2017.

2.Sheila Riazi S., Kraeva N., Hopkins P. M. Updated guide for the management of malignant hyperthermia // Canadian Anesthesiologists' Society, - 2018

Эпидемиология

Смертность 80%

Дантролен
конец 1970 -х

5 %

В 2000 – е гг. увеличилась до 14 %

Sheila Riazi S., Kraeva N., Hopkins P. M. Updated guide for the management of malignant hyperthermia // Canadian Anesthesiologists' Society, - 2018

Этиология

Что необходимо, чтобы развился криз ЗГ?

1. Наследование аномального (мутантного) гена (генов)

2. Влияние триггерных агентов ОА (или «триггеров»)

Н.А. Шнайдер, В.А. Шнайдер Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на старую проблему // Нервно-мышечные болезни, 2014;(1):21-29.

Наследование аномального гена

1. RYR1 (ryanodine receptor 1)
2. CACNA1S (α1-subunit – DHPR)
3. STAC3

Sheila Riazi S., Kraeva N., Hopkins P. M. Updated guide for the management of malignant hyperthermia // Canadian Anesthesiologists' Society, - 2018

Триггеры

- Все ингаляционные анестетики (искл. – закись азота, ксенон)
  - Галотан
  - Энфлюран
  - Изофлюран
  - Десфлюран
  - Севофлюран

Изофлуран > Севофлуран > Десфлуран

- Диэтиловый эфир Хлороформ Декаметоний Кофеин
- Деполяризующие миорелаксанты (Сукцинилхолин)

К. М. Лебединский Злокачественная гипертермия: что мы можем и чего пока не можем в России? // Красноярск, - 2017

Sheila Riazi S., Kraeva N., Hopkins P. M. Updated guide for the management of malignant hyperthermia // Canadian Anesthesiologists' Society, - 2018

Заболевания группы риска ЗГ

Почти всегда связаны с ЗГ

Поражения ядер миоцитов (болезнь центрального стержня).

Вероятнее всего связаны с ЗГ

- **Миопатии и миодистрофии**:

– МД Дюшенна, Эмери – Дрейфуса, плече-лице-лопаточная МД; МД Фукуямы; синдром Кинга – Денборо.

- Другие миопатии:

– синдром Шварца – Джампела;
– мышечная дистрофия Беккера.

- Миотонии:

– первичный периодический паралич;
– врожденная миотония Томсена;
– дистрофическая миотония;
– хондродистрофическая миотония.

- Наследственные болезни обмена:

– синдром дефицита АТФ в СПР;
– митохондриальная миопатия;
– дефицит CPT2.

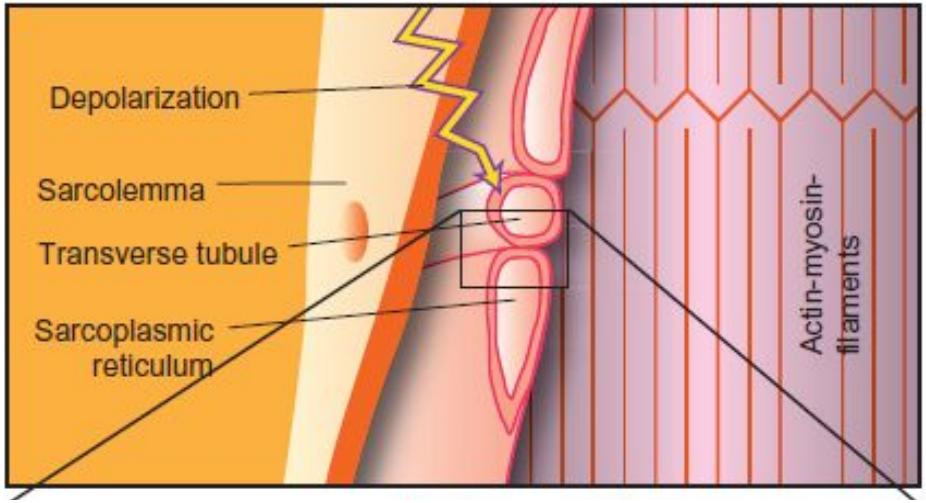
- Наследственная нейропатия (невральная амиотрофия) Шарко – Мари – Тута.
- Синдром Сатоеши.

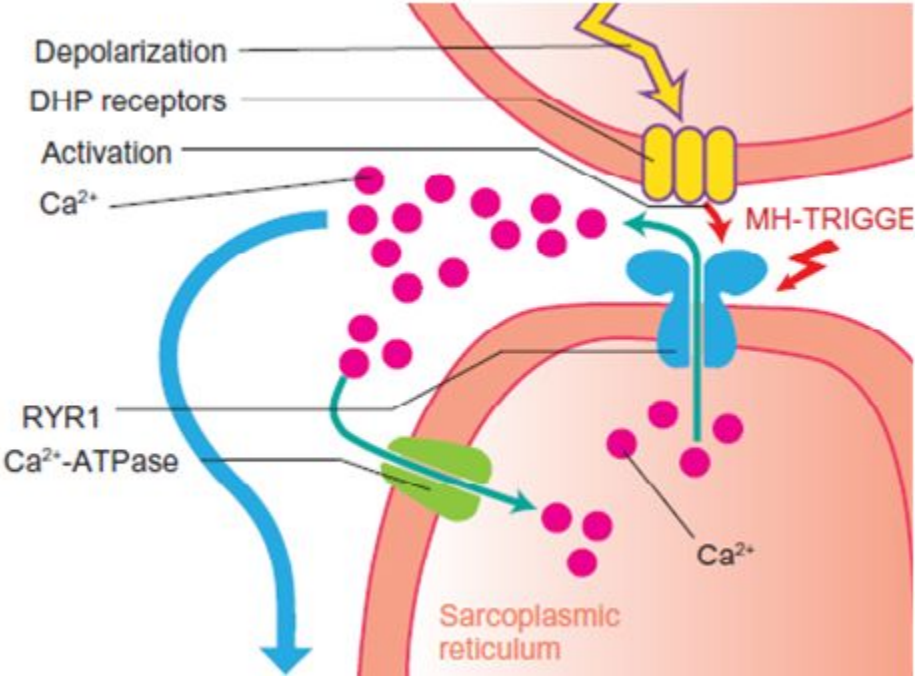
Имеют сходство с ЗГ

- **Синдром внезапной смерти младенцев.**
- **Злокачественный нейролептический синдром.**
- **Лимфомы.**
- **Несовершенный остеогенез.**
- **Заболевания, сопровождающиеся накоплением гликогена.**

Н.А. Шнайдер, В.А. Шнайдер Злокачественная гипертермия (синдром Икара): новый взгляд на старую проблему // Нервно-мышечные болезни, 2014;(1):21-29.

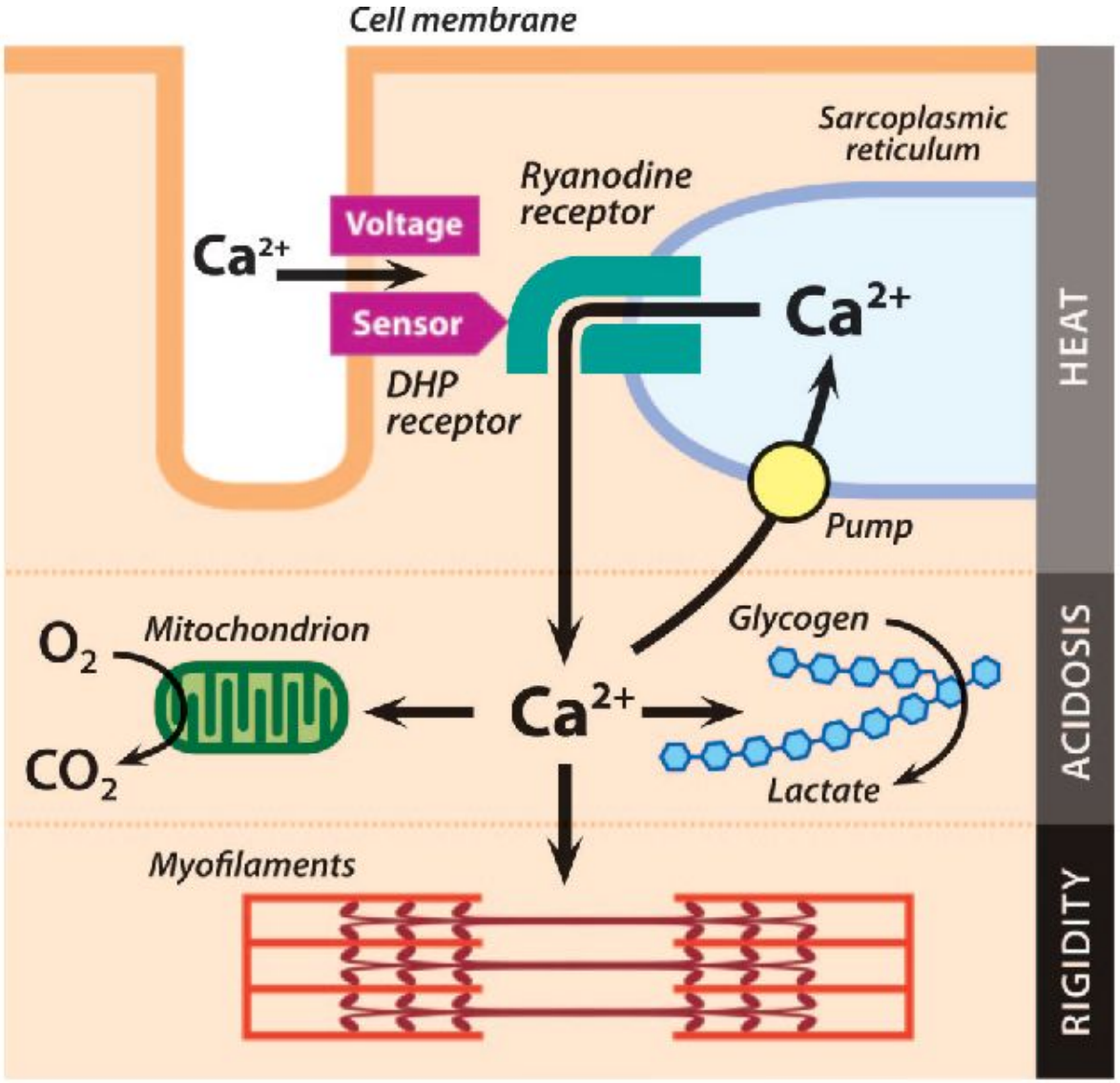
Патофизиология



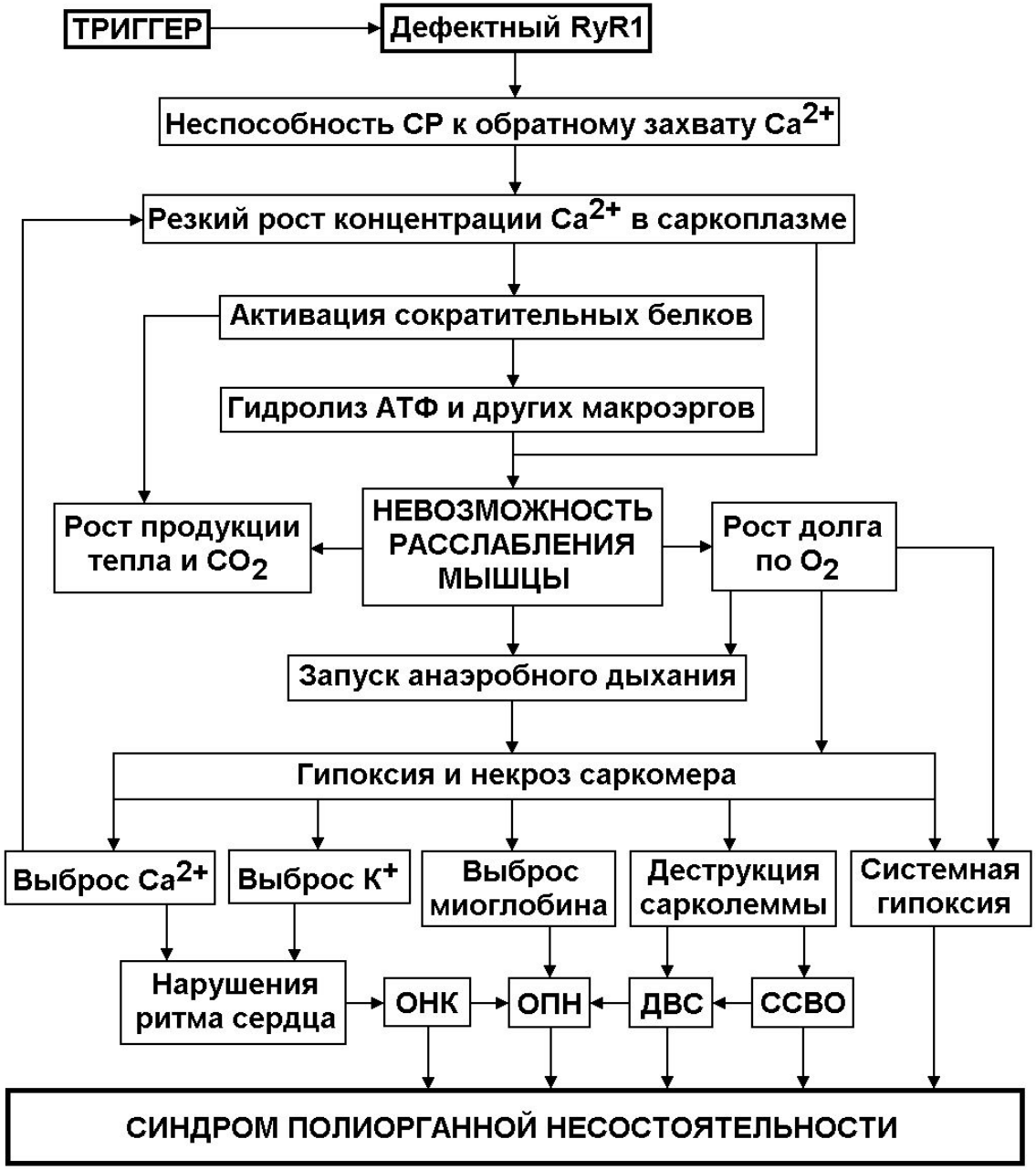


Schneiderbanger D., Johannsen S., Roewer N., Schuster F Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment // Department of Anesthesia and Critical Care, University of Wuerzburg, - 2014.

Патофизиология



Nonanesthetic Malignant Hyperthermia // The American Society of Anesthesiologists, - 2011.



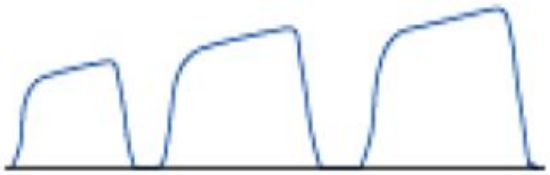
К. М. Лебединский Злокачественная гипертермия: что мы можем и чего пока не можем в России? // Красноярск, - 2017

Клинические и лаб. проявления

Ранние признаки:

- ↑ EtCO2, ↑ ЧСС, ↑ ЧД, нарушения ритма сердца
- мышечная ригидность (MMS)

Gradually increasing $ETCO_2$



©Copyright Oridion Systems Ltd.

Possible causes:

- Hypoventilation
- Rising body temperature/malignant hyperthermia
- Increased metabolism
- Partial airway obstruction
- Absorption of CO_2 from exogenous source

Information for Anaesthetists // Malignant Hyperthermia Australia & New Zealand URL http://malignanthyperthermia.org.au/mh-for-anaesthetists/

Клинические и лаб. проявления

Нарастающие признаки:

- Быстрое ↑ T°C тела на 0.5°C за 15 минут
- Профузное потоотделение
- Цианоз
- Гиперкалиемия
- Респираторный и метаболический ацидоз

Information for Anaesthetists // Malignant Hyperthermia Australia & New Zealand URL http://malignanthyperthermia.org.au/mh-for-anaesthetists/

Клинические и лаб. проявления

Поздние призаки:

- ↑ КФК
- Миоглобинурия (моча цвета «кока-колы»)
- ДВС - синдром
- Остановка кровообращения

Information for Anaesthetists // Malignant Hyperthermia Australia & New Zealand URL http://malignanthyperthermia.org.au/mh-for-anaesthetists/

Диагностика

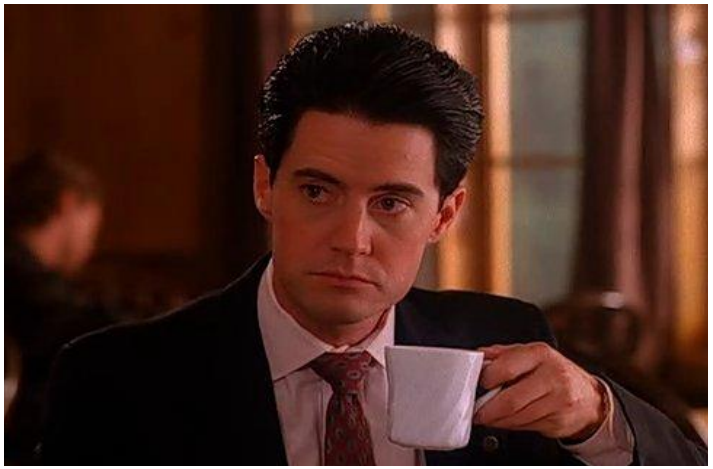
АНАМНЕЗ

1. Состояния, сходные с ЗГ, у самого больного или его кровных родственников во время или после анестезии;
2. Смерти «от наркоза» в семье.

К. М. Лебединский Злокачественная гипертермия: что мы можем и чего пока не можем в России? // Красноярск, - 2017

АНАМНЕЗ

- ✔ Лихорадка, одервенение мышц или потемнение мочи при интенсивной физ. нагрузке / высокой внешней температуре
- ✔ Необычные реакции на триггеры (кофе!)
- ✔ Высокая лихорадка при незначительных инфекциях
- ✔ «Белая» гипертермия в детском возрасте
- ✔ Мышечная кривошея, косоглазие, врожденные грыжи



К. М. Лебединский Злокачественная гипертермия: что мы можем и чего пока не можем в России? // Красноярск, - 2017

Скрининг-тест: уровень КФК

Средние значения КФК при ПЗГ в покое превышают таковые у НЗГ-пациентов, **НО!**

Скрининг-тест на уровень КФК в покое пригоден для «сортировки» на предмет ПЗГ в отдельных семьях, но малочувствителен в популяции.

К. М. Лебединский Злокачественная гипертермия: что мы можем и чего пока не можем в России? // Красноярск, - 2017

The Clinical Grading Scale (CGS)

Parameters	Points
Rigidity	
Generalized muscular rigidity	15
Masseter spasm following succinylcholine	15
Muscle breakdown	
Ck >20,000 IU (with succinylcholine)	15
Ck >10,000 IU (without succinylcholine)	15
Cola colored urine in perioperative period	10
Myoglobin in urine >60 mcg/L	5
Myoglobin in serum >170 mcg/L	5
Blood/plasma/serum K >6 mEq/L	3
Respiratory acidosis	
$ETCO_2$ >55 mmHg	15
$PaCO_2$ >60 mmHg with appropriate controlled ventilation	15
$ETCO_2$ >60 mmHg on spontaneous respiratory	15
$PaCO_2$ >65 on spontaneous respiratory	15
Inappropriate hypercarbia (in anesthesiologist judgment)	15
Inappropriate tachypnea	10
Temperature increase	
Inappropriate rapid rise in temp (in anesthesiologist judgment)	15
Inappropriate increased temperature >38.8°C in the perioperative period	10
Cardiac involvement	
Inappropriate sinus tachycardia	3
Ventricular tachycardia or ventricular fibrillation	3
Others	
Arterial base excess >−8 mEq/L	10
Arterial pH <7.25	10
Rapid reversal of signs with IV dantrolene	5

Score	MH rank	Description of likelihood
0	1	Almost never
3-9	2	Unlikely
10-19	3	Somewhat less than likely
20-34	4	Somewhat greater than likely
35-49	5	Very likely
50+	6	Almost certain

Malignant hyperthermia clinical grading scale given by Larach *et al.* Clinical features seen in this patient are marked by green arrows. The total score is calculated as 58 which suggests almost certain of malignant hyperthermia. MH: Malignant hyperthermia, $ETCO_2$: End-tidal carbon dioxide, IV: Intravenous

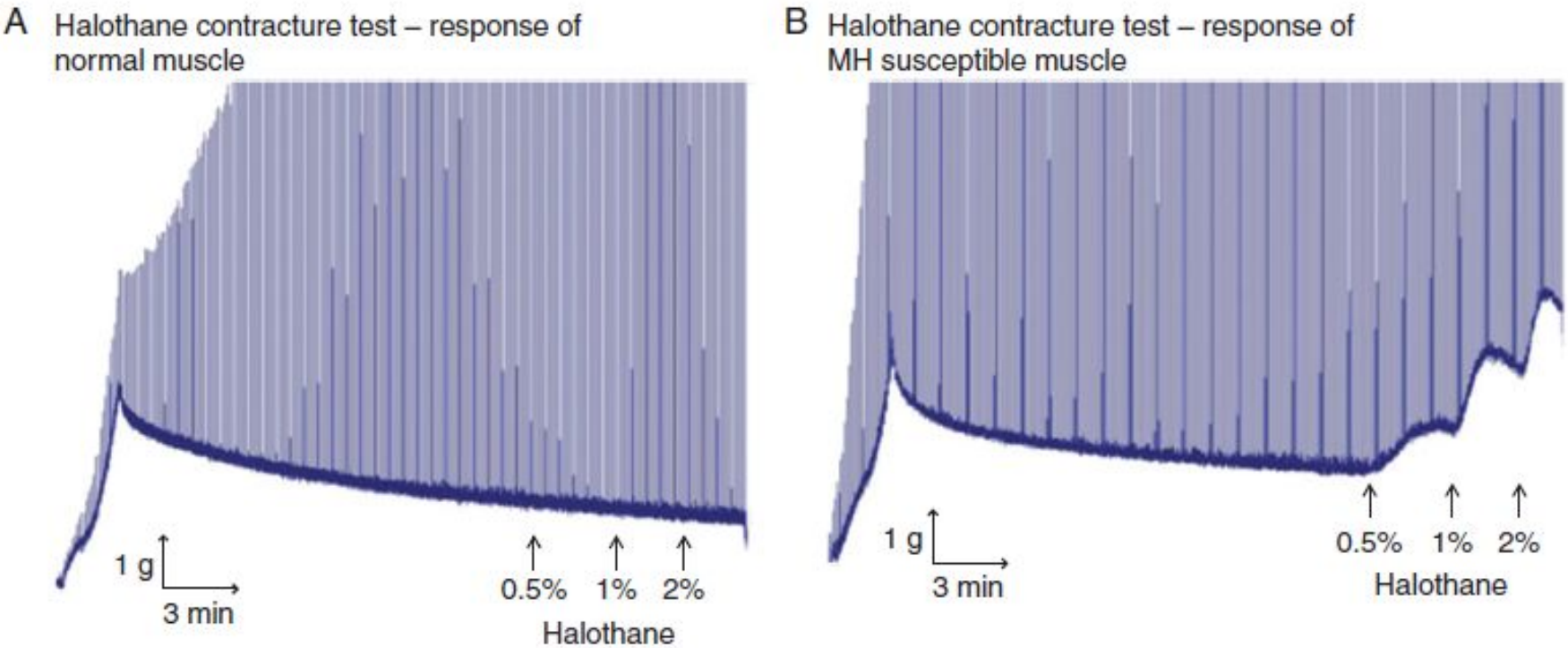
S. R. Monish, K. Sibashankar, A. Maheshwari Rare postoperative delayed malignant hyperthermia after off-pump coronary bypass surgery and brief review of literature // Annals of Cardiac Anaesthesia 2016

Золотой стандарт

- Генетическое исследование
- Галотан-кофеиновый контрактурный тест ex vivo (ГККТ/CHCT) - С. Америка чувствительность 97%, специфичность 78%
- Контрактурный тест in vitro (IVCT) – Европа чувствительность 100%, специфичность 94%

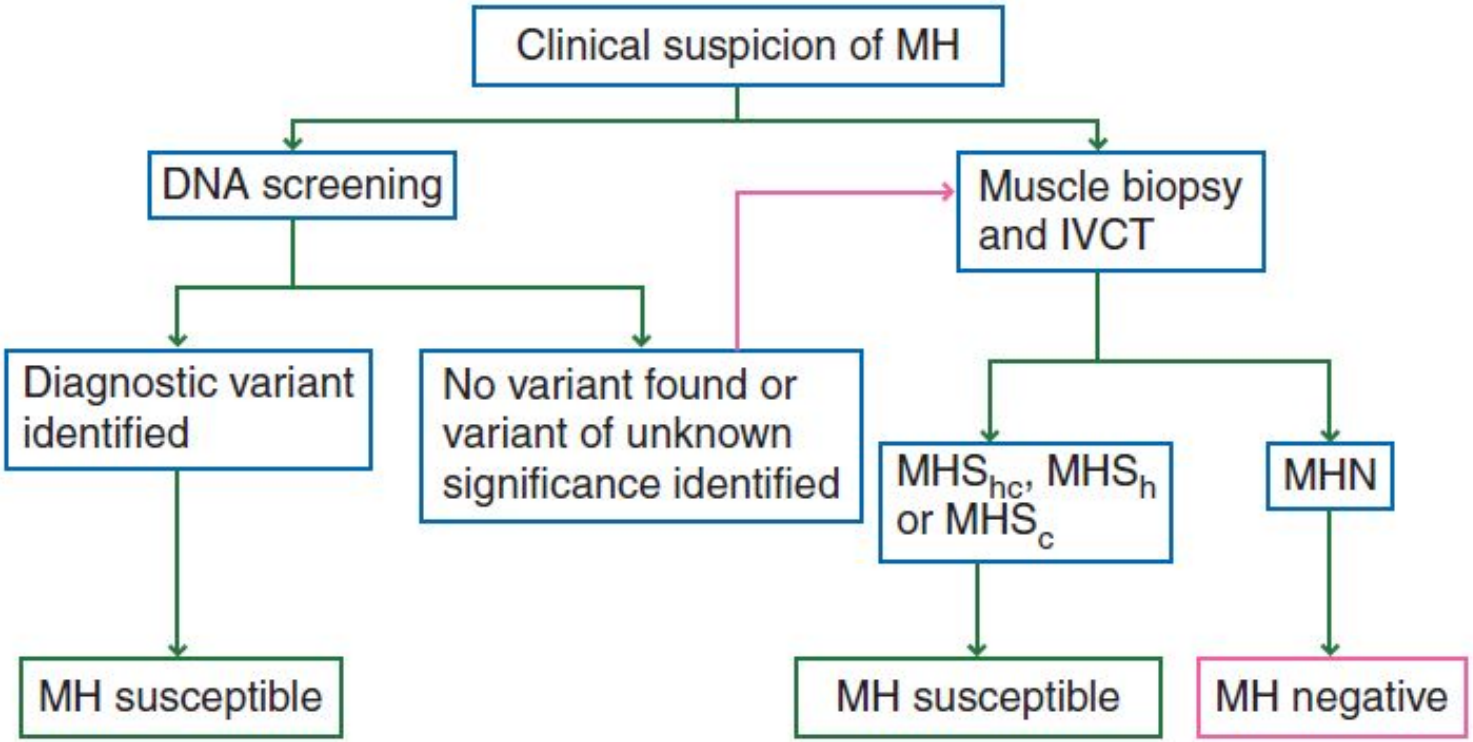
Sheila Riazi S., Kraeva N., Hopkins P. M. Updated guide for the management of malignant hyperthermia // Canadian Anesthesiologists' Society, - 2018

ГККТ



Pawan K Gupta P. K., Hopkins P. M. Diagnosis and management of malignant hyperthermia // BJA Education, - 2017.

Оценка результатов



Pawan K Gupta P. K., Hopkins P. M. Diagnosis and management of malignant hyperthermia // BJA Education, - 2017.

Лечение

Прекращение введения триггерного компонента и немедленное в/в введение ДАНТРОЛЕНА!

1. Отключить испаритель, провести гипервентиляцию – скорость потока 15 л/мин 100% O2
2. Поддержание анестезии внутривенными анестетиками

Pawan K Gupta P. K., Hopkins P. M. Diagnosis and management of malignant hyperthermia // BJA Education, - 2017.

Дантролен

- ✔ МД: задерживает высвобождение Ca2+ из СПР скелетных мышц
- ✔ Лиофилизированная натриевая соль 20 мг + **3 г маннитола**
- ✔ Концентрация в растворе – 0,33 мг/мл (pH=9.5)
- ✔ Высоколипофилен

Маккормик Б., Кузьков В. В., Недашковский Э. В. Алгоритмы действий при критических состояниях в анестезиологии // World Federation of Soocieties of Anaesthesiologists, 2018

Дантролен

- Стартовая доза: 2.5 мг/кг болюс
- Вводить 1 мг/кг каждые 5 – 10 минут до момента стабилизации состояния пациента
- Максимальная доза: 10 мг/кг

СТОП: EtCO2 < 45 мм рт ст и T˚C <38,5

Pawan K Gupta P. K., Hopkins P. M. Diagnosis and management of malignant hyperthermia // BJA Education, - 2017.

Дантролен

До сих пор не легализован на российском фармацевтическом рынке, т. е. официально **ЗАПРЕЩЕН** к распространению и применению на территории РФ.

Его несанкционированное применение допускается по жизненным показаниям в ситуации крайней необходимости (ст. 39 Общей части УК РФ; ст. 2.7 Кодекса РФ об административных правонарушениях; ст. 1067 ГК РФ)

Ким Е.С., Горбачев В.И., Унжаков В.В. Злокачественная гипертермия: современные подходы к профилактике и лечению // Acta Biomedica Scientifica, 2017

Препараты Mg2+

- Возможная альтернатива дантролену (неполноценная!)
- Прямые антагонисты Ca2+

Ким Е.С., Горбачев В.И., Унжаков В.В. Злокачественная гипертермия: современные подходы к профилактике и лечению // Acta Biomedica Scientifica, 2017

Активный мониторинг

- ✔ ЭКГ, АД (инвазивно), SatO2, etCO2, T˚C тела
- ✔ Лабораторно: ГАК, калий плазмы, лактат, КК, миоглобин в крови и в моче
- ✔ Коагулограмма
- ✔ Кровь на посев
- ✔ Темп диуреза
- ✔ Гормоны щит. железы

Sheila Riazi S., Kraeva N., Hopkins P. M. Updated guide for the management of malignant hyperthermia // Canadian Anesthesiologists' Society, - 2018c

Гипертермия

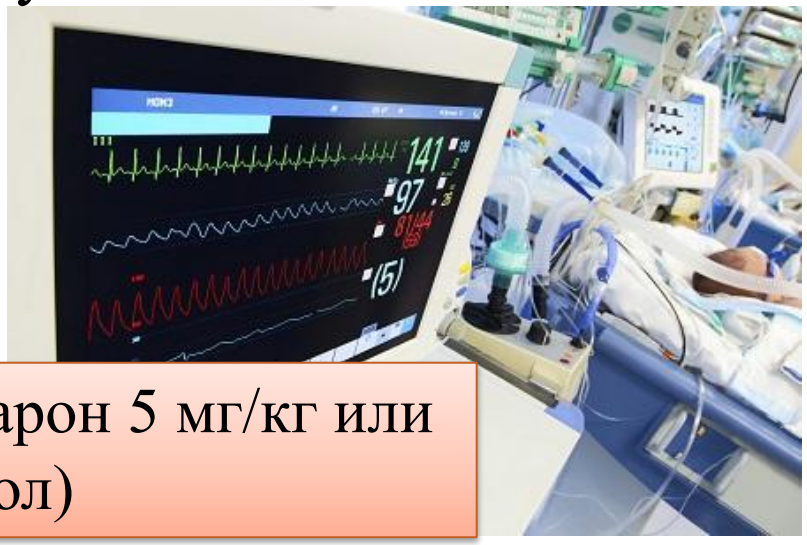
- ✔ Активное охлаждение при T > 39˚C
- ✔ Обкладывание туловища влажными холодными простынками
- ✔ Инфузия холодных растворов
- ✔ Лаваж полости рта, желудка, полости МП

Прекратить охлаждение при T < 38˚C

Маккормик Б., Кузьков В. В., Недашковский Э. В. Алгоритмы действий при критических состояниях в анестезиологии // World Federation of Soocieties of Anaesthesiologists, 2018

Гиперкалиемия

- ✔ Инфузия раствора глюкозы с инсулином: ИКД 10 ед в 60 мл 40% р-р глюкозы за 30 минут
- ✔ В/в введние 10% 10 мл CaCl2



Нарушения ритма сердца - амиодарон 5 мг/кг или β – блокаторы (эсмолол, метопролол)

Блокаторы кальциевых каналов противопоказаны!

Pawan K Gupta P. K., Hopkins P. M. Diagnosis and management of malignant hyperthermia // BJA Education, - 2017.

Ацидоз

- ✔ Респираторный: гипервентиляция
- ✔ Метаболический: pH < 7.2 – бикарбонат натрия 0,5 ммоль/кг

Patient:		Case 17	
Age:		3 weeks	
Sample type:		venous	
Blood gas values			
pH	7.15		[7.35 - 7.45]
pCO_2	8.4	kPa	[4.5 - 6.0]
pO_2	6.2	kPA	[9.5 - 14.0]
Acid-base status			
HCO_3^-	12	mmol/l	[22.0 - 30]
BE	-12.1	mmol/l	[-2 to +2]

Pawan K Gupta P. K., Hopkins P. M. Diagnosis and management of malignant hyperthermia // BJA Education, - 2017.

Предотвращение ОПН

- Поддерживать диурез > 2 мл/кг/час
- Фуросемид 0.5–1 мг/кг
- Избежание гиповолемии (маннитол!)

Парацетамол?

Pawan K Gupta P. K., Hopkins P. M. Diagnosis and management of malignant hyperthermia // BJA Education, - 2017.

Последующее лечение в ОИТ

- В **ОИТ в течение 24 часов** после эпизода ЗГ
- Прекращение введения дантролена или увеличение интервала его введения до 8 – 12 часов при:
  - ✔ Т тела < 38˚С
  - ✔ Снижение уровня КК
  - ✔ Уменьшение мышечной ригидности
  - ✔ Нет признаков миоглобинурии
  - ✔ Метаболическая стабильность в течение 24 ч.
- Мониторинг лаб. показателей каждые 6 часов до их нормализации

Sheila Riazi S., Kraeva N., Hopkins P. M. Updated guide for the management of malignant hyperthermia // Canadian Anesthesiologists' Society, - 2018c

Дальнейшие мероприятия

- Генетическое исследование пациента и его родственников!

Sheila Riazi S., Kraeva N., Hopkins P. M. Updated guide for the management of malignant hyperthermia // Canadian Anesthesiologists' Society, - 2018c

Единственный консультативный центр в РФ

- При кафедре анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского СЗГМУ им. И. И. Мечникова в Санкт – Петербурге

ЗАПАС ДАНТРОЛЕНА: Москва, Санкт-Петербург, Красноярск, Таганрог

Маккормик Б., Кузьков В. В., Недашковский Э. В. Алгоритмы действий при критических состояниях в анестезиологии // World Federation of Soocieties of Anaesthesiologists, 2018

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!