

УДК 616.004-036.17

БИШОВЕЦЬ С.М.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

## ЗЛОЯКІСНА ГІПЕРТЕРМІЯ

**Резюме.** В статті відображено особливості етіології, клініки, інтенсивної терапії та профілактики одного з небезпечних ускладнень анестезії — злоякісної гіпертермії.

**Ключові слова:** анестезія, злоякісна гіпертермія, дантролен.

Злоякісна гіпертермія — спадковий міопатичний розлад, для якого характерне виникнення стану гіперметаболізму після дії відповідного тригер-агента. Зустрічається з частотою 1 : 50 000 у дорослих і 1 : 15 000 у дітей. Вчасно проведене адекватне лікування знижує летальність приблизно з 60 до 20 %.

**Етіологія.** Успадкування гена злоякісної гіпертермії, що локалізований у 19-й хромосомі, зумовлює дефект у саркоплазматичному ретикулумі скелетних м'язів і, ймовірно, в міокарді. Після введення специфічних речовин функція ріанодин-рецептора, що відкриває кальцієвий канал, порушується і внутрішньоклітинна концентрація кальцію збільшується у 500 разів. Аномальний викид кальцію в цитоплазму призводить до скорочення міофібрил, виснаження запасів макроергічних фосфатів у м'язах, посилення метаболізму, збільшення продукції двоокису вуглецю й тепла, підвищення споживання кисню, метаболічного ацидозу. Індукторами злоякісної гіпертермії є деполаризуючі міорелаксанти (сукцинілхолін) та майже всі інгаляційні анестетики, особливо фторотан, севофлюран, ізофлюран, десфлюран, енфлюран. Існує залежність між злоякісною гіпертермією та іншими міопатіями й м'язово-скелетними розладами, наприклад косоокістю, міопатією Дюшенна, міотонією, синдромом недосконалого остеогенезу, хворобою центрального стрижня (доброякісна міопатія, що не прогресує), синдромом Кінга — Денборо (низькорослість, затримка розумового розвитку, аномалії кісток і м'язів), міалгією після фізичного навантаження, міоглобінурією, непереносимістю кофеїну, немотивованою гіпертермією.

**Клініка.** Клінічні ознаки та ступінь їх прояву можуть значно варіювати. Розвиток повної клінічної картини спостерігається менше ніж у 10 % випадків. Першим і найбільш постійним проявом злоякісної гіпертермії є прогресуюча «немотивована» тахікардія, потім відбувається підвищення концентрації в 2–3 рази двоокису вуглецю в кінці

видиху та зниження сатурації кисню. Підйом температури тіла на 2 °С/год (до 40 °С і більше) є маніфестацією злоякісної гіпертермії, але, незважаючи на назву синдрому, гіпертермія спостерігається не завжди і часто є порівняно пізнім маркером. Характерними ознаками цієї патології є: тахіпное, ригідність м'язів і масетера<sup>1</sup>, колапс, пітливість, гіпоксемія, гіперкапнія, ціаноз, «мармуровість» шкіри, шлуночкові аритмії, метаболічний та респіраторний ацидоз.

Деструкція м'язів і відповідний викид калію дають характерну картину на ЕКГ. У подальшому можливі гіпер-/гіпокальціємія, гіперфосфатемія, збільшення рівня креатинінкінази (понад 1000 МО), коагулопатія, олігурія, міоглобінурія та гостра ниркова недостатність.

Слід проводити диференціальну діагностику злоякісної гіпертермії з нижченаведеними захворюваннями. Синдром злоякісної нейролепсії розвивається через 24–72 год (навіть декілька тижнів) після застосування психотропних засобів або метоклопраміду. Цей стан зумовлений блокадою дофамінових рецепторів гіпоталамуса й базальних ядер. Клініка синдрому злоякісної нейролепсії: акінезія, м'язова ригідність, гіпертермія, ціаноз, тахікардія, пітливість, вегетативна дисфункція, зростання рівня креатинінкінази. Летальність при цьому — 10–30 %. Причина смерті — ниркова недостатність або аритмія. Лікування проводять бромкриптином (агоністом дофамінових рецепторів) і дантроленом. Синдроми злоякісних нейролепсії і гіпертермії ніяк не пов'язані між собою.

<sup>1</sup> Ригідність масетера, або тризм жувальних м'язів — трудність при розкриванні рота після введення сукцинілхоліну і повне зникання відповіді на нервово-м'язову стимуляцію.

© Бишовець С.М., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Спазм жувальних м'язів (ригідність масетера, тризм) — потужне скорочення жувальних м'язів, що утруднює повне розкриття рота. Він може бути зумовлений міотонією і злаякісною гіперневрологічного обстеження за даними анамнезу, єю. В 1 % випадків тризм виникає у дітей після введення сукцинілхоліну. Хоча у багатьох із цих гіпертермія, приближно 50 %, за даними біопсії м'яза, мають схильність до цього захворювання. Якщо через 24 год після тризму рівень креатинінази вище норми, то велика вірогідність супутньої міопатії.

Тиреотоксичний криз характеризується тахікардією, гіпертермією та нестабільністю гемодинаміки. Він розвивається в післяопераційному періоді, тоді як злаякісна гіпертермія — під час операції. При феохромоцитомі спостерігаються значні підйоми АТ і ЧСС, але немає гіперкапнії. Для сепсису характерні гіпертермія, тахіпное, тахікардія, метаболічний ацидоз. У разі відсутності очевидного джерела інфекції диференціювання утруднене, але при злаякісній гіпертермії змішаний ацидоз має набагато тяжчий перебіг, а сатурація кисню набагато нижча.

**Лікування.** Необхідно негайно припинити інгаляцію газового анестетика та провести гіпервентиляцію 100% киснем, вдвічі збільшивши хвилинний об'єм дихання. Якщо хворий не був інтубований, виконати інтубацію трахеї із заміною дихального контура. Необхідно отримати кваліфіковану допомогу більш досвідчених колег, провести лабораторні дослідження і якнайшвидше припинити операцію.

Специфічним препаратом для лікування злаякісної гіпертермії є похідне гідантоїну — дантролен натрію. Він гальмує залежне від кальцію м'язове скорочення шляхом блокування виходу іонів кальцію із саркоплазматичного ретикулуму. Ця внутрішньоклітинна дисоціація збудження/скорочення відрізняється від ефектів міорелаксантів, що діють на позаклітинні нервово-м'язові синапси.

Дантролен вводять в/в у дозі 1–2 мг/кг маси тіла (МТ) кожні 5 хв до закінчення зростання і початку зменшення напруги двоокису вуглецю. Середня доза препарату становить 2,5 мг/кг, максимальна — 10 мг/кг. Для профілактики рецидиву дантролен у дозі 1 мг/кг вводять кожні 6–8 год протягом 24–72 год. Для приготування розчину необхідно змішати 20 мг ліофілізованого дантролену натрію з 60 мл води (можна додати 3 г маніту).

Препарат є відносно безпечним, але при тривалому застосуванні можлива дисфункція печінки. Побічні ефекти дантролену — м'язова слабкість, що може призвести до дихальної недостатності й аспірації, гіперкаліємія, шлунково-кишкові розлади, тромбофлебіт, потенціювання дії міорелаксантів. Інші антагоністи кальцію протипоказані при злаякісній гіпертермії через неефективність

та високий ризик гіперкаліємії при поєднанні з дантроленом.

При тяжкому ацидозі виникає потреба у введенні бікарбонату натрію (1–2 мекв/кг в/в). Активно проводять охолодження пацієнта за допомогою холодних розчинів для в/в інфузії, прикладання пакетів із льодом на проекції магістральних судин. Допускається охолоджувальне промивання шлунка й прямої кишки, перитонеальний діаліз та застосування апарату штучного кровообігу. Потрібно моніторувати температуру тіла (центрально і периферично), центральний венозний тиск, АТ, серцевий ритм, сечовиділення, кислотно-лужну рівновагу, газу крові, коагуляцію та електролітний баланс.

Гіперкаліємію корегують в/в введенням інсуліну в дозі 0,1–0,2 ОД/кг з 500 мг/кг глюкози. Після відновлення нормального калієвого балансу аритмії зазвичай минають. Порушення серцевого ритму лікують введенням новокаїнамід (прокаїнамід) у дозі 200 мг в/в та хлориду кальцію, як антагоніста калію, у дозі 2–5 мг/кг в/в. Можна використовувати й інші антиаритмічні препарати, але саме новокаїнамід пригнічує спровоковану тригер-агентами скоротливість м'язового волокна при злаякісній гіпертермії (дослідження *in vitro*), а блокатори кальцієвих каналів при поєднанні з дантроленом можуть викликати гіперкаліємію й серцево-судинний колапс. Швидкість сечовиділення понад 1–2 мл/кг/год підтримують корекцією ОЦК, «нирковими» дозами дофаміну, фуросемідом у дозі 0,5–1,0 мг/кг та 1 г/кг манітолу.

Інтенсивне спостереження за пацієнтом проводять протягом двох діб, оскільки протягом цього часу можливе відновлення синдрому. Відповідно потрібен моніторинг креатинінази, міоглобінурії та коагуляції. Хворого необхідно проінформувати про наявність у нього злаякісної гіпертермії.

**Профілактика.** З метою профілактики дантролен не застосовують. Для виявлення схильності до злаякісної гіпертермії виконують біопсію м'язів і оцінюють м'язову контрактуру біоптату під дією галотану/фторотану та кофеїну. Галогени й кофеїн знижують поріг збудливості м'язового волокна. Тест має 100% чутливість та 85% специфічність. Креатинфосфокіназа підвищується в 70 % хворих із підозрою на злаякісну гіпертермію. Також виконують тест на ріанодин-рецептор і генетичні тестування.

Хворим із підозрою на злаякісну гіпертермію операції проводять із розширеним моніторингом. Головне завдання — уникнути контактів із сукцинілхоліном та інгаляційними анестетиками. «Чистий» наркозний апарат готують шляхом його вентиляції від 20 хв до 24 год 100% киснем та використанням одноразового дихального контура. У зв'язку з тим, що антихолінергічні препарати порушують терморегуляцію, їх не рекомендовано включати до премедикації. При можливості необхідно проводити регіонарну анестезію.

Безпечними для пацієнтів групи ризику є: пропופол, барбітурати, етомідат, бензодіазепіни, опіюїди, бутирофенони, недеполяризуючі міо-релаксанти, локальні анестетики ефірного типу. Кетамін та локальні анестетики амідного типу є слабкими індукторами злоякісної гіпертермії, але більшість експертів вважають їх достатньо безпечними. Барбітурати і панкуроній підвищують поріг розвитку цього синдрому. Тахікардія, що виникає після введення панкуронію та кетаміну, може маскувати початок злоякісної гіпертермії.

Бышовец С.М.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

### ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

**Резюме.** В статье отображены особенности этиологии, клиники, интенсивной терапии и профилактики одного из опасных осложнений анестезии — злокачественной гипертермии.

**Ключевые слова:** анестезия, злокачественная гипертермия, дантролен.

### Список литературы

1. Дюк Дж. Секреты анестезии: Пер. с англ. — М.: МЕД-пресс-информ, 2005. — 552 с.
2. Морган-мл. Дж. Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология. Книга 3-я: Пер. с англ. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2003. — 304 с.
3. Руководство по анестезиологии: В 2 т.: Пер. с англ. / Под ред. А.Р. Эйткенхеда, Г. Смита. — М.: Медицина, 1999. — Т. 2. — 552 с.
4. Смит Й., Уайт П. Тотальная внутривенная анестезия: Пер. с англ. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2002. — 176 с.

Отримано 10.10.13 □

Byshovets S.M.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

### MALIGNANT HYPERTHERMIA

**Summary.** The article deals with features of etiology, clinical presentation, intensive care and prevention of one of the most dangerous complications of anesthesia — malignant hyperthermia.

**Key words:** anesthesia, malignant hyperthermia, dantrolene.