

MALÍGNA HYPERTERMIA: **hrozba pre anestéziológa, výzva pre intenzivistu**

Miroslav Pavlák

MALÍGNA HYPERTERMIA
hrozba pre anestéziológa
výzva pre intenzivistu

Miroslav PAVLÁK

Na úvod tejto prednášky krátke repetitórium. Malígna hypertermia je akútne, bezprostredne život ohrozujúce farmakogenetické, no geneticky veľmi heterogénne ochorenie, vyvolané prostredníctvom tzv. trigger-substancií u pacientov s geneticky determinovanou poruchou funkcie priečne-pruhovaných svalov. Prejavuje sa v priebehu po podaní, ale aj až po ukončení celkovej anestézie a manifestuje sa často náhlym a prolongovaným hypermetabolickým stavom. Sú možné i nefarmakologické triggery, avšak tými sa tu zaoberať nebudeme.

Malígna hypertermia - definícia

- akútne, bezprostredne život ohrozujúce, farmakogenetické ochorenie,
- vyvolané prostredníctvom tzv. trigger-substancií (spúšťajúcich látok)
- u pacientov s geneticky determinovanou poruchou funkcie priečne-pruhovaných svalov,
- v priebehu alebo po podaní celkovej anestézie
- a manifestujúce sa často náhlym a prolongovaným hypermetabolickým stavom

Epidemiologické ukazovatele sú len približné, z rôznych zdrojov sa rôznia, čo vyplýva aj z nie úplne jednotných klinických kritérií a najmä z toho, že ľahké a abortívne formy môžu byť prehliadnuté. Takže incidencia genetickej dispozície sa udáva 1:15 000 ľudí, incidencia klinickej manifestácie s použitím spúšťajúcich látok u detí sa udáva 1:15 000 anestézií; tu treba upozorniť na jedno číslo, že v prípade kombinácie halotan+suxametónium u detí so strabizmom bol uvedený údaj až 1:25 anestézií. U dospelých sa udáva 1:50 000 a všeobecne u detí a dospelých je incidencia malígnej hypertermie uvádzaná cca 1:30 000 anestézií s trigerujúcimi látkami. Incidencia klinickej manifestácie pre všetky vekové skupiny a anestéziologické postupy je približne 1:250 000, avšak z tohto údaja by v porovnaní s predchádzajúcimi vyplývalo, že inhalačných anestézií s volatilnými anestetikami je len 12-20% zo všetkých anestézií. Malígne hypertermická kríza sa vyskytuje v 6,5% zo všetkých prípadov malígnej hypertermie a letalita malígnej hypertermie sa uvádza 5-10%, oproti 70-80% koncom rokov 70-tych. Tu je však tiež asi potrebné povedať, že nízke percento vyplýva nielen zo zlepšenej terapie, ale aj z kvalitnejšieho

perioperačného monitoringu, prípadne i následnej diagnostiky, ktoré pomôžu odhaliť viac prípadov malígnej hypertermie a teda ich aj zahrnúť do štatistík.

Malígna hypertermia - epidemiológia

- incidencia genetickej dispozície – 1:15 000
- incidencia klinickej manifestácie s použitím spúšťajúcich látok:
 - deti – 1:15 000 (strabizmus+halotan+suxametónium – 1:25)
 - dospelí – 1:50 000
 - všeobecne – 1:30 000
- incidencia klinickej manifestácie pre všetky vekové skupiny a anestéziologické postupy – 1:250 000
- malígne hypertermická kríza – 6,5% zo všetkých prípadov malígnej hypertermie
- letalita malígnej hypertermie – 5-10% (oproti 70-80% koncom rokov 70-tych)

Z patofyziologického hľadiska ide hlavne o dysreguláciu intracelulárneho metabolizmu kalcia na úrovni ryanodínového receptora, po aktivácii ktorého dochádza k zvýšenému a prolongovanému uvoľňovaniu Ca^{2+} zo sarkoplazmatického retikula do cytoplazmy. Taktiež bola zistená vyššia hladina a zvýšený metabolizmus inozitol-3-fosfátu, ktorý ako druhý posol spôsobuje uvoľnenie Ca^{2+} z cytoplazmatických vezikúl. Možné sú aj zmeny v systéme katecholamínových receptorov či druhého posla cAMP.

To má za následok vystupňovanú a prolongovanú interakciu kontraktilných proteínov bez následnej relaxácie, taktiež ovplyvnenie všetkých kalcium riadených metabolických procesov, čo spôsobuje rozvoj hypermetabolizmu,

ktorý vedie k nadprodukcii metabolitov, hlavne CO₂ a kys. mliečnej, a tepla s následnou manifestáciou klinických príznakov.

Malígna hypertermia – patofyziológia 1

- dysregulácia intracelulárneho metabolizmu kalcia na úrovni **ryanodínového** receptoru,
- po ktorého aktivácii dochádza k
 - zvýšenému (vyššia afinita receptoru) a
 - prolongovanému (dlhšia doba otvorenia) uvoľňovaniu **Ca²⁺** zo **sarkoplazmatického retikula do cytoplazmy**,
- (tiež bola zistená vyššia hladina a zvýšený metabolizmus **inozitol-3-fosfátu** - second-messenger, uvoľňuje Ca²⁺ z cytoplazmatických vezikúl)

Malígna hypertermia – patofyziológia 2

- vystupňovaná a prolongovaná interakcia kontraktálnych proteínov, aktínu a myozínu, bez následnej relaxácie,
- taktiež ovplyvnenie všetkých kalcium riadených metabolických procesov;
- následný rozvoj hypermetabolizmu vedie k **nadprodukcii**:
 - metabolitov, hlavne **CO₂** a **kys. mliečnej** a
 - **tepla**,s následnou manifestáciou klinických príznakov.

K rozvoju malígnej hypertermie dochádza pri interakcii geneticky disponovaného organizmu s tzv. triggerovou substanciou (prípadne s iným nefarmakologickým triggerom). Medzi nejednoznačné patria všetky volatilné anestetiká a depolarizujúce relaxanciá. Len pre zaujímavosť, suxametónium in vitro u pacientov s dispozíciou k malígnej hypertermii kontraktúry nespôsobuje. Ostatné farmaká, predpokladané v minulosti, sa dnes za triggerujúce substancie nepovažujú. Snáď zvýšenú opatrnosť treba pri neuroleptikách z dôvodu existencie malígneho neuroleptického syndrómu (i keď s úplne inou patofyziológiou).

Etiológia: trigger-substancie

Jednoznačné

- všetky **volatilné anestetiká** (halotan má v pokusoch na zvieratách najväčšiu spúšťačiu potenciú)
- **depolarizujúce relaxanciá** (tie sú postupne na ústupe)

V minulosti predpokladané ako rizikové

- ketamín
- psychofarmaka (fenotiazíny, IMAO, TAD)
- amidové lokálne anestetika
- tubokurarín

Určite bezpečné

- barbituráty, propofol, etominád, opioidy, lokálne anestetiká, nedepolarizujúce relaxanciá, N₂O

Priebeh malígnej hypertermie môže byť prakticky nemý, prejavujúci sa napr. iba spazmom masseterov, môže byť abortívny, ale môže prebiehať aj fulminantne. Z toho vyplýva aj rôznorodá symptomatológia. Orientačne môžeme rozdeliť príznaky na včasné – zvyčajne menej závažné, a príznaky neskoré – zvyčajne veľmi závažné. Medzi včasné príznaky patria: spazmus masseterov, tachypnoe prípadne interferencia s ventilátorom, hyperkapnia,

hypoxia, tachykardia, hypertenzia, metabolická acidóza, rozvoj svalovej rigidity, zvýšenie telesnej teploty a sčervenanie kože. Medzi neskoré príznaky, i keď progresívne zvýšenie teploty pri fulminantnom priebehu nastupuje zvyčajne skoro a má zlú prognózu, patria: hypertermia, hypoxia s cyanózou, zmeny elektrolytov, vzostup kreatínkinázy, rabdomyolýza, myoglobínúria, srdcové arytmie, hypotenzia a obehová instabilita pre pokles kontraktility myokardu, multiorgánová dysfunkcia až zlyhávanie jednotlivých orgánov, čo môže končiť až smrťou.

Klinické príznaky a manifestácia: inaparentná, abortívna, fulminantná

Včasné príznaky

- spazmus masseterov
- tachypnoe (interferencia)
- hyperkapnia, hypoxia
- tachykardia, hypertenzia
- metabolická acidóza
- rozvoj svalovej rigidity
- zvýšenie telesnej teploty
- sčervenanie kože

Neskoré príznaky

- hypertermia (možný rýchly vzostup telesnej teploty o cca 1°C / 5 min.)
- hypoxia s cyanózou
- zmeny elektrolytov, vzostup kreatínkinázy, rabdomyolýza, myoglobínúria
- srdcové arytmie
- hypotenzia a obehová instabilita pre pokles kontraktility
- multiorgánová dysfunkcia až zlyhávanie, smrť

Následne je prezentovaná jedna kazuistika závažnej malígnej hypertermie. V tomto prípade išlo o veľmi progresívne sa rozvíjajúcu malígnu hypertermiu so závažným, hlavne acidobázickým rozvratom. V jednoduchej tabuľke vidno anamnestické údaje pacienta: matka operovaná bez komplikácií, otec operovaný nebol, v anamnéze strabizmus, inak bez iného závažnejšieho predchorobia, dôvodom operácie bola akútna apendicitída (podľa histológie flegmonózne-ulcerózna až gangrenózna s periapendicitídou, teda zápalové ochorenie). Boli

podané bežná premedikácia, úvod do anestézie s relaxáciou nedepolarizačným relaxans a štandardné vedenie anestézie.

A v ďalšej tabuľke vidno progresívne zvyšovanie telesnej teploty, pulzovej frekvencie a ET-CO₂, prakticky v pár desiatkach minút.

Údaje o pacientovi a anestézii

<ul style="list-style-type: none"> • RA: matka opakovane anestézovaná bez komplikácií, inak nihil • OA: strabizmus o.dx., drobnejší vzrast (25 kg na 11 rokov), ale športovec - hokejista, operovaný ešte nebol • TO: appendicitis acuta phlegmonosa, peritonitis serosa cavi Douglasi 	<ul style="list-style-type: none"> • PM: atropín, petidin • ÚA: sufentanil, thiopental, vekuronium • VA: halotan, oxid dusný, vekuronium
---	---

Vývoj vybraných parametrov počas operačného výkonu

Minúta	TT	PF	ETCO ₂
0	37°C	110/min.	4 kPa
10	38,8°C	120/min.	7 kPa
20	40°C	160/min.	8 kPa
30	41°C	240/min.	10 kPa

Bezprostrednými opatreniami po zistení stavu bolo prerušenie aplikácie inhalačného anestetika a výmena anestéziologického prístroja (po cca 15 minútach), urýchlené ukončenie operačného výkonu (celkový čas trvania cca 30 min.), následne chladenie celého tela chladnými gélovými vakmi, hyperventilácia 100% O₂, chladené infúzie, metamizol a diazepam (z dôvodu pokračujúcej analgosedácie; ale tiež výhodný i antipyretický účinok), cardilan (pre tachykardiu; avšak z dôvodu obsahu kálie je jeho podanie sporné) a bikarbonát (z dôvodu rozvoja metabolickej acidózy, jeho podanie sa nachádza aj v odporúčaníach; avšak pri progresívnom stúpaní CO₂ treba považovať aj jeho podanie za diskutabilné).

Bezprostredné opatrenia na operačnom sále

- inhalačné anestetikum ex a výmena anestéziologického prístroja (po cca 15 minútach)
- urýchlené ukončenie operačného výkonu (za 30 min.)
- chladenie celého tela chladnými gélovými vakmi
- hyperventilácia pri 100% FiO₂
- chladené infúzie, metamizol, diazepam (analgosedácia), **cardilan** (pre tachykardiu – sporný pre riziko hyperkaliémie pri acidóze), **bikarbonát** (pre metabolic. acidózu – sporný pre riziko zhoršenia hyperkapnie, ale býva odporúčaný)

Na OAIM sa pokračuje vo fyzikálnom chladení, riadenej hyperventilácii spočiatku so 100% FiO₂ a s monitoringom ET-CO₂, kanylácia a. radialis, v. subclavia, zavedený močový katéter a nazogastrická sonda. Po doručení dantrolenu (z miestne príslušnej blízkej fakultnej nemocnice, zabezpečil ho bezodkladne už sálový anestéziológ, keďže dané OAIM ním nedisponovalo),

tento bol podávaný podľa kautel, v predmetnom prípade to bolo 60 mg bolus, potom 20 mg i.v. a následne 6,67 mg/hod. kont. po dobu 24 hodín. Pacient bol kontinuálne tlmený, bol podávaný inzulín z dôvodu hyperglykémie a rozvíjajúcej sa hyperkaliémie, ďalej bola aplikovaná infúzna a podporná diuretická, antiulcerózna, kortikoidná a preventívna antibiotická liečba.

Terapeutické opatrenia na OAIM

- fyzikálne chladenie
- oxygenoterapia
- UPV-hyperventilácia s monitoringom ET-CO₂
- kanylácia a. radialis
- kanylácia v.subclavia
- močový katéter
- nazogastrická sonda
- dantrolen (kauzálny)
- analgosedácia (petidin, promethazin, diazepam, paracetamol)
- inzulín
- FR 1/1, MgSO₄, G5%
- podporná liečba (furosemid, ranital, dexametason, ampicilin)

Pri komplexnej liečbe, no najmä po aplikácii dantrolenu, telesná teplota pomerne rýchlo klesá a s ňou aj pulzová frekvencia. Spočiatku bola nevyhnutná výrazná riadená hyperventilácia (cca dvojnásobok predpokladanej minútovej ventilácie), čo malo za dôsledok aj zvýšené inspiračné tlaky. Stav bol tiež komplikovaný generalizovaným konvulzívnym stavom, ktorý bol riešený bolusom a následne kontinuálnym podávaním diazepamu. S poklesom pCO₂ a ET-CO₂ bol pacient postupne prevedený cez režimy PSIMV, PS na spontánnu ventiláciu, sedácia bola vyexovaná a po 15 hodinách od prijatia bol pacient extubovaný. Avšak ešte dva dni pretrvávala kontraktúra m. triceps surae bilat.

Klinický stav

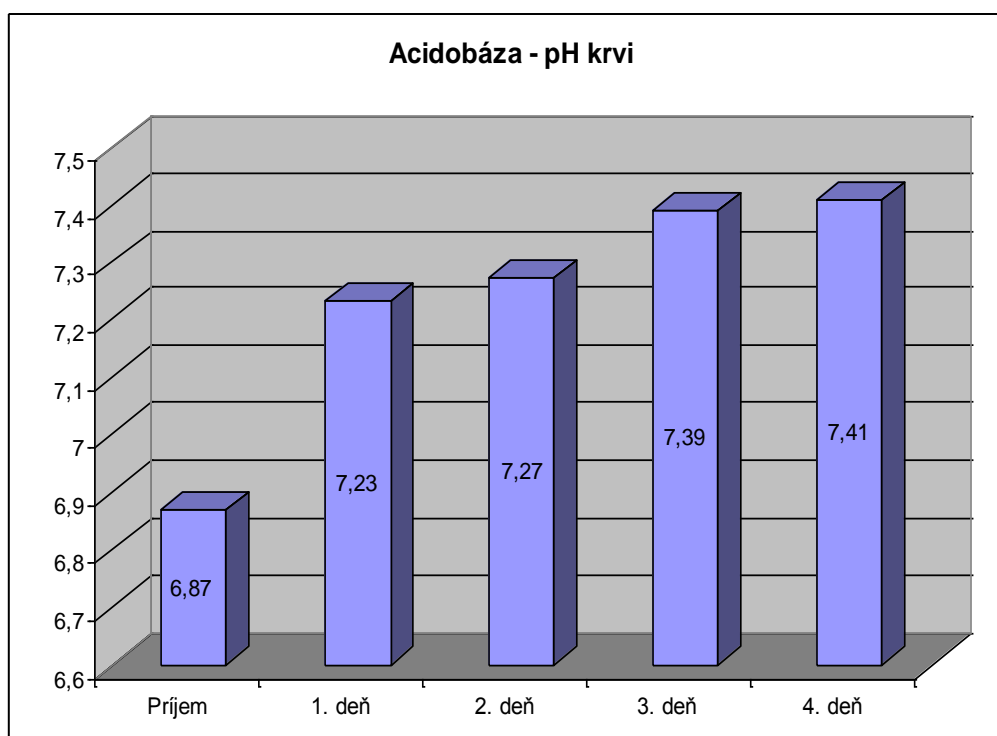
pri prijatí

- Telesná teplota 42 °C
- Tachykardia 200/min.
TK 80/55 torr
- PCV 40/min., IP 2,7 kPa
Vt 120 ml, PEEP 0,4 kPa
- Analgosedácia,
1x generalizované
konvulzie
- OT-intubovaný

s odstupom

- Afebrilný po 1,5 hod.
- Pulzov 120/min. a
TK 110/70 torr po 3 hod.
- PS 20-26/min. IP 2,4 kPa
Vt 150 ml, po 10 hod. SV
- Zvyšovanie vigily,
postupne nadobúdanie
vedomia
- Extubácia po 15 hod.

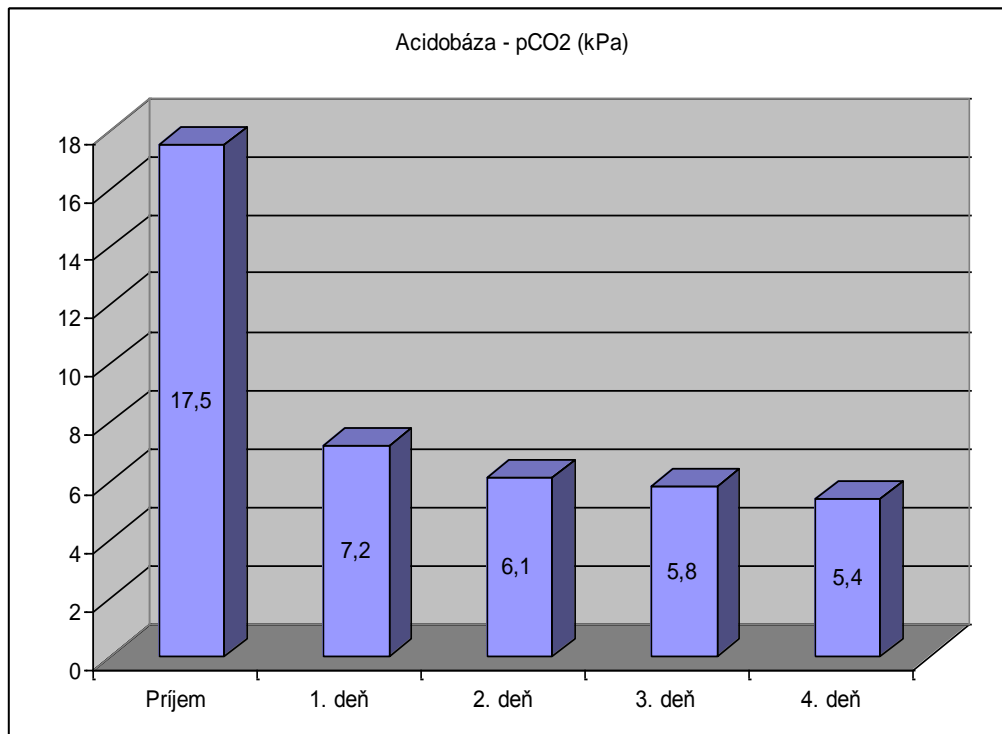
Na nasledujúcom grafe je zaznamenaný vývoj pH krvi. Ako vidno, vstupné



pH napriek oxygenoterapii a hyperventilácii je vo veľmi nízkych hodnotách. Len podotkneme, že podľa literárnych zdrojov sa všeobecne u cicavcov

považuje za zlučiteľné so životom pH 6,8-7,0; u ľudí sa zvyčajne za dolnú hranicu považuje taktiež pH 6,8, kedy dochádza k úplnému zrúteniu enzymatických procesov.

A z nasledujúceho grafu s vyobrazením hodnôt $p\text{CO}_2$ je zrejmé, že v acidobázickom stave hrala podstatnú úlohu práve respiračná zložka acidobázy.



V nasledujúcej tabuľke sú zaznamenané niektoré vybrané biochemické parametre. Hladina laktátu pri prijatí nebola vyšetrená, keďže nemocničné laboratórium v pohotovostnej službe toto vyšetrenie vtedy nevykonávalo. Avšak ako vidno, dá sa dôvodne predpokladať, že vstupná hodnota laktátu (a teda i kyseliny mliečnej) bola zvýšená, keďže i hodnota laktátu odobratá po cca ôsmich hodinách intenzívnej liečby bola ešte stále mierne nad normálom. Takže v ťažkej acidóze istú úlohu hrala aj metabolická zložka acidózy.

Niektoré ďalšie laboratórne výsledky

	Príjem	1. ev 2. deň	3. deň
HCO ₃ (mmol/l)	21	20	25
ABE (mmol/l)	-17	-6	-1
Sat.O ₂ (%)	99	97	98
Glukóza (mmol/l)	16,5	7,6	4,2
Kálium (mmol/l)	5,61	6,36	4,08
Laktát (mmol/l)	?	2,47	0,81
Kreatínkináza (ukat/l)	38,76	57,80	31,96

Ak hodnotíme acidobázický charakter malígnej hypertemie, môžeme povedať, že ide o **špecifický typ respiračnej acidózy v kombinácii s metabolickou acidózou pri relatívnej ventilačno-respiračnej insuficiencii** – teda za normálnych okolností dostatočný prísun O₂ do organizmu a adekvátne ventilácia k eliminácii CO₂ z organizmu v situácii patologického hypermetabolizmu so zvýšenou potrebou O₂ a nadprodukciou CO₂ sú **nedostačujúce** (na rozdiel od chorobných stavov postihujúcich ventiláciu a respiráciu, kedy prísun O₂ do organizmu a možnosti eliminácie CO₂ z organizmu nestačia ani v pokojnom stave pri normálnej potrebe i produkcii, t.j. absolútne). Z toho vyplýva aj logika terapeutických opatrení:

Krok 1 – zastaviť hypermetabolizmus a

Krok 2 – odventilovať CO₂,

pretože CO₂ sa zlučuje s vodou (reakciu môže urýchliť napr. enzým karboanhydráza nachádzajúci sa v erythrocytoch) na kyselinu uhličitú, ktorá disociuje na protón a bikarbonátový anion (pomer 800:1:0,03), čo znamená, že

acidózu spôsobujú nielen kyselina mliečna ale aj (pri malígnej hypertermii najmä) kyselina uhličitá. Len pre doplnenie: podľa upravenej Henderson-Hasselbalchovej rovnice platí, že $\text{pH} = 6,1 + \log \text{HCO}_3^- / \text{pCO}_2 \cdot 0,225$ (- to je efektívna koncentrácia kyseliny uhličitej, jednotky sa udávajú v mmol/l a kPa).

Acido-bázický charakter malígnej hypertermie:
ide o špecifický typ

RESPIRAČNEJ ACIDÓZY

v kombinácii s

METABOLICKOU ACIDÓZOU

pri relatívnej ventilačno-respiračnej insuficiencii

- Krok 1 - **ZASTAVIŤ HYPERMETABOLIZMUS**
- Krok 2 – **ODVENTILOVAŤ CO₂**

$\text{pH} = 6,1 + \log \text{HCO}_3^- / \text{pCO}_2 \cdot 0,225$ (v mmol/l a kPa)

upravená Henderson-Hasselbalchova rovnica, pretože:



rovnováha

disociácia

Z uvedenej kazuistiky vyplývajú niektoré kritické momenty v liečbe malígnej hypertermie:

Pod krok 1 spadá: nutnosť okamžite prerušiť expozíciu, od začiatku intenzívne fyzikálne chladiť, sedovať a čo najrýchlejšie podať dantrolen v adekvátnej dávke.

Pod krok 2 spadá: potreba (niekedy až) výraznej hyperventilácie ($V_t \cdot DF$), čo však môže prinášať riziko vysokých inspiračných tlakov aj riziko vysokého auto-PEEP v expírii (teda aj s potenciálnou hrozbou barotraumy, prípadne volumotraumy pľúc).

Riešenie metabolickej acidózy (so sekundárnou hyperkaliémiou) môže byť problematické, pretože podanie bikarbonátu, hlavne kým nezačne klesať pCO_2 ,

je kontraproduktívne. Dôležité je, prirodzene, neustále myslieť aj na ostatné potenciálne riziká a možné komplikácie (renálne zlyhanie, poškodenie CNS, arytmie a pod.).

Kritické momenty pri liečbe

- okamžité prerušenie expozície
- podľa možnosti intenzívne fyzikálne chladenie
- čo najrýchlejšie podanie dantrolenu
- potreba výraznej hyperventilácie (Vt + DF)
 - riziko vysokých inspiračných tlakov
 - riziko vysokého auto-PEEP v expíriu
- problém riešenia metabolickej acidózy so sekundárnou hyperkaliémiou
- prevencia rizík a liečba ostatných komplikácií

Ďakujem za pozornosť
a prajem
rýchlo zistené a eliminované hrozby
a
úspešne a efektívne zvládnuté výzvy

16. kongres slovenských anesteziológov
20.-22. máj 2009, Piešťany

Pramene

- [1] Bohuš, O.: *Anesteziologické komplikácie*. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 1990. ISBN 80-217-0114-5
- [2] Drábková, J. a kol.: *Základy anesteziologie*. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 1981.
- [3] Larsen, R. a kol.: *Anestezie*. Praha: Grada Publishing s.r.o., 1998. ISBN 80-7169-179-8
- [4] Nejedlý, B. a spol.: *Vnitřní prostředí, klinická biochemie a praxe*. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 1980
- [5] Schröderová, I.- Nohel, P.- Štěpánková, D.: *Maligní hypertermie*. In: *Anesteziologie a intenzivní medicína*. Číslo 3, 2004. ISSN 1214-2158
- [6] Štěpánková, D.- Schröderová, I.- Valášková, I.- Klimovič, M.: *Diagnostika maligní hypertermie v České republice – dosavadní výsledky*. Číslo 4, 2004. ISSN 1214-2158
- [7] Národní centrum pro diagnostiku maligní hypertermie [dostupné na internete]: < <http://www.mhinfo.cz/info.htm> >