



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Диагностика, лечение и профилактика злокачественной гипертермии, вызванной анестезией

МКБ 10: **T88.3**

Год утверждения (частота пересмотра): **2023 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»**

Утверждены

Президиумом Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 10.08.2023

Согласованы

Научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации
— _____ 202_ г.

Оглавление

Ключевые слова.....	4
Список сокращений	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	5
1.1. Определение.....	5
1.2. Этиология, классификация и патогенез	6
1.3. Триггерные препараты	8
1.4. Эпидемиология	8
1.5. Коды по МКБ-10	9
2. Диагностика.....	9
2.1. Жалобы и анамнез.....	9
2.2. Клиническая картина.....	9
2.3. Лабораторная диагностика	14
2.3.1. Диагностика злокачественной гипертермии	14
2.3.2. Диагностика предрасположенности к злокачественной гипертермии	15
3. Лечение	15
3.1.1 Старт протокола терапии злокачественной гипертермии.....	15
3.1.2 Прекращение введения всех триггерных препаратов	16
3.1.3 Гипервентиляция легких с высоким потоком кислорода.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.1.4 Введение дантролена.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.1.5 Введение натрия гидрокарбоната	Ошибка! Закладка не определена.
3.1.6 Физическое охлаждение пациента	Ошибка! Закладка не определена.
3.1.7 Коррекция гиперкалиемии.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.1.8 Лечение нарушений ритма сердца.	20
3.1.9 Поддержание достаточного диуреза.....	20
3.1.10 Коррекция коагулопатии.....	20
3.1.11 Обеспечение мониторинга	21
3.1.12 Послеоперационное ведение пациентов, перенесших эпизод ЗГ	21
4. Реабилитация	21
5. Профилактика.....	22
6. Критерии контроля качества медицинской помощи	24
7. Список литературы.....	24
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке клинических рекомендаций...	30

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	33
Таблица А.2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)	33
Таблица А.2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и медицинской реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств).....	33
Таблица А.2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) .	34
Приложение Б. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дантролен.....	35
Приложение В. Перечень необходимого оборудования и лекарственных препаратов для лечения ЗГ	38

Ключевые слова

- Злокачественная гипертермия
- Предрасположенность к злокачественной гипертермии
- Общая анестезия
- Триггерные препараты
- Гиперметаболизм
- Гиперкапния
- Рабдомиолиз
- Галотан-кофеиновый тест
- Дантролен

Список сокращений

АД – артериальное давление

в/в – внутривенный путь введения

в/м – внутримышечный путь введения

ЗГ – злокачественная гипертермия

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

КФК – креатинфосфокиназа

МКБ 10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

НИАД – неинвазивное артериальное давление

ОАР – отделение анестезиологии и реанимации

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПЗГ – предрасположенность к злокачественной гипертермии

РЖМ – ригидность жевательных мышц

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиограмма

Термины и определения

Злокачественная гипертермия (ЗГ), вызванная анестезией (класс МКБ-10 Т88.3) – редкое (орфанное) заболевание (п. 271 в списке Министерства здравоохранения РФ), наследуемый синдром, при котором применение летучих ингаляционных анестетиков и/или сукцинилхолина вызывает острый генерализованный гиперметаболизм скелетных мышц с повышенным потреблением кислорода, продукцией большого объема углекислого газа, лактата и тепла, без специфического лечения приводящий к массивному рабдомиолизу и полиорганной недостаточности с крайне высокой летальностью. Термины «синдром ЗГ» или «криз ЗГ» полностью аналогичны «злокачественной гипертермии, вызванной анестезией».

Фармакогенетическое заболевание – наследственное заболевание, при котором развитие клинических проявлений происходит в результате контакта пациента с определенным препаратом или группой медикаментов по механизму, отличному от реакций гиперчувствительности.

Триггерные препараты – препараты, способные запускать патогенетический механизм того или иного фармакогенетического заболевания. Применительно к ЗГ ими являются все применяемые сегодня летучие ингаляционные анестетики и деполяризующий миорелаксант сукцинилхолин. В качестве лабораторных триггеров используют галотан и кофеин. Закись азота, ксенон, все недеполяризующие миорелаксанты, все неингаляционные и все местные анестетики не являются триггерными препаратами ЗГ.

Предрасположенность к злокачественной гипертермии (ПЗГ) – фармакогенетическое заболевание, протекающее в виде клинически слабо выраженной или вовсе бессимптомной миопатии, со значительной генетической неоднородностью (описано более 230 генных мутаций), которое под воздействием триггерных препаратов, обычно применяемых для общей анестезии, проявляет себя в виде ЗГ [1].

Общая анестезия – вид анестезии, искусственно вызванное обратимое состояние торможения центральной нервной системы, при котором возникает потеря сознания и памяти, снижение болевой чувствительности и некоторых рефлексов, а также расслабление скелетных мышц.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Злокачественная гипертермия (ЗГ), вызванная анестезией – наследуемое редкое (орфанное) заболевание, при котором применение летучих ингаляционных анестетиков и/или

сукцинилхолина вызывает острый генерализованный гиперметаболизм скелетных мышц с повышенным потреблением кислорода, продукцией большого объема CO₂, лактата и тепла, без специфического лечения приводящий к массивному рабдомиолизу и полиорганной недостаточности с крайне высокой летальностью.

Значительная редкость заболевания и крайне высокая, без применения специфического лечения, частота летальных исходов привели во всех клинических рекомендациях по лечению ЗГ, разработанных в различных странах мира, к необычному сочетанию – высокой убедительности (силы) рекомендаций при невысокой достоверности доказательств, например, GRADE 1C [2]. К сожалению, мы не располагаем возможностью подчеркнуть таким способом императивность этих жизнеспасующих рекомендаций, поскольку в принятой в России системе уровень убедительности рекомендаций, как и уровень достоверности доказательств, полностью определяются качеством опубликованных исследований (см. Приложение А2).

Хотя чаще всего анестезиолог не может ни предвидеть, ни предотвратить развития злокачественной гипертермии, с объективной точки зрения она, подобно медикаментозному анафилактическому шоку, относится к ятрогенным осложнениям, возникающим в результате действий врача. Это предъявляет особые требования как к строгости исполнения изложенного ниже (общепринятого в мире!) протокола лечения, так и к качеству оформления всей медицинской документации пациента (*«не записано – значит, не сделано!»*).

1.2. Этиология, классификация и патогенез

Предрасположенность к ЗГ передаётся по аутосомно-доминантному типу наследования с низкой степенью пенетрантности и вариабельной экспрессивностью [3,4]. Низкая пенетрантность подразумевает, что заболевание наследуется меньшей долей потомков, чем должно быть при типичном доминантном типе наследования (половина потомства). Вариабельная экспрессивность означает неодинаковую степень проявления признака в различных семьях при сходной степени его проявления в пределах одной семьи. Группа генов, участвующих в развитии данной патологии, большей частью расположена в 19 паре хромосом в домене q13.1 [5]. Названный участок отвечает за структуру и функции риадинового рецептора I типа RyR1, являющегося важным компонентом кальциевых каналов саркоплазматического ретикула миоцитов скелетных мышц [6]. В настоящее время выявлено около 230 мутаций, ответственных за развитие злокачественной гипертермии у человека [1].

Биохимические изменения, возникающие при развитии ЗГ, первично происходят только в скелетных мышцах. Однако в конечном итоге эти изменения влияют на функцию большинства органов и систем. В результате воздействия триггерных агентов на аномальный RYR1, кальциевый канал саркоплазматического ретикула вместо нормального рабочего цикла

«открыто-закрыто», длящегося несколько миллисекунд, переходит в стабильное открытое состояние. Это означает утрату саркоплазматическим ретикулулом способности удерживать ионы кальция, что приводит к их массивному выбросу в саркоплазму мышечного волокна. Концентрация кальция в саркоплазме может возрасти в восемь раз по сравнению с нормой [7]. Внутриклеточный Ca^{2+} активирует актин-миозиновый комплекс. Результатом нарушения процесса мышечной релаксации становится непрерывное мышечное сокращение (контрактура), в части наблюдений проявляющееся клинически выраженной мышечной ригидностью. Длительное мышечное сокращение требует повышенного потребления энергии, заключённой в АТФ. Дефицит АТФ активизирует гликогенолиз и фосфорилаткиназную систему. Возросшие метаболические потребности приводят к увеличению потребления кислорода с образованием CO_2 и тепла. Повышение температуры тела, однако, наблюдается далеко не у всех пациентов [8]. Исчерпание возможностей аэробного пути получения энергии запускает анаэробный гликолиз, который сопровождается накоплением лактата и вызывает метаболический ацидоз.

Непрерывное сокращение мышц, а также набухание и отек мышечной ткани, повышая давление в их фасциальных футлярах, блокируют мышечный кровоток, тем самым замыкая порочный круг, приводящий к гибели мышечных волокон (саркомеров). Результатом является повреждение мембраны мышечного волокна и обширный рабдомиолиз, что приводит к гиперкалиемии, гиперкальциемии, миоглобинемии и повышению уровня креатинфосфокиназы в крови. Контакт с плазмой крови фосфолипидов мембраны активирует коагуляцию с исходом в синдром ДВС. Преципитация профильтровавшегося в клубочках почек миоглобина в просвете канальцев вызывает острую почечную недостаточность. Резкие метаболические и электролитные нарушения приводят к угнетению сердечно-сосудистой системы, отеку головного мозга и другим органным расстройствам.

Выделяют две формы клинического течения злокачественной гипертермии: фульминантную (молниеносную) и abortивную. При фульминантной форме симптоматика развивается очень быстро, и на протяжении нескольких десятков минут могут наступить изменения гомеостаза организма, несовместимые с жизнью. В случае abortивной формы симптоматика не выражена, синдром протекает без яркой клинической картины и может самопроизвольно прекращаться без специфического лечения.

Причины смерти при ЗГ разнообразны и зависят от этапа и длительности развития острых проявлений этого синдрома. В первые часы смерть может наступить от гиперкалиемических нарушений ритма сердца. Позднее к летальному исходу приводят развивающиеся отек лёгких или мозга, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность.

1.3. Триггерные препараты

Препараты, способные провоцировать ЗГ, называются триггерными агентами (триггерами, табл. 1). Традиционно, клиническими триггерами считают сукцинилхолин и галогенсодержащие ингаляционные анестетики [9-13]. Классическим триггером, применяемым в диагностике ПЗГ, является также кофеин. Все внутривенные анестетики, включая кетамин, а также закись азота и ксенон, неспособны вызывать развитие ЗГ. Все местные анестетики, как эфирные, так и амидные, также признаны безопасными в отношении ЗГ [14]. Безопасны также все недеполяризующие миорелаксанты.

Таблица 1

Триггерные и безопасные препараты при ПЗГ [7]

Триггерные препараты	Безопасные препараты
Сукцинилхолин	Закись азота
Диэтиловый эфир	Ксенон
Метоксифлуран	Барбитураты
Галотан	Бензодиазепины
Энфлуран	Пропофол
Изофлуран	Кетамин
Десфлуран	Опиоиды
Севофлуран	Все недеполяризующие миорелаксанты
Кофеин	Все местные анестетики

В казуистических случаях ЗГ, как полагают, может быть спровоцирована и такими нефармакологическими факторами, как страх перед операцией, стресс и травма. Сообщения о развитии синдрома у людей без применения триггерных препаратов, однако, носят казуистический характер [15, 16].

1.4. Эпидемиология

Точная частота возникновения синдрома злокачественной гипертермии неизвестна из-за неполного учета abortивных форм синдрома. По данным разных источников, у детей она составляет 1 случай на 3000-15000 общих анестезий, а у взрослых пациентов 1 случай на 50000-100000 общих анестезий [17-21], при этом предполагаемая генетическая распространенность может составлять до 1 случая на 2000-3000 населения [22]. Умеренно выраженная abortивная форма ЗГ встречается значительно чаще, чем фульминантная. У лиц мужского пола ЗГ

наблюдается приблизительно в 4 раза чаще [23]. Описаны случаи ЗГ у детей 5- и 6-месячного возраста [24,25].

1.5. Коды по МКБ-10

T88.3 – Злокачественная гипертермия, вызванная анестезией

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

У большинства пациентов с предрасположенностью к злокачественной гипертермии заболевание протекает бессимптомно. У части пациентов отмечаются мышечные боли и другие неприятные ощущения после употребления напитков, содержащих кофеин. Замечено, что ЗГ довольно часто сочетается с другими нервно-мышечными заболеваниями, в частности с синдромом King-Denborough (медленно прогрессирующая миопатия с мышечными контрактурами, скелетными нарушениями, отставанием в физическом развитии и крипторхизмом) и болезнью центрального стержня (миопатия мышечных волокон I типа с центральной дегенерацией [26, 27]). Связь ЗГ с другими нарушениями опорно-двигательного аппарата подвергается сомнению, за исключением мышечной дистрофии Duchenne [28-30]. При тщательном сборе семейного анамнеза иногда можно выявить неблагоприятные реакции на общую анестезию у кровных родственников пациента, а также случаи спонтанного или индуцированного рабдомиолиза в семье [31, 32]. Необходимо подчеркнуть, что нередко ЗГ развивается у пациентов без каких-либо сопутствующих нервно-мышечных заболеваний и анамнестических указаний на аномальное поведение скелетных мышц.

2.2. Клиническая картина

Злокачественная гипертермия развивается у восприимчивых к ней лиц во время или непосредственно после анестезии с использованием триггерных препаратов. В клинической картине выделяют относительно ранние симптомы, появляющиеся уже во время анестезии: гиперкапния, тахикардия, аритмии, тахипноэ, мышечная ригидность; относительно поздние симптомы, появляющиеся в тот же день и подтверждающие грозное заболевание: повышение температуры, изменение цвета кожи, миоглобинурия, гиперкалиемия, резкое повышение креатинфосфокиназы, смешанный ацидоз [3, 33, 34].

К классическим клиническим признакам ЗГ относятся тахикардия, тахипноэ, гипертермия, цианоз и генерализованная мышечная ригидность [34]. Тахикардия зачастую является наиболее ранним из клинических симптомов ЗГ. Причиной недооценки этого симптома

является то, что тахикардию вызывают и такие банальные интраоперационные состояния, как поверхностная анестезия, гиперкапния, гипоксемия, гиповолемия и влияние антихолинергических препаратов. Надо отметить, однако, что с точки своевременности начала специфического лечения ЗГ, почти все клинические симптомы относятся к числу поздних, знаменующих собой развитие системных последствий гиперметаболизма поперечнополосатой мышечной ткани.

Гиперметаболизм скелетной мускулатуры приводит к чрезвычайно быстрому нарастанию PaCO_2 . У пациентов, находящихся на спонтанном дыхании, развивается тахипноэ, что может быть одним из наиболее ранних симптомов ЗГ [7]. У искусственно вентилируемых пациентов начинает быстро нарастать P_{ETCO_2} , причем попытки увеличения минутной вентиляции легких успеха не имеют. При использовании полузакрытого контура может резко повыситься температура абсорбера и быстро изменяться цвет сорбента (если он содержит цветовой индикатор). Чаще всего именно гиперкапния становится самым ранним признаком развития ЗГ. Она характеризуется очень высокой чувствительностью; при отсутствии гиперкапнии диагноз ЗГ маловероятен [34].

Аритмии при ЗГ неспецифичны и обусловлены, как правило, симпатической стимуляцией и повышением PaCO_2 . В начальной стадии ЗГ наиболее частыми нарушениями ритма являются синусовая тахикардия, экстрасистолия и желудочковая тахикардия. Развитие гиперкалиемии проявляется на ЭКГ типичными признаками (заострение зубца Т и расширение комплекса QRS). При прогрессировании патологического процесса развивается брадикардия с последующей остановкой кровообращения, причиной которой является резкая гиперкалиемия на фоне гипоксии и метаболических расстройств [34].

Повышение симпатического тонуса вызывает в ранней фазе ЗГ выраженный рост артериального давления. По мере усугубления метаболических нарушений артериальное давление падает в результате вторичного угнетения миокарда, а затем и вазоплегии.

В результате неадекватного обеспечения повышенной потребности в кислороде или развивающейся сердечно-сосудистой недостаточности может возникнуть цианоз. При неблагоприятном течении ЗГ в поздней стадии может развиваться отёк лёгких как следствие декомпенсации функции миокарда и повышения сосудистой проницаемости [7].

Генерализованная мышечная ригидность очень часто наблюдается в развёрнутой стадии ЗГ. Биохимический механизм этой ригидности был изложен выше. Клинически этот симптом может быть выражен в разной степени, от лёгкой неподатливости до генерализованной мышечной контрактуры [34]. На степень ригидности могут влиять такие факторы, как

выраженность ЗГ и собственно объём мышечной массы. Никакие миорелаксанты, кроме дантролена, не купируют контрактуру, вызванную ЗГ.

Очень часто одним из наиболее характерных симптомов называют ригидность жевательной мускулатуры, но, тем не менее, этот симптом остаётся спорным [35-39]. Под ригидностью жевательных мышц (РЖМ) понимают контрактуру жевательных мышц в ответ на введение сукцинилхолина. РЖМ достигает своего максимума спустя несколько секунд после полной периферической релаксации мышц и окончания фасцикуляций, доставляя порой значительные трудности при интубации. РЖМ может быть первым симптомом ЗГ или предвестником криза. Пациенты с РЖМ чаще умирают от ЗГ [40]. РЖМ чаще наблюдается у детей и именно тогда, когда индукция осуществлялась путём аппаратно-масочной ингаляции галотана с последующим внутривенным введением сукцинилхолина, реже, когда индукция проводилась только внутривенными препаратами. Выраженность этого признака варьирует от весьма умеренной РЖМ до невозможности открыть рот (симптом «стальных челюстей»). Более чем у половины пациентов с этим симптомом после выполнения биопсии мышечной ткани выявляется предрасположенность к ЗГ [14, 19]. Менее выраженные формы РЖМ можно отнести к сомнительным признакам развивающейся ЗГ. При возникновении истинной РЖМ следует прекратить введение триггерных препаратов, наладить достаточный мониторинг и вести такого пациента, как предрасположенного к ЗГ.

Повышение температуры тела является необязательным и может оказаться достаточно поздним симптомом ЗГ [41]. Необходимо отметить, что особую диагностическую ценность имеет не столько высокая температура кожных покровов, сколько скорость её нарастания. Для ЗГ характерно молниеносное повышение температуры тела от нормальных величин до 41-42 °С и выше. Температура нарастает со скоростью бóльшей, чем 0,5 °С за каждые 15 минут. При молниеносной форме скорость повышения температуры тела может достигать 1 °С за 5 мин и выше [1].

При снижении перфузии кожи температура кожных покровов может быть невысокой, тогда как температура ядра тела нарастает очень быстро. При увеличенной теплоотдаче, обильном потоотделении, потере тепла через операционную рану, использовании холодных инфузионных растворов, низкой температуре воздуха в операционной повышение температуры тела может быть не выраженным. В этом случае нарастание температуры в позднюю фазу ЗГ является крайне неблагоприятным прогностическим признаком.

Вероятные причины состояний, сопровождающихся лихорадкой* и тахикардией [34]

-
1. Большое количество покрывал или перегрев согревающего матраса
 2. Сопутствующая патология: инфекция, тиреотоксикоз, феохромоцитома, несовершенный остеогенез, трансфузионные осложнения
 3. Патология ЦНС: поражения гипоталамуса (аноксия, отёк, травма)
 4. Реакции на введение препаратов – злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) [42], серотониновый синдром, реакция на простагландин E1, ингибиторы моноаминоксидазы, амфетамин, кокаин, трициклические антидепрессанты, атропин, гликопирролат, дроперидол, метоклопрамид (церукал), кетамин, синдром отмены леводопы
 5. Неисправность аппаратуры или её неправильное использование: неисправность температурных датчиков, перегрев поступающих к пациенту газов
 6. Злокачественная гипертермия
-

* Имеется в виду повышение температуры более, чем на 0,5°C за 15 минут.

В результате обширного рабдомиолиза развивается миоглобинемия и миоглобинурия, клинически проявляющаяся тем, что моча приобретает цвет кока-колы.

Для ретроспективной оценки вероятности диагноза злокачественной гипертермии в 1994 году Marion Larach и соавт. [43] была предложена балльная шкала оценки (таблица 3), сумма баллов по которой прямо пропорциональна вероятности данного диагноза. Оценка по шкале Larach может также сыграть важную роль при определении тактики диагностики ПЗГ.

Таблица 3**Клиническая шкала вероятности диагноза ЗГ/ПЗГ (M.G. Larach et al., 1994)**

Процесс	Критерий, проявление	Баллы
Ригидность	Генерализованная ригидность мышц	15
	Ригидность жевательных мышц (тризм)	15
Рабдомиолиз	КФК >20.000 Ед·л ⁻¹ после сукцинилхолина	15
	КФК >10.000 Ед·л ⁻¹ без сукцинилхолина	15
	Темная моча в периоперационном периоде	10
	Миоглобин мочи >60 мкг·л ⁻¹	5
	Миоглобин сыворотки >170 мкг·л ⁻¹	5
	Калий крови, плазмы или сыворотки >6 ммоль·л ⁻¹	3
Гиперкапния	Р _{ЕТ} СО ₂ >55 мм рт.ст. при адекватной ИВЛ	15
	РаСО ₂ >60 мм рт.ст. при адекватной ИВЛ	15
	Р _{ЕТ} СО ₂ >60 мм рт.ст. при самостоятельном дыхании	15
	РаСО ₂ >65 мм рт.ст. при самостоятельном дыхании	15
	Необъяснимая гиперкапния	10
	Необъяснимое тахипноэ	5
Лихорадка	Необъяснимо быстрый подъем температуры тела	15
	Необъяснимый подъем температуры выше 38,8 °С	10
Аритмии	Необъяснимая синусовая тахикардия	3
	Желудочковая тахикардия или фибрилляция	3
Наследственность	Случаи ЗГ у ближайших родственников	15
	Случаи ЗГ у дальних родственников	5
Другое		
	ВЕ артериальной крови < -8 ммоль·л ⁻¹	10
	рН артериальной крови <7,25	10
	Быстрое купирование симптомов дантроленом	5
	Семейный анамнез ЗГ в сочетании с подозрительными симптомами в анамнезе пациента, отличными от подъема КФК	10
	Семейный анамнез ЗГ в сочетании с подъемом КФК в анамнезе пациента	10
ПРАВИЛА ПОДСЧЕТА СУММЫ БАЛЛОВ:		
Для каждого процесса учитывают только один критерий с наибольшим числом баллов;		
Исключение: учитывают все отмеченные у больного критерии из группы «Другое»;		
Критерии, набранные курсивом, учитывают в оценке вероятности ПЗГ, но не криза ЗГ!		
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ СУММЫ БАЛЛОВ:		
Сумма баллов	Ранг по шкале	Вероятность диагноза ЗГ/ПЗГ
0–2	1	Диагноз практически исключен
3–9	2	Диагноз маловероятен
10–19	3	Скорее «Нет», чем «Да»
20–34	4	Скорее «Да», чем «Нет»
35–49	5	Диагноз весьма вероятен
>50	6	Диагноз практически достоверен

2.3. Лабораторная диагностика

2.3.1 Диагностика злокачественной гипертермии

Предоперационное измерение активности креатинфосфокиназы или концентраций калия и миоглобина в сыворотке может быть целесообразным, если в анамнезе имеется повышенная концентрация креатинфосфокиназы в состоянии покоя, мышечные симптомы (миопатия, судороги или миалгия) или рабдомиолиз [44].

Наиболее ценными лабораторными данными в диагностике криза ЗГ являются значительное повышение P_aCO_2 , снижение P_aO_2 , смешанный ацидоз, гиперкалиемия и миоглобинемия, очень высокий (тысячи единиц!) уровень КФК [10, 34, 44].

В большинстве современных источников самым ранним признаком ЗГ называют быстрый рост уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе [7, 10, 34, 45]. По мере того, как капнография становится рутинным компонентом анестезиологического мониторинга, значимость этого диагностического критерия возрастает. Также достаточно быстро после начала злокачественной гипертермии в сыворотке крови повышаются уровни калия, свободного миоглобина и креатинфосфокиназы.

Таблица 4

Причины, вызывающие рост концентрации CO_2 в конце выдоха [34]

1. Снижение элиминации CO_2 из организма:
 - a. Углубление анестезии у пациентов на самостоятельном дыхании
 - b. Недостаточный газоток в наркозном аппарате, расстыковка дыхательного контура
 - c. Некорректная вентиляция (дефицит минутной альвеолярной вентиляции)
 - d. Патология лёгких: обструкция верхних дыхательных путей, аспирация, однолёгочная интубация, пневмоторакс, гемоторакс, отёк лёгких, ОРДС
 2. Поступление в организм экзогенного CO_2 : эндовидеоскопические вмешательства
 3. Повышенное образование CO_2 (сепсис с лихорадкой, тиреотоксический криз и др.)
 4. Погрешности мониторинга
 5. Злокачественная гипертермия
-

В поздней стадии ЗГ может развиваться тяжёлая коагулопатия, проявляющаяся, как правило, ДВС-синдромом [46]. Угроза массивного кровотечения требует тщательного наблюдения за свёртывающей системой крови.

2.3.2 Диагностика предрасположенности к злокачественной гипертермии (ПЗГ)

Наименее инвазивной и в то же время хорошо разработанной является генетическая диагностика ПЗГ. В качестве теста первой линии обычно используется MLPA (*англ. сокр.* Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) с ДНК лейкоцитов пациента, чаще всего – при помощи набора праймеров к наиболее распространенным мутациям списка EMHG. В случае, если ни одна из этих мутаций не обнаруживается, а оценка по шкале Larach высока, показано секвенирование причинных доменов ПЗГ [13, 47]. Все варианты генетической диагностики доступны в России. За рубежом в качестве «золотого стандарта» обычно применяется галотан-кофеиновый контрактурный тест (IVCT, *англ.* In Vitro Contracture Test) с биоптатом поперечно-полосатой мышцы. Данные литературы позволяют утверждать, что этот тест является на 100% чувствительным и на 78% специфичным [34, 48, 49, 50].

3. Лечение

3.1.1 Старт протокола терапии злокачественной гипертермии

Достижение благоприятного исхода при молниеносной форме ЗГ возможно только при условии ранней диагностики и раннего же начала специфической терапии дантроленом [51, 52]. Введение в клиническую практику дантролена резко увеличило выживаемость пациентов, но и рациональная симптоматическая терапия даже при отсутствии дантролена значительно улучшает исход при этом заболевании [53]. Поэтому приводимый ниже протокол лечения ЗГ требует незамедлительного старта при условии, что имеются достаточные основания для предположения о развитии редкого, но крайне опасного осложнения. Необходимо помнить о том, что трактовка сомнений в пользу пациента требует в данном случае от анестезиолога низкого порога реагирования на подозрительные в отношении ЗГ ситуации.

В случае интраоперационного развития криза злокачественной гипертермии операция должна быть завершена как можно скорее, а если это невозможно, то анестезия далее поддерживается препаратами, не вызывающими ЗК (внутривенные анестетики и недеполяризующие миорелаксанты).

- **Для диагностики злокачественной гипертермии во время и непосредственно после анестезии рекомендуется использовать капнографию и/или анализ газов артериальной крови. При сочетании применения препаратов-триггеров с быстрым развитием гиперкапнии и смешанного ацидоза, устойчивых к увеличению частоты дыхания через исправный дыхательный контур, рекомендуется немедленно начать действовать по протоколу лечения злокачественной гипертермии [10, 46, 54, 55].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при развитии на фоне ингаляции летучих галогенсодержащих анестетиков прогрессирующей гиперкапнии, устойчивой к стандартным действиям анестезиолога (увеличение частоты дыхания), следует сознательно пресечь вполне оправданные сомнения в диагностической трактовке ситуации и начинать действовать по протоколу лечения ЗГ. Ошибка в таком случае окажется менее опасной, чем если сомнения исчезнут спустя какое-то время. Следует немедленно уведомить коллег и доложить администрации медицинской организации о случае злокачественной гипертермии и приступить к выполнению протокола терапии ЗГ [10, 56]. При отсутствии капнографа и анализатора газов крови анестезиологу приходится ориентироваться исключительно на клинические признаки ЗГ – необъяснимые тахипноэ и тахикардию, рост температуры тела и т.д. К сожалению, нередко такой клинический диагноз осложнения оказывается запоздалым.

3.1.2 Прекращение введения всех триггерных препаратов

- **При манифестации злокачественной гипертермии, связанной с анестезией, рекомендовано прежде всего немедленно прекратить введение пациенту всех триггерных препаратов [10, 11, 46, 55, 57].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: наркозный аппарат, через который вводились ингаляционные анестетики, должен быть провентилирован потоком свежей воздушно-кислородной смеси со скоростью 10 л/мин, испаритель анестетика при возможности следует снять. Замена наркозного аппарата, адсорбера и контура, рекомендованная в ранних зарубежных протоколах лечения злокачественной гипертермии, не оправдана, так как это приводит к потере времени, а к сколько-нибудь значительному ускорению элиминации анестетиков из организма пациента не приводит [58]. Использование в контуре наркозного аппарата современных фильтров с активированным углем позволяет быстро очищать наркозно-дыхательную смесь от остаточных паров летучих анестетиков [59].

3.1.3 Гипервентиляция легких с высоким потоком кислорода

- **Тотчас вслед за прекращением введения всех триггеров пациенту со злокачественной гипертермией следует начать гипервентиляцию легких (увеличение минутной вентиляции легких не менее чем в 3 раза) с высоким потоком кислорода (>10 л/мин) [10, 11, 55, 57].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: гипервентиляция легких 100% O₂ позволяет быстро элиминировать остатки летучего анестетика из организма пациента и повысить содержание растворенного в

крови кислорода в условиях резко возросшего его потребления. При значительном увеличении минутного объема вентиляции появляется возможность эффективно элиминировать углекислый газ из организма пациента в условиях его гиперпродукции. Целесообразно увеличивать минутный объем вентиляции преимущественно за счет увеличения частоты вдохов под контролем капнографии или анализа газов артериальной крови.

3.1.4 Введение дантролена

- При развитии злокачественной гипертермии пациенту рекомендуется как можно быстрее ввести дантролен в начальной дозе 2-2,5 мг/кг внутривенно [10, 11, 13, 46, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: дантролен, селективный блокатор рианодиновых рецепторов первого типа RyR1, является миорелаксантом с оригинальным, некурареподобным механизмом действия. Он состоит в том, что препарат переводит кальциевый канал саркоплазматического ретикулума в закрытое состояние, что в условиях сохранности функции насосов обратного захвата ионов кальция ретикулумом снижает концентрацию Ca^{2+} в саркоплазме. В результате разрешается непрерывное сокращение мышечных волокон (контрактура) и купируется гиперметаболизм мышечной клетки. После внутривенного введения натриевой соли дантролена эффект наступает спустя 6-20 минут. Достаточная концентрация в плазме сохраняется в течение 5-6 часов. Биологический период полураспада в плазме у большинства людей составляет от 5 до 9 часов после однократного внутривенного введения. Инактивация происходит в первую очередь путем метаболизма в печени. Печеночная дисфункция может задерживать элиминацию дантролена.

Дантролен в/в предназначен для лечения синдрома злокачественной гипертермии у пациентов всех возрастов. Препарат должен вводиться сразу после установления диагноза строго внутривенно. Начальная доза дантролена составляет 2-2,5 мг/кг и вводится внутривенно быстро (болюсом). Через несколько минут можно повторить введение. Препарат следует вводить до полного прекращения симптоматики криза злокачественной гипертермии. Необходимая доза достаточно индивидуальна, но в большинстве клинических наблюдений эффект наступал после введения 2,5 мг/кг. При отсутствии эффекта через несколько минут после введения дозу можно постепенно пошагово увеличивать до 10 мг/кг в течение 1,5 часов. В случае, когда клинический эффект не наступает после введения 10 мг/кг дантролена, необходимо пересмотреть диагноз [57].

В случае рецидива симптомов злокачественной гипертермии дантролен следует вводить повторно в последней эффективной дозе. Для полноценного лечения молниеносной формы

злокачественной гипертермии у пациента массой 70 кг в операционной рекомендуется иметь до 36 флаконов дантролена (см. Приложение В).

Дантролен противопоказан в случае гиперчувствительности к основному веществу или одному из адъювантов (гидроксиду натрия или маннитола). Крайне редко лечение дантроленом сопровождается печеночной дисфункцией, токсическим гепатитом вплоть до тяжелой печеночной недостаточности. Приготовленный готовый раствор дантролена имеет рН приблизительно 9,5 и должен быть профильтрован и введен строго внутривенно во избежание некроза окружающих мягких тканей. Возможно развитие тромбоза периферических вен. Описаны редкие случаи отека легких, который связывают с передозировкой маннитола. Дантролен является мышечным релаксантом прямого действия и может вызывать мышечную слабость с необходимостью в продленной вентиляции легких. В случае передозировки отмечается мышечная слабость, головокружение, головную боль, тошнота, рвота, диарея, кристаллурия. Эффективность диализа при передозировке дантролена не доказана.

При лечении дантроленом не следует вводить блокаторы кальциевых каналов, так как это может усугубить гиперкалиемию и вызвать депрессию миокарда с аритмогенной остановкой кровообращения. Введение дантролена может усиливать вызванную миорелаксантами нервно-мышечную блокаду. При дополнительном назначении маннитола нужно учитывать, что в каждом флаконе помимо 20 мг дантролена содержится 3 г маннитола.

Дантролен обладает антиаритмическим действием, удлиняя рефрактерный период. Он снижает сократимость миокарда и, как следствие, сердечный индекс. Дантролен может повышать общее сосудистое сопротивление, не влияя на среднее артериальное давление.

При эффективном лечении дантроленом, требуется интенсивное наблюдение за пациентом в течение суток.

Надо сказать, что по данным современной зарубежной литературы, основная доля дантролена в медицинской практике расходуется не на лечение пациентов при злокачественной гипертермии, а при синдромах совершенно иной этиологии, когда препарат столь же эффективно прерывает сократительный термогенез и рабдомиолиз – общие патогенетические механизмы многих гиперметаболических критических состояний (злокачественный нейролептический и серотониновый синдромы, тяжелый сепсис, тиреотоксический криз, ЗГ-независимый рабдомиолиз и др.) [60, 61].

Введение дантролена для лечения злокачественной гипертермии является главной, самой эффективной и наиболее специфической лечебной мерой, но не заменяет другие лечебные мероприятия.

3.1.5 Введение натрия гидрокарбоната

- Если у пациента со злокачественной гипертермией в анализе газов артериальной крови выявляется метаболический ацидоз с $pH < 7,2$, рекомендуется ввести натрия гидрокарбонат в дозе 1-2 мэкв/кг внутривенно [10, 11, 46, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: гидрокарбонат натрия необходим для лечения тяжелого метаболического ацидоза и гиперкалиемии, а также для профилактики острой почечной недостаточности (повышение pH мочи препятствует преципитации миоглобина в просвете канальцев почек), однако способствует увеличению P_aCO_2 и перегрузке организма натрием. Поэтому необходимо продолжить регулярный контроль кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса.

3.1.6 Физическое охлаждение пациента

- Если при злокачественной гипертермии температура ядра тела пациента превысила $39,0\text{ }^{\circ}C$, рекомендуется начать его физическое охлаждение. При снижении температуры ядра до $38,0\text{ }^{\circ}C$ охлаждение рекомендуется прекратить [10, 11, 46, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: активное охлаждение пациента должно проводиться с использованием всего комплекса имеющихся в наличии средств, включая в/в введение охлаждённых растворов, лаваж полостей тела холодными растворами, лед на голову, шею, в область паха [1]. При возможности рекомендовано использовать устройства для терапевтической гипотермии. В операционном отделении в холодильнике должны храниться емкости со льдом и не менее 3 литров охлажденных инфузионных растворов.

3.1.7 Коррекция гиперкалиемии

- Если у пациента со злокачественной гипертермией сывороточный уровень калия выше $5,9\text{ ммоль/л}$ (или ниже, но с гиперкалиемическими изменениями на ЭКГ), рекомендуется проводить терапию, направленную на снижение сывороточного уровня калия [10, 11, 46, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: контроль сывороточного уровня калия и глюкозы целесообразно проводить не реже одного раза за час. При уровне 6 ммоль/л и выше показано в/в введение растворов глюкозы с инсулином из расчета $0,5\text{ г/кг}$ глюкозы и $0,1\text{ Ед/кг}$ обычного инсулина

(соотношение 1 ЕД : 5 г, поэтому необходимо следить за уровнем гликемии!). В случае развития жизнеугрожающей калий-зависимой аритмии в качестве антагониста калия показано в/в введение хлорида кальция в дозе 10 мг/кг или глюконата кальция 30 мг/кг.

В случае рефрактерной гиперкалиемии следует рассмотреть вопрос о проведении диализа.

3.1.8 Лечение нарушений ритма сердца

- **Если у пациента со злокачественной гипертермией развиваются нарушения ритма сердца, рекомендуется начать с устранения их причины (смешанный ацидоз, водно-электролитные расстройства, гиперкалиемия), а по мере необходимости (развитие нарушений кровообращения) проводить стандартное антиаритмическое лечение [10, 46, 57].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: после введения дантролена рекомендовано избегать введения блокаторов кальциевых каналов, так как могут развиваться тяжелые осложнения их сочетанного применения, вплоть до асистолии. Другие антиаритмики и электроимпульсная терапия (ЭИТ) применяются по обычным правилам. Надо помнить о том, что ЭИТ приводит к незначительному (по сравнению с ЗГ) повышению уровней КФК и миоглобина.

3.1.9 Поддержание достаточного диуреза

- **Пациенту со злокачественной гипертермией для профилактики острой почечной недостаточности на фоне массивного рабдомиолиза рекомендуется форсирование диуреза [10, 11, 55, 57].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: целевая скорость диуреза – более 1 мл/кг·ч. Фуросемид, помимо прямого влияния на диурез, позволяет повысить элиминацию калия с мочой. Назначение маннитола проводится с учетом того, что в каждом флаконе дантролена содержится 3 г маннитола. При недостаточной эффективности диуретиков рекомендуется дополнительно проводить ощелачивание мочи инфузией натрия гидрокарбоната со скоростью 1 мэкв/кг·ч.

3.1.10 Коррекция коагулопатии

- **При злокачественной гипертермии в связи с высоким риском развития нарушений со стороны свертывающей системы крови рекомендуется динамически оценивать ее функцию и при необходимости проводить коррекцию [46, 57].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.1.11 Обеспечение мониторинга

- У пациента со злокачественной гипертермией для обеспечения адекватного мониторинга рекомендуется оценивать в реальном времени следующие показатели: пульсоксиметрия (SpO₂); капнография (PetCO₂); ЭКГ; температура ядра и оболочки тела; неинвазивное измерение артериального давления (НИАД); газы и КОС артериальной крови; уровни гематокрита и тромбоцитов; коагулограмма [10, 11, 13, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.1.12 Послеоперационное ведение пациентов, перенесших эпизод ЗГ

- Пациента, перенесшего злокачественную гипертермию, вызванную анестезией, независимо от ее формы, рекомендуется наблюдать и лечить в условиях отделения реанимации в течение не менее чем 24 ч [11, 46, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Даже в случае полного купирования проявлений злокачественной гипертермии или abortивного ее течения, в условиях ОРИТ необходимо продолжать интенсивное наблюдение за температурой тела, водно-электролитным и кислотно-основным балансом, оценивать в динамике уровни КФК и миоглобина, проводить профилактику и лечение острой почечной недостаточности, при необходимости предусмотреть возможность применения внепочечных методов детоксикации (ГД, ГФ, УГДФ). Оценка коагуляционных свойств крови требуется каждые 6 часов до их нормализации.

При наличии проявлений ЗГ рекомендуется продолжать вводить внутривенно дантролен по 1 мг/кг, каждые 6 часов в течение 24-48 часов [62]. Дантролен в течение 24 часов может вводиться *per os* в дозе 1 мг/кг. Если после ведения 10 мг/кг дантролена состояние пациента не меняется, необходимо дифференцировать диагноз с поверхностной анестезией, инфекцией, сепсисом, тиреотоксическим кризом, нейролептическим злокачественным синдромом, феохромоцитомой, действием препаратов-стимуляторов, тепловым ударом [63, 64].

4. Реабилитация

Проводится по общим принципам послеоперационной реабилитации или реабилитации после критических состояний с учетом хирургического вмешательства. Массивный

рабдомиолиз, об обширности которого в какой-то мере позволяют судить максимальные цифры КФК и миоглобина, может потребовать комплексной программы двигательной реабилитации с привлечением мультидисциплинарной команды.

5. Профилактика

- **В ходе предоперационного осмотра каждого пациента перед общей анестезией рекомендуется уточнять, были у него (нее) или его (ее) кровных родственников ранее отмечены какие-либо осложнения, связанные с операцией и анестезией [13, 46, 47].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: нередки ситуации, когда пациенты или их родственники не могут четко назвать нозологический диагноз или даже примерно описать характер того осложнения, которое имело место, часто описывают его неточно (например, ряд случаев ЗГ в анамнестической интерпретации проходили под флагом «клинической смерти»). Необходимо помнить и о том, что наличие в анамнезе общей анестезии с помощью летучих ингаляционных анестетиков – триггеров ЗГ, протекавшей без всяких осложнений, не является полной гарантией того, что во время предстоящей анестезии у пациента не возникнет злокачественная гипертермия [1]. Тем не менее, при ретроспективном расспросе пациентов и их родственников не так редко встречаются сведения, которые могли бы насторожить анестезиолога, будь они известны ему заранее.

- **С целью профилактики развития злокачественной гипертермии у пациентов с подозрением или достоверно установленной предрасположенностью к ЗГ при проведении общей анестезии рекомендуется отказаться от применения любых триггерных препаратов [2, 13, 46, 47, 55].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Всем пациентам с предрасположенностью к злокачественной гипертермии необходима адекватная премедикация для предупреждения вероятного эмоционального стресса. Бензодиазепины и барбитураты могут быть наиболее уместными для этой цели. У детей предпочтителен оральный, интраназальный или ректальный путь введения препаратов [44].

В ходе анестезии должен использоваться следующий мониторинг: ЭКГ, неинвазивное измерение артериального давления, пульсоксиметрия, капнография, термометрия [2, 41, 65, 66]. Необходимость в расширении мониторинга зависит от типа анестезии и сопутствующих заболеваний [44]. Многократный забор артериальной крови для анализа газов крови, кислотно-основного и водно-электролитного состава может потребовать катетеризации артерии.

В операционной должен находиться стандартный набор требуемых для адекватной терапии ЗГ лекарственных препаратов и расходных материалов. Охлаждающие пакеты кладутся рядом с операционным столом.

В наркозном аппарате не должно быть следов ингаляционных анестетиков. Можно использовать либо аппарат, который никогда не эксплуатировался с ингаляционными анестетиками, либо предварительно очищенный наркозный аппарат. Разные производители дают различные рекомендации по очистке их наркозных аппаратов, но в большинстве случаев достаточно провести стандартную плановую подготовку. Плановая подготовка наркозного аппарата состоит в снятии испарителей [44] и замене шлангов контура наркозного аппарата и натронной извести [44]. Через контур циркуляции и вентилятор необходимо пропускать чистый кислород со скоростью 10 л/мин в течение всего периода подготовки [67-74].

Пред- или интраоперационное профилактическое лечение пациентов с ПЗГ дантроленом перорально или внутривенно не показано и чревато неблагоприятными побочными эффектами препарата [44].

Обязательно наблюдение за пациентом с предрасположенностью к ЗГ в палате пробуждения в течение как минимум 4 часов после анестезии.

- **Пациентам, перенесшим в связи с общей анестезией эпизод, сходный со злокачественной гипертермией, рекомендуется провести ретроспективную оценку вероятности диагноза ЗГ по шкале Larach, и в случае суммы баллов 20 и выше рекомендовать консультацию медицинского генетика [13].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **В случае, если ретроспективная вероятность диагноза ЗГ высока (оценка по шкале Larach 20 баллов и выше), с пациентом или его законным представителем рекомендуется провести разъяснительную беседу о ЗГ и ПЗГ, отразив в медицинских документах диагноз данного осложнения как вероятный [11, 46].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

6. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	В ходе предоперационного осмотра пациента перед общей анестезией уточнено, были у него (нее) или его (ее) кровных родственников ранее отмечены какие-либо осложнения, связанные с операцией и анестезией	4	C
2	У пациента с подозрением или достоверно установленной предрасположенностью к ЗГ общая анестезия проведена без триггерных препаратов	4	C
3	Выполнение протокола лечения ЗГ начато в тот момент, когда на фоне применения летучего ингаляционного анестетика констатировано развитие гиперкапнии, рефрактерной к увеличению минутной вентиляции легких	4	C
4	Введение пациенту всех триггерных препаратов прекращено немедленно после начала выполнения протокола лечения ЗГ	4	C
5	Немедленно начата гипервентиляция легких с высоким потоком кислорода (>10 л/мин)	4	C
6	Внутривенно введен дантролен в начальной дозе 2 мг/кг, дополнительные дозы вводились по мере необходимости	4	C
7	При метаболическом ацидозе с pH <7,2 внутривенно введен натрия гидрокарбонат в дозе 1-2 мэкв/кг	4	C
8	Физическое охлаждение пациента начато при температуре ядра тела выше 39 °С, прекращено при температуре ядра 38 °С	4	C
9	При уровне калия сыворотки 6 ммоль/л и выше начато лечение гиперкалиемии	4	C
10	Приняты меры к устранению причин нарушений ритма сердца, по показаниям проведена противоаритмическая терапия	4	C

11	По мере необходимости приняты меры к форсированию диуреза до целевых значений 1 мл/кг/ч	4	С
12	Контролировалась функция свертывающей системы и по мере необходимости проводилась ее коррекция	4	С
13	Пациенту обеспечен мониторинг, адекватный тяжести состояния	4	С
14	Пациент, перенесший злокачественную гипертермию, наблюдался в отделении реанимации в течение 24 часов	4	С
15	Проведена ретроспективная оценка вероятности диагноза ЗГ по шкале Lagach и в зависимости от результата намечена консультация пациента медицинским генетиком	4	С
16	С пациентом или его законным представителем проведена разъяснительная беседа о ЗГ и ПЗГ, осложнение отражено в медицинской документации пациента	4	С

7. Список литературы

1. Zhou J., Nozari A., Bateman B., Allen P.D., Pessah I.N. Neuromuscular Disorders Including Malignant Hyperthermia and Other Genetic Disorders. In: Miller's Anesthesia, 2-Volume Set 9th Edition. – Elsevier, 2020. – Pp.1113-1144.
2. Ruffert H., Bastian B., Bendixen D. et al., on behalf of the European Malignant Hyperthermia Group. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *British Journal of Anaesthesia*, 2021; 126 (1): 120e130. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.029
3. Johnson C., Edlemann K.J. Malignant hyperthermia: A review. *J. Perinatol.* 1992; 12: 61-71.
4. Levitt R.C. Prospects for the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility using molecular genetic approaches. *Anesthesiology* 1992; 76: 1039-1048.
5. MacLennan D.H., Phillips M.S. Malignant hyperthermia. *Science* 1992; 256: 789-794.
6. Williams C.H., Lasley J.H. The mode of inheritance of the fulminant hyperthermia stress syndrome in swine. In Henschel E.O., ed: *Malignant hyperthermia: current concepts*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977. – P. 141.
7. Bell C., Kain Z.N., ed: *The Pediatric Anesthesia Handbook*, 2nd Edition, St. Louis, Mosby-Year Book, 1997. – Pp. 485-500

8. Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur. J. Anaesth.* 2001; 18: 632–652.
9. Hopkins P.M. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 48e56.
10. Glahn K.P., Ellis F.R., Halsall P.J. et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105: 417e20.
11. Recommandations d'Experts pour le Risque d' l'Hyperthermie Maligne en Anesthésie Réanimation, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (2013). Режим доступа: https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_SFAR_HyperthermieMaligne.pdf (доступ 16/07/2023).
12. Glahn K.P.E., Bendixen D., Girard T. et al. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. *Br. J. Anaesth.* 2020; 125: 133e40.
13. Prise en charge de l'Hyperthermie Maligne. Actualisation de recommandations de Pratiques Professionnelles, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (2019). Режим доступа: <https://sfar.org/download/rpp-hyperthermie-maligne/?wpdmdl=24495&refresh=64b3dba8732861689508776> (доступ 16/07/2023).
14. Preventing malignant hyperthermia: an anesthesia protocol, Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS), 1993.
15. Gronert G.A. Human malignant hyperthermia: Awake episodes and correction with dantrolene. *Anesth. Analg* 1980; 59: 377-378.
16. Strazis K.P., Fox A.W. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth. Analg.* 1993; 77: 297-304.
17. Britt B.A. Recent advances in malignant hyperthermia. *Anest Analg* 1972;51:841-850.
18. Relton J.E., Britt B.A., Steward D.J. Malignant hyperpyrexia. *Br. J. Anaesth.* 1973; 45: 269-275.
19. Rosenberg H., Fletcher J.E. Malignant hyperthermia. In Barash P.G., ed: *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*, vol 14. Philadelphia, JB Lippincott Co., 1986. – Pp. 207-216.
20. Kim D.-C. Malignant hyperthermia. *Korean J. Anesthesiol.* 2012 Nov;63(5): 391-401.
21. Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth. Analg.* 1985; 64: 700-704.
22. Rosenberg H., Davis M., James D., Pollock N., Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J. of Rare Dis.* 2007; 2: 21. — doi:10.1186/1750-1172-2-21
23. Brady J.E., Sun L.S., Rosenberg H., Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005 *Anesth. Analg.* 2009; 109: 1162-1166.

24. Mayhew J.F., Rudolph J., Tobey R.E. Malignant hyperthermia in a six month old infant: a case report. *Anesth. Analg.* 1978; 57: 262.
25. Schmitt H.P., Simmendinger H.J., Wagner H. et al. Severe morphological changes in skeletal muscles of a five-month old infant dying from an anesthetic complication with general muscle rigidity. *Neuropädiatrie* 1975; 6: 102.
26. Heiman-Pattersohn T.H., Natter H., Rosenberg H. et al. Malignant hyperthermia susceptibility in x-linked muscle dystrophies. *Pediatr. Neurol.* 1987; 2: 356.
27. Schulman S. Malignant hyperthermia and pediatric anesthesia. *Semin. Anesth.* 1993; 12: 54-64.
28. Stamm D.S., Aylsworth A.S., Stajich J.M. et al. Native American myopathy: congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146A: 1832e41
29. Brownell A.K.W. Malignant hyperthermia: Relationship to other diseases. *Br. J. Anaesth.* 1988; 60: 303-308.
30. Klingler W., Rueffert H., Lehmann-Horn F., Girard T., Hopkins P.M. Core myopathies and the risk of malignant hyperthermia. *Anesth. Analg.* 2009; 109: 1167e73
31. Dlamini N., Voermans N.C., Lillis S. et al. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscul. Disord.* 2013; 23: 540e8
32. Wappler F., Fiege M., Steinfath M. et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology* 2001; 94: 95e100
33. Kolb M.E., Horne M.L., Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1982; 56: 254-262.
34. Kaplan R.F. Malignant hyperthermia, ASA Refresher Courses in Anesthesiology. Philadelphia, JB Lippincott Co.,1994.
35. Hannallah R.S., Kaplan R.F. Jaw relaxation after a halothane/succinylcholine sequence in children. *Anesthesiology* 1994; 81: 99-103.
36. Larach M.G., Rosenberg H., Larach D.R., Broennle A.M. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility by clinical signs. *Anesthesiology* 1987; 66: 547-550.
37. Littleford J.A., Patel M.A., Bose D., Cameron C.B., McKillop C. Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesth. Analg.* 1991; 72: 151-160.
38. O'Flinn R.P., Shutack J.G., Rosenberg H., Fletcher J.E. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients: an update on management and diagnosis. *Anesthesiology* 1994; 80: 1228-1233.
39. Schwartz L., Rockoff M.A., Koka B.V. Masseter spasm with anesthesia: incidence and implications. *Anesth. Analg.* 1991; 72: 151-160.

40. Barlow M.B., Isaacs H. Malignant hyperpyrexial deaths in a family – Reports of three cases. *Br. J. Anesth.* 1970;42: 1072-1076.
41. Larach M.G., Brandom B.W., Allen G.C., Gronert G.A., Lehman E.B. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: A report from The North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth. Analg.* Epub 2014 September 26.
42. Guze B.H., Baxter L.R. Neuroleptic malignant syndrome. *N. Eng. J. Med.* 1985; 313:163-166.
43. Larach M.G., Localio A.R., Allen G.C. et al. A Clinical Grading Scale to Predict Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology.* – 1994; 80: 771–779.
44. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br. J. of Anaesth.* 2021; 126 (1): 120e130
45. Sessler D.I. Temperature regulation. In Gregory G.A., ed: *Pediatric Anesthesia*, 3rd Edition, New York, Churchill Livingstone Inc., 1994. – Pp. 47-59.
46. Hopkins P.M., Girard T., Dalay S. et al. Malignant hyperthermia 2020. Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2021, 76, 655–664. doi:10.1111/anae.15317
47. Hopkins P.M., Ruffert H., Snoeck M.M. et al., on behalf of The European Malignant Hyperthermia Group. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br. J. Anaesth.* 2015; 115(4): 531-539. doi: 10.1093/bja/aev225
48. Larach M.G. for the North American Malignant Hyperthermia Group: Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. *Anesth. Analg.* 1989; 69: 511-515.
49. Urwyler A., Censier K., Kaufmann M.A., Drewe J. Genetic effects on the variability of the caffeine halothane muscle contracture test. *Anesthesiology* 1994; 80: 1287-1295.
50. Wedel D.J., Nelson T.E. Malignant hyperthermia: diagnostic dilemma – false-negative contracture responses with halothane and caffeine alone. *Anesth. Analg.* 1994; 78: 787-792.
51. Larach M.G., Gronert G.A., Allen G.C., Brandom B.W., Lehman E.B. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 498e507
52. Wappler F. S1-leitlinie maligne hyperthermie: update 2018. *Anaesthesist* 2018; 67: 529e32
53. Лебединский К.М., Мазурок В.А., Карелов А.Е. и соавт. Гемодинамические осложнения операции и анестезии. В кн.: Кровообращение и анестезия. Под ред. Лебединского К.М., 2-е изд. – СПб.: Человек, 2015. – С. 565-698.

54. S1-leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie. Revidierte Version. DGAInfo, 2018. Режим доступа: https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-0081_S1_Therapie-maligne-Hyperthermie_2018-03_1.pdf (доступ 16/07/2023).
55. Riazi S., Kraeva N., Hopkins P.M. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. *Can. J. Anesth.* 2018; 65: 709–721. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1108-0>
56. Racca F., Mongini T., Wolfler A., Vianello A., Cutrera R., Del Sorbo L., Capello E.C., Gregoretti C., Massa R., De Luca D., Conti G., Tegazzin V., Toscano A., Ranieri V.M. Recommendations for anesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Apr; 79(4): 419-33.
57. Managing a Crisis: American Malignant Hyperthermia Association (MHAUS) Recommendations. Режим доступа: <https://www.mhaus.org/healthcare-professionals/managing-a-crisis/> (доступ 16/07/2023).
58. Reber A., Schumacher P., Urwyler A, Effects of three different types of management on the elimination kinetics of volatile anesthetics. *Anaesthesia* 1993; 48: 862-865.
59. Dynasthetics. Prepare any anesthesia machine for susceptible patients in less than 90 seconds. Available from: <https://www.dynasthetics.com/>; Accessed 28 July 2020.
60. Bennett M.H., Wainwright A.P. Acute thyroid crisis on induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 28-30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1989.tb11093.x>
61. Caroff S.N., Roberts C.B., Rosenberg H. et al. Intravenous dantrolene in hypermetabolic syndromes: a survey of the U.S. Veterans Health Administration database. *BMC Anesthesiol* 2022; 22: 298. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01841-z>
62. Ryan J.F. Malignant hyperthermia: treatment and after care. *Anesth. Clin. North. Am.* 1991; 4: 913-932.
63. Young C.C., Sladen R.N. Hyperthermia. In: *Complications in Anesthesia*, 2nd ed. J.L. Atlee (ed.), 2007. – Pp. 423–426.
64. Поллард Б.Дж. Руководство по клинической анестезиологии: Пер. с англ. Под общ. ред. Л.В. Колотилова, ВВ. Мальцева. М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 912 с.
65. Litman R.S., Smith V.I., Larach M.G. et al. Consensus statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on unresolved clinical questions concerning the management of patients with malignant hyperthermia. *Anesth. Analg.* 2019; 128: 652e9
66. Jones P.M., Allen B.N., Cherry R.A. et al. Association between known or strongly suspected malignant hyperthermia susceptibility and postoperative outcomes: an observational population-based study. *Can. J. Anaesth.* 2019; 66: 161e81

67. Jones C., Bennett K., Kim T.W., Bulger T.F., Pollock N. Preparation of Datex-Ohmeda Aes-tiva and Aisys anaesthetic machines for use in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth. Intensive Care* 2012; 40: 490e7
68. Kim T.W., Wingate J.R., Fernandez A.M., Whitaker E., Tham R.Q. Washout times of desflu-rane, sevoflurane and isoflurane from the GE Healthcare Aisys® and Avance®, Carestation®, and Aestiva® anesthesia system. *Paediatr. Anaesth.* 2013; 23: 1124e30
69. Kim T.W., Nemergut M.E. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hy-perthermia-susceptible patients: a review of past and present practice. *Anesthesiology* 2011; 114: 205e12
70. Petroz G.C., Lerman J. Preparation of the Siemens KION anesthetic machine for patients sus-ceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2002; 96: 941e6
71. Prinzhausen H., Crawford M.W., O'Rourke J., Petroz G.C. Preparation of the Dräger Primus anesthetic machine for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Can. J. Anesth.* 2006; 53: 885e90
72. Beebe J.J., Sessler D.I. Preparation of anesthesia machines for patients susceptible to malig-nant hyperthermia. *Anesthesiology* 1988; 69: 395e400
73. McGraw T.T., Keon T.P. Malignant hyperthermia and the clean machine. *Can. J. Anesth.* 1989; 36: 530e2
74. Schonell L.H., Sims C., Bulsara M. Preparing a new generation anaesthetic machine for pa-tients susceptible to malignant hyperthermia. *Anaesth. Intensive Care* 2003; 31: 58e62

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке клинических рекомендаций

1. Лебединский Константин Михайлович (ответственный редактор) – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Пе-тербург), главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии критических состо-яний НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России (Москва), президент Общероссийской обще-ственной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
2. Прокопьев Геннадий Германович (ответственный редактор) – к.м.н., доцент кафедры дет-ской анестезиологии и интенсивной терапии ФУВ ФГБОУ ВО «Российский научно-ис-следовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва), ведущий науч-ный сотрудник НПЦ медицинской помощи детям, член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».

3. Степаненко Сергей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва), главный внештатный детский специалист анестезиолог-реаниматолог Минздрава России, член Президиума Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
4. Дунц Павел Вадимович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» (Владивосток), главный внештатный специалист по анестезиологии и реаниматологии Минздрава Приморского края, член Президиума и председатель Приморского регионального отделения Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
5. Молчанов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, почетный заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» (Москва), главный внештатный специалист анестезиолог-реаниматолог Минздрава России, член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
6. Овечкин Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Москва), член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
7. Александрович Юрий Станиславович – д.м.н., профессор, проректор по региональному развитию и заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», главный внештатный специалист детский анестезиолог-реаниматолог Северо-Западного федерального округа, Заслуженный деятель науки РФ, член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
8. Ломиворотов Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ассистент кафедры анестезиологии, врач-анестезиолог медицинского центра Милтона С. Херши штата Пенсильвания (США), член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
9. Шень Наталия Петровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Тюменская государственная медицинская академия», глав-

ный внештатный специалист анестезиолог-реаниматолог Тюменской области, член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».

10. Трёмбач Антон Владимирович – заместитель главного врача по анестезиологии-реанимации Краснодарской краевой детской клинической больницы, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (Краснодар), член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
11. Золотухин Константин Николаевич – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации №1 ГБУЗ «Республиканская Клиническая больница им. Г.Г. Куватова», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (Уфа), главный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
12. Пичугин Владимир Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (Нижний Новгород), член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
13. Боронина Ирина Владимировна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», заместитель главного врача по неонатологии Воронежской областной клинической больницы №1, член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
14. Диордиев Андрей Викторович – д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии Научно-практического центра детской психоневрологии (Москва), профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Президент Ассоциации детских анестезиологов-реаниматологов (АДАР), член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
15. Ростовцев Сергей Иванович – д.м.н., доцент кафедры анестезиологии-реанимации ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».

Все члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке клинических рекомендаций «Диагностика, лечение и профилактика злокачественной гипертермии, вызванной анестезией».

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Определение УУР проводили по двум направлениям: в рамках первого УУР определяли на основании методологического качества и согласованности результатов клинических исследований. В рамках второго - проводили конвертацию шкалы УУР на основании методологического качества клинических исследований и согласованности результатов клинических исследований.

Таблица А.2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Определение
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или не рандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А.2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и медицинской реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Определение
-----	-------------

1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Не рандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица А.2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение Б. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дантролен

Международное непатентованное или группировочное наименование: дантролен

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Показания для применения: Для лечения синдрома злокачественной гипертермии.

Противопоказания для применения: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания:

Беременность: Безопасность применения препарата Дантролен у беременных женщин не установлена. Дантролен проникает через плаценту, и его следует применять только в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск для матери и ребенка.

Грудное вскармливание: Дантролен обнаруживался в грудном молоке у человека в низких концентрациях (менее 2 мкг/мл) в ходе многократного внутривенного введения в течение более 3 дней. Препарат Дантролен следует применять у кормящих матерей, только в случае, если потенциальная польза перевешивает возможный риск для младенца.

Фертильность: Данные о влиянии препарата на фертильность у человека отсутствуют.

Способ применения и дозы: В случае диагностирования синдрома злокачественной гипертермии все анестетики следует незамедлительно отменить. Необходимо быстро ввести внутривенно начальную дозу препарата Дантролен, равную 1 мг/кг. В случае сохранения или повторного возникновения физиологических и метаболических отклонений от нормы указанную дозу можно вводить повторно до совокупной дозы 10 мг/кг. Согласно имеющемуся в настоящее время опыту клинического применения, средняя доза препарата Дантролен, необходимая для устранения проявлений злокачественной гипертермии, составляет 2,5 мг/кг. В случае возникновения рецидива препарат Дантролен следует ввести повторно в последней эффективной дозе. Приготовление раствора: Содержимое каждого флакона препарата Дантролен восстанавливают добавлением 60 мл воды для инъекций и встряхивают до растворения порошка. Восстановленный раствор необходимо использовать не позднее 6 часов после восстановления. Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать.

Побочное действие: Имеются сообщения о случаях смерти после приступа злокачественной гипертермии, даже на фоне лечения дантроленом натрия; значения показателя частоты отсутствуют (до применения дантролена натрия смертность от приступов злокачественной

гипертермии составляла приблизительно 50 %). Большинство из этих случаев смерти могут быть обусловлены поздним распознаванием, задержкой лечения, введением недостаточной дозы, отсутствием поддерживающей терапии, сопутствующим заболеванием и/или развитием отдаленных осложнений, таких как почечная недостаточность или ДВС-синдром. В некоторых случаях имеющихся данных недостаточно для полного исключения неэффективности лечения дантроленом натрия. Внутривенное введение дантролена натрия здоровым добровольцам сопровождалось слабостью кистей и мышц нижних конечностей, а также субъективными жалобами со стороны центральной нервной системы. Имеются редкие сообщения о развитии отека легких в ходе лечения приступа злокачественной гипертермии, возможную роль в котором играли объем растворителя, используемого для разведения дантролена, и вводимый с ним маннитол. При попадании дантролена в ткани, окружающие вену, может развиваться их некроз.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Комбинированное применение терапевтических доз дантролена натрия и верапамила у экспериментальных животных на фоне анестезии галотаном/альфа-хлоралозой приводило к фибрилляции желудочков и коллапсу в сочетании с выраженной гиперкалиемией. Имеются также сообщения о редких случаях гиперкалиемии и коллапса у пациентов, предрасположенных к синдрому злокачественной гипертермии, получающих внутривенный дантролен в сочетании с блокаторами кальциевых каналов. Рекомендуется не использовать комбинацию внутривенного дантролена натрия и блокаторов кальциевых каналов, таких как верапамил, при рецидивах синдрома злокачественной гипертермии до выявления значимости этих изменений у человека. Введение дантролена может потенцировать действие других миорелаксантов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: В послеоперационном периоде могут отмечаться такие симптомы, как снижение силы кисти, слабость мышц нижних конечностей (особенно при ходьбе вниз по лестнице), а также головокружение. Поскольку эти симптомы могут сохраняться в течение до 48 часов, в это время пациентам не следует управлять автомобилем или осуществлять другие виды потенциально опасной деятельности.

Форма выпуска: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг. По 6 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в коробку картонную с перегородками.

Срок годности: 2 года.

Условия хранения: Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Восстановленный раствор хранить в защищенном от света месте не более 6 часов при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Регистрационный номер: ЛП-007925-020322. См. полную информацию о препарате в инструкции по медицинскому применению

Производитель/ организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Онко-Таргет», Россия Адрес производственной площадки: г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24.

Приложение В. Перечень необходимого оборудования и лекарственных препаратов для лечения ЗГ.

Здесь представлен перечень лекарственных препаратов и оборудования, которые должны быть в наличии в каждом анестезиологическом отделении и могут быть немедленно доставлены к любому рабочему месту анестезиолога. Дополнительно к наркозному аппарату и монитору ЭКГ, везде, где проводится общая анестезия, должны быть немедленно доступны:

- Протокол (СОП, контрольная карта) лечения ЗГ
- Средства для постоянного мониторинга SaO₂ и температуры ядра тела
- Гипотермический пакет, лёд и 3 000 мл охлаждённого раствора для инфузии

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (сумка или тележка):

- Дантролен, флаконы по 20 мг сухого вещества – 36 шт.
- Вода для инъекций для растворения дантролена – 2000 мл.
- Натрия гидрокарбонат, флаконы по 200 мл 5% раствора – 2 шт.
- Фуросемид, ампулы по 40 мг – 4 шт.
- Кальция хлорид, ампулы по 10 мл 10% раствора – 2 шт.
- Лидокаин, ампулы по 2 мл 2% раствора – 5 шт.
- Глюкоза, ампулы по 20 мл 40% раствора – 10 шт.
- Инсулин простой, флакон раствора 100 Ед/мл – 1 шт.

ОБОРУДОВАНИЕ

- 50-мл шприц для растворения дантролена – 5 шт.
- Набор для приготовления и инфузии дантролена – по 2 шт.
- Центральные венозные и периферические внутрисосудистые катетеры
- Фильтрующие устройства
- Назогастральные зонды (всех размеров)
- Уретральные катетеры (разных размеров)
- Набор для промывания желудка
- Инфузионные насосы
- Набор для измерения ЦВД