

Maligní hypertermie „up-to-date prakticky“ – nesystematický přehledový článek

Štěpánková D.^{1,2,*}, Klincová M.^{1,2,3,*}, Schröderová I.^{2,4}, Bönischová T.^{1,2,3}, Tomášková V.^{2,4}, Havránková N.^{1,2}, Štourač P.^{1,2,3}

¹Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Akademické centrum pro maligní hypertermii, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Ústav simulační medicíny Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

⁴Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

*Tyto autorky se na manuskriptu podílely stejnou mírou

Maligní hypertermie (MH) je vzácné, dědičné, život ohrožující farmakogenetické onemocnění vyvolané některými běžně používanými anestetiky. Cílem přehledového článku je shrnout z praktického hlediska novinky a aktuální doporučené postupy v oblasti MH, aby se v nich anesteziolog–intenzivista v denní praxi snadno zorientoval. Teoretický úvod je pouze stručný, slouží k získání bazálního povědomí o problematice MH. Prioritně se podíváme na nejčastější situace ve všech oblastech našeho oboru, kdy se lékař s MH může setkat. Zaměříme se na anesteziologickou ambulanci a rozpoznání rizikových faktorů. Na operačním sále je stěžejní příprava anesteziologického pracoviště u MH rizikových pacientů a řešení akutní MH krize. V rámci intenzivní péče probereme pokračování v terapii MH krize a zmíníme i situace, kdy je v případě nevysvětlitelné rhabdomyolýzy dobré o MH uvažovat. Odvolávat se při tom budeme na nejnovější doporučení European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) a ve zkratce okomentujeme jejich implementaci v našich podmínkách, např. doporučení týkající se dostupnosti dantrolenu. Neopomeneme ani přístup k těhotné v riziku MH. Závěrem nastíníme výhled do budoucnosti, který odráží aktuálně probíhající vývoj a změny v pohledu na problematiku MH a ozřejmíme, proč je tolik potřebná centralizace péče o pacienty v riziku MH.

Klíčová slova: maligní hypertermie, in vitro kontrakční test, next-generation sequencing, ryanodinový receptor 1, dantrolen.

Malignant hyperthermia „up-to-date practically“ – non-systematic review article

Malignant hyperthermia (MH) is a rare, hereditary, life-threatening pharmacogenetic disease induced by some commonly used anaesthetics. This review article aims to summarise, from a practical point of view, the news and current recommendations in the field of MH so that the anaesthesiologist-intensivist can easily use them in daily practice. The theoretical introduction is only brief, as it serves to gain an essential awareness of the issue of MH. As a matter of priority, we will look at the most common situations where a doctor may encounter MH. We will focus on the anaesthesiology clinic and the recognition of risk factors. In the operating room, preparation of the anaesthesia workplace for MH-risk patients and the management of the acute MH crisis are crucial. As part of intensive care, we will discuss the continuation of MH crisis therapy, and we will also mention situations when, in the case of unexplained rhabdomyolysis, it is worth considering MH. We will refer to the latest recommendations of the European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) and briefly comment on their implementation in our conditions, e.g., recommendations regarding dantrolene availability. We will also not forget the approach to pregnant women at risk of MH. In conclusion, we will outline an outlook that reflects the current developments and future changes in the perspective on the issue of MH and explain why the centralisation of care for patients at risk of MH is so necessary.

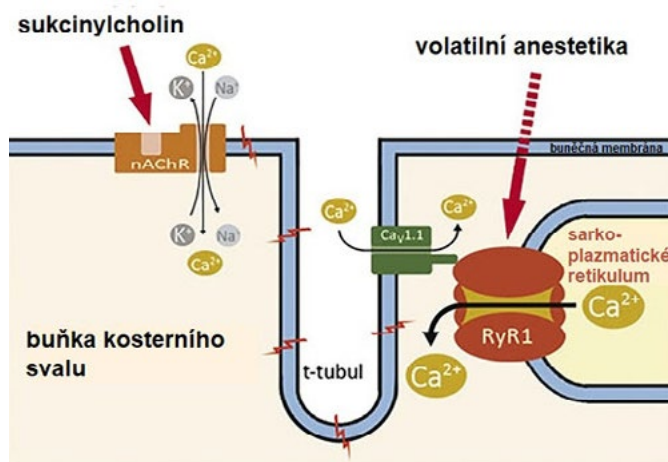
Key words: malignant hyperthermia, in vitro contraction test, next-generation sequencing, ryanodine receptor 1, dantrolene.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Martina Klincová, DESAIC, klincova.martina@fnbrno.cz

Článek přijat redakcí: 16. 12. 2024; Článek přijat k tisku: 9. 4. 2025

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2025;36(2):74-83

Obr. 1. Patofyziologie MH (adaptováno z Klinger; 2014 [12])

Úvod

Cílem tohoto nesystematického přehledového článku je shrnout z praktického hlediska novinky a aktuální doporučené postupy v oblasti maligní hypertermie (MH), tak aby se v nich anesteziolog–intenzivista v denní praxi snadno zorientoval. Prioritně se podíváme na nejčastější situace ve všech oblastech našeho oboru, kdy se lékař s MH může setkat, a na doporučené postupy, které by měl znát. Kapitoly jsou rozdělené dle místa – anesteziologická ambulance, operační sál, pooperační péče a ICU; a situace – pacient v riziku, akutní MH krize, dostupnost dantrolenu či těhotná pacientka. Závěrem nastíníme také výhled do budoucnosti, který odráží aktuálně probíhající vývoj a změny v pohledu na problematiku MH. Vzhledem k tematice a zaměření článku byl zvolen formát narrative review, v rámci kterého jsme vycházeli z recentních publikací k tématu MH (Pubmed, klíčová slova dle abstraktu, období 2000–2024) a doporučení European Malignant Hyperthermia Group (EMHG).

Teoretický základ

Etiologie a patofyziologie MH

Maligní hypertermie (MH) je vzácné, dědičné, život ohrožující farmakogenetické onemocnění vyvolané některými běžně používanými anestetiky [1]. Mezi spouštěče MH, tzv. trigger, řadíme všechna halogenovaná inhalační anestetika a depolarizující svalové relaxans sukcinylcholin. Kontraindikováno při MH riziku je i podání methoxyfluranu (přípravek Pentrox®) [2, 3], užívaného pro rychlý nástup účinku jako inhalační analgetikum v přednemocniční péči či k řešení průlomové bolesti.

MH byla poprvé popsána v šedesátých letech minulého století jako závažná komplikace anestezie s vysokou mortalitou [4]. Po objevu kauzálního léku dantrolenu došlo ke snížení mortality na aktuálních 1,4–5 % [5]. Incidence MH krize se uvádí přibližně 1: 10 000 – 1: 250 000 anestezí v závislosti na populaci a zvoleném způsobu anestezie [1]. Dochází k ní častěji u mužů a postiženi jsou všechny etnické skupiny. Nejvyšší výskyt je u mladých lidí s průměrným věkem 18,3 let [1]. MH krize je těžká hypermetabolická celotělová reakce, kdy u disponovaných jedinců spouštěče vyvolají masivní uvolnění vápníku ze sarkoplazmatického retikula (SR) myocytů, přičemž následně nedochází k jeho zpětnému vychytávání v důsledku poruchy vápníkových kanálů. Byla

prokázána příčinná souvislost MH a poruchy na úrovni spřažení excitace s kontrakcí, tj. excitačně-kontrakčního (E-C) „couplingu“, konkrétně u ryanodinového receptoru RYR1 na membráně SR (gen *RYR1*), napětově závislého vápníkového kanálu Cav1.1 v T-tubulární membráně myocytů (gen *CACNA1S*) a proteinů kódovaných genem *STAC3* [6–9]. Patogenní varianty v genu *STAC3* v naší populaci ale zatím nebyly zachyceny [10, 11]. Patofyziologii MH na úrovni E-C „couplingu“ po podání MH triggerů popisuje obrázek 1 [12].

Vápník je kofaktorem mnoha buněčných procesů a jeho zvýšená dostupnost v cytoplazmě myocytů vede obecně ke zvýšenému buněčnému metabolismu. Dochází k vyšší spotřebě kyslíku, až nastartování anaerobního metabolismu, nadměrné produkci CO₂, laktátu a tepla. Rovněž dochází k depleci ATP potřebného mimo jiné na uvolnění kontrakce svalových vláken. Na úrovni celého organismu se hypermetabolismus manifestuje jako hypoxie, hyperkapnie, acidóza, celková svalová rigidita, hypertermie, v důsledku poškození myocytů může vzniknout rhabdomyolýza s následnou hyperkalemií, myoglobinurií, až akutním selháním ledvin (AKI). Neléčená MH krize pokračuje metabolickým rozvratem, syndromem multiorgánové dysfunkce (MODS), diseminovanou intravaskulární koagulací (DIC), v angličtině někdy žoviálně, ale trefně označovanou jako „Death Is Coming“, a může progredovat až do multiorgánového selhání (MOF) a končit smrtí.

Diagnostika MH

Pro většinu lékařů je diagnostika MH neoddelitelně spojena s provedením svalové biopsie a svalového testu. Tzv. in vitro kontrakční svalový test (IVCT) představuje invazivní test, kdy se vitální vzorek příčně pruhované svaloviny získaný ze stehenního svalu (1,5 × 3 cm), vystavuje v kontrolovaných laboratorních podmínkách MH spouštěčům. I když je IVCT se svou 99% senzitivitou a 94% specifitou [13] stále pokládán za zlatý standard MH diagnostiky, tak zejména vlivem rozvoje a dostupností sofistikovaných genetických metod se diagnostický algoritmus MH v posledních 10 letech zásadně změnil. Od roku 2015 se vyšetřování MH ve většině případů zahajuje molekulárně – genetickou analýzou. Již samotná detekce patogenní diagnostické varianty stačí k prokázání MH vnímavosti u pacienta – bez nutnosti konfirmace diagnózy pomocí IVCT [14]. Seznam diagnostických variant MH je dostupný na stránkách EMHG a každým rokem narůstá [15]. Teprve v případě, že diagnostická varianta nalezena není, pacient musí pro stanovení konečné diagnózy podstoupit IVCT, který MH jednoznačně vyloučí nebo potvrdí.

MH nomenklatura

Z pohledu rizika maligní hypertermie rozdělujeme pacienty dle diagnostických kritérií do několika kategorií.

MHS – z anglického MH susceptible, tj. vnímavý k MH

Jedná se o pacienta, u kterého byla maligní hypertermie jednoznačně prokázána. To lze buď pouze geneticky (molekulární analýza detekuje diagnostickou patogenní variantu) nebo je proveden IVCT s pozitivním výsledkem. MHS pacientům je vystaven Průkaz MH pacienta. Hovorově někdy tyto osoby označujeme jako „MH pozitivní“.

MHN – MH negativní

Jedná se o pacienta, u kterého proběhla diagnostika MH a vnímavost k MH byla vyloučena, tj. vyšel mu negativní výsledek IVCT testu. Pozor, vnímavost k MH nelze vyloučit pouze na základě negativního genetického vyšetření!

MH rizikový

Jedná se o pacienta, u kterého existuje odůvodněné podezření k vnímavosti k MH, ale diagnostika MH ještě neproběhla nebo nebyla dokončena. Do této skupiny řadíme pacienty, u kterých bylo genetické vyšetření neprůkazné a čekají na termín dokončení diagnostiky pomocí IVCT, jeho provedení odmítají nebo nejsou schopni IVCT podstoupit – ať již z důvodů věku či nedostatku svalové hmoty (dětí do 10 let, někteří myopatičtí pacienti).

MH riziko jako v běžné populaci

U těchto pacientů riziko rozvoje MH epizody při podání spouštěčů MH není zcela vyloučeno (na rozdíl od MHN), ale není ani zvýšeno (na rozdíl od osoby MH rizikové). Je tedy stejné jako v běžné netestované populaci bez MH rizikových faktorů. Jedná se hlavně o pacienty, kteří byli pro podezření na MH sice hlášeni, ale u kterých nebylo provedení diagnostiky MH doporučeno. Nejčastěji jsou to příbuzní z rodin, kde byl přenos MH prokázán v jiné linii, děti MHN rodičů nebo pacienti, u nichž se prokázala jiná příčina původně MH suspektních potíží.

Kde se anesteziolog a intenzivista aktuálně setkává s maligní hypertermií, jaké postupy a doporučení by měl znát? (1–6)

1. Anesteziologická ambulance

V současné době se anesteziolog s problematikou maligní hypertermie setká nejčastěji již v rámci předoperační přípravy pacienta. Jedná se jednak o pacienty s potvrzenou MH, tj. MHS, nebo o pacienty MH rizikové, u kterých je diagnostika MH buď již v běhu, nebo anesteziolog identifikuje riziko MH nově. Základem je znalost a správná interpretace rizikových faktorů pro MH a následně podniknutí patřičných opatření s cílem navržení bezpečného anesteziologického plánu. Rizikové faktory můžeme rozdělit na anamnestické, klinické (ev. pouze laboratorní) a genetické [16].

Důkladné zaměření na rodinnou anamnézu je podmíněno především autosomálně dominantní (AD) **dědičností MH s vysokou vertikální penetrací. Ptáme se na vážné předchozí perioperační komplikace** (selhávání orgánů, horečky, svalové bolesti, tmavá moč) nebo přímo úmrtí v souvislosti s celkovou anestézií (CA), a to u co možná největšího počtu předchozích generací. V případě, že pacient pochází z MH rizikové rodiny a neví jednoznačně stav MH diagnostiky u sebe či příbuzných, může být jeho MH status konzultován s MH registrem v Akademickém centru pro maligní hypertermii (ACMH) Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (LF MU) v režimu 24/7. Pokud byla MH vyloučena (MHN) či diagnostika neindikována (pak riziko MH odpovídá běžné populaci), lze podávat běžnou anestezii. Pokud diagnostika ještě nebyla dokončena, k pacientovi přistupujeme jako k MH rizikovému.

V osobní anamnéze, kromě předchozích operací či výkonů v CA a případných perioperačních MH suspektních komplikací, zjišťujeme cíleně i rizikové faktory, které vznikají bez souvislosti s CA. Jsou to především recidivující ponáhamová či idiopatická rhabdomyolýza, nápadné ponáhamové nebo jinak nevysvětlitelné opakované hyperpyrexie, dále tzv. úraz horkem Exertional Heat Stroke (EHS) a idiopatická klidová hyperCKemie [17–21]. V případě přetrvávajícího klidového zvýšení svalových markerů (typicky CK, myoglobin, AST, LD) je rovněž potřeba myslet i na myopatie (viz dále). Podobné příznaky se mohou vyskytnout samozřejmě i u jiných členů rodiny.

Specifickou skupinu rizikových osob představují pacienti se suspektní nebo již známou svalovou slabostí periferního či smíšeného typu. Existuje kategorie tzv. kongenitálních myopatií, kde lze předpokládat kauzální souvislost s MH na podkladě přítomné patogenní varianty v MH kandidátních genech. Aktuálně jsou to geny *RYR1*, *CACNA1S*, *STAC3*, v budoucnu se k nim pravděpodobně přidají další [22]. Mezi kongenitální myopatie s možným kauzálním rizikem MH, tzv. „MH-related“, patří: Central Core Disease (CCD), Multiminicore Disease (MmD), Nemaline myopatie (NM) nebo Core-Rod myopatie, Centro Nuclear Myopathy (CNM), Congenital Fiber Type Disproportion (CFTD), fetální akineze, axiální myopatie s pozdním nástupem (Late Onset Axial Myopathy), benigní Samaritan congenital myopathy a King Denboroughův syndrom (KDS) [23–26]. Je to nesourodá skupina onemocnění s velmi výraznou variabilitou klinického obrazu [27]. Od projevů těžké hypotonie s respiračním selháním v novorozeneckém věku (tzv. floppy baby) až po nenápadnou, subklinickou svalovou slabost jen některých svalových skupin, s mírnou progresí a nástupem v pozdním věku. Platí obecně, že **ne každá myopatie je spjata s rizikem MH, ale u každé myopatie musíme zohlednit klinický stav a rizika myopatického pacienta** v rámci naší anesteziologické péče. Mnohem častěji vidáme třeba svalové dystrofie (M. Duchenne, M. Becker), které obecně patofyziologicky s MH nesouvisí, ale sukcinylcholin je pořád absolutně kontraindikován a TIVA je u nich preferovaná (na rozdíl od MH, kde je absolutně nutná!) [28]. Skvělým zdrojem informací jsou webové stránky www.orphananesthesia.eu.

V neposlední řadě, díky rychlému rozvoji a dnes již lehce dostupné komplexní genetické diagnostice, přibývá v anesteziologické ambulanci pacientů s tzv. náhodnými nálezy abnormálních variant v MH kandidátních genech. Prevalence genetické abnormality spojené s MH je totiž několikanásobně vyšší než incidence MH krize, a to až 1 : 2 750 testovaných jedinců [22]. Odhaduje se, že existuje 6% šance, že vzácná RYR1 missense varianta neznámého významu bude nalezena ve vzorku DNA náhodně vybraného zdravého člověka [26]. Potvrzují to i recentní data, kdy výrazně přibýlo hlášení pacientů bez klinických epizod či MH rizikové rodinné/osobní anamnézy, přičemž 39,2 % z nich bylo diagnostikovaných jako MHS [29]. Nejčastěji se jedná o vedlejší nálezy při primárním vyšetření pro choroby a klinické příznaky s MH nesouvisející – typicky problematika psychomotorické retardace (PMR), poruchy autistického spektra (PAS) a dalších vývojových vad v dětském věku, kardiopatií, očních chorob atd. Interpretace těchto nálezů vzhledem k MH bohužel nebývá snadná

Tab. 1. Anesteziologická příprava MHS nebo MH rizikového pacienta

■ Identifikace MHS nebo MH rizikového pacienta, konzultace MH Registru, ev. nahlášení nového pacienta do ACMH Brno.
■ Při předanestetickém vyšetření je potřeba riziko MH zapsat a pacienta poučit o podání pouze pro něho bezpečné anestezie.
■ Ověření dostupnosti dantrolenu na pracovišti.
Speciální odběry: ■ Před- a pooperační odběry svalových enzymů nejsou rutinně nutné. Nicméně předoperační měření aktivity CK nebo sérových koncentrací draslíku a myoglobinu může být vhodné, pokud jsou v anamnéze klidová hyperCKemie, svalové symptomy (křeče a myalgie) nebo rhabdomyolýza. Především jako baseline k posouzení výpovědní hodnoty pooperačních odběrů.
■ Premedikace: Indikace pro farmakologickou premedikaci jsou stejné jako pro pacienty, kteří nejsou predisponováni k MH. Zvýšená obeztnost v případě benzodiazepinů je nutná u myopatů se závažným klinickým obrazem. Profylaktické podání dantrolenu se nedoporučuje.
■ Plán anesteziologické péče: Pokud je regionální anestezie (spinální, epidurální a periferní nervová blokáda) nebo lokální anestezie možná, je vhodnou volbou pro MH rizikové pacienty. V případě nutnosti celkové anestezie použít pouze bezpečnou beztriggerovou anestezii. Příprava anesteziologického pracoviště je nutná předem v obou případech (riziko nutnosti konverze regionální do celkové anestezie).
■ Plán pooperační péče: Není potřeba elektivně domlouvat pooperační péči MH rizikového pacienta cestou JIP nebo ARO, pokud to nevyžaduje povaha operačního výkonu nebo jiné komorbidity pacienta. Při dodržení všech zásad bezpečné anesteziologické péče, mohou být MHS a MH riziková pacienta anestetizováni i ambulantně nebo v režimu jednodenní chirurgie.

Tab. 2. Krok-za-krokem: Jak „propláchnout“ anesteziologický přístroj před podáním beztriggerové anestezie (adaptováno dle guidelines [31])

Jak „propláchnout“ anesteziologický přístroj před podáním beztriggerové anestezie
1. Odstraňte odpařovače z anesteziologického přístroje.
2. Vyměňte anestetický dýchací okruh (zásobní vak, vrapované hadice uzavřeného okruhu, T-okruh, filtry, hadička na EtCO ₂) a pohlcovač oxidu uhličitého (kanyst natronového vápna).
3. Propláchněte okruh kyslíkem nebo vzduchem s maximálním průtokem po dobu specifickou pro daný anesteziologický přístroj (navrhovaný typ ventilace: dechový objem 600 ml; dechová frekvence 15/min).
Anesteziologické pracoviště je připraveno k použití
Udržujte maximální průtok čerstvého plynu.
Vyhňte se pohotovostnímu režimu STAND-BY.

a vyžaduje podrobné došetření rodiny, úzkou spoluprací klinika s molekulárním genetikem v ACMH.

Pro anesteziologa v ambulanci platí, že ke každému pacientovi s rizikovými faktory či podezřením na MH nutno přistupovat jako k MH pozitivnímu (MHS). Takovému pacientovi musíme podat pouze beztriggerovou anestezii s adekvátní přípravou pracoviště do té doby, než je riziko MH vyloučeno. Naopak u MHN pacientů nebo v případě MH rizika jako v běžné populaci není potřeba přijímat stran MH zvláštní opatření.

U nových podezření je nutné pacienta nahlásit do ACMH v Brně k edukaci a zahájení diagnostiky. V souvislosti s tím lze doporučit odložení elektivního výkonu do uzavření diagnostiky MH. Mějme ale na paměti, že diagnostika MH trvá řádově týdny až měsíce. Proto důkladně zvažujeme případné odložení výkonů tam, kde může hrozit riziko z prodlení. Rovněž je potřeba zvážit možnosti daného pracoviště poskytnout pacientovi náležitou a bezpečnou anestezii a případně jej odeslat k výkonu na vyšší pracoviště. Anesteziologickou přípravu MHS nebo MH rizikového pacienta shrnuje tabulka 1.

2. Operační sál nebo jiné anesteziologické pracoviště

Z praktických důvodů je další text rozdělen na dva celky. V prvním se věnujeme anestezii u pacientů se známým rizikem MH. Tyto situace v každodenní praxi potkáváme častěji. Ve druhém stručně shrneme management akutní MH krize. Soustředíme se na klíčová sdělení ve světle nejnovějších doporučení [30–33]. Anesteziologické péči o těchto pacientky je věnována samostatná kapitola.

2.1 Pacient se známým rizikem MH

Pacient s rizikem MH nesmí přijít do kontaktu se spouštěči MH. K tomu jsou třeba dvě zásadní opatření – **příprava anesteziologického pracoviště a podání beztriggerové anestezie [30–33].**

Příprava anesteziologického pracoviště

Cílem je minimalizovat (optimálně zcela vyloučit) expozici vnímavých jedinců reziduálnímu množství halogenovaných inhalačních anestetik. Za bezpečné i pro MH rizikové pacienty je považováno stopové množství inspirovaného inhalačního anestetika v koncentracích do 5 ppm [34]. Stran přípravy pracoviště existují teoreticky tři možnosti.

1. Je k dispozici „čistý“ anesteziologický přístroj:

Jedná se o přístroj, který nepřišel do kontaktu s inhalačními anestetiky a je tak nachystán k okamžitému použití bez nutnosti speciální přípravy. Nejčastěji jde o rezervní anesteziologický přístroj. Pomocť zde může i přenosný ventilátor z JIP/ARO napojený na centrální rozvody plynů, zvláště u neodkladných výkonů.

2. Není k dispozici „čistý“ anesteziologický přístroj:

Jedná se o sled několika kroků, které mají za úkol co nejlépe „propláchnout“ běžně používaný anesteziologický přístroj před podáním beztriggerové anestezie. Vyžaduje **řádově desítky minut** (u některých modelů i přes dvě hodiny) a výměnu všeho co vyměnit lze, za vybavení nekontaminované inhalačními anestetiky [30]. Kvůli složitým vnitřním součástem, zejména plastovým a pryžovým, které jsou schopny

absorbovat a následně uvolňovat molekuly volatilního anestetika, se doba potřebná k propláchnutí anesteziologického přístroje u jednotlivých modelů liší [35]. Informace ke konkrétním modelům vždy poskytují výrobci, přehled nejčastějších modelů rovněž naleznete doporučení EMHG [30]. Po dokončení proplachu se doporučuje udržovat maximální průtok čerstvého plynu a vyhnout se pohotovostnímu režimu STAND-BY až do napojení pacienta, aby nedošlo k opětovnému navýšení zbytkové koncentrace inhalačního anestetika uvolněného z vnitřních částí přístroje [30]. Postup přípravy prakticky shrnuje tabulka 2.

3. Jsou k dispozici speciální „activated charcoal filters“ (ACF):

Jedná se o speciální filtry s aktivním uhlím, které účinně absorbují zbytkové inhalační anestetikum v dýchacím okruhu, takže není nutné čistit celý anesteziologický přístroj (viz Obr. 2). Vkládají se do inspirační i do expirační větve okruhu. Bylo prokázáno, že komerčně dostupné filtry obsahující 50 ml granulovaného aktivního uhlí, rychle, bezpečně a levně snižují koncentraci par anestetik pod hodnotu 5 ppm za 2–3 min a zaručují tuto nízkou koncentraci v průběhu celkové anestezie [30]. Jejich použití s výhodou indikováno zejména v případech neodkladných výkonů u MH rizikových osob, kdy není dostupný čistý anesteziologický přístroj a není dostatek času podstoupit přípravu přístroje popsanou v bodě 2 [30, 36, 37]. Zkracují nutný čas proplachu na 90 s. Vydrží v okruhu 12 hodin. Další indikací je rozvoj MH krize – zde ušetří čas potřebný k výměně dýchacího okruhu a eliminují zbytky volatilního anestetika jako potenciálního spouštěče [31, 33]. V České republice bohužel aktuálně nejsou dostupné, o jejich dovoz usilujeme.

Volba anestezie

U MH rizikových pacientů jsou absolutně kontraindikovány všechny spouštěče neboli triggerů MH, tedy halogenovaná inhalační anestetika (sevofluran, isofluran, desfluran, halothan a methoxyfluran) a depolarizující myorelaxans sukcinylcholin. Celková anestezie bývá nejčastěji vedena jako totální intravenózní anestezie (TIVA). Principiálně lze použít všechna dostupná intravenózní anestetika, opioidy i nedepolarizující myorelaxancia [30].

Oxid dusný (N_2O) nepatří mezi spouštěče MH. Na sále lze N_2O z propláchnutého anesteziologického přístroje použít třeba k zajištění intravenózního vstupu nutného k TIVA zvláště u nespupracujících MH rizikových dětí. Entonox® v ambulantní péči lze použít bez rizik.

Regionální nebo lokální anestezii, pokud je vhodná a možná, lze u MH rizikových pacientů jednoznačně doporučit [30]. Všechna lokální anestetika jsou bezpečná. Příprava anesteziologického pracoviště je ale nutná v každém případě (riziko nutnosti konverze z regionální do celkové anestezie) [30].

Zajištění dýchacích cest a ventilace

V případě MHS a MH rizikových osob nebylo popsáno vyšší riziko zajištění dýchacích cest (DC) než v běžné populaci [38]. Obezitnost je ale nutná v případě myopatického pacienta. Zajištění DC volíme dle typu operace. Při nastavení podpůrné nebo umělé plicní ventilace je potřeba ponechat průtok čerstvého plynu alespoň na 10 l/min (důvod viz výše). V případě použití ACF je možné průtok snížit na 3–1 l/min. [30].

Obr. 2. Activated charcoal filters (ACF) (ilustrační obrázek ©Pentland Medical)



Peroperační monitorace

Jako u všech pacientů v anestezii se doporučuje standardní použití EKG, pulzní oxymetrie, neinvazivní měření krevního tlaku, měření tělesné teploty a kapnografie (i v případě „pouhé“ analgosedace) [30]. Další modalita monitorace závisí na typu výkonu a individuálních komorbiditách. Monitorace nervosvalové blokády při podání myorelaxancií je doporučena vždy [39]. Zvláště v případě pacientů s MH-related myopatií platí absolutní nutnost monitorace nervosvalové blokády, protože účinek myorelaxancií bývá nepředvídatelný. Doporučená je rovněž monitorace hloubky anestezie, zvláště v případech použití totální intravenózní anestezie v kombinaci s použitím svalových relaxancií [40, 41].

Postanestetická péče

Při dodržení všech zásad bezpečné anesteziologické péče není potřeba směřovat MH pacienty elektivně na JIP nebo ARO, pokud to samozřejmě nevyžaduje povaha operačního výkonu, komorbidita pacienta anebo pokud nedošlo k peroperačním komplikacím [30]. MHS a MH rizikové pacienti mohou být anestetizováni i v režimu jednodenní chirurgie. Obavy, že by na dospívacím pokoji mohla být vyšší koncentrace inhalačního anestetika vzhledem k obsahu inhalačních anestetik ve vydechovaných plynech jiných pacientů, nebyly naplněny; koncentrace naměřené v prostředí postanestetické péče jsou bezpečné [42]. Rutinní odběry svalových enzymů pooperačně všem MH rizikovým pacientům nejsou doporučovány [30]. Individuálně lze v indikovaných případech pomocí laboratorních markerů monitorovat riziko pooperační rhabdomyolýzy. Nesmíme zapomenout, že spouštěčem MH u disponovaných jedinců teoreticky může být i stres, včetně pooperačního třesu, dyskomfortu a bolesti [43].

2.2 Akutní MH krize

Maligní hypertermie v průběhu anestezie na operačním sále či v časném pooperačním období může mít mnoho podob. Typický fulminantní průběh MH krize popsáný v úvodu dnes vidáváme raritně. Díky použití novějších anestetik, nedepolarizujících myorelaxancií, neuroaxiálních nebo regionálních blokad spolu s komplexnější monitorací se setkáváme častěji s více mitigovaným, oslabeným nebo opožděně probíhajícím průběhem [44].

Tab. 3. Diferenciální diagnostika MH (adaptováno dle guidelines [32–34])

Diferenciální diagnostika MH	
Nedostatečná anestezie, analgie nebo oboje	Thyroidní krize
Neadekvátní ventilace nebo přívod čerstvé směsi	Cerebrální ischemie
Porucha nebo selhání vybavení a ventilátoru	Neuromuskulární onemocnění
Vzestup EtCO ₂ u laparoskopických výkonů	Exertional heat stroke, rhabdomyolýza
Anafylaktická reakce	Extáze nebo jiné rekreační stimulační drogy
Infekce nebo sepse	Neuroleptický maligní syndrom
Feochromocytom	Serotoninový syndrom

Tab. 4. Krok-za-krokem: Řešení MH krize (adaptováno dle guidelines [32–34])

Řešení MH krize
Zastav přívod anestetika.
Hyperventilace = MV 2–3násobek normy, 100% O ₂ na maximální průtok.
Přivolej pomoc a informuj operační tým (cílem je ukončit výkon co nejdříve).
Zajisti další i. v. vstup, pokračuj v anestezii beztriggerově.
Odpoj odpařovač (nezdržuj se výměnou anest. přístroje), v případě dostupnosti připoj ACF.
Podej dantrolen 2,5 mg/kg i. v. jako iniciační bolus, zabezpeč další dantrolen.
Začni masivně chladit pacienta.
Opakuj bolus dantrolenu až do klinické stability.
Stabilizuj hemodynamiku, řeš arytmie/hyperkalemii/acidózu.
Zajisti invazivní vstupy (CVK, arterie, PMK), odběry (astrup, CK, LD, AST, ALT, myoglobin).
Zajisti monitorované lůžko (ARO) pro další péči (riziko AKI, MODS, DIC).
Pozor na obnovení symptomů s odstupem.
Nahlas pacienta do MH centra a edukuj jeho i rodinu.

Klinický obraz se liší interindividuálně, závisí také na délce expozice spouštěčům, jejich potenci, či podání dalších léků během anestezie. Ne všechna volatilní anestetika mají stejnou potenci triggovat MH, což se projeví zejména v časovém intervalu od zahájení anestezie do rozvoje známek MH [34, 45, 46]. Např. sevofluran spouští MH pomaleji než halotan (medián 60 min vs. 20 min) [34]. Sukcynylcholin je považován za silný trigger, z podstaty svého účinku zvyšuje klinickou svalovou odpověď a jeho podání v kombinaci s inhalačními anestetiky spouští dřívější a silnější MH reakci, míra přežití je nižší [47]. Naopak použití nedepolarizujících myorelaxancií může nástup MH příznaků oddálit [44]. **Pozor, předchozí bezproblémové anestezie ještě nevylučují MH**, v průměru jsou popsány až tři anestezie, než dojde k rozvoji MH [1]. V poslední době se diskutuje i o vlivu zvýšené fyzické zátěže u predisponovaných osob bezprostředně před operací na vznik a průběh případné epizody [48].

Rozpoznání MH krize

Projevy MH jsou většinou nespecifické. Příznačné a chronicky známé symptomy jako generalizovaná svalová rigidita a hypertermie jsou spíše vzácné a pozdní. Je třeba vycházet ze znalosti patofyziologie MH, hodnotit rozvoj příznaků v časové posloupnosti a dalších souvislostech v rámci široké diferenciální diagnostiky. Podobně se může projevovat i několik dalších problémů či diagnóz, většina z nich je na operačních sálech a v prostředí intenzivní péče mnohem častější než MH a popsány jsou blíže v tabulce 3.

Nejčasnějším příznakem počínající MH krize je hyperkapnie, vznikající v důsledku zvýšené produkce CO₂. Zaznamenáme zvýšený end-tidal (Et) CO₂ na kapnografii, resp. tachypnoe při spontánním dýchání. Obvykle dochází k poklesu saturace (SpO₂). Při vyšetření krevních plynů časně detekujeme acidózu (zpočátku respirační, poté smíšenou).

Kardiovaskulární příznaky zahrnují iniciálně nepřiměřenou tachykardii, arytmie (zejména ektopické komorové extrasystoly a ventrikulární bigeminie), nestabilní krevní tlak (může kolísat ve smyslu hyper/normo/hypotenze), přičemž závažné srdeční arytmie a oběhová nestabilita patří k pozdějším známkám již běžící MH krize [33]. **Přítomnost nevysvětlitelné zvyšující se produkce CO₂ a nepřiměřeně vysoké srdeční frekvence při vyloučení alternativních příčin by mělo stačit k diagnostice suspektní MH a zahájení léčby MH [31].** Hypertermie je sice pro MH patognomická, ale poměrně pozdní známka, a ne vždy se stihne rozvinout. Silné pocení a mramoráč kůže bývají přítomny dříve. Spasmus masseterů vidáme časně v případě, že byl podán sukcinylcholin. Generalizovaná svalová rigidita je pro MH specifický a velmi alarmující symptom, nastupuje spíše později, ale svědčí o závažné reakci. Důsledky běžící rhabdomyolýzy jsou hyperkalemie, zvýšená hladina kreatinkinázy (CK) a myoglobinu v krvi, s odstupem pak tmavě zbarvená moč v důsledku myoglobinurie.

Řešení MH krize

Čím dříve je MH krize rozpoznána, správně řešena a čím dříve pacient dostane dantrolen jako kauzální terapii, tím vyšší jsou jeho šance na dobrý klinický výsledek a nižší míru následných komplikací [31–33].

Při řešení MH krize je klíčové zvrátit rozvíjející se bludný kruh MH – zamezit dalšímu kontaktu se spouštěči, časně podat dantrolen, zahájit chlazení pacienta. V druhém kroku pak zavést symptomatickou léčbu jednotlivých komplikací (acidóza, hyperkalemie, arytmie, myoglobinurie atd.). Pacient s podezřením na MH epizodu patří na monitorované lůžko JIP/ARO, kde terapie pokračuje. Management MH krize shrnuje tabulka 4.

Všude tam, kde se používají trigger, by měly být společně s dan-trolenem umístěny snadno dostupné a přehledné pokyny pro léčbu MH krize. Tzv. checklisty jsou přizpůsobené zvyklostem a podmínkám pracoviště, odkazují na dostupné vybavení, léky a příslušné komunikační linky [33]. Použití checklistů je jednoznačně s benefitem [49].

1. Zamezení dalšímu kontaktu se spouštěčem

Je nutné okamžitě zastavit přívod inhalačních anestetik! Rychle odpojí-me odpařovače, ale nezdržujeme se iniciálně výměnou přístroje nebo okruhu. Často se zapomíná na hyperventilaci! Cílem je odventilovat excesivní produkci CO_2 a zvýšit přísun kyslíku, abychom zamezili rozvoji závažné acidózy. Doporučuje se zvýšit minutovou ventilaci (MV) na 2–3násobek jeho normy, ventilovat vždy vysokým průtokem 100% kyslíku [31–33]. V případě dostupnosti připojíme ACF filtry na inspirační a expirační větev okruhu [33]. Další anestezii vedeme jako beztriggerovou, výkon ukončíme co nejdříve nebo ho odložíme, pokud lze. Co nejdříve informujeme celý perioperační tým a přivoláme pomoc!

2. Podání dantrolenu

Dantrolen sodium je účinným kauzálním antidotem proti rozvoji MH, jelikož inhibuje nadměrné vyplenění vápníku do svalové buňky. Iniciální bolus je dle SPC 2,5 mg/kg i. v., z praktických důvodů guidelines uvádějí dávkování spíše v rozmezí 2–3 mg/kg aktuální tělesné hmotnosti pacienta [31–33]. Při standardní formulaci obsahuje 1 amp Dantrolen® 20 mg prášku dantrolenu a musí být rozpuštěn ve 60 ml sterilní vody (používáme 50 ml stříkačky natažené „na doraz“). Pozor, dantrolen je špatně rozpustný, ředění trvá několik minut, proto by měla být k dispozici samostatná osoba. Na průměrného pacienta s hmotností 70 kg je potřeba 9 ampulí a 540 ml vody! Iniciální bolus podáváme frakcionovaně, ihned po nařazení jednotlivých ampulí.

Od roku 2024 je v Evropě dostupný nový lék, jehož účinnou látkou je rovněž dantrolen, ale v jiné, užívatelsky mnohem příjemnější formuli. Preparát Agilus® obsahuje v 1 amp 120 mg dantrolenu a ředí se pouze 20 ml sterilní vody. Na 70 kg pacienta stačí pouze 2 ampule a 40 ml vody. V České republice je již dostupný na speciální dovoz, cenově vychází srovnatelně.

Bolus dantrolenu opakujeme každých 10 min až do stabilizace stavu – **cíl je hodnota $\text{EtCO}_2 < 6 \text{ kPa}$ při normální MV a tělesná teplota $< 38,5^\circ\text{C}$** . V průběhu minut až hodin může docházet k znovuoobjevení, tzv. rekrudescenci příznaků [50, 51], proto pacient zůstává stále monitorován. Dle potřeby aplikujeme další bolusy dantrolenu. Maximální dávka 10 mg/kg může být v případě potřeby překročena [5, 31–33]. Kontinuální infuze dantrolenu nebo jeho profylaktické podávání se již nedoporučuje z důvodu vysokého výskytu tromboflebitidy (dantrolen je alkalický roztok s pH 9,5) a svalové slabosti závislé na dávce [52, 53].

3. Chlazení pacienta

MH krize je hypermetabolický celotělový stav, tělesná teplota může vystoupat do extrémních hodnot, často přes 42°C . Cíl je stabilizovat tělesnou teplotu pod $38,5^\circ\text{C}$ [31–33]. Lze použít jakýkoli možný způsob

fyzikálního chlazení dle konkrétní situace, počínaje těmi nejrychleji dostupnými.

4. Řešení komplikací

Řešení acidózy, hyperkalemie, rhabdomyolýzy, arytmií nebo MODS/MOF se v zásadě neliší od jiných situací, řídí se dle platných dostupných doporučení. Vzhledem k patofyziologii MH bychom se měli vyvarovat použití kalciových blokátorů v rámci terapie tachyarytmií [54] a plošného podání kalcia k ochraně myokardu při hyperkalemii [31]. Kalcium by ale mělo být použito u život ohrožující hyperkalemie s manifestací na EKG.

5. Další monitorace, laboratorní odběry a směřování pacienta

Pacient patří na monitorované lůžko JIP/ARO, jednak k terapii běžící MH krize a jednak k časnému rozpoznání hrozící rekrudescence [50, 51]. V laboratorním vyšetření krve je potřeba opakovaně kontrolovat vnitřní prostředí, kalemii, CK, LD, myoglobin, glukózu, renální a jaterní funkce a koagulace. CK kulminuje až 24 hodin po inzultu [55]. Každé podezření na krizi MH by také mělo být odesláno do diagnostického centra MH – v našich podmínkách do ACMH v Brně. Pacient a jeho rodina musí být informováni o riziku MH a o nutnosti toto riziko aktivně hlásit v případě přijetí do nemocnice.

3. Postanestetická péče, dospávácí pokoj

Často se MH epizoda nestihne na operačním sále rozvinout do klinicky manifestní podoby (krátký výkon, nízká potence spouštěčů, nedepolarizující relaxancia), s tzv. „Late-onset“ MH krizí se tak můžeme potkat i na dospávacím pokoji, na jednotkách intenzivní péče a vzácně i na standardních odděleních [16]. V pooperační době se může projevovat více nespecificky, mírnou tachykardií či tachypnoí, zvýšenou teplotou či různě vyjádřenou rhabdomyolýzou. Typickým projevem je tmavá moč, někdy i s několikadenním odstupem [56–58]. Přispívat může teoreticky i stres [43]. Klíčové je o opožděné manifestaci MH vědět a v případě podezření podniknout další kroky k ozřejmění diagnózy.

4. Intenzivní péče

Na lůžkách intenzivní péče se s MH nejčastěji setkáme v rámci péče o pacienty přeložené ze sálu pro rozvoj MH epizody. Terapie bývá zahájena na sále, na JIP/ICU se v ní pokračuje. Zvláště pozorní musíme být k příznakům rekrudescence. Opětovný nárůst EtCO_2 při normální MV na UPV, rozvoj tachypnoe při spontánní ventilaci, opětovný nárůst tělesné teploty nad $38,5^\circ\text{C}$ jsou stavy, kdy je třeba podání dantrolenu zopakovat [31–33, 50].

Potkat ale můžeme i akutní rozvoj fulminantní MH krize bez souvislosti s celkovou anestezii, kdy trigger byly podány v rámci urgentního příjmu nebo samotné intenzivní péče [16, 59]. Sukcinylcholin se někde stále používá k akutní intubaci, zvláště v prostředí přednemocniční péče [60, 61]. Sevofluran zase v situacích obtížné sedace (systém Sedaconda), nebo v terapii těžkého astmatu či status epilepticus [62]. Několik MH kazuistik již bylo za těchto okolností popsáno [63–67].

Na ICU dále můžeme řešit stavy, které imponují jako MH, i když pacientovi nebyl podán žádný farmakologický trigger [68–70]. V klinickém obraze typicky dominuje hypermetabolický syndrom s extrémní rhabdomyolýzou, často vyžadující zahájení dialýzy. Rhabdomyolýza na ICU a jejich diferenciální diagnostika představují rozsáhlou problematiku, která již překračuje náplň tohoto sdělení. Klíčové ale je vnímat zvláště recidivující idiopatickou rhabdomyolýzu jako rizikový faktor MH [20, 71, 72]. Asi 60 % jedinců s opakovanou, **námahou nebo teplem indukovanou rhabdomyolýzou**, bylo totiž pozitivně testováno **jako MHS osoby** [73]. Pokud pacient vykazuje známky podobné MH, které nelze vysvětlit jinak a přes standardní terapii se jeho stav nelepší, je vhodné zvážit podání dantrolenu. Aplikace dantrolenu mimo kontext MH je sice off-label, ale může být život zachraňující! Doporučuje se rovněž u neuroleptického maligního syndromu [20].

5. Dostupnost dantrolenu

Při řešení MH krize je okamžitý přístup k dostatečnému množství dantrolenu nezbytný pro záchranu života. MH krize jsou však vzácné, dantrolen relativně drahý a tradiční balení prostorově objemné. Často lék proexpiruje, aniž by byl použit. Na některých pracovištích proto existuje snaha o omezení množství skladovaného dantrolenu nebo jeho neskladování vůbec. Aktuální doporučení však hovoří jasně. Z důvodu bezpečnosti pacientů má být dantrolen dostupný na každém pracovišti, kde jsou pacientům podávány MH trigger [5, 61]. Každý anesteziolog a intenzivista musí vědět, kde na svém pracovišti dantrolen najít nebo kam zavolat.

Podle EMHG k léčbě dospělého pacienta může být zapotřebí souhrnně až 1 200 mg dantrolenu [33]. K okamžitému použití na pracovišti musí být k dispozici 36 ampulí Dantrolen® (1 amp = 20 mg), tedy 720 mg, což odpovídá až 4 bolusům po 10 minutách na průměrného dospělého. Další 24 ampulí by mělo být k dispozici do jedné hodiny [5]. V případně preparátu Agilus® této situaci odpovídá ekvivalent 6 ampulí okamžitě a další 4 ampule do hodiny. Důrazně se doporučuje, aby ampule dantrolenu byly skladovány společně s požadovaným množstvím sterilní vody, aby se předešlo zdržení a nejasnostem.

Jedinou výjimkou, kterou odborníci připouští ohledně okamžité dostupnosti dantrolenu je přednemocniční péče. Přednost má co nejrychlejší transport do zdravotnického zařízení.

6. Maligní hypertermie v těhotenství

Anesteziologové musí být schopni poskytnout bezpečnou beztrig-gerovou anestezii všem MHS nebo MH rizikovým pacientům ve všech operačních oborech. Zvláště v gynekologii a porodnictví pak vnímavost k MH představuje velkou výzvu. U těhotné pacientky existují dvě různé situace, kdy musíme nebezpečí rozvoje MH zohlednit:

1. MHS nebo MH riziková je těhotná matka, a tudíž i její plod.
2. V riziku MH je pouze plod, potomek MHS nebo MH rizikového otce.

V zásadě se tyto situace stran přístupu anesteziologa neliší, ale zvláště ve druhém případě může být MH riziko daleko méně zjevné až podceněné.

Text níže vychází z doporučení EMHG, které vzniklo na základě dvoukolového Delphi konsenzu odborníků [74].

Příprava MHS/MH rizikové rodičky nebo plodu

Důkladná příprava je základním kamenem úspěšné a bezpečné procedury. Důrazně se doporučuje, aby byl porodní plán včetně plánu pro případnou anestezii vytvořen již v prenatálním období a porod proběhl v zařízení erudovaném a vybaveném pro poskytnutí náležitě péče. Stejně důležité je, že jakmile se rodička hlásí na porodní oddělení nebo je těhotná pacientka naplánována na neporodnickou operaci, musí být o tom ihned informován anesteziologický tým. Potřebná je časná příprava anesteziologického pracoviště dle pokynů EMHG. U plánovaného spontánního porodu je třeba zvážit časnou epidurální analgezii, protože může být rychle převedena na epidurální anestezii pro urgentní císařský řez.

Anestezie u MHS/MH rizikové rodičky nebo plodu

Neuroaxiální anestezie je u císařského řezu preferována ve všech situacích, kromě případů, kdy je celková anestezie nutná z porodnické indikace nebo v případě kontraindikace neuroaxiální blokády.

Pokud je u C-sekce nebo neporodnické operace během těhotenství nutná celková anestezie, měla by být přímo pod dohledem zkušeného anesteziologa po předchozí přípravě anesteziologického pracoviště. Jakékoli použití sukcinylcholinu a/nebo inhalačních anestetik je kontraindikováno! K navození a udržení anestezie lze bezpečně použít propofol, thiopental, ketamin a etomidát, po vybavení plodu opioidy. EMHG striktně doporučuje k intubaci podat rokuronium v dávce 1 mg/kg ideální tělesné hmotnosti. K dispozici musí být sugammadex 16 mg/kg pro případ nutné antagonizace.

Po narození dítěte je vhodné kontaktovat ACMH k zajištění adekvátní diagnostiky MH.

Co nás čeká stran MH v budoucnosti

V nejbližší době očekáváme rozšíření nové formy dantrolenu (prepát Agilus®) do běžné praxe. Věříme, že jeho parametry povedou ke zlepšení všeobecné dostupnosti tohoto život zachraňujícího léčiva. Dostupnost uhlíkových ACF filtrů v Česku závisí na poptávce, která je zatím jednoznačně vyšší v zemích, kde čas a dostupnost operačních sálů představuje větší ekonomický tlak než cena spotřebního materiálu. Čeká nás důležitá aktualizace národních diagnostických doporučení pro MH. V rámci mezinárodní spolupráce je snaha o zlepšení interpretace genetických výsledků a snížení invazivity MH diagnostiky.

Závěr

Maligní hypertermie jakožto vzácné onemocnění vyžaduje centrovou péči, která zajistí důslednou edukaci MH rizikových osob a management i provedení adekvátní diagnostiky MH. **V případě jakýchkoli podezření na MH epizodu v průběhu celkové anestezie či MH riziko mimo ni v rámci České republiky prosím kontaktujte Akademické centrum maligní hypertermie LF MU [75].** Kontakty naleznete zde <https://mh.registry.cz>.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. Na přípravě a revizích rukopisu se podíleli všichni autoři, DŠ a MK se podílely stejnou měrou. **Financování:** Tato práce byla podpořena Specifickým univerzitním výzkumem poskytovaným MŠMT (MUNI/A/1771/2024; MUNI/A/1733/2024), MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a především prostředky AZV grantem MZ (NU21-06-00363). **Poděkování:** Děkujeme všem kolegyním a kolegům, kteří nám pacienty do centra zodpovědně hlásí a pomáhají s dohledáním relevantních informací. Velice oceňujeme, že i přes dobrovolnost je to pro vás samozřejmé. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Aug 4;10:93.
- Malignant Hyperthermia Association of the United States. Safe and unsafe anaesthetics. [Internet]. [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://www.mhaua.org/healthcare-professionals/be-prepared/safe-and-unsafe-anesthetics/>.
- Jephcott C, Grummet J, Nguyen N, Spruyt O. A review of the safety and efficacy of inhaled methoxyflurane as an analgesic for outpatient procedures. *Br J Anaesth*. 2018 May;120(5):1040-8.
- Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, Maplestone PA, Villiers JD. Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth*. 1962 Jun;34:395-6.
- Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Rüffert H, et al. European Malignant Hyperthermia Group. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. *Br J Anaesth*. 2020 Aug;125(2):133-40.
- Robinson R, Carpenter D, Shaw MA, Halsall J, Hopkins P. Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat*. 2006 Oct;27(10):977-89.
- Carpenter D, Ringrose C, Leo V, Morris A, Robinson RL, Halsall PJ, et al. The role of CACNA1S in predisposition to malignant hyperthermia. *BMC Med Genet*. 2009 Oct 13;10:104.
- European Malignant Hyperthermia Group. STAC3 variants in susceptibility to malignant hyperthermia [Internet]. EMHG. 2019 [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://www.emhg.org/stac3>.
- Zaharieva IT, Sarkozy A, Munot P, Manzur A, O'Grady G, Rendu J, et al. STAC3 variants cause a congenital myopathy with distinctive dysmorphic features and malignant hyperthermia susceptibility. *Hum Mutat*. 2018 Dec;39(12):1980-94.
- Klincová M, Štěpánková D, Schröderová I, Klabusayová E, Ošťádalová E, Valášková I, et al. 20 let diagnostiky maligní hypertermie v České a Slovenské republice. *Anest Intenziv Med*. 2023;34(3):103-9.
- Klincová M, Štěpánková D, Schröderová I, Klabusayová E, Ošťádalová E, Valášková I, et al. Malignant hyperthermia in Czechia and Slovakia. *Br J Anaesth*. 2022 Aug;129(2):e41-3.
- Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJ, Johannsen S, et al. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jan 16;9:8.
- Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, Ellis FR, Glauber V, Gonano EF, et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. The European Malignant Hyperthermia Group. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Sep;41(8):955-66.
- Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KPE, Ellis FR, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth*. 2015 Oct;115(4):531-9.
- European Malignant Hyperthermia Group. Diagnostic MH Mutations [Internet]. EMHG. [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://www.emhg.org/diagnostic-mutations>.
- Klincová M, Štěpánková D, Schröderová I, Klabusayová E, Štourač P. Malignant Hyperthermia in PICU-From Diagnosis to Treatment in the Light of Up-to-Date Knowledge. *Child Basel Switz*. 2022 Nov 4;9(11):1692.
- Hopkins PM, Ellis FR, Halsall PJ. Evidence for related myopathies in exertional heat stroke and malignant hyperthermia. *Lancet Lond Engl*. 1991 Dec 14;338(8781):1491-2.
- Muldoon S, Deuster P, Voelkel M, Capacchione J, Bunker R. Exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia: is there a link? *Curr Sports Med Rep*. 2008 Apr;7(2):74-80.
- Laitano O, Murray KO, Leon LR. Overlapping Mechanisms of Exertional Heat Stroke and Malignant Hyperthermia: Evidence vs. Conjecture. *Sports Med Auckl NZ*. 2020 Sep;50(9):1581-92.
- Kruijt N, van den Bersselaar LR, Wijma J, Verbeeck W, Coenen MJH, Neville J, et al. HyperCKemia and rhabdomyolysis in the neuroleptic malignant and serotonin syndromes: A literature review. *Neuromuscul Disord NMD*. 2020 Dec;30(12):949-58.
- van den Bersselaar LR, Kruijt N, Bongers CCWG, Jungbluth H, Treves S, Riaz S, et al. Comment on „Overlapping Mechanisms of Exertional Heat Stroke and Malignant Hyperthermia: Evidence vs. Conjecture.“ *Sports Med Auckl NZ*. 2022 Mar;52(3):669-72.
- Riaz S, Kraeva N, Hopkins PM. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology*. 2018 Jan;128(1):168-80.
- Litman RS, Griggs SM, Dowling JJ, Riaz S. Malignant Hyperthermia Susceptibility and Related Diseases. *Anesthesiology*. 2018 Jan;128(1):159-67.
- Snoeck M, van Engelen BGM, Küsters B, Lammens M, Meijer R, Molenaar JPF, et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol*. 2015 Jul;22(7):1094-112.
- Bamaga AK, Riaz S, Amburgey K, Ong S, Halliday W, Diamandis P, et al. Neuromuscular conditions associated with malignant hyperthermia in paediatric patients: A 25-year retrospective study. *Neuromuscul Disord NMD*. 2016 Mar;26(3):201-6.
- Gupta PK, Bilmen JG, Hopkins PM. Anaesthetic management of a known or suspected malignant hyperthermia susceptible patient. *BJA Educ [Internet]*. 2021 Jun 1. 21(6):218-24. [cited 2024 Dec 16]. Available from: [https://www.bjaed.org/article/S2058-5349\(21\)00006-8/fulltext](https://www.bjaed.org/article/S2058-5349(21)00006-8/fulltext).
- Ibarra Moreno CA, Silva HCA, Voermans NC, Jungbluth H, van den Bersselaar LR, Rendu J, et al. Myopathic manifestations across the adult lifespan of patients with malignant hyperthermia susceptibility: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2024 Oct;133(4):759-67.
- Schieren M, Defosse J, Böhmer A, Wappler F, Gerbershagen MU. Anaesthetic management of patients with myopathies. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Oct;34(10):641-9.
- van den Bersselaar LR, Hellblom A, Gashi M, Kamsteeg EJ, Voermans NC, Jungbluth H, et al. Referral Indications for Malignant Hyperthermia Susceptibility Diagnostics in Patients without Adverse Anesthetic Events in the Era of Next-generation Sequencing. *Anesthesiology*. 2022 Jun 1;136(6):940-53.
- Rüffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, et al. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*. 2021 Jan;126(1):120-30.
- Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, et al. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021 May;76(5):655-64.
- Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*. 2010 Oct;105(4):417-20.
- Glahn KPE, Girard T, Hellblom A, Hopkins P, Johannsen S, Rüffert H, et al. Recognition and management of a malignant hyperthermia crisis: updated 2024 guideline from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*. 2025 Jan;134(1):221-223.
- Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth*. 2011 Jul;107(1):48-56.
- Targ AG, Yasuda N, Eger II EI. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg*. 1989;69(2):218-25.
- Bilmen JG, Hopkins PM. The use of charcoal filters in malignant hyperthermia: have they found their place? *Anaesthesia*. 2019 Jan;74(1):13-6.
- Bilmen JG, Gillies RL. Clarifying the Role of Activated Charcoal Filters in Preparing an Anaesthetic Workstation for Malignant Hyperthermia – Susceptible Patients. *Anaesth Intensive Care [Internet]*. 2014 Jan 1. 42(1):51-8. [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://doi.org/10.1177/0310057X1404200110>.
- Wappler F. Anaesthesia recommendations for Malignant hyperthermia. [Internet]. [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/malignant-hyperthermia/958-malignant-hyperthermia-2/file.html>.
- Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H, Lamperti M, Afshari A, Hristovska AM, et al. Peri-operative management of neuromuscular blockade: A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol EJA [Internet]*. 2023 Feb [cited 2024 Dec 16]. Available from: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Full-text/2023/02000/Peri-operative_management_of_neuromuscular.3.aspx.
- Overview | Depth of anaesthesia monitors – Bispectral Index (BIS), E-Entropy and Narcotrend-Compact M | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2012 [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg6>.
- Adamus M, Cvachovec K, Černý V, Herold I, Horáček M, Mach D, et al. Zásady bezpečné anesteziologické péče [Internet]. ČSARIM; 2017 [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://www.aimjournal.cz>

www.csarim.cz/getmedia/bf2afe85-bd5b-4050-acd6-0cd4583aff9b/doporuceny-postup-zasady-bezpecne-anesteziologicke-pece-2017.pdf.aspx.

42. Heiderich S, Thoben C, Dennhardt N, Koppert W, Krauß T, Sümpelmann R, et al. Low anaesthetic waste gas concentrations in postanaesthesia care unit: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Jul;35(7):534-8.
43. Maryansky A, Rose JC, Rosenblatt MA, Lai YH. Postoperative Hyperthermia and Hemodynamic Instability in a Suspected Malignant Hyperthermia–Susceptible Patient: A Case Report. *AA Pract* [Internet]. 2021 Jan 15(1):e01314. [cited 2024 Dec 16]. Available from: https://journals.lww.com/aacr/abstract/2021/01000/postoperative_hyperthermia_and_hemodynamic.13.aspx.
44. Heytens L, Forget P, Scholtès JL, Veyckemans F. The changing face of malignant hyperthermia: less fulminant, more insidious. *Anaesth Intensive Care*. 2015 Jul;43(4):506-11.
45. Visoiu M, Young MC, Wieland K, Brandom BW. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118(2):388-96.
46. Snoeck MM, Gielen MJ, Tangerman A, van Egmond J, Dirksen R. Contractures in skeletal muscle of malignant hyperthermia susceptible patients after in vitro exposure to sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Mar;44(3):334-7.
47. Pollock AN, Langton EE, Couchman K, Stowell KM, Waddington M. Suspected malignant hyperthermia reactions in New Zealand. *Anaesth Intensive Care*. 2002 Aug;30(4):453-61.
48. Riazi S, Bersselaar LR van den, Islander G, Heytens L, Snoeck MMJ, Bjorksten A, et al. Pre-operative exercise and pyrexia as modifying factors in malignant hyperthermia (MH). *Neuromuscul Disord NMD*. 2022 Aug;32(8):628-34.
49. Hardy JB, Gouin A, Damm C, Compère V, Veber B, Dureuil B. The use of a checklist improves anaesthesiologists' technical and non-technical performance for simulated malignant hyperthermia management. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Feb;37(1):17-23.
50. Hopkins PM. Recrudescence of malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):893-4.
51. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):901-6; quiz 1077-8.
52. Grodofsky S, Levitt C, Schlichter RA, Stanton DC, Liu R, Chen L. Upper extremity deep vein thrombosis in a patient treated for malignant hyperthermia. *J Clin Anesth*. 2013 Jun;25(4):350-2.
53. Brandom BW, Larach MG, Chen MSA, Young MC. Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg*. 2011 May;112(5):1115-23.
54. Migita T, Mukaida K, Yasuda T, Hamada H, Kawamoto M. Calcium channel blockers are inadequate for malignant hyperthermia crisis. *J Anesth*. 2012 Aug;26(4):579-84.
55. Laurence AS, Vanner GK, Collins W, Hopkins PM. Serum and urinary myoglobin following an aborted malignant hyperthermia reaction. *Anaesthesia*. 1996 Oct;51(10):958-61.
56. 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 Nov;109(5):825-9.
57. Min JY, Hong SH, Kim SJ, Chung MY. Delayed-onset malignant hyperthermia in the postanesthetic care unit: a case report. *J Int Med Res*. 2021 Sep;49(9):3000605211044201.
58. Papadimos TJ, Almasri M, Padgett JC, Rush JE. A suspected case of delayed onset malignant hyperthermia with desflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2004 Feb;98(2):548-9.
59. Pinyavat T, Riazi S, Deng J, Slessarev M, Cuthbertson BH, Ibarra Moreno CA, et al. Malignant Hyperthermia. *Crit Care Med* [Internet]. 2024 Dec 52(12):1934. [cited 2024 Dec 16]. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2024/12000/malignant_hyperthermia.14.aspx.
60. Klucka J, Kosinova M, Zacharowski K, De Hert S, Kratochvil M, Toukalkova M, et al. Rapid sequence induction: An international survey. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Jun;37(6):435-42.
61. Larach MG, Klumpner TT, Brandom BW, Vaughn MT, Belani KG, Herlich A, et al. Succinylcholine Use and Dantrolene Availability for Malignant Hyperthermia Treatment: Database Analyses and Systematic Review. *Anesthesiology*. 2019 Jan;130(1):41-54.
62. Gorsky K, Cuninghame S, Chen J, Jayaraj K, Withington D, Francoeur C, et al. Use of inhalational anaesthetic agents in paediatric and adult patients for status asthmaticus, status epilepticus and difficult sedation scenarios: a protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2021 Nov 10;11(11):e051745.
63. Pasrija D, Assioun J, Sallam M, Prout A. Inhalational Anesthesia for Near-fatal Pediatric Asthma Complicated by Malignant Hyperthermia. *Cureus*. 2021 Oct;13(10):e19032.
64. Wendlandt B, Turinsky S, Schmitz M. Isoflurane-induced malignant hyperthermia during intensive-care treatment. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin*. 2015 Apr;110(2):155-8.
65. Rosenberg H, Gronert GA. Intractable cardiac arrest in children given succinylcholine. *Anesthesiology*. 1992 Nov;77(5):1054.
66. Heytens K, De Bleecker J, Verbrugghe W, Baets J, Heytens L. Exertional rhabdomyolysis and heat stroke: Beware of volatile anesthetic sedation. *World J Crit Care Med*. 2017 Feb 4;6(1):21-7.
67. Lavezzi WA, Capacchione JF, Muldoon SM, Sambuughin N, Bina S, Steele D, et al. Case report: Death in the emergency department: an unrecognized awake malignant hyperthermia-like reaction in a six-year-old. *Anesth Analg*. 2013 Feb;116(2):420-3.
68. Cummings T, Der T, Karsli C. Repeated nonanesthetic malignant hyperthermia reactions in a child. *Paediatr Anaesth*. 2016 Dec;26(12):1202-3.
69. Zvaritch E, Gillies R, Kraeva N, Richer M, Jungbluth H, Riazi S. Fatal awake malignant hyperthermia episodes in a family with malignant hyperthermia susceptibility: a case series. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2019 May;66(5):540-5.
70. Groom L, Muldoon SM, Tang ZZ, Brandom BW, Bayarsaikhan M, Bina S, et al. Identical de novo mutation in the type 1 ryanodine receptor gene associated with fatal, stress-induced malignant hyperthermia in two unrelated families. *Anesthesiology*. 2011 Nov;115(5):938-45.
71. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, Agarwal K, Scholz J, Singh S, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology*. 2001 Jan;94(1):95-100.
72. Kruijt N, den Bersselaar LV, Snoeck M, Kramers K, Riazi S, Bongers C, et al. RYR1-Related Rhabdomyolysis: A Spectrum of Hypermetabolic States Due to Ryanodine Receptor Dysfunction. *Curr Pharm Des*. 2022;28(1):2-14.
73. Timmins MA, Rosenberg H, Larach MG, Sterling C, Kraeva N, Riazi S. Malignant hyperthermia testing in probands without adverse anesthetic reaction. *Anesthesiology*. 2015 Sep;123(3):548-56.
74. Girard T. Malignant hyperthermia during pregnancy [Internet]. EMHG. 2019 [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://www.emhg.org/recommendations-1/mh-during-pregnancy>.
75. Štourač P, Štěpánková D, Klincová M, Schröderová I, Zídková J, Gaillyová R, et al. Algoritmus diagnostiky maligní hypertermie. Operativní doporučení. [Internet]. NIKEZ. 2025 [cited 2025 March 30]. Available from: <https://nikez.mzcr.cz/guideline/354-algoritmus-diagnostiky-maligni-hypertermie/>.