

# Злоякісна гіпертермія

Бишовець С.М.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

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

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

Злоякісна гіпертермія – спадковий міопатичний розлад, для якого характерне виникнення стану гіперметаболізму після дії відповідного тригер-агенту. Зустрічається з частотою 1:50000 у дорослих і 1:15000 у дітей. Вчасно проведене адекватне лікування знижує летальність приблизно з 60 % до 20 %.

**Етіологія.** Успадкування гену злоякісної гіпертермії, який локалізований у 19-й хромосомі, зумовлює дефект у саркоплазматичному ретикулумі скелетних м'язів і, вірогідно, в міокарді. Після введення специфічних речовин функція ріанодін-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, неперенесенням 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 нижче наведеними захворюваннями. Синдром злоякісної нейролепсії розвивається через 24-72 год (навіть декілька тижнів) після застосування психотропних засобів або метаклопраміду. 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.

Спазм жувальних м'язів (ригідність масетера, тризм) – потужне скорочення жувальних м'язів, що утруднює повне розкриття рота. Він може бути зумовлений міотонією і злоякісною гіпертермією. Диференціюють за даними анамнезу, неврологічного обстеження та електроміографією. В 1 % випадків тризм виникає у дітей після введення сукцинілхоліну. Хоча у багатьох із цих пацієнтів не розвивається класична злоякісна гіпертермія, приблизно 50 %, за даними біопсії м'язу, мають схильність до цього захворювання. Якщо через 24 год після тризму рівень креатинінкінази вище норми, то велика вірогідність супутньої міопатії.

Тиреотоксичний криз характеризується тахікардією, гіпертермією та нестабільністю гемодинаміки. Він розвивається в післяопераційному періоді, тоді як злоякісна 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 злоякісній гіпертермії змішаний ацидоз має набагато важчий перебіг, а сатурація кисню набагато нижча.

---

<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.

**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 з заміною дихального контуру. Необхідно отримати кваліфіковану допомогу більш досвідчених колег, провести лабораторні дослідження і, якнайшвидше, припинити операцію.

Специфічним препаратом для лікування злоякісної 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, які 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 складає 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 злоякісній гіпертермії через неефективність та високий ризик гіперкаліємії при поєднанні з дантроленом.

При важкому 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 з льодом на проекції магістральних судин. Допускається охолоджувальне промивання шлунка й прямої кишки, перитонеальний діаліз та застосування апарату штучного кровообігу. Потрібно моніторувати температуру тіла (центральною і периферичною), центральний венозний тиск, АТ, серцевий ритм, сечовиділення, кислотно-лужну рівновагу, гази 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 проходять. 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 злоякісній гіпертермії (дослідження *in vitro*), а

блокатори кальцієвих каналів при поєднанні з дантроленом можуть викликати гіперкаліємію і серцево-судинний колапс. Швидкість сечовиділення більше 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 дві доби, оскільки протягом цього часу можливе відновлення синдрому. Відповідно потрібен моніторинг креатинінкінази, міоглобінурії та коагуляції. Хворого необхідно проінформувати про наявність у нього злоякісної гіпертермії.

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

Хворим з підозрою на злоякісну гіпертермію операції проводять з 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 контуру. В 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: пропофол, барбітурати, етомідат, бензодіазепіни, опіоїди, бутірофенони, недеполяризуючі міорелаксанти, 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.

## ЛІТЕРАТУРА

- Дюк Дж. Секреты анестезии: Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 552 с.
- Морган-мл. Дж. Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология: книга 3-я: – Пер. с англ. – М.–СПб.: Издательство БИНОМ–Невский диалект, 2003. – 304 с.
- Руководство по анестезиологии: В 2 т.: Пер. с англ. / Под ред. А.Р. Эйткенхеда, Г. Смита. – М.: Медицина, 1999. – Т. 2. – 552 с.

Смит Й., Уайт П. Тотальная внутривенная анестезия: Пер. с англ. – М.–СПб.: Издательство БИНОМ–Невский диалект, 2002. – 176 с.