

Злокачественная гипертермия, вызванная анестезией

© К.М. ЛЕБЕДИНСКИЙ^{1, 2}, Г.Г. ПРОКОПЬЕВ^{3, 4}, С.М. СТЕПАНЕНКО³, П.В. ДУНЦ^{5, 6}, И.В. МОЛЧАНОВ⁷, А.М. ОВЕЧКИН⁸, Ю.С. АЛЕКСАНДРОВИЧ⁹, В.В. ЛОМИВОРОТОВ¹⁰, Н.П. ШЕНЬ¹¹, А.В. ТРЕМБАЧ^{12, 13}, К.Н. ЗОЛОТУХИН^{14, 15}, В.В. ПИЧУГИН¹⁶, И.В. БОРОНИНА^{17, 18}, А.В. ДИОРДИЕВ^{3, 19}, С.И. РОСТОВЦЕВ²⁰

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

⁶ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Россия;

⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰Медицинский центр им. Милтона С. Херши Государственного университета Пенсильвании, Медицинский колледж Государственного университета Пенсильвании, Херши, Пенсильвания, США;

¹¹ФГБОУ ВО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

¹³ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

¹⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия;

¹⁵ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

¹⁶ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

¹⁷ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

¹⁸БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия;

¹⁹ГБУЗ города Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

²⁰ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Клинические рекомендации посвящены злокачественной гипертермии — редкому фармакогенетическому заболеванию, триггерами которого являются галогенсодержащие ингаляционные анестетики и сукцинилхолин. Изложены современные данные о механизме развития злокачественной гипертермии, освещены вопросы диагностики и клинической картины заболевания. Приведен алгоритм действий врача — анестезиолога-реаниматолога при развитии синдрома злокачественной гипертермии, даны рекомендации по выявлению жизнеугрожающих синдромов и методам их коррекции. Представлены мероприятия по профилактике. Даны критерии качества оказания медицинской помощи при ведении пациентов с синдромом злокачественной гипертермии.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, рабдомиолиз, дантролен.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лебединский К.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5752-4812>

Прокопьев Г.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-7148-5637>

Степаненко С.М. — <https://orcid.org/0000-0001-5985-4869>

Дунц П.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6950-2947>

Молчанов И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8520-9468>

Овечкин А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3453-8699>

Александрович Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Ломиворотов В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>

Автор, ответственный за переписку: Прокопьев Г.Г. — e-mail: gprokopiev@gmail.com

Шень Н.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>

Трембач А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4968-5296>

Золотухин К.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6412-5262>

Пичугин В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>

Боронина И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2266-3297>

Диордиев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9973-0211>

Ростовцев С.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1462-7379>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Лебединский К.М., Прокопьев Г.Г., Степаненко С.М., Дунц П.В., Молчанов И.В., Овечкин А.М., Александрович Ю.С., Ломиворотов В.В., Шень Н.П., Трембач А.В., Золотухин К.Н., Пичугин В.В., Боронина И.В., Диордиев А.В., Ростовцев С.И. Злокачественная гипертермия, вызванная анестезией. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;6:6–18.

<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20230616>

Malignant hyperthermia due to anaesthesia

© K.M. LEBEDINSKII^{1, 2}, G.G. PROKOPIEV^{3, 4}, S.M. STEPANENKO³, P.V. DUNTS^{5, 6}, I.V. MOLCHANOV⁷, A.M. OVECHKIN⁸, YU.S. ALEXANDROVICH⁹, V.V. LOMIVOROTOV¹⁰, N.P. SHEN¹¹, A.V. TREMBACH^{12, 13}, K.N. ZOLOTUKHIN^{14, 15}, V.V. PICHUGIN¹⁶, I.V. BORONINA^{17, 18}, A.V. DIORDIEV^{3, 19}, S.I. ROSTOVTSSEV²⁰

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;

²Federal Research Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation, Moscow, Russia;

³Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogova, Moscow, Russia;

⁴Scientific Practical Center for Specialized Pediatric Medical Care named after V. F. Voyno-Yasenetsky, Moscow, Russia;

⁵Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

⁶Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia;

⁷Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

⁸First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia;

⁹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

¹⁰Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania, USA;

¹¹Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia;

¹²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

¹³Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia;

¹⁴Republican Clinical Hospital named after G. G. Kuvatova, Ufa, Russia;

¹⁵Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

¹⁶Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁷Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia;

¹⁸Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia;

¹⁹Scientific Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow, Russia;

²⁰Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Moscow, Russia

ABSTRACT

Clinical guidelines address malignant hyperthermia, a rare pharmacogenetic syndrome triggered by volatile inhalational anesthetics and suxamethonium. Modern data concerning the mechanism of malignant hyperthermia development are presented, issues of syndrome clinical presentation and diagnosis are highlighted. Practical algorithm for anesthesiologist in case of malignant hyperthermia crisis is given, recommendations for identifying life-threatening syndromes and methods for their correction are presented. Prevention measures are also described. Medical care quality assessment criteria for the management of malignant hyperthermia patients are indicated.

Keywords: malignant hyperthermia, rhabdomyolysis, dantrolene.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Lebedinskii K.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5752-4812>

Prokopyev G.G. — <https://orcid.org/0000-0002-7148-5637>

Stepanenko S.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5985-4869>

Dunts P.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6950-2947>

Molchanov I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8520-9468>

Ovechkin A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3453-8699>

Alexandrovich Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Lomivorotov V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>

Corresponding author: Prokopyev G.G. — e-mail: gprokopyev@gmail.com

Shen N.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>

Trembach A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4968-5296>

Zolotukhin K.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6412-5262>

Pichugin V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>

Boronina I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2266-3297>

Diordiev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9973-0211>

Rostovtsev S.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1462-7379>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lebedinskii KM, Prokopyev GG, Stepanenko SM, Dunts PV, Molchanov IV, Ovechkin AM, Alexandrovich YuS, Lomivorotov VV, Shen NP, Trembach AV, Zolotukhin KN, Pichugin VV, Boronina IV, Diordiev AV, Rostovtsev SI. Malignant hyperthermia due to anaesthesia.

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2023;6:6–18. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20230616>

Список сокращений

АД — артериальное давление

в/в — внутривенный путь введения

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ЗГ — злокачественная гипертермия

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

КФК — креатинфосфокиназа

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

ПЗГ — предрасположенность к злокачественной гипертермии

РЖМ — ригидность жевательных мышц

ЦНС — центральная нервная система

ЭКГ — электрокардиограмма

PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа

PaO₂ — парциальное давление кислорода

P_{ЕТ}CO₂ — концентрация углекислого газа в конечной порции выдоха

Термины и определения

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 запустить патогенетический механизм того или иного фармакогенетического заболевания. Применительно к злокачественной гипертермии (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.

Краткая информация

Определение

Злокачественная гипертермия (ЗГ), вызванная анестезией (класс МКБ-10 T88.3) — редкое заболевание (п. 271 в списке орфанных заболеваний Министерства здравоохранения Российской Федерации), фармакогенетический 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 термину «злокачественная гипертермия, вызванная анестезией».

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 (силе) рекомендаций при невысокой достоверности доказательств, например GRADE 1C [2]. К сожалению, мы не располагаем возможностью подчеркнуть таким способом императивность этих жизнеспасающих рекомендаций, поскольку в принятой в России системе уровень убедительности рекомендаций, как и уровень достоверности доказательств, полностью определяется качеством опубликованных исследований.

Чаще всего анестезиолог не может ни предвидеть, ни предотвратить развития ЗГ, однако с объективной точ-

ки зрения ЗГ, подобно медикаментозному анафилактическому шоку, относится к ятрогенным осложнениям, возникающим в результате действий врача. Это предъявляет особые требования как к строгости исполнения изложенного ниже (и общепринятого в мире!) протокола лечения, так и к качеству оформления всей медицинской документации пациента («не записано — значит не сделано!»).

Этиология, классификация и патогенез

Предрасположенность к ЗГ передается 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-й паре хромосом, в домене q13.1 [5]. Названный участок отвечает за структуру и функции рианодинового 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 нормального рабочего цикла «открыто — закрыто», длящегося несколько миллисекунд, переходит в стабильное открытое состояние. Это означает утрату саркоплазматическим ретикулом способности удерживать ионы кальция, что приводит к их массивному выбросу в саркоплазму мышечного волокна. Концентрация кальция в саркоплазме может возрасти в 8 раз по сравнению с нормой [7]. Внутриклеточный Ca^{2+} активирует актиномиозиновый 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, заключенной в аденозинтрифосфате. Его дефицит активизирует гликогенолиз и фосфорилаткиназную систему. Возросшие метаболические потребности приводят к увеличению потребления кислорода с образованием углекислого газа и тепла. Повышение температуры тела, однако, наблюдается далеко не у всех пациентов [8]. Истощение 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 (КФК) в крови. Контакт с плазмой крови фосфолипидов мембраны активирует коагуляцию с исходом в синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (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 легких или мозга, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность.

Триггерные препараты

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

В редких 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].

Таблица 1. Триггерные и безопасные препараты при предрасположенности к злокачественной гипертермии [7]

Table 1. Trigger and safe drugs for malignant hyperthermia susceptibility [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

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—15 000 общих анестезий, а у взрослых пациентов — 1 случай на 50 000—100 000 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].

Диагностика

Жалобы и анамнез

У большинства пациентов с предрасположенностью к злокачественной гипертермии заболевание протекает бессимптомно. У некоторых пациентов отмечаются мышечные боли и другие неприятные ощущения после употребления напитков, содержащих кофеин. Замечено, что ЗГ 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 anomальное поведение скелетных мышц.

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: это гиперкапния, тахикардия, аритмии, тахипноэ, мышечная ригидность; относительно поздние симптомы, появляющиеся в тот же день и подтверждающие грозное заболевание: это повышение температуры, изменение цвета кожи, миоглобинурия, гиперкалиемия, резкое повышение уровня КФК, 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 антихолинэргических препаратов (табл. 2). Следует отметить, однако, что с точки зрения своевременности начала специфического лечения ЗГ почти все клинические симптомы относятся к числу поздних, знаменующих собой развитие системных последствий гиперметаболизма поперечно-полосатой 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 электрокардиограмме (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 уровня артериального давления (АД). По мере усугубления метаболических нарушений уровень АД 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 отек легких как следствие декомпенсации функции миокарда и повышения сосудистой проницаемости [7].

Генерализованная мышечная ригидность очень часто наблюдается в развернутой стадии ЗГ. Биохимический механизм этой ригидности изложен выше. Клинически этот симптом может быть выражен в разной степени, от легкой

неподатливости до генерализованной мышечной контрактуры [34]. На степень ригидности могут влиять такие факторы, как выраженность ЗГ и собственно объем 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 остается 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 путем аппаратно-масочной ингаляции галотана с последующим введением сукцинилхолина в/в, реже, когда индукция проводилась только препаратами для в/в введения. 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 ее нарастания. Для ЗГ характерно молниеносное повышение температуры тела от нормальных величин до 41—42°C и выше. Температура нарастает со скоростью большей, чем 0,5°C за каждые 15 мин. При молниеносной форме скорость повышения температуры тела может достигать 1°C за 5 мин и выше [1].

При снижении перфузии кожи температура ее 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

Таблица 2. Вероятные причины состояний, сопровождающихся лихорадкой и тахикардией [34, 42]

Table 2. Probable causes of fever* with tachycardia [34, 42]

Причины состояний, сопровождающихся лихорадкой* и тахикардией
Большое количество покрывал или перегрев согревающего матраса
Сопутствующая патология: инфекция, тиреотоксикоз, феохромоцитома, несовершенный остеогенез, трансфузионные осложнения
Патология ЦНС: поражения гипоталамуса (аноксия, отек, травма)
Реакция на введение препаратов: злокачественный нейрореплетический синдром [42], серотониновый синдром, реакция на простагландин E_1 , ингибиторы моноаминоксидазы, амфетамин, кокаин, трициклические антидепрессанты, атропин, гликопирролат, дроперидол, метоклопрамид (церукал), кетамин, синдром отмены леводопы
Неисправность аппаратуры или ее неправильное использование: неисправность температурных датчиков, перегрев поступающих к пациенту газов
Злокачественная гипертермия

Примечание. * — повышение температуры более чем на 0,5°C за 15 мин.

температуре воздуха в операционной повышение температуры тела может быть невыраженным. В этом случае нарастание температуры в поздней фазе ЗГ является крайне неблагоприятным прогностическим признаком.

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

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

Лабораторная диагностика

Диагностика злокачественной гипертермии

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

Наиболее ценными лабораторными данными в диагностике криза ЗГ являются значительное повышение уровня PaCO_2 , снижение уровня PaO_2 , смешанный ацидоз, гиперкалиемия и миоглобинемиия, очень высокий (тысячи единиц!) уровень КФК [10, 34, 44].

В большинстве современных источников самым ранним признаком ЗГ называют быстрый рост уровня углекислого газа на выдохе [7, 10, 34, 45]. По мере того как капнография становится рутинным компонентом анестезиологического мониторинга, значимость этого диагностического критерия возрастает (табл. 4). Также достаточно быстро после начала злокачественной гипертермии в сыворотке крови повышаются уровни калия, свободного миоглобина и КФК.

В поздней стадии ЗГ может развиваться тяжелая коагулопатия, проявляющаяся, как правило, ДВС-синдромом [46]. Угроза массивного кровотечения служит основанием для тщательного наблюдения за свертывающей системой крови.

Диагностика предрасположенности к злокачественной гипертермии

Наименее инвазивной и в то же время хорошо разработанной является генетическая диагностика ПЗГ. В качестве теста первой линии обычно используется MLPA (англ. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) с дезоксирибонуклеиновой кислотой лейкоцитов пациента, чаще всего с помощью набора праймеров к наиболее распространенным мутациям списка EMHG. В случае если ни одна из этих мутаций не обнаруживается, а оценка по шкале M.G. 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 с биопатом поперечно-полосатой мышцы. Данные литературы позволяют утверждать, что этот тест является на 100% чувствительным и на 78% специфичным [34, 48–50].

Лечение

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 (анестетики для в/в введения и недеполяризующие миорелаксанты).

Рекомендация 1. Для диагностики злокачественной гипертермии во время и непосредственно после анестезии рекомендуется использовать капнографию и/или анализ газов артериальной крови. При быстром развитии на фоне применения препаратов — триггеров 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.

Комментарий. 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 ЗГ 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.

Прекращение введения всех триггерных препаратов

Рекомендация 2. 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.

Комментарий. Наркозный аппарат, через который вводился ингаляционные анестетики, должен быть провентилирован потоком свежей воздушно-кислородной смеси со скоростью 10 л/мин, испаритель анестетика при возможно-

Таблица 3. Клиническая шкала вероятности диагноза злокачественной гипертермии / предрасположенности к злокачественной гипертермии (M.G. Larach и соавт., 1994) [43]

Table 3. Clinical grading scale for predicting malignant hyperthermia susceptibility (M.G. Larach et al., 1994) [43]

Признак	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 плазмы или сыворотки >6 ммоль·л ⁻¹	3
Гиперкапния	P _{ЕТ} CO ₂ >55 мм рт.ст. при адекватной ИВЛ	15
	PaCO ₂ >60 мм рт.ст. при адекватной ИВЛ	15
	P _{ЕТ} CO ₂ >60 мм рт.ст. при самостоятельном дыхании	15
	PaCO 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°C	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	Дефицит оснований (Base Excess — BE) артериальной крови < -8 ммоль·л ⁻¹	10
	pH артериальной крови <7,25	10
	Быстрое купирование симптомов дантроленом	5
	Семейный анамнез ЗГ в сочетании с подозрительными симптомами в анамнезе пациента, отличными от подъема уровня КФК	10
	Семейный анамнез ЗГ в сочетании с подъемом уровня КФК в анамнезе пациента	10
Правила подсчета 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 злокачественной гипертермии / предрасположенности к злокачественной гипертермии
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

сти следует снять. Замена наркозного аппарата, адсорбера и контура, рекомендованная в ранних зарубежных протоколах лечения ЗГ, является неоправданной, так как это приводит к потере времени, а к сколько-нибудь значительно 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].

Гипервентиляция легких с высоким потоком кислорода

Рекомендация 3. 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.

Таблица 4. Причины, вызывающие рост концентрации CO₂ в конце выдоха [34]Table 4. Causes of CO₂ concentration increment at the end of expiration [34]

Причины, вызывающие рост концентрации CO ₂ в конце выдоха	
Снижение элиминации CO ₂ из организма	Углубление анестезии у пациентов на самостоятельном дыхании Недостаточный газоток в наркозном аппарате, расстыковка дыхательного контура Некорректная вентиляция (дефицит минутной альвеолярной вентиляции) Патология легких: обструкция верхних дыхательных путей, аспирация, односторонняя интубация, пневмоторакс, гемоторакс, отек легких, острый респираторный дистресс-синдром
Поступление в организм экзогенного CO ₂	Эндовидеохирургические вмешательства
Повышенное образование CO ₂	Сепсис с лихорадкой, тиреотоксический криз и др.
Погрешности мониторинга	
Злокачественная гипертермия	

Комментарий. 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.

Введение дантролена

Рекомендация 4. При развитии злокачественной гипертермии пациенту рекомендуется как можно быстрее ввести дантролен в начальной дозе 2–2,5 мг на 1 кг массы тела в/в [10, 11, 13, 46, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Дантролен, селективный блокатор риадиноновых рецепторов 1-го 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 Ca²⁺ в саркоплазме. В результате разрешается непрерывное сокращение мышечных волокон (контрактура) и купируется гиперметаболизм мышечной клетки. После введения в/в натриевой соли дантролена эффект наступает спустя 6–20 мин. Достаточная концентрация в плазме сохраняется в течение 5–6 ч. Биологический период полураспада в плазме у большинства людей составляет от 5 до 9 ч после однократного введения в/в. 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 следует вводить сразу после установления диагноза строго в/в. Начальная доза дантролена составляет 2–2,5 мг на 1 кг массы тела и вводится в/в быстро (болюсом). Через несколько минут можно повторить введение. Препарат следует вводить до полного прекращения симпто-

матики криза злокачественной гипертермии. Необходимая доза достаточно индивидуальна, но в большинстве клинических наблюдений эффект наступал после введения 2,5 мг на 1 кг массы тела. При отсутствии эффекта через несколько минут после введения дозу можно постепенно пошагово увеличивать до 10 мг на 1 кг массы тела в течение 1,5 ч. В случае, когда клинический эффект не наступает после введения 10 мг на 1 кг массы тела дантролена, необходимо пересмотреть диагноз [57].

В случае рецидива симптомов ЗГ дантролен следует вводить повторно в последней эффективной дозе. Для полноценного лечения молниеносной формы ЗГ у пациента массой 70 кг в операционной рекомендуется иметь до 36 флаконов дантролена.

Дантролен противопоказан в случае гиперчувствительности к основному веществу или одному из адъювантов (гидроксиду натрия или маннитулу). Крайне редко лечение дантроленом сопровождается печеночной дисфункцией, токсическим гепатитом, вплоть до тяжелой печеночной недостаточности. Приготовленный раствор дантролена имеет рН приблизительно 9,5 и должен быть профильтрован и введен строго в/в во избежание некроза окружающих мягких тканей. Возможно развитие тромбофлебита при введении в периферические вены. 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, головная 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 уровень среднего артериального давления.

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

Следует отметить, что, по данным современной зарубежной литературы, основная доля дантролена в медицинской практике расходуется не для лечения пациентов с ЗГ, 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.

Введение натрия гидрокарбоната

Рекомендация 5. Если у пациента со злокачественной гипертермией в анализе газов артериальной крови выявляется метаболический ацидоз с $\text{pH} < 7,2$, рекомендуется ввести натрия гидрокарбонат в дозе 1–2 мэкв на 1 кг массы тела в/в [10, 11, 46, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. 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 PaCO_2 и перегрузке организма натрием. Поэтому необходимо продолжить регулярный контроль кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса.

Физическое охлаждение пациента

Рекомендация 6. Если при злокачественной гипертермии температура ядра тела пациента превысила $39,0^\circ\text{C}$, рекомендуется начать его физическое охлаждение. При снижении температуры ядра до $38,0^\circ\text{C}$ охлаждение рекомендуется прекратить [10, 11, 46, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Активное охлаждение пациента должно проводиться с использованием всего комплекса имеющихся в наличии средств, включая в/в введение охлажденных 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 л охлажденных инфузионных растворов.

Коррекция гиперкалиемии

Рекомендация 7. Если у пациента со злокачественной гипертермией сывороточный уровень калия выше $5,9 \text{ ммоль/л}$ (или ниже, но с изменениями на ЭКГ, обусловленными гиперкалиемией), рекомендуется проводить терапию, направленную на снижение сывороточного уровня калия [10, 11, 46, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Контроль сывороточного уровня калия и глюкозы целесообразно проводить не реже 1 раза в час. При уровне 6 ммоль/л и выше показано в/в введение растворов глюкозы с инсулином из расчета $0,5 \text{ г}$ на 1 кг массы тела глюкозы и $0,1 \text{ Ед}$ на 1 кг массы тела обычного инсулина (соотношение $1 \text{ Ед}:5 \text{ г}$, 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 на 1 кг массы тела или глюконата кальция 30 мг на 1 кг массы тела. В случае рефрактерной гиперкалиемии следует рассмотреть вопрос о проведении диализа.

Лечение нарушений ритма сердца

Рекомендация 8. 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.

Комментарий. 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.

Поддержание достаточного диуреза

Рекомендация 9. 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.

Комментарий. Целевая скорость диуреза — более 1 мл на 1 кг массы тела в час. 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 на 1 кг массы тела в час.

Коррекция коагулопатии

Рекомендация 10. 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.

Обеспечение мониторинга

Рекомендация 11. У пациента со злокачественной гипертермией для обеспечения адекватного мониторинга рекомендуется оценивать в реальном времени следующие показатели: пульсоксиметрию (SpO_2); капнографию ($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$); ЭКГ; температуру ядра и оболочки тела; неинвазивное измерение АД; газы и кислотно-основное состояние артериальной крови; уровни гематокрита и тромбоцитов; коагулограмму [10, 11, 13, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.

Послеоперационное ведение пациентов, перенесших эпизод злокачественной гипертермии

Рекомендация 12. Пациента, перенесшего ЗГ, вызванную анестезией, независимо от ее формы, рекомендуется наблюдать и лечить в условиях отделения реанимации в течение не менее 24 ч [11, 46, 55, 57].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.

Даже в случае полного купирования проявлений ЗГ или abortивного ее течения в условиях отделения реанимации 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 (плазмообмен, гемодиализ или гемодиалитрация). Оценка коагуляционных свойств крови требуется каждые 6 ч до их нормализации.

При наличии проявлений ЗГ рекомендуется продолжать вводить в/в дантролен по 1 мг на 1 кг массы тела каждые 6 ч в течение 24–48 ч [62]. Дантролен в течение 24 ч можно вводить *per os* в дозе 1 мг на 1 кг массы тела. Если после введения 10 мг на 1 кг массы тела 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].

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 стать показанием к выполнению комплексной программы двигательной реабилитации с привлечением мультидисциплинарной команды.

Профилактика

Рекомендация 13. В ходе предоперационного осмотра каждого пациента перед общей анестезией рекомендуется уточнять, были ли у него (нее) или у 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.

Комментарий. 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 проходил как «клиническая смерть»). Необходимо помнить и о том, что наличие в анамнезе общей анестезии с использованием летучих ингаляционных анестетиков — триггеров ЗГ, протекавшей без всяких осложнений, не является полной гарантией того, что во время предстоящей анестезии у пациента не возникнет ЗГ [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.

Рекомендация 14. 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.

Комментарий. Всем пациентам с предрасположенностью к ЗГ необходима адекватная премедикация для предупреждения вероятного эмоционального стресса. Бензодиазепины и барбитураты могут быть наиболее уместными для этой цели. У детей предпочтительны неинъекционные пути введения препаратов [44].

В ходе анестезии должен использоваться следующий мониторинг: ЭКГ, неинвазивное измерение уровня АД, 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 требующихся 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 натронуемой извести [44]. Через контур циркуляции и вентилятор необходимо пропускать чистый кислород со скоростью 10 л/мин в течение всего периода подготовки [67–74].

Предоперационное или интраоперационное профилактическое лечение пациентов с ПЗГ дантроленом перорально или в/в 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 ч после анестезии.

Рекомендация 15. Пациентам, которые перенесли в связи с общей анестезией эпизод, сходный со ЗГ, рекомендуется провести ретроспективную оценку вероятности диагноза

Таблица 5. Критерии оценки качества медицинской помощи

Table 5. Criteria for assessing the quality of medical care

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	В ходе предоперационного осмотра пациента перед общей анестезией уточнено, были ли у него (нее) или у 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 введен натрия гидрокарбонат внутривенно в дозе 1–2 мэкв/кг	4	C
8	Физическое охлаждение пациента начато при температуре ядра тела выше 39°C, прекращено при температуре ядра тела 38°C	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 противояритмическая терапия	4	C
11	По мере необходимости приняты меры к форсированию диуреза до целевых значений 1 мл/кг/ч	4	C
12	Контролировалась функция свертывающей системы и по мере необходимости проводилась ее коррекция	4	C
13	Пациенту обеспечен мониторинг, адекватный тяжести состояния	4	C
14	Пациент, перенесший ЗГ, наблюдался в отделении реанимации в течение 24 ч	4	C
15	Проведена ретроспективная оценка вероятности диагноза ЗГ по шкале M.G. Larach и в зависимости от результата намечена консультация пациента медицинским генетиком	4	C
16	С пациентом или его законным представителем проведена разъяснительная беседа о ЗГ и ПЗГ, осложнение отражено в медицинской документации пациента	4	C

ЗГ по шкале M.G. Larach, в случае суммы баллов 20 и выше им следует рекомендовать консультацию медицинского генетика [13].

Уровень убедительности рекомендаций — C, уровень достоверности доказательств — 4.

Рекомендация 16. В случае если ретроспективная вероятность диагноза ЗГ высока (оценка по шкале M.G. 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 — C, уровень достоверности доказательств — 4.

Критерии оценки качества медицинской помощи приведены в табл. 5.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhou J, Nozari A, Bateman B, Allen PD, Pessah IN. Neuromuscular Disorders Including Malignant Hyperthermia and Other Genetic Disorders. In: *Miller's Anesthesia*. 2-Volume Set 9th Edition. Elsevier; 2020:1113–1144.
- Rüffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, Hopkins PM, Johannsen S, Snoeck MM, Urwyler A, Glahn KPE; European Malignant Hyperthermia Group. 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):120–130. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.029>
- Johnson C, Edlemann KJ. Malignant hyperthermia: A review. *Journal of Perinatology*. 1992;12(1):61–71.
- Levitt RC. Prospects for the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility using molecular genetic approaches. *Anesthesiology*. 1992;76:1039–1048. <https://doi.org/10.1097/00000542-199206000-00025>
- MacLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. *Science*. 1992;256(5058):789–794.

6. Williams CH, Lasley JH. The mode of inheritance of the fulminant hyperthermia stress syndrome in swine. In: Henschel EO, ed. *Malignant Hyperthermia: Current Concepts*. New York, Appleton-Century-Crofts; 1977:141.
7. Bell C, Kain ZN, ed. *The Pediatric Anesthesia Handbook*. 2nd Edition. St. Louis, Mosby-Year Book; 1997:485-500.
8. Wappler F. Malignant hyperthermia. *European Journal of Anaesthesiology*. 2001;18(10):632-652. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2346.2001.00888.x>
9. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107:48-56.
10. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A, Wappler F; European Malignant Hyperthermia Group. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *British Journal of Anaesthesia*. 2010;105:417-420. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq243>
11. *Recommandations d'Experts pour le Risque d'Hyperthermie Maligne en Anesthésie Réanimation, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation*. 2013. Accessed July 16, 2023. https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_SFAR_HyperthermieMaligne.pdf
12. Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Rüffert H, Snoeck MM, Urwyler A; European Malignant Hyperthermia Group. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;125:133e40. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.04.089>
13. *Prise en charge de l'Hyperthermie Maligne*. Actualisation de recommandations de Pratiques Professionnelles, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2019. Accessed July 16, 2023. <https://sfar.org/download/rpp-hyperthermie-maligne/?wpdmcl=24495&efresh=64b3dba8732861689508776>
14. *Preventing Malignant Hyperthermia*. An Anesthesia Protocol Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS). 1993.
15. Gronert GA. Human malignant hyperthermia: Awake episodes and correction with dantrolene. *Anesthesia and Analgesia*. 1980;59(5):377-378.
16. Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: A review of published cases. *Anesthesia and Analgesia*. 1993;77(2):297-304. <https://doi.org/10.1213/00000539-199308000-00014>
17. Britt BA. Recent advances in malignant hyperthermia. *Anesthesia and Analgesia*. 1972;51(5):841-850.
18. Relton JE, Britt BA, Steward DJ. Malignant hyperpyrexia. *British Journal of Anaesthesia*. 1973;45(3):269-275. <https://doi.org/10.1093/bja/45.3.269>
19. Rosenberg H, Fletcher JE. Malignant hyperthermia. In: Barash PG, ed. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*. Vol 14. Philadelphia, JB Lippincott Co.; 1986:207-216.
20. Kim D-C. Malignant hyperthermia. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2012;63(5):391-401.
21. Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesthesia and Analgesia*. 1985;64(7):700-704.
22. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:21. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-21>
23. Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State 2001-2005. *Anesthesia and Analgesia*. 2009;109(4):1162-1166. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181ac1548>
24. Mayhew JF, Rudolph J, Tobey RE. Malignant hyperthermia in a six month old infant: A case report. *Anesthesia and Analgesia*. 1978;57(2):262. <https://doi.org/10.1213/00000539-197803000-00018>
25. Schmitt HP, Simmendinger HJ, 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-Patterson TD, Natter HM, Rosenberg HR, Fletcher JE, Tahmouh AJ. Malignant hyperthermia susceptibility in x-linked muscle dystrophies. *Pediatric Neurology*. 1987;2:356.
27. Schulman S. Malignant hyperthermia and pediatric anesthesia. *Seminars in Anesthesia*. 1993;12:54-64.
28. Stamm DS, Aylsworth AS, Stajich JM, Kahler SG, Thorne LB, Speer MC, Powell CM. Native American myopathy: congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia. *American Journal of Medical Genetics*. A. 2008;146A:1832e41.
29. Brownell AKW. Malignant hyperthermia: Relationship to other diseases. *British Journal of Anaesthesia*. 1988;60:303-308. <https://doi.org/10.1093/bja/60.3.303>
30. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, Girard T, Hopkins PM. Core myopathies and the risk of malignant hyperthermia. *Anesthesia and Analgesia*. 2009;109:1167-1173. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181b5ae2d>
31. Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, Stewart K, Kamsteeg EJ, Drost G, Quinlivan R, Snoeck M, Norwood F, Radunovic A, Straub V, Roberts M, Vrancken AF, van der Pol WL, de Coe RI, Manzur AY, Yau S, Abbs S, King A, Lammens M, Hopkins PM, Mohammed S, Treves S, Muntoni F, Wraige E, Davis MR, van Engelen B, Jungbluth H. Mutations in *RYR1* are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscular Disorders*. 2013;23:540-548. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.03.008>
32. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, Agarwal K, Scholz J, Singh S, Matschke J, Schulte Am Esch J. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology*. 2001;94(1):95-100. <https://doi.org/10.1097/00000542-200101000-00019>
33. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 1982;56(4):254-262. <https://doi.org/10.1097/00000542-198204000-00005>
34. Kaplan RF. *Malignant hyperthermia, ASA Refresher Courses in Anesthesiology*. Philadelphia, JB Lippincott Co.; 1994.
35. Hannallah RS, Kaplan RF. Jaw relaxation after a halothane/succinylcholine sequence in children. *Anesthesiology*. 1994;81(1):99-103. <https://doi.org/10.1097/00000542-199407000-00015>
36. Larach MG, Rosenberg H, Larach DR, Broennle AM. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility by clinical signs. *Anesthesiology*. 1987;66(4):547-550. <https://doi.org/10.1097/00000542-198704000-00017>
37. Littleford JA, Patel MA, Bose D, Cameron CB, McKillop C. Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesthesia and Analgesia*. 1991;72(2):151-160. <https://doi.org/10.1213/00000539-199102000-00003>
38. O'Flinn RP, Shutack JG, Rosenberg H, Fletcher JE. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients: An update on management and diagnosis. *Anesthesiology*. 1994;80(6):1228-1233. <https://doi.org/10.1097/00000542-199406000-00009>
39. Schwartz L, Rockoff MA, Koka BV. Masseter spasm with anesthesia: incidence and implications. *Anesthesia and Analgesia*. 1991;72(6):151-160. <https://doi.org/10.1097/00000542-198412000-00025>
40. Barlow MB, Isaacs H. Malignant hyperpyrexial deaths in a family — Reports of three cases. *British Journal of Anaesthesia*. 1970;42(12):1072-1076. <https://doi.org/10.1093/bja/42.12.1072>
41. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. 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. *Anesthesia and Analgesia*. 2014;119(6):1359-1366. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000421>
42. Guze BH, Baxter LR. Neuroleptic malignant syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(3):163-166. <https://doi.org/10.1056/NEJM198507183130306>
43. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, Kaplan RF, Muldoon SM, Nelson TE, Ording H, et al. A Clinical Grading Scale to Predict Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology*. 1994;80(4):771-779. <https://doi.org/10.1097/00000542-199404000-00008>
44. 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):120-130. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.029>
45. Sessler DI. Temperature regulation. In: Gregory GA, ed. *Pediatric Anesthesia*. 3rd Edition, New York, Churchill Livingstone Inc.; 1994:47-59.
46. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, McGrady E. Malignant hyperthermia 2020. Guideline from the Association of Anesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76(5):655-664. <https://doi.org/10.1111/anae.15317>
47. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, Müller CR, Urwyler A. The European Malignant Hyperthermia Group. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(4):531-539. <https://doi.org/10.1093/bja/aev225>

48. Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. For the North American Malignant Hyperthermia Group. *Anesthesia and Analgesia*. 1989;69(4):511-515.
49. Urwyler A, Censier K, Kaufmann MA, Drewe J. Genetic effects on the variability of the caffeine halothane muscle contracture test. *Anesthesiology*. 1994;80(6):1287-1295.
<https://doi.org/10.1097/00005542-199406000-00016>
50. Wedel DJ, Nelson TE. Malignant hyperthermia: diagnostic dilemma — false-negative contracture responses with halothane and caffeine alone. *Anesthesia and Analgesia*. 1994;78(4):787-792.
<https://doi.org/10.1213/00005539-199404000-00031>
51. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesthesia and Analgesia*. 2010;110(2):498e-07.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c6b9b2>
52. Wappler F. S1-leitlinie maligne hyperthermie: update 2018. *Anaesthesist*. 2018;67:529e32.
53. Лебединский К.М., Мазурок В.А., Карелов А.Е. и др. Гемодинамические осложнения операции и анестезии. В кн.: *Кровообращение и анестезия*. Под ред. Лебединского К.М. 2-е изд. СПб: Человек; 2015:565-698.
Lebedinskii KM, Mazurok VA, Karelov AE, et al. Gemodinamicheskie oslozhneniya operatsii i anestezii. In: *Krovoobrashchenie i anesteziya*. Lebedinskii KM, ed. 2-e izd. SPb: Chelovek; 2015:565-698. (In Russ.).
54. S1-leitlinie: *Therapie der malignen Hyperthermie*. Revidierte Version. DGAI-info; 2018. Accessed July 16, 2023.
https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-0081_S1_Therapie-maligne-Hyperthermie_2018-03_1.pdf
55. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. *Canadian Journal of Anesthesia*. 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 EC, Gregoretti C, Massa R, De Luca D, Conti G, Tegazzin V, Toscano A, Ranieri VM. Recommendations for anesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders. *Minerva Anestesiologica*. 2013;79(4):419-433.
57. *Managing a Crisis*. American Malignant Hyperthermia Association (MHAUS) Recommendations. Accessed July 16, 2023.
<https://www.mhaus.org/healthcare-professionals/managing-a-crisis>
58. Reber A, Schumacher P, Urwyler A. Effects of three different types of management on the elimination kinetics of volatile anesthetics. *Anaesthesia*. 1993;48(10):862-865.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1993.tb07414.x>
59. Dynasthetics. Prepare any anesthesia machine for susceptible patients in less than 90 seconds. Accessed July 16, 2023.
<https://www.dynasthetics.com>
60. Bennett MH, Wainwright AP. 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 SN, Roberts CB, Rosenberg H, Tobin JR, Watt S, Mashman D, Riazi S, Berkowitz RM. Intravenous dantrolene in hypermetabolic syndromes: a survey of the U.S. Veterans Health Administration database. *BMC Anesthesiology*. 2022;22:298.
<https://doi.org/10.1186/s12871-022-01841-z>
62. Ryan JF. Malignant hyperthermia: treatment and after care. *Anesthesiology Clinics of North America*. 1991;4:913-932.
63. Young CC, Sladen RN. Hyperthermia. In: *Complications in Anesthesia*. 2nd edn. Atlee JL, ed. 2007:423-426.
64. Поллард Б.Дж. *Руководство по клинической анестезиологии*. Пер. с англ. Под общ. ред. Колотилова Л.В., Мальцева В.В. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
Pollard BJ. *Handbook of Clinical Anaesthesia*. Kolotilov LV, Maltsev VV, eds. M.: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.).
65. Litman RS, Smith VI, Larach MG, Mayes L, Shukry M, Theroux MC, Watt S, Wong CA. Consensus statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on unresolved clinical questions concerning the management of patients with malignant hyperthermia. *Anesthesia and Analgesia*. 2019;128(4):652-659.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004039>
66. Jones PM, Allen BN, Cherry RA, Dubois L, Vogt KN, Shariff SZ, Bray Jenkyn KM, Riazi S, Wijesundera DN. Association between known or strongly suspected malignant hyperthermia susceptibility and postoperative outcomes: an observational population-based study. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2019;66:161-181.
<https://doi.org/10.1007/s12630-018-1250-8>
67. Jones C, Bennett K, Kim TW, Bulger TF, Pollock N. Preparation of Datex-Ohmeda Aestiva and Aisys anaesthetic machines for use in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2012;40(3):490-497.
<https://doi.org/10.1177/0310057X1204000315>
68. Kim TW, Wingate JR, Fernandez AM, Whitaker E, Tham RQ. Washout times of desflurane, sevoflurane and isoflurane from the GE Healthcare Aisys and Avance, Carestation, and Aestiva anesthesia system. *Pediatric Anesthesia*. 2013;23(12):1124-1130.
<https://doi.org/10.1111/pan.12234>
69. Kim TW, Nemergut ME. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: A review of past and present practice. *Anesthesiology*. 2011;114(1):205-212.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ee2cb7>
70. Petroz GC, Lerman J. Preparation of the Siemens KION anesthetic machine for patients susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 2002;96(4):941-946.
<https://doi.org/10.1097/00005542-200204000-00023>
71. Prinzhausen H, Crawford MW, O'Rourke J, Petroz GC. Preparation of the Dräger Primus anesthetic machine for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2006;53(9):885-890.
<https://doi.org/10.1007/BF03022831>
72. Beebe JJ, Sessler DI. Preparation of anesthesia machines for patients susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 1988;69(3):395-400.
<https://doi.org/10.1097/00005542-198809000-00018>
73. McGraw TT, Keon TP. Malignant hyperthermia and the clean machine. *Canadian Journal of Anesthesia*. 1989;36(5):530-532.
<https://doi.org/10.1007/BF03005381>
74. Schonell LH, Sims C, Bulsara M. Preparing a new generation anaesthetic machine for patients susceptible to malignant hyperthermia. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2003;31(1):58-62.
<https://doi.org/10.1177/0310057X0303100112>