

Hipertermia złośliwa – co wiemy w 2019 roku?

Agnieszka Cieniewicz¹, Janusz Trzebicki¹, Ewa Mayzner-Zawadzka²,
Anna Kostera-Pruszczyk³, Radosław Owczuk⁴

¹Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

²Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska

³Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

⁴Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

Anestezjologia Intensywna Terapia
2019; 51, 3: 173–181

Hipertermia złośliwa (HZ) to zespół objawów zagrażających życiu wywołany przez nagłe, niekontrolowane zwiększenie metabolizmu mięśni szkieletowych w odpowiedzi na anestetyki wziewne i depolaryzujące środki zwiotczające. Związana jest z gwałtownym, masywnym uwolnieniem wapnia z siateczki śródplazmatycznej. Błędne rozpoznanie i brak celowanego leczenia są przyczyną wysokiej śmiertelności, co uzasadnia konieczność ciągłej edukacji i uzupełniania wiedzy w tym zakresie. Autorzy podjęli próbę przedstawienia aktualnych danych dotyczących m.in. epidemiologii, genetyki, patofizjologii, przebiegu klinicznego, leczenia i diagnostyki HZ.

W tym celu dokonano przeglądu literatury na temat HZ w marcu 2019 roku. Przeszukano internetową bazę PubMed, wyszukując słowa kluczowe: „malignant hyperthermia”, „hyperthermia”, „ryanodine receptor”, „dantrolene”. W przeglądzie uwzględniono publikacje z lat 2004–2019. Wykorzystano również wytyczne i informacje *European Malignant Hyperthermia Group* (EMHG) oraz *Malignant Hyperthermia Association of the United States* (MHAUS).

EPIDEMIOLOGIA

Szacowana częstość występowania HZ wynosi od 1 : 10 000 do 1 : 250 000 znieczuleń [1]. Występuje ona na całym świecie, u osób wszystkich ras, częściej u osób młodych, u mężczyzn 2–3 razy częściej niż u kobiet [2–4]. Uważa się, że podatność na HZ dziedziczy się autosomalnie dominująco. Częstość występowania mutacji genów związanych z podatnością wynosi od 1 : 2000 do 1 : 3000 [1, 5, 6].

Duże rozbieżności pomiędzy potencjalną predyspozycją do HZ a częstością jej występowania są związane ze zjawiskiem niepełnej penetracji dziedziczenia danej cechy. Oznacza to, że oprócz defektu genetycznego muszą istnieć dodatkowe czynniki,

by fenotyp wystąpił, lub muszą współistnieć czynniki zapobiegające wystąpieniu fenotypu [6].

W latach 70. śmiertelność po epizodzie HZ (EHZ) wynosiła 64% [7]. Dzięki wprowadzeniu do praktyki dantrolenu oraz postępowi w technikach monitorowania śródoperacyjnego śmiertelność uległa istotnej redukcji. Larach i wsp. [4] na podstawie danych z lat 1987–2006 określili śmiertelność na terenie Ameryki Północnej na 1,4%. W Japonii śmiertelność zmniejszyła się w ciągu czterech dekad z ponad 40% do 5,9% [8].

Według danych przedstawionych przez Mayzner-Zawadzka w roku 2004, w Polsce notowano 10 przypadków HZ rocznie [9]. Obecnie, z uwagi na brak konieczności raportowania incydentów HZ, częstość występowania nie jest znana.

GENETYKA

Hipertermia złośliwa jest spowodowana mutacją receptorów biorących udział w mechanizmie skurczu mięśnia [1]. Dotyczy ona genu receptora rianodynowego (RyR1), znajdującego się na chromosomie 19 [6, 10] oraz genu *CACNA1s*, kodującego potencjałozależny kanał wapniowy typu L, będący receptorem dihydropirydynowym (DHPR) [11]. W ostatnich latach odkryto kolejną mutację związaną z podatnością na HZ występującą u jednego z rdzennych plemion Ameryki Północnej. Jest to mutacja genu *STAC3*, kodującego białko Stac3, niezbędne do powstania prawidłowego skurczu mięśnia [4, 12].

Mutacje w obrębie genu *RyR1* są związane nie tylko z HZ, lecz również z liczną grupą miopatii (*RyR1-related myopathies*) [13, 15]. Zalicza się do nich m.in. chorobę *central core* (*central core disease* – CCD), miopatię z ośrodkowo ułożonymi jądrami (*centronuclear myopathy* – CNM), chorobę *multiminicore* (*multiminicore disease* – MMD) oraz wrodzoną dysproporcję typów włókien (*congenital fiber-type disproportion* – CFTD) [6, 15]. Niektórzy autorzy wykazali, że wystę-

powanie powyższych miopatii może predysponować do wystąpienia EHZ [1].

PATOFIZJOLOGIA

Istnieją trzy izoformy receptora rianodynowego:

- RyR1 – występująca w mięśniach szkieletowych,
- RyR2 – występująca w mięśniu sercowym,
- RyR3 – znajdująca się w ośrodkowym układzie nerwowym oraz mięśniach gładkich i szkieletowych [13].

W większości przypadków HZ wykrywana jest mutacja w obrębie genu *RyR1*, dlatego dla zrozumienia patofizjologii HZ niezbędna jest wiedza o fizjologii skurczu mięśnia.

Prawidłowy skurcz mięśnia szkieletowego jest zapoczątkowany poprzez impulsy nerwowe dochodzące do płytki nerwowo-mięśniowej, co powoduje uwolnienie acetylocholiny z zakończenia nerwowego. Acetylocholina aktywuje kanały kationowe, doprowadzając do powstania potencjałów czynnościowych i depolaryzacji błony komórkowej. W odpowiedzi na depolaryzację dochodzi do zmiany konformacji receptorów DHPR, które są bramkowanymi napięciem kanałami wapniowymi. Zmiana kształtu receptora DHPR prowadzi do aktywacji receptorów RyR1, znajdujących się w błonie siateczki śródplazmatycznej. Odblokowują one kanały wapniowe, uwalniając zgromadzone w siateczce śródplazmatycznej jony wapnia, co w dalszym etapie umożliwia połączenie aktywnej z miozyną i skurcz mięśnia. Do relaksacji mięśnia dochodzi w wyniku aktywnego zwrotnego transportu jonów wapniowych do siateczki śródplazmatycznej przy udziale śródkomórkowych pomp wapniowych wykorzystujących energię z rozkładu ATP [1,13].

W trakcie EHZ kanały wapniowe ulegają gwałtownej aktywacji po narażeniu na czynniki wyzwalające. Uwolnione zostają duże ilości jonów wapniowych, co doprowadza do skurczu mięśni. Sztywność mięśni jest wynikiem niemożności przywrócenia stę-

żenia wolnego wapnia poniżej wartości aktywującej skurcz. Zmniejszenie stężenia wapnia jest możliwe dzięki nasilonej aktywności pomp kanałowych, co wymaga zwiększonej produkcji ATP, przy której wytwarzane są znaczne ilości energii cieplnej. W efekcie dochodzi do hipertermii. Hipermetabolizm mięśni szkieletowych doprowadza do swoistego chaosu metabolicznego. Zwiększa się zapotrzebowanie i zużycie tlenu oraz produkcja dwutlenku węgla. Metabolizm, początkowo tlenowy, staje się beztlenowy. Zwiększa się wytwarzanie mleczanów, narasta kwasica. W końcu komórka mięśniowa ulega zniszczeniu (rabdomyoliza) w wyniku wyczerpania możliwości produkcji ATP oraz wysokiej temperatury [1,13].

CZYNNIKI WYZWALAJĄCE

Epizod HZ może wystąpić już przy pierwszej ekspozycji na czynniki wyzwalające. Należą do nich wszystkie halogenowe anestetyki wziewne oraz depolaryzujące środki zwiotczające mięśnie (sukcynylocholina). Pozostałe anestetyki, leki miejscowo znieczulające, opioidy, benzodiazepiny oraz niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie uważane są za bezpieczne.

W tabeli 1 przedstawiono najczęściej wymieniane leki stosowane podczas znieczulenia mogące wywołać EHZ i leki, które mogą być bezpiecznie stosowane u osób z rozpoznaniem lub podejrzeniem podatności na HZ [1, 2, 13, 14]. Należy podkreślić, iż wcześniejsze narażenie na czynniki wyzwalające HZ nie wyklucza jej wystąpienia przy kolejnym znieczuleniu.

Nadal dyskutowana jest możliwość wywołania EHZ przez stres lub wysiłek fizyczny oraz związek z udarem cieplnym indukowanym wysiłkiem (*exertional heat illness* – EHI) i wysiłkową rabdomyolizą (*exertional rhabdomyolysis* – ER). Te trzy stany hipermetaboliczne charakteryzują się wystąpieniem rabdomyolizy związanej z mutacją RyR1 (*RyR1-related rhabdomyolysis*) [15]. Nie udowodniono jednak bezpośredniego związku podatności na HZ ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia EHI/ER. Istnieją doniesienia o pozytywnym wyniku testu kurczliwości mięśnia *in vitro*, jednak czułość i specyficzność badania u tych chorych pozostaje trudna do określenia. Warto również podkreślić, że u 70% pacjentów z EHI/ER wykryte warianty RyR1 nie mają określonego znaczenia klinicznego. Jednak w przypadku stwierdzenia mutacji związanych z HZ, pacjentów takich należy traktować jako podatnych na HZ, aż do momentu wykluczenia [6].

Należy zatem podkreślić, że nie istnieje HZ indukowana wysiłkiem. Pomimo wielu podobieństw HZ jest nierozłącznie związana z czynnikami wyzwalającymi w postaci anestetyków wziewnych oraz sukcynylocholiny. Brak tych czynników wyklucza rozpoznanie HZ [1].

TABELA 1. Leki bezpieczne i zabronione do stosowania u osób z rozpoznaną hipertermią złośliwą (HZ) lub podejrzeniem podatności na HZ [1, 2, 13, 14]

Leki wyzwalające HT	Leki bezpieczne
• eter	• propofol
• halotan	• ketamina
• enfluran	• etomidat
• izofluran	• benzodiazepiny
• sewofluran	• barbiturany
• desfluran	• opioidy
• sukcynylocholina	• podtlenek azotu
	• niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie
	• leki miejscowo znieczulające

OBJAWY I PRZEBIEG KLINICZNY

Epizod HZ może wystąpić na każdym etapie znieczulenia ogólnego, a także w okresie pooperacyjnym [1, 2, 14, 16]. Przebieg może być bardzo gwałtowny lub też objawy mogą się rozwijać powoli i nietypowo. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie ukierunkowanego leczenia może uratować pacjentowi życie [14].

W trakcie EHZ dochodzi do nagłego, nieproporcjonalnego zwiększenia końcowydechowego stężenia dwutlenku węgla (etCO_2), przy zachowaniu prawidłowych parametrów wentylacji. U pacjenta oddychającego spontanicznie uwagę zwraca tachypnoë. Po zastosowaniu sukcyliny może dojść do skurczu i sztywności mięśni żwaczy. Następnie może wystąpić uogólniona sztywność mięśni, której skutkiem będzie rhabdomyoliza. Ciepło wytworzone w wyniku hipermetabolizmu spowodowanego masowym skurczem mięśni jest odpowiedzialne za znaczący wzrost temperatury ciała. Jako objawy hipermetabolizmu, oprócz zwiększonego stężenia etCO_2 , uwagę zwracają tachykardia, zaburzenia rytmu serca oraz niestabilność ciśnienia tętniczego [1, 2, 14]. Powyższe objawy mogą być interpretowane jako wynik nieadekwatnej głębokości znieczulenia.

W pełnobjawowym EHZ obserwuje się gwałtowny wzrost ciepłoty ciała, nawet powyżej 44°C . Temperatura ciała może się zwiększać o $1\text{--}2^\circ\text{C}$ w ciągu każdych 5 minut [1]. Nierozpoznany w porę EHZ prowadzi do ciężkiej rhabdomyolizy oraz niewydolności wielonarządowej. Wtórnie do mioglobinurii dochodzi do ostrego uszkodzenia nerek. Może wystąpić zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC). W badaniach laboratoryjnych można zaobserwować narastającą kwasicę o mieszanym charakterze, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (*creatine kinase* – CK), nawet powyżej $20\,000\text{ IU L}^{-1}$, hiperkaliemię, zwiększenie stężenia mioglobiny [3]. W tabeli 2 przedstawiono najczęściej opisywane objawy EHZ.

Trzy zasadnicze objawy, które najczęściej występują jako pierwsze, to skurcz mięśni żwaczy, hiperkapnia oraz tachykardia. Hiperkapnię można uznać za najbardziej swoisty objaw, występujący w ponad 90% przypadków. Warto podkreślić, że pomimo nazwy omawianej jednostki – hipertermia złośliwa, podwyższona temperatura ciała występuje tylko u ok. 60% pacjentów. Natomiast jako jeden z pierwszych objawów pojawia się jedynie w 8% przypadków. Nie jest więc objawem koniecznym do rozpoznania EHZ [2, 3].

Czas wystąpienia objawów od zadziałania czynnika wyzwalającego jest różny, w zależności od zastosowanego anestetyku. Czas ten jest krótszy, jeśli oprócz anestetyku wziewnego zastosowano również sukcyliny. Najszybciej objawy występują po zastosowaniu halotanu. Nie stwierdzono

TABELA 2. Wczesne i późne objawy epizodu hipertermii złośliwej na podstawie zaleceń *European Malignant Hyperthermia Group* [14]

Objawy wczesne	Objawy późne
<ul style="list-style-type: none"> • wzrost końcowydechowego stężenia CO_2 • tachypnoë (jeśli oddech własny) • tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu serca • skurcz mięśni żwaczy po sukcyliny • sztywność mięśni • wzmożone ucieplenie skóry • $\downarrow\text{SaO}_2$ • wahania ciśnienia tętniczego • wzmożona potliwość skóry • marmurkowość skóry • kwasica metaboliczna i oddechowa 	<ul style="list-style-type: none"> • hiperkaliemia • wzrost ciepłoty ciała $> 1^\circ\text{C}/5\text{ min}$ • \uparrow aktywności kinazy kreatynowej • \uparrow stężenia mioglobiny • mioglobinuria • DIC

DIC – zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego

istotnej statystycznie różnicy w wystąpieniu objawów HZ po zastosowaniu sewofluranu i desfluranu. Epizod HZ może wystąpić również po sukcyliny jako jedynym czynnikiem wyzwalającym [3, 17].

Możliwe jest również pojawienie się pierwszych objawów dopiero w okresie pooperacyjnym. Litman i wsp. [16] przeanalizowali 528 EHZ na terenie Ameryki Północnej. Spośród analizowanych przypadków 10 wystąpiło w okresie pooperacyjnym, do 40 minut po zakończeniu znieczulenia ogólnego. U żadnego pacjenta hipertermia nie była pierwszym objawem.

Nawrót objawów HZ, pomimo wdrożonego leczenia, obserwuje się u 20% pacjentów w okresie pooperacyjnym, z czego u 80% występuje w ciągu 16 godzin od pojawienia się pierwszych objawów. Zaobserwowano, że ten czas koreluje z okresem półtrwania dantrolenu. Nawroty częściej występują u pacjentów z większą masą mięśniową, dłuższym okresem działania anestetyku przed pierwszymi objawami oraz u pacjentów, u których w trakcie pierwszego EHZ wystąpił wzrost temperatury ciała [18].

W potwierdzeniu wstępnego rozpoznania EHZ może pomóc opracowana przez Laracha kliniczna skala oceny prawdopodobieństwa wystąpienia EHZ [*Clinical grading scale* (CGS) *for malignant hyperthermia*]. Ocenia się sześć grup parametryzowanych objawów EHZ: sztywność mięśni, rozpad mięśni, kwasica oddechowa, wzrost ciepłoty ciała, zaburzenia rytmu serca oraz inne, takie jak np. odwracalność objawów po zastosowaniu dantrolenu. Punktacja 50 i powyżej świadczy o pewnym rozpoznaniu (tabela 3 i 4) [19].

POSTĘPOWANIE

Jak podkreśla się w zaleceniach EMHG, po wysunięciu podejrzenia EHZ należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie działanie:

- 1) natychmiast zaprzestać podawania wszystkich leków mogących wywołać EHZ,
- 2) wezwać pomoc,

TABELA 3. Kliniczna skala oceny prawdopodobieństwa wystąpienia epizodu hipertermii złośliwej (*Clinical Grading Scale – CGS*) [19]

Parametr	Punkty
sztwność mięśni	
uogólniona sztność mięśni	15
sztwność mięśni żwaczy po sukcylocholinie	15
rabdomioliza	
CK > 20 000 IU L ⁻¹ po sukcylocholinie	15
CK > 10 000 IU L ⁻¹ bez sukcylocholinie	15
brązowe zabarwienie moczu w okresie okołoperacyjnym	10
mioglobina w moczu > 60 µg L ⁻¹	5
mioglobina w surowicy > 170 µg L ⁻¹	5
stężenie potasu > 6 mEq L ⁻¹	3
kwasica oddechowa	
etCO ₂ > 55 mm Hg przy odpowiedniej wentylacji mechanicznej	15
PaCO ₂ > 60 mm Hg przy odpowiedniej wentylacji mechanicznej	15
etCO ₂ > 60 mm Hg przy oddechu spontanicznym	15
PaCO ₂ > 65 mm Hg przy oddechu spontanicznym	15
nieadekwatna* hiperkapnia (w ocenie anestezjologa)	15
nieadekwatne* tachypnoë	10
wzrost temperatury	
nieadekwatny* wzrost temperatury (w ocenie anestezjologa)	15
nieadekwatny* wzrost temperatury > 38,8°C w okresie okołoperacyjnym	10
zaburzenia rytmu serca	
nieadekwatna tachykardia zatokowa	3
częstoskurcz komorowy lub migotanie komór	3
inne	
BE we krwi tętniczej < -8 mEq L ⁻¹	10
pH krwi tętniczej < 7,25	10
szybkie ustąpienie objawów po zastosowaniu dantrolenu	5

*Nieadekwatna w danej sytuacji klinicznej i/lub w ocenie anestezjologa. CK – kinaza kreatynowa, etCO₂ – końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla, PaCO₂ – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w krwi tętniczej, BE – niedobór zasad

TABELA 5. Zalecane postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia epizodu hipertermii złośliwej na podstawie zaleceń *European Malignant Hyperthermia Group* [14]

Leczenie przyczynowe	Leczenie objawowe
<ul style="list-style-type: none"> zaprzaść podawania anestetyku rozpocznik hiperwentylację 100% O₂ > 10 L min⁻¹ wezwij pomoc przerwij zabieg dokonaj konwersji do bezpiecznego znieczulenia (np. TIVA) usuń parownik nie marnuj czasu na wymianę układu okężnego/aparatu podaj dantrolen 2 mg kg⁻¹ (maks. 10 mg kg⁻¹) 	<ul style="list-style-type: none"> chłodzenie fizyczne korekcja hiperkalemii korekcja kwasicy leczenie zaburzeń rytmu serca forsowanie diurezy
	Monitorowanie
	<ul style="list-style-type: none"> EKG, SpO₂, etCO₂, BP, RR temperatura gazometria kinaza kreatynowa, mioglobina, glikemia koagulogram diureza dostęp centralny dożylny, linia tętnicza

TABELA 4. Interpretacja punktacji *Clinical Grading Scale (CGS)* [19]

Punkty	Klasa	Prawdopodobieństwo MH
0	1	prawie nigdy
3–9	2	mało prawdopodobne
10–19	3	mniej niż prawdopodobne
20–34	4	bardziej niż prawdopodobne
35–49	5	bardzo prawdopodobne
≥ 50	6	prawie pewne

- rozpocząć hiperwentylację (2–3 razy normalna objętość minutowa) 100% tlenem w dużym przepływie,
- jeśli to możliwe, przerwać zabieg chirurgiczny, a w innym przypadku dokonać konwersji znieczulenia na „bezpieczne”, tzn. bez zastosowania czynników wyzwalających (np. TIVA),
- nie marnować czasu na wymianę układu okężnego w aparacie do znieczulenia, jedynie usunąć parownik,
- jak najwcześniej podać dantrolen [14].

W tabeli 5 przedstawiono zalecane postępowanie w trakcie EHZ.

LECZENIE PRZYZYNOWE – DANTROLEN

Dantrolen [nazwy handlowe: Dantrolen (Europa), Dantrium (Europa, USA), Revonto (USA), Ryanodex (USA)] jest najważniejszym elementem leczenia przyczynowego EHZ. To jedyny lek, który pozwala szybko zredukować objawy HZ poprzez zmniejszenie uwalniania wapnia z siateczki śródplazmatycznej [20]. Dawka początkowa dantrolenu wynosi według różnych źródeł 2–2,5 mg kg⁻¹ [5, 13, 21]. EMHG rekomenduje podanie 2 mg kg⁻¹ [14]. Dawkę dantrolenu należy powtarzać co 5 min do uzyskania stabilizacji stanu pacjenta [13, 21]. Dawka maksymalna wynosi 10 mg kg⁻¹ 24 h⁻¹. Zalecenia MHAUS dopuszczają zastosowanie większych dawek, jeśli to konieczne [21]. W przypadku nieustępowania objawów po podaniu dawki przekraczającej 10 mg kg⁻¹ zaleca się rozważenie innego rozpoznania [1].

Dantrolen jest najczęściej konfekcjonowany w fiolkach po 20 mg. Zawartość każdej z nich należy rozpuścić w 60 mL wody do iniekcji (zwykle dołączonej do zestawu), dzięki czemu uzyskuje się roztwór o stężeniu 0,33 mg mL⁻¹. Nie należy rozpuszczać dantrolenu w 0,9% roztworze chlorku sodu [14, 20, 21]. Do leczenia EHZ u dorosłego chorego niezbędne może być nawet 35–50 fiolek [2, 14]. Każda fiołka dantrolenu zawiera również 3 g mannitolu, co należy uwzględnić przy dalszym leczeniu objawowym [20].

W Stanach Zjednoczonych dostępna jest skoncentrowana formuła dantrolenu – Ryanodex. Jedna fiołka zawiera 250 mg dantrolenu, do rozpuszczenia

leku potrzebne jest jedynie 5 mL wody do iniekcji (otrzymuje się stężenie 50 mg mL⁻¹) [1], co ułatwia i przyspiesza podanie pierwszej dawki. Lek ten nie jest dostępny w Europie.

W Polsce dantrolen jest zamawiany na import docelowy i dopuszczony okresowo do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2001 roku.

LECZENIE OBJAWOWE

Po wdrożeniu leczenia przyczynowego EHZ drugim niezbędnym elementem postępowania jest leczenie objawowe (tabela 6). Kluczowe jest aktywne chłodzenie pacjenta: zimne płyny podawane dożylnie, płukanie żołądka oraz pęcherza moczowego roztworami 0,9% NaCl o niskiej temperaturze, zimne okłady, hipotermia terapeutyczna. Chłodzenie należy przerwać przy temperaturze centralnej 38,5°C, aby zapobiec niezamierzonej hipotermii. Należy wyrównywać zaburzenia elektrolitowe i zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. W celu zapobiegnięcia ostremu uszkodzeniu nerek należy dążyć do zachowania diurezy > 2 mL kg⁻¹ h⁻¹ [14]. W leczeniu zaburzeń rytmu serca przeciwwskazane jest stosowanie antagonistów kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem) – podawane wraz z dantrolenem mogą spowodować znaczne zwiększenie hiperkaliemii [1].

Ze względu na różną etiopatogenezę hipertermii i gorączki leki przeciwgorączkowe nie są zalecane w leczeniu EHZ. Gorączka jest wynikiem wzrostu temperatury wtórnie do zmian następujących w punkcie nastawczym układu termoregulacji w podwzgórze, najczęściej na skutek działania pirogenów. Jest to więc stan, w którym układ termoregulacji pozostaje nieuszkodzony, ale działa na wyższym poziomie, w przeciwieństwie do hipertermii, w której dochodzi do wzrostu temperatury głębokiej ciała przy prawidłowym punkcie nastawczym. W przypadku hipertermii nie można obniżyć temperatury poprzez podawanie leków przeciwgorączkowych.

MONITOROWANIE

Monitorowanie stanu pacjenta po wystąpieniu EHZ powinno być prowadzone na oddziale inten-

sywnej terapii (OIT) przez co najmniej 24 godziny [1, 5], zarówno ze względu na stan chorego, jak i możliwość nawrotu objawów. Należy zastosować standardowe monitorowanie (ciśnienie tętnicze, czynność serca, częstość oddechów, temperatura głęboka ciała, monitorowanie diurezy, kapnometria) oraz kontynuować wentylację mechaniczną. Należy też regularnie, co 6–8 godzin, kontrolować parametry równowagi kwasowo-zasadowej krwi tętnicznej, aktywność kinazy kreatynowej, obecność mioglobiny w moczu oraz monitorować zaburzenia układu krzepnięcia, a także wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe. Należy kontynuować podaż dantrolenu. MHAUS zaleca podawanie dantrolenu w dawce 1 mg kg⁻¹ co 4–6 godzin lub we wlewie ciągłym z prędkością 0,25 mg kg⁻¹ h⁻¹ przez 24 godziny lub dłużej w zależności od stanu chorego.

Zakończenie podaży dantrolenu lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami (do 8–12 godzin) można rozważyć, gdy spełnione są następujące kryteria [21]:

- stabilny stan metaboliczny przez 24 godziny,
- temperatura głęboka < 38°C,
- zmniejszające się stężenie CK w kolejnych oznaczeniach,
- brak mioglobinurii,
- brak sztywności mięśni.

Każdy pacjent, u którego wysunięto podejrzenie EHZ, powinien zostać skierowany na dalszą diagnostykę w celu określenia podatności na HZ. Zaleca się, aby każdy przypadek został zarejestrowany w anonimowym rejestrze EMHG na stronie www.mh-event.emhg.org [22].

POWIKŁANIA

Powikłania po EHZ występują u ok. 20–30% chorych. Najczęściej są to zaburzenia czynności nerek, mięśnia sercowego oraz świadomości. Mogą wystąpić również: obrzęk płuc, DIC, zaburzenia czynności wątroby i zespół ciasnoty przedziałów powięziowych. Wczesne podanie dantrolenu zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań EHZ. Ryzyko to z kolei zwiększa się prawie dwukrotnie na każde 30 minut opóźnienia podania dantrolenu od wystąpienia pierwszych obja-

TABELA 6. Zalecane leczenie objawowe epizodu hipertermii złośliwej na podstawie zaleceń *European Malignant Hyperthermia Group* i *Malignant Hyperthermia Association of the United States* [14, 21]

Hipertermia • zimne płyny <i>i.v.</i> : 2–3 L 0,9% NaCl 4°C • okłady z lodu na szyję, pachwiny, pod pachy • płukanie żołądka, pęcherza, odbyticy zimnymi płynami • hipotermia terapeutyczna • przerwać chłodzenie, gdy temperatura spadnie < 38,5°C	Hiperkaliemia • wlew glukozy z insuliną • CaCl ₂ <i>i.v.</i> 10 mg kg ⁻¹ • dializa/CRRT	Kwasica • hiperwentylacja • wodorowęglany, gdy pH wynosi < 7,2
	Zaburzenia rytmu • amiodaron 300 mg <i>i.v.</i> • β-bloker Nie wolno stosować blokerów kanału wapniowego!	Forsowanie diurezy > 2 mL kg⁻¹ h⁻¹ • furosemid 0,5 mg kg ⁻¹ • mannitol 1 g kg ⁻¹ • krystaloidy

TABELA 7. Zespoły objawów i jednostki chorobowe, które należy uwzględnić przy różnicowaniu epizodu hipertermii złośliwej na podstawie zaleceń *European Malignant Hyperthermia Group* [14]

Różnicowanie	
<ul style="list-style-type: none"> nieadekwatna anestezja i analgezja nieprawidłowa wentylacja płuc dysfunkcja aparatury przeżranie podczas zabiegu złośliwy zespół neuroleptyczny przełom tarczycowy 	<ul style="list-style-type: none"> udar cieplny guz chromochłonny kokaina, ecstasy/toksyczność leków choroby nerwowo-mięśniowe rabdomioliza sepsa

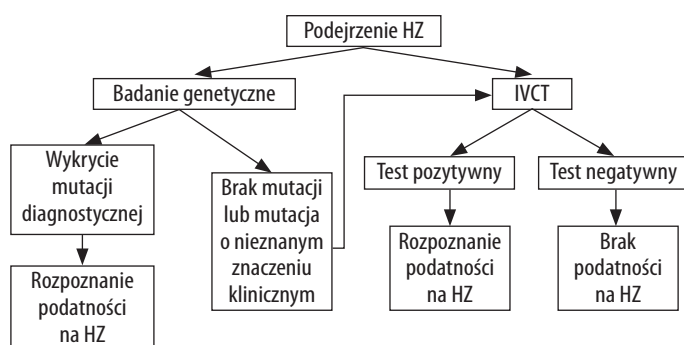
wów oraz prawie trzykrotnie na każdy wzrost temperatury głębokiej o 2°C [2, 3]. Ryzyko wystąpienia DIC zwiększa się przy wzroście temperatury głębokiej ciała do ok. 40–41°C [1, 2]. Powikłania występują częściej u pacjentów, którzy w skali CGS uzyskali powyżej 35 punktów [3].

RÓŻNICOWANIE

Hipertermia złośliwa występuje rzadko, a jej objawy nie są patognomoniczne, dlatego też należy różnicować ją z innymi zdarzeniami klinicznymi związanymi ze znieczuleniem bądź innymi schorzeniami (tabela 7).

IDENTYFIKACJA PACJENTÓW ZAGROŻONYCH HIPERTERMIA ZŁOŚLIWĄ

Kluczową rolę w identyfikacji pacjentów, u których należy podejrzewać podatność na HZ, odgrywa wywiad. Szczególną uwagę należy zwrócić na niewyjaśnione zgony w rodzinie w trakcie znieczulenia lub też występowanie objawów rabdomiolizy związanych z wysiłkiem fizycznym lub stresem. Istnieje też szereg schorzeń, w których ryzyko wystąpienia HZ jest zwiększone. Zaliczamy do nich m.in. zespół Kinga-Denborougha i chorobę *central core* [1].



IVCT – test kurczliwości mięśni *in vitro*

RYCINA 1. Diagnostyka podatności na hipertermię złośliwą (HZ). Opracowano na podstawie zaleceń *European Malignant Hyperthermia Group* [23]

Przedruk z *European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility*. P.M. Hopkins, H. Rüffert, M.M. Snoeck, et al. Br J Anaesth 2015; 115: 531-539, za zgodą Elsevier.

Zgodnie z zaleceniami EMHG diagnostykę podatności na HZ powinno się przeprowadzić w następujących sytuacjach [23]:

- EHZ w wywiadzie rodzinnym,
- niejasne zdarzenia/powikłania w czasie lub do 60 minut po znieczuleniu z zastosowaniem czynników wyzwalających,
- niewyjaśnione zgony śródoperacyjne w rodzinie,
- rabdomioliza pooperacyjna po wykluczeniu miopatii,
- rabdomioliza związana z wysiłkiem fizycznym, nawracająca rabdomioliza, idiopatyczna hiperCKemia,
- udar cieplny związany z wysiłkiem fizycznym wymagający hospitalizacji,
- miopatia i wykrycie niecharakterystycznego, rzadkiego wariantu RyR1.

DIAGNOSTYKA

Złotym standardem diagnostyki HZ jest test kurczliwości mięśni *in vitro* (*in vitro contracture test* – IVCT) [1]. Cechuje go czułość blisko 99% i swoistość 94%. Jest to procedura inwazyjna. Polega na wykonaniu biopsji mięśnia, najczęściej czworogłowego uda, w znieczuleniu miejscowym lub innym bez zastosowania czynników wyzwalających HZ. Badanie musi zostać przeprowadzone w akredytowanym laboratorium w ciągu 5 godzin od pobrania bioptatu. Wytyczne EMHG określają dokładne wymiary, grubość, wagę pobranego wycinka oraz warunki jego przechowywania i transportu. Pobraną tkankę poddaje się ekspozycji na halotan i kofeinę w określonych warunkach, zgodnie z protokołem EMHG [23]. Możliwe jest zastosowanie alternatywnych testów z wykorzystaniem rianodiny lub 4-chloro-m-krezolu. Protokoły dostępne są na stronie EMHG [22]. W Ameryce Północnej wykonywany jest kofeinowo-halotanowy test kurczliwości (*the caffeine-halothane contracture test* – CHCT), zgodnie z obowiązującym tam protokołem. Procedura w Europie i w Ameryce Północnej różni się pod względem techniki wykonania. Europejski model badawczy jest bardziej czuły i swoisty. Głównym ograniczeniem testu kurczliwości jest wysoki koszt oraz ograniczona dostępność [1]. Obecnie na świecie znajduje się jedynie 15 akredytowanych laboratoriów wykonujących IVCT. Pełna lista dostępna jest na stronie: www.emhg.org/accredited [22]. W Polsce nie ma możliwości wykonania tego testu.

Pewną alternatywą dla biopsji mięśnia jest badanie genetyczne metodą sekwencjonowania nowej generacji. Zaleca się wykonywanie go u członków rodzin osób z potwierdzoną podatnością na HZ [22]. Około 70% przypadków HZ związanych jest z mutacjami genu *RyR1*. Odkryto ponad 700 wariantów mutacji *RyR1* [24]. Obecnie, według danych z marca 2019 roku, dostępnych na stronie inter-

netowej EMHG, patognomicznych dla HZ i wykorzystywanych w diagnostyce jest 48 z nich oraz 2 mutacje CACNA1S [22].

W przypadku wykrycia mutacji związanej z HZ w badaniu genetycznym badaną osobę uznaje się za podatną na HZ. Brak wykrycia mutacji nie oznacza braku podatności i wymaga dalszej diagnostyki, tzn. wykonania IVCT [23] (rycina 1).

Warto zaznaczyć, że u mniej niż 50% probantów z pozytywnym wynikiem IVCT wskazującym na podatność na HZ lub którzy przeszli EHZ nie stwierdza się mutacji w genach RyR1 i CACNA1S, a genetyczne podłoże podatności na HZ pozostaje nieznane [6].

Badanie genetyczne jest mniej swoiste niż IVCT [22]. Główną jego zaletą jest większa dostępność [1]. Koszt wykonania badania genetycznego jest również niższy niż IVCT, a wraz z rozpowszechnianiem się tego typu badań w medycynie jego koszty mogą być jeszcze mniejsze. Ma więc ono szansę stać się badaniem przesiewowym w populacji obciążonej ryzykiem wystąpienia HZ.

ZNIECZULENIE PACJENTA Z ROZPOZNANĄ PODATNOŚCIĄ NA HIPERTERMIĘ ZŁOŚLIWĄ

Należy szczegółowo omówić z pacjentem ryzyko wystąpienia HZ i działania podjęte w celu jego ograniczenia. Nie istnieją szczególne przeciwwskazania do zastosowania premedykacji [22]. Nie zaleca się profilaktycznego podawania dantrolenu przed znieczuleniem [1, 21, 22]. Należy jednak zabezpieczyć do niego dostęp. Rekomenduje się, by każda placówka, w której używa się czynników wyzwalających EHZ, miała 36 fiolek dantrolenu po 20 mg lub 3 fiołki po 250 mg (Ryanodex). Dantrolen powinien być dostępny w ciągu 5 minut od wysunięcia podejrzenia EHZ [21].

Do znieczulenia należy zastosować metodę pozabawioną czynników wyzwalających HZ, czyli anestetyków wziewnych i sukcylinylocholiny. Można zastosować znieczulenie miejscowe. Nie ma potrzeby wykonywania niestandardowych badań laboratoryjnych przed lub po znieczuleniu u pacjentów z podatnością na HZ [22]. Nie zaleca się oznaczenia aktywności CK przed znieczuleniem w celu oceny ryzyka wystąpienia EHZ lub oceny podatności na HZ [1, 25]. Zwiększone stężenie CK w surowicy krwi może świadczyć o patologii mięśni, nie ma jednak związku z podatnością na HZ [30]. U pacjentów z przewlekłym idiopatycznym podwyższeniem stężenia CK we krwi (hiperCKemia) powinna zostać przeprowadzona diagnostyka w kierunku podatności na HZ [23].

Przy przygotowywaniu aparatu do znieczulenia zaleca się postępowanie według jednego z trzech schematów [21, 22, 26]. Należy:

1) zastosować aparat przeznaczony do znieczulenia bez parowników (*vapor-free workstation*) lub

2) przepłukać standardowy aparat do znieczulenia 100% tlenem lub powietrzem w dużym przepływie zgodnie z zaleceniami producenta; procedura może zająć od 10 do powyżej 90 minut; zaleca się odłączenie parowników, wymianę układu okężnego oraz wymianę pochłaniacza dwutlenku węgla, lub

3) zastosować filtry z węglem aktywnym (*activated charcoal filters* – ACFs).

Przed podłączeniem ACF należy przez 90 sekund przepłukać aparat do znieczulenia 100% tlenem przy maksymalnym przepływie. EMHG zaleca zastosowanie ACF zarówno na ramieniu wdechowym, jak i wydechowym układu okężnego. Filtry można używać maksymalnie przez 12 godzin.

Amerykańskie zalecenia (MHAUS) dopuszczają również zastosowanie respiratora z oddziały intensywnej terapii, który nie był poddawany ekspozycji na anestetyki wziewne.

W trakcie znieczulenia należy prowadzić standardowe monitorowanie śródoperacyjne i kontrolować temperaturę głęboką ciała [22]. U wszystkich pacjentów zaleca się standardowe monitorowanie temperatury przy każdym znieczuleniu ogólnym trwającym powyżej 30 minut oraz u każdego pacjenta, gdy operacja trwa dłużej niż 1 godzinę [27]. Jest to istotne, gdyż w przypadku wystąpienia EHZ w trakcie znieczulenia ogólnego brak monitorowania temperatury zwiększa ryzyko zgonu ponad 13-krotnie i wiąże się z 30-procentową śmiertelnością. Pomiar temperatury skóry zamiast temperatury głębokiej w trakcie EHZ zwiększa ryzyko zgonu z powodu opóźnienia rozpoznania i leczenia prawie 10-krotnie [28].

Po znieczuleniu nie ma konieczności hospitalizacji na OIT, należy prowadzić standardową opiekę pooperacyjną [22, 29]. Zastosowanie znieczulenia bez leków indukujących HZ gwarantuje ochronę przed wystąpieniem EHZ.

NOWE BADANIA

Rozpoczęły się prace nad przeglądem systematycznym i metaanalizą oceniającymi częstość występowania HZ. Będzie to pierwsze tego typu badanie analizujące dane ze wszystkich krajów. Planowana jest analiza podgrup z uwzględnieniem regionu geograficznego, wieku, rasy, płci oraz czynnika wywołującego [30].

Obecnie w *Children's Hospital Medical Center* w Cincinnati prowadzone jest badanie, którego celem będzie określenie czynników warunkujących penetrację znanych mutacji powodujących HZ. Autorzy planują ustalić, w jaki sposób mutacje genetyczne w połączeniu z czynnikami niegenetycznymi wpływają na ryzyko wystąpienia HZ u dzieci poddanych znieczuleniu ogólnym z czynnikami wyzwalającymi [31].

PODSUMOWANIE

Hipertermia złośliwa pozostaje wyzwaniem dla lekarzy anestezjologów i osób odpowiedzialnych za organizację opieki zdrowotnej. Odpowiednie przygotowanie podmiotu prowadzącego działalność leczniczą oraz osób udzielających świadczeń z zakresu anestezjologii i intensywnej terapii gwarantuje niezwykle istotne zmniejszenie śmiertelności w przypadku wystąpienia EHZ. Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii było sygnatariuszem Deklaracji helsińskiej dotyczącej bezpieczeństwa pacjenta w anestezjologii, w której jednym z założeń jest posiadanie procedury w przypadku wystąpienia epizodu HZ [32]. Sekcja Anestezjologii i Intensywnej Terapii PTaiIT wydała stanowisko, że dantrolen powinien być dostępny w każdym podmiocie, w którym znieczula się dzieci. Wydaje się jednak, że nie wszędzie to zalecenie jest przestrzegane. Kolejnym problemem jest brak możliwości wykonania w Polsce testu kurczliwości mięśni *in vitro*, przy możliwości wykonania badań genetycznych.

Choć epizody HZ są incydentalne, konieczne jest stałe aktualizowanie wiedzy dotyczącej hipertermii złośliwej przez lekarzy anestezjologów. Temu celowi służy niniejszy artykuł.

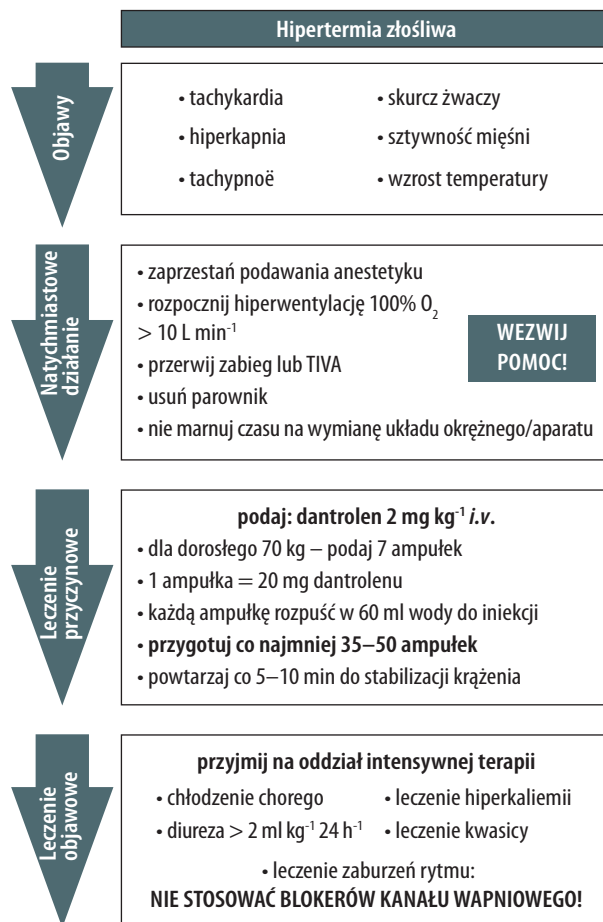
PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania: brak.
2. Konflikt interesów: brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 93. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1.
2. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandon BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment and complications of malignant hyperthermia in North American from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010; 110: 498-507. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c6b9b2.
3. Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeyesundera D, Massey C, Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg* 2014; 118: 381-387. doi: 10.2147/TCRM.S47632.
4. Larach MG, Brandon BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac Arrests and Deaths Associated with Malignant Hyperthermia in North America from 1987 to 2006: A Report from The North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesthesiology* 2008; 108: 603-611. doi: 10.1097/ALN.0b013e318167aee2.
5. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (2018) S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2018; 59: 204-208.
6. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Malignant hyperthermia in the post-genomics era: new perspectives on an old concept. *Anesthesiology* 2018; 128: 168-180. doi: 10.1097/ALN.0000000000001878.
7. Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. *Can Anaesth Soc J* 1970; 17: 293-315.
8. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, et al. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology* 2011; 114: 84-90. doi: 10.1097/ALN.0b013e318200197d.
9. Mayzner-Zawadzka E. Current status of malignant hyperthermia in Poland. 23rd Annual Meeting of the European Malignant Hyperthermia Group in Leipzig 2004.
10. Sambuughin N, Holley H, Muldoon S, et al. Screening of the entire ryanodine receptor type 1 coding region for sequence variants associated with malignant hyperthermia susceptibility in the north american population. *Anesthesiology* 2005; 102: 515-521. doi: 10.1097/0000542-200503000-00007.
11. Stewart SL, Hogan K, Rosenberg H, Fletcher JE. Identification of the Arg1086His mutation in the alpha subunit of the voltage-dependent calcium channel (CACNA1S) in a North American family with malignant hyperthermia. *Clin Genet* 2001; 59: 178-184. doi: 10.1034/j.1399-0004.2001.590306.x.
12. Stamm DS, Aylsworth AS, Stajich JM, et al. Native American myopathy: Congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146A: 1832-1841. doi: 10.1002/ajmg.a.32370.
13. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, et al. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 355-362. doi: 10.2147/TCRM.S47632.
14. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010; 105: 417-420. doi: 10.1093/bja/aeq243.
15. Voermans NC, Snoeck M, Jungbluth H. RYR1-related rhabdomyolysis: A common but probably underdiagnosed manifestation of defective skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. *Rev Neurol* 2016; 172: 546-558. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2016.07.018.
16. Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, Kim YL, Tobin JR. Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American Malignant Hyperthermia Registry. *Anesthesiology* 2008; 109: 825-829. doi: 10.1097/ALN.0b013e31818958e5.
17. Visoiu M, Young MC, Wieland K, Brandon BW. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2014; 118: 388-396. doi: 10.1213/ANE.0000000000000062.
18. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology* 2007; 106: 901-906. doi: 10.1097/01.anes.0000265148.86566.68.
19. Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994; 80: 771-779. doi: 10.1097/0000542-199404000-00008.
20. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weisshorn R, Wappler F. Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59: 364-373. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03658.x.
21. Malignant Hyperthermia Association of the United States; www.mhaus.org.
22. European Malignant Hyperthermia Group; www.emhg.org.
23. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, et al.; European Malignant Hyperthermia Group. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth* 2015; 115: 531-539. doi: 10.1093/bja/aev225.
24. Litman RS, Griggs SM, Dowling JJ, Riazi S. Malignant hyperthermia susceptibility and related diseases. *Anesthesiology* 2018; 128: 159-167. doi: 10.1097/ALN.0000000000001877.
25. Paasuke RT, Brownell AKW. Serum creatine kinase level as a screening test for susceptibility to malignant hyperthermia. *JAMA* 1986; 255: 769-771. doi: 10.1001/jama.1986.03370060083024.
26. Kim TW, Nemergut ME. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia susceptible patients: A review of past and present practice. *Anesthesiology* 2011; 114: 205-212.
27. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 2008; 109: 318-338.
28. Larach MG, Brandon BW, Allen GC, et al. 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* 2014; 119: 1359-1366.
29. Barnes C, Stowell KM, Bulger T, Langton E, Pollock N. Safe duration of postoperative monitoring for malignant hyperthermia patients administered non-triggering anaesthesia: an update. *Anaesth Intensive Care* 2015; 43: 98-104.
30. In J, Ahn EJ, Lee DK, Kang H. Incidence of malignant hyperthermia in patients undergoing general anesthesia: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96: e9115. doi: 10.1097/MD.00000000000009115.
31. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0256159
32. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 592-597. doi: 10.1097/EJA.0b013e32833b1adf.

Załącznik



Hipertermia złośliwa			
1. Rozpoznanie	<ul style="list-style-type: none"> • wzrost końcowowydechowego stężenia CO₂ • tachypnoë, jeśli oddech własny • tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu serca • skurcz mięśni żwaczy po sukcylocholinie • sztywność mięśni • wzmożone ucieplenie skóry 	<ul style="list-style-type: none"> • spadek saturacji • wahania ciśnienia tętniczego • wzmożona potliwość skóry • marmurkowatość skóry • kwasica metaboliczna i oddechowa 	
2. Działanie WEZWIJ POMOC!	<ul style="list-style-type: none"> • zaprzestań podawania anestetyku • rozpocznij hiperwentylację 100% O₂ > 10 L min⁻¹ • przerwij zabieg lub TIVA • usuń parownik • nie marnuj czasu na wymianę układu okrężnego/aparatu 		
3. Leczenie Monitorowanie	<ul style="list-style-type: none"> • DANTROLEN 2 mg kg⁻¹ • dla dorosłego 70 kg – podaj 7 ampułek • 1 ampułka = 20 mg dantrolenu • każdą ampułkę rozpuść w 60 ml wody do iniekcji • przygotuj co najmniej 35–50 ampułek • powtarzaj co 5–10 minut do stabilizacji krążenia 	<p>MONITOROWANIE</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG, SpO₂, etCO₂, BP • temperatura • gazometria • CK, mioglobina, glikemia • koagulogram • diureza • dostęp centralny • linia tętnicza 	
4. Leczenie objawowe Przyjęcie na oddział intensywnej terapii	<p>HIPERTERMIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • zimne płyny <i>i.v.</i>: 2–3 L 0,9% NaCl 4°C • okłady z lodu na szyję, pachwiny, pod pachy • płukanie żołądka, pęcherza, odbyticy zimnymi płynami • hipotermia terapeutyczna • przerwać chłodzenie, gdy temperatura < 38,5°C 	<p>HIPERKALIEMIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • wlew glukozy z insuliną • glikemia co godzinę • CaCl₂ 10 mg kg⁻¹ <i>i.v.</i> • dializa <p>ZABURZENIA RYTMU</p> <ul style="list-style-type: none"> • amiodaron 300 mg <i>i.v.</i> • beta-bloker • <u>nie stosować blokerów kanału wapniowego!</u> 	<p>KWASICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • hiperwentylacja • wodorowęglany 1–2 mEq kg⁻¹ <p>FORSOWANIE DIUREZY > 2 ml kg⁻¹ 24 h⁻¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • furosemid 0,5–1 mg kg⁻¹ • mannitol 1 g kg⁻¹ • krystaloidy