***Огляди літератури**, оригінальні дослідження*

DOI 10.11603/1811-2471.2026.v.i2.16393

УДК [616-008.9 : 616-089.5-06] + (616-07 + 616-08 + 616-084)

©Олександра Олещук https://orcid.org/0000-0002-1491-1935
©Мар'яна Луканюк https://orcid.org/0000-0001-7419-7385
©Андрій Чорномидз https://orcid.org/0000-0001-5479-8298

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

ЗЛОЯКІСНА ГІПЕРТЕРМІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ

РЕЗЮМЕ. Злоякісна гіпертермія (ЗГ) є рідкісним, але потенційно летальним фармакогенетичним ускладненням анестезії, смертність від якого без специфічної терапії сягала 80 %. Упровадження єдиного антидота, дантролену натрію, знизило летальність до 5–15 %. Однак актуальність проблеми для України є особливо гострою. Аналіз нормативної бази виявив небезпечний регуляторний парадокс: клінічні протоколи МОЗ (зокрема, Наказ № 430) вимагають застосування дантролену, проте сам препарат не має активної реєстрації в Державному реєстрі лікарських засобів. Це створює ситуацію, коли анестезіологи юридично зобов'язані надавати допомогу, не маючи для цього єдиного життєрятівного препарату.

Мета дослідження – провести аналіз та систематизацію актуальних наукових даних щодо епідеміології, генетики, клінічної діагностики та протоколів лікування ЗГ, а також критично проаналізувати проблему доступності дантролену в Україні.

Матеріал і методи. Проведено аналітичний огляд наукової літератури. Пошук джерел здійснювався в міжнародних базах даних PubMed (MEDLINE), Google Scholar, The Cochrane Library та StatPearls. До аналізу включено мета-аналізи, систематичні огляди, клінічні настанови та оригінальні дослідження.

Результати. Аналіз підтвердив, що частота генетичної схильності (носійство мутацій, переважно в гені RYR1) сягає 1:400–1:2000, що значно перевищує частоту клінічних кризів (1:10 000–1:250 000). Це пояснюється неповною пенетрантністю генів та відсутністю контакту носіїв із тригерними агентами (інгаляційні анестетики, сукцинілхолін). Установлено, що ключовою ранньою діагностичною ознакою ЗГ є не гіпертермія (яка є пізнім симптомом), а незрозуміле, раптове та стійке підвищення кінцево-видихуваного CO_2 (гіперкапнія). Більше того, м'язова ригідність (особливо ригідність жувальних м'язів) та тахікардія часто передують підвищенню температури. Огляд підтвердив, що диференційну діагностику слід проводити із нейролептичним злоякісним синдромом, серотоніновим синдромом та сепсисом. Наріжним каменем лікування є негайне припинення подачі тригерів, гіпервентиляція 100 % киснем та невідкладне внутрішньовенне введення дантролену натрію в дозі 2,5 мг/кг. Затримка введення антидоту кожні 30 хвилин значно підвищує ризик ускладнень (рабдоміоліз, гостре ураження нирок, ДВЗ-синдром). Профілактика у схильних осіб полягає у повному уникненні тригерів та проведенні тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВА).

Висновки. ЗГ залишається серйозним викликом, де виживання пацієнта залежить від ранньої діагностики (за гіперкапнією) та негайного доступу до дантролену. Виявлена невідповідність між затвердженими протоколами МОЗ України, які вимагають наявності дантролену, та його фактичною відсутністю в реєстрації є критичною загрозою безпеці пацієнтів. Ця проблема потребує негайного вирішення на рівні регуляторних органів та професійних асоціацій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: злоякісна гіпертермія; дантролен; діагностика; анестезія; огляд; RYR1.

Вступ. Злоякісна гіпертермія (ЗГ) – це рідкісне, але потенційно летальне фармакогенетичне захворювання, що характеризується гіперметаболічною кризою, спричиненою впливом інгаляційних анестетиків (наприклад, галотану, ізофлурану, севофлурану, десфлурану) та/або деполяризуючого міорелаксанта сукцинілхоліну у генетично схильних осіб [1]. Уперше описана Денборо та Ловеллому у 1960 році, ЗГ довгий час залишалася однією з найстрашніших ускладнень анестезії через високу смертність, що наближалася до 80 % до появи специфічного антидота [2, 3]. Сьогодні, завдяки вдосконаленню діагностики, розробці профілактичних заходів та широкому використанню дантролену натрію – єдиного ефективного антидота – смертність від ЗГ значно знизилася, проте все ще становить близько 5–15 % [3, 4].

Точна частота виникнення ЗГ є змінною та залежить від географічного регіону та популяції. Вона оцінюється як 1:10 000 – 1:250 000 випадків анестезії [5, 6]. Однак у дітей частота виникнення ЗГ вища, ніж у дорослих, і становить приблизно 1:15 000 [7, 8]. Деякі дослідження показали, що понад 50 % усіх реакцій ЗГ трапляються у пацієнтів віком до 15 років, а середній вік реакцій ЗГ становить 12 років [5].

Таке значне зниження летальності, однак, стало можливим виключно завдяки своєчасному

застосуванню дантролену. Цей факт робить його наявність у кожному закладі, де використовуються тригерні анестетики, безальтернативною вимогою безпеки. Водночас, незважаючи на доведену ефективність, практичне застосування дантролену в Україні стикається з серйозними регуляторними та логістичними проблемами. Аналіз вітчизняної нормативної бази виявляє суперечність між клінічними протоколами, що вимагають його наявності, та фактичною відсутністю препарату в Державному реєстрі. Тому актуальність даного огляду зумовлена не лише необхідністю оновлення знань про цей стан, а й гострою потребою в аналізі цієї небезпечної прогалини та її наслідків для безпеки пацієнтів в Україні.

Метою даного огляду є проведення аналізу та систематизації актуальних наукових даних щодо епідеміології, етіології, генетичних аспектів, клінічних проявів, діагностики та сучасних протоколів лікування злоякісної гіпертермії, а також аналіз проблемних аспектів, пов'язаних із менеджментом цього стану в клінічній практиці.

Матеріал і методи дослідження. Дана робота є аналітичним оглядом наукової літератури. Пошук джерел проводили у наукометричних базах даних PubMed (MEDLINE), Google Scholar та Cochrane Library. До аналізу було включено клінічні настанови, систематичні огляди, мета-аналізи та оригінальні дослідження, опубліковані переважно за останні 10–15 років. Знайдені дані були систематизовані за тематичними блоками: епідеміологія, етіологія, клініка, лікування, профілактика та ускладнення.

Результати. *Епідеміологія та генетична поширеність.* Важливо розрізняти частоту клінічних проявів ЗГ та частоту носійства генетичних мутацій, що зумовлюють схильність до ЗГ. Частота генетичних аномалій, пов'язаних із ЗГ, є значно вищою. Хоча точна поширеність ЗГ-сприйнятливих (ЗГС) осіб невідома, експерти вважають, що приблизно 1 з 2000 осіб може бути носієм мутації [9]. Інші дослідження показують, що поширеність генетичних мутацій може сягати 1:400 осіб [1]. Загальна поширеність усіх причинних діагностичних варіантів ЗГ становить 1:2750 [5].

Етіологія та тригерні агенти. Основними тригерами злоякісної гіпертермії залишаються потужні інгаляційні анестетики (галотан, севофлуран, десфлуран, ізофлуран) та деполяризуючий міорелаксант сукцинілхолін. Ці агенти викликають неконтрольоване вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулуму в м'язових клітинах, що лежить в основі гіперметаболічного стану [1]. Сучасні інгаляційні анестетики можуть викликати ЗГ з відтермінованим початком, тоді як сукцинілхолін може спровокувати швидкий розвиток симптомів, особливо у поєднанні з інгаляційними агентами.

Зростаюче використання інгаляційних анестетиків для тривалої седації у відділеннях інтенсивної терапії розширює середовища, де необхідна пильність щодо ЗГ [11]. Крім того, в рідкісних випадках у схильних осіб спостерігалися ЗГ-подібні епізоди, спровоковані нефізіологічними факторами, такими як інтенсивне фізичне навантаження або тепловий стрес [12]. Це свідчить про ширший спектр тригерів і підкреслює важливість інформування пацієнтів з підтвердженим діагнозом або обтяженим сімейним анамнезом [11].

Клінічні прояви та діагностика. Клінічна картина ЗГ відображає стрімкий гіперметаболічний стан, тому раннє розпізнавання є вирішальним. До ранніх ознак належить незрозуміле підвищення кінцево-видихуваного вуглекислого газу ($ETCO_2$), що часто є першим та найбільш чутливим індикатором, оскільки продукція CO_2 швидко перевищує його елімінацію. Тому безперервний моніторинг $ETCO_2$ є життєво важливою системою раннього попередження. Іншими поширеними ранніми ознаками є синусова тахікардія, генералізована м'язова ригідність або специфічна ригідність жувальних м'язів (MMR, "тризм"), а також тахіпное при збереженому спонтанному диханні [13].

У міру розвитку кризи з'являються пізніші ознаки. Хоча гіпертермія є визначальною рисою, вона не завжди є першою. Швидке підвищення температури у багатьох випадках підтверджує, а не ініціює підозру, що свідчить про те, що термін «злоякісний гіперметаболізм» може точніше відображати початкові стадії. Подальший розвиток кризи характеризується підвищеним споживанням кисню [13], розвитком як респіраторного, так і метаболічного ацидозу, та гіперкаліємією внаслідок руйнування м'язів [14]. Це призводить до рабдоміолізу з міоглобінурією, появи мармуровості або ціанозу шкіри [14] та, зрештою, до загрозливих для життя серцевих аритмій та гемодинамічної нестабільності [13].

Диференційна діагностика. У гострій фазі клінічна картина ЗГ може імітувати інші стани, що ускладнює діагностику. Ключовим є диференціювання з нейролептичним злоякісним синдромом, який, на відміну від ЗГ, розвивається повільніше (години – дні), зазвичай пов'язаний з антипсихотиками (а не інгаляційними анестетиками) і характеризується дифузною «свинцевою» ригідністю [15, 16]. Також слід виключити серотоніновий синдром, що проявляється гіперрефлексією, міоклонусом (особливо нижніх кінцівок) та психічними змінами [17]. Інші стани, що потребують диференціації, включають тиреотоксичний криз, сеп-

сис та тепловий удар, які, однак, мають інший анамнестичний фон та не пов'язані зі специфічними анестезіологічними тригерами [15].

Невідкладне ведення та лікування

А. Негайні кроки та скоординована відповідь. Своєчасне розпізнавання та ведення є вирішальними для виживання пацієнта [18, 19] та вимагають скоординованого мультидисциплінарного командного підходу [20]. Ключові негайні дії включають негайне припинення введення тригерних агентів, виклик допомоги, інформування хірургічної бригади та негайну гіпервентиляцію 100 % киснем з високими потоками для елімінації CO_2 та покращення оксигенації [11, 19].

В. Фармакологічне втручання: дантролен натрію. Дантролен натрію є єдиним специфічним антидотом [21, 22]. Його ефективність є доведеною: своєчасне введення суттєво знижує летальність, тоді як затримка терапії на кожні 30 хвилин підвищує ризик ускладнень у 1,6 раза [23]. Дантролен діє на рівні скелетного м'яза, блокуючи ріанодинові рецептори (RyR1) саркоплазматичного ретикулуму, що пригнічує патологічне вивільнення кальцію [24, 25]. Препарат метаболізується у печінці та має період напіввиведення 4–8 годин [26]. Початкова доза становить 2,5 мг/кг внутрішньовенно болюсно, з можливістю повторних уведень до максимальної кумулятивної дози 10 мг/кг [22]. Після зняття кризи призначається підтримувальна терапія (1 мг/кг кожні 6 годин) для профілактики рецидиву [23]. Дантролен є «золотим стандартом» лікування ЗГ, а його доступність упродовж 10 хвилин після перших симптомів є критичною вимогою до будь-якої лікарні [26].

С. Підтримувальна терапія. Успіх терапії залежить також від адекватних підтримувальних заходів. Необхідне активне охолодження пацієнта, що включає внутрішньовенне введення охолоджених рідин та поверхневе охолодження (лід, холодні ковдри) [6, 14, 29]. Корекція ацидозу проводиться шляхом введення натрію бікарбонату [14]. Лікування гіперкаліємії, що виникає внаслідок рабдоміолізу, включає стандартні підходи (кальцій, глюкоза з інсуліном) [9, 14]. Ведення аритмій є вторинним і проводиться лише після стабілізації метаболічних порушень [9]. Однією з ключових цілей є підтримання діурезу (агресивна інфузія, діуретики) для уникнення гострої ниркової недостатності в умовах рабдоміолізу.

Генетичні аспекти та профілактика

А. Типи успадкування. У людей ЗГ зазвичай успадковується за автосомно-домінантним типом, що означає 50 % шанс успадкування схильності для кожної дитини постраждалої особи [6, 30].

В. Генетичне консультування та сімейний скринінг. Усі підозрювані реакції ЗГ вимагають дообстеження у спеціалізованому центрі, включаючи генетичне тестування (IVCT та/або аналіз генів, зокрема RYR1). Пацієнти та члени їхніх сімей повинні бути направлені на таке тестування [31]. Подія ЗГ в однієї людини ініціює каскад потенційних наслідків для всієї її родини, перетворюючи ЗГ на проблему громадського здоров'я в межах постраждалих сімей.

С. Профілактичні заходи для схильних осіб. Основним профілактичним заходом є суворе уникнення всіх відомих тригерних агентів [32]. Анестезія у схильних пацієнтів повинна проводитися з використанням нетригерних методів (напр., тотальна внутрішньовенна анестезія, регіонарна анестезія). Апарати для анестезії вимагають ретельної підготовки, що включає промивання або використання спеціальних фільтрів з активованим вугіллям для видалення залишкових інгаляційних агентів [33–35]. Профілактичне введення дантролену, що було поширеним раніше, зараз рекомендується рідше, оскільки сучасні нетригерні техніки є достатньо безпечними [35].

Потенційні ускладнення. Якщо злоякісна гіпертермія не лікується своєчасно, вона може призвести до розвитку тяжких фатальних ускладнень. До них належить рабдоміоліз [1], що призводить до гострого ураження нирок унаслідок міоглобінурії [14]. Тяжка гіперкаліємія може спричинити серцеві аритмії або зупинку серця [36]. Інші системні наслідки включають дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) [14], серцеву дисфункцію [36], набряк легень, набряк мозку та неврологічні наслідки (кома, параліч) [32], а також компартмент-синдром унаслідок набряку м'язів [14]. Великий ретроспективний аналіз (N=291) показав, що ускладнення розвинулися у 34,8 % пацієнтів із ЗГ, причому часто навіть без екстремальної гіпертермії [23].

Клінічні випробування. Аналіз даних порталу clinicaltrials.gov (табл. 1) показує, що сучасні дослідження злоякісної гіпертермії зосереджені переважно на спостережувальних і реєстрових протоколах у багатьох країнах світу. Основна увага приділяється ранній діагностиці та оцінці генетичної схильності, зокрема через тестування поліморфізмів генів RYR1 і CACNA1S, секвенування екзому та in vitro contracture test (IVCT). Лікувальні втручання у цих дослідженнях, як правило, відсутні, оскільки акцент робиться на профілактику. Довгострокові міжнародні реєстри (деякі плануються до 2041 року) свідчать про поступове накопичення даних для прогнозування ризику та стандартизації профілактичних заходів.

Таблиця 1. Клінічні випробування при злоякісній гіпертермії

Офіційна назва	Місцезнаходження	Статус	Захворювання	Протокол	Суб'єкти	Втручання/Лікування	Дата початку	(Очікувана/ фактична) Дата завершення	Набір (пацієнтів)	ClinicalTrials.gov ID	Посилання
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Злоякісна гіпертермія в Чеській Республіці: опис найбільшої слов'янської групи пацієнтів, обстежених на ризик злоякісної гіпертермії (ЗГ): ретроспективний аналіз реєстру ЗГ	Брно, Південноморавський край, Чехія Університетська лікарня Брно – Академічний центр злоякісної гіпертермії університету Масарика в Брно	Виконано	Злоякісна гіпертермія	Спостережувальний	Від 1 місяця до 99 років (дитина, дорослий, літній дорослий)	Інше: Аналіз даних	01.09.2021	31.12.2021	286	NCT05036148	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05036148
Обсерваційне когортне дослідження ненавмисної гіпотермії або гіпертермії в педіатричних практиках променевої терапії під анестезією	Анкара, Туреччина	Завершено	Переохолодження; Анестезія Гіпертермія, пов'язана з анестезією Побічний ефект променевої терапії Дитячий рак	Спостережувальний		Процедура: променева терапія під наркозом	01.08.2022	2022-10-01	152	NCT05478850	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05478850?cond=Malignant%20hyperthermia&page=2&rank=15
Молекулярно-генетичне дослідження скринінгу осіб, схильних до злоякісної гіпертермії	Пекін, Китай, Третя лікарня Пекінського університету	Набір учасників	Злоякісна гіпертермія	Спостережувальний [реєстр пацієнтів]	Від 0 до 100 років (дитина, дорослий, літній дорослий)		22.02.2022-	02.2041	50	NCT05402839	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05402839?term=NCT05402839&rank=1

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Іспанський реєстр поліморфізмів RYR1 та CACNA1S у неселекціонованій популяції для оцінки схильності до злоякісної гіпертермії (MHS). Реєстрація RYCA	Валенсія, Іспанія	Невідомий статус	Злоякісна гіпертермія Поліморфізми генів RYR1 та CACNAS1S	Спостережувальний	Пацієнти з гіпертермією, пов'язаною з медикаментозними препаратами (malignant hyperthermia), у яких геноми RYR1 та CACNA1S були секвеновані для іншої патології.	Діагностичний тест: Діагностика поліморфізмів при злоякісній гіпертермії	05.12.2018-	05.12.2020	5000	NCT03964870	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03964870?term=NCT03964870&rank=1
Поширеність захворювань, пов'язаних з RYR1 – міжнародне спільне багатоцентрове дослідження	Лондон, Велика Британія	Ще не розпочато набір учасників	Нейром'язові захворювання Злоякісна гіпертермія Вроджена міопатія Захворювання багатомініатюрних ядер Немалінна міопатія Центронуклеарна міопатія Захворювання центрального ядра Вроджена диспропорція типів волокон	Спостережувальний			02.2025	09.2026	2000 зараховання (орієнтовне)	NCT06791369	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06791369?term=NCT06791369&rank=1
Дослідження спектру генних мутацій злоякісної гіпертермії в Китаї на основі створення біоінформаційної бази даних	Ченду, Сичуань, Китай	Статус набору учасників		Спостережувальний		Діагностичний тест: секвенування генів	15.01.2019	01.2024	200 зараховання (орієнтовне)	NCT04474860	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04474860?cond=Malignant%20hyperthermia&rank=3

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Здача крові для генетичного тестування з клінічними даними Північноамериканського реєстру злоякісної гіпертермії	Цинцинаті, Огайо, США	Припинено	Генетичні: Повне секвенування екзому	Спостережний		Генетичні: Повне секвенування екзому	18.08.2015	28.02.2017	64	NCT02964481	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02964481?cond=Malignant%20hyperthermia&rank=4
Популяція з ризиком злоякісної гіпертермії: амбіспективна когорта	Мадрид, Іспанія	Невідомий статус	Гіпертермія, злоякісна	Спостережний		Діагностичний тест: Тест на контрактуру in vitro (IVCT) Діагностичний тест: Тест in vitro гіперметаболізму в В-лімфоцитах Діагностичний тест: Генетичний тест	26.02.2020	28.02.2025	90	NCT04287556	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04287556?cond=Malignant%20hyperthermia&rank=5
Нервово-м'язові та мультисистемні особливості злоякісної гіпертермії та рабдоміолізу, пов'язаної з RYR1 – протокол дослідження	Неймеген, Нідерланди	Невідомий статус	Злоякісна гіпертермія Рабдоміоліз Варіант RYR1	Спостережний [Реєстр пацієнтів]	18 років і старше (Дорослий, Літній дорослий)	Інший: імунологічна проблема	19.08.2020	01.2022	40	NCT04610619	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610619?cond=Malignant%20hyperthermia&rank=8

Обговорення. Аналіз поширеності генетичних мутацій (до 1:400) [1], порівняно з клінічними випадками (до 1:10 000) [5, 6], вказує на те, що більшість людей із генетичною схильністю до ЗГ ніколи не зазнають впливу тригерних анестетиків, тому у них ніколи не розвивається клінічна криза [9]. Це може бути зумовлено неповною пенетрантністю генів, варіабельною експресивністю, недостатньою експозицією до тригерних агентів або іншими невідомими захисними факторами [1, 9]. Додатковим підтвердженням цього є дані, що значна кількість пацієнтів, у яких розвинулася ЗГ, мали два або більше попередніх загальних наркози без ускладнень. Отже, клінічно явні випадки ЗГ становлять лише частину від загальної кількості генетично схильних осіб, що підкреслює обмеженість покладання виключно на анамнез попередніх анестезій для оцінки ризику та наголошує на важливості сімейного анамнезу та, за показаннями, спеціалізованого тестування. Це також вказує на існування великого резервуару потенційно схильних осіб у популяції. Злоякісна гіпертермія продовжує викликати занепокоєння у клініцистів щоразу, коли використовуються тригерні агенти.

Епідеміологічні дані також вказують на певні фактори ризику, включаючи чоловічу стать (частота ЗГ у чоловіків більш ніж удвічі перевищує частоту у жінок), певні м'язові особливості та наявність супутніх нервово-м'язових розладів [9, 10].

Зважаючи на те, що дантролен є «золотим стандартом» [21, 22], а його своєчасне введення визначає шанси на виживання [26], особливої уваги вимагають регуляторні та логістичні аспекти в Україні. Попри визнаний клінічний статус, ситуація із доступністю дантролену в Україні є критично проблемною. Прямий пошук у Державному реєстрі лікарських засобів України не виявляє його активної реєстрації для показання «злоякісна гіпертермія». Згадки про дантролен у наказах МОЗ (наприклад, наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 липня 2024 року № 1142 «Новий клінічний протокол медичної допомоги «Розсіяний склероз у дорослих») стосуються інших станів і не підтверджують схвалення для ЗГ [27].

МОЗ України ще у 2006 році затвердило Клінічний протокол № 430 «Анестезіологія та інтенсивна терапія», який чітко передбачає застосування дантролену при ЗГ [28]. Однак відсутність активної реєстрації та централізованих закупівель створює серйозну суперечність між клінічною наукою та практичною охороною здоров'я.

Ключовим аспектом профілактики є генетичне консультування та сімейний скринінг. Усі підозрювані реакції ЗГ повинні бути дообстежені в спеціалізованому центрі тестування на ЗГ, що включає генетичне тестування. Пацієнти, які пережили епізод ЗГ, та члени їхніх сімей повинні бути направлені до спеціалізованого центру ЗГ для подальшого тестування (IVCT та/або генетичне тестування) та консультування [31]. Подія ЗГ або діагноз в однієї людини ініціює каскад потенційних наслідків для всієї її родини. Це підкреслює етичну та медичну відповідальність за забезпечення всебічного відстеження в сім'ї, консультування та пропозицій щодо тестування. Це перетворює ЗГ з проблеми безпеки окремого пацієнта на проблему громадського здоров'я в межах постраждалих сімей.

Цікавим є зсув у профілактичній стратегії. Профілактичне введення дантролену перед анестезією пацієнтам зі схильністю до ЗГ раніше було поширеним, але зараз рекомендується рідше, якщо тригерні агенти суворо уникаються та використовується нетригерна техніка анестезії [35]. Цей зсув у профілактичній стратегії – від рутинного застосування дантролену до ретельного уникнення тригерів – відображає еволюцію в анестезіологічній практиці та розумінні. З удосконаленням методів проведення нетригерної анестезії (наприклад, тотальна внутрішньовенна анестезія) та підготовки обладнання, акцент змістився на мінімізацію ризиків, пов'язаних з лікарськими засобами (включаючи потенційні побічні ефекти профілактичного дантролену), шляхом повного уникнення тригерів. Це покладає більшу відповідальність на ретельне планування анестезії та підготовку апаратури для пацієнтів зі схильністю до ЗГ. Ефективна профілактика залежить від точної ідентифікації схильних осіб і ретельного планування та проведення анестезії [35].

Виживання після епізоду ЗГ не завжди означає повне відновлення: значна частка пацієнтів стикається з тривалою госпіталізацією, стійкою інвалідністю та зниженням якості життя [32].

Висновки. Злоякісна гіпертермія залишається серйозним викликом в анестезіології та інтенсивній терапії. Це загрозливий для життя фармакогенетичний розлад, патофізіологія якого зосереджена на дисрегуляції кальцію в скелетних м'язах. Раннє розпізнавання різноманітних клінічних ознак, особливо незрозумілої гіперкапнії та тахікардії, навіть до значного підвищення температури, є вирішальним. Наріжним каменем лікування є негайне припинення дії тригерних агентів та швидке введення дантролену натрію, доповнене всебічною підтримувальною терапією, включаючи активне охолодження та корекцію метаболічних порушень.

Враховуючи автосомно-домінантний тип успадкування, генетичне консультування та скринінг членів сім'ї відіграють життєво важливу роль

у профілактиці майбутніх епізодів. Суворого уникнення відомих тригерів достатньо для профілактики у схильних осіб за умови ретельної підготовки та проведення анестезії.

Особливо гострою залишається проблема забезпечення доступності дантролену натрію в Україні. Невідповідність між затвердженими клінічними протоколами [28] та реальною відсутністю препарату в реєстрації [27] є неприпустимою з точки зору безпеки пацієнтів. Ця проблема потребує негайного вирішення на рівні регуляторних органів МОЗ, Асоціації анестезіологів України та фармацевтичних операторів.

Постійне навчання, забезпечення готовності та пильність серед медичних працівників, особливо анестезіологів та реанімаційних бригад, є абсолютно необхідними для забезпечення оптимальної безпеки пацієнтів та результатів лікування. Дослідження продовжують удосконалювати розуміння генетичних схильностей щоб і надалі знижувати як смертність, так і захворюваність, пов'язані з цим небезпечним станом.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

Олександра Олещук – розробка ідеї та дизайну дослідження, формування концепції дослідження;

Мар'яна Луканюк – проведення огляду літератури та написання тексту, виконання аналізу та обговорення результатів.

Андрій Чорномидз – написання тексту, узагальнення висновків.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Декларація про використання штучного інтелекту. При написанні статті технології штучного інтелекту не використовувалися.

REFERENCES

1. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T., Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2015;10:93. DOI: 10.1186/s13023-015-0310-1.

2. Denborough MA, Lovell RRH. Malignant hyperthermia. The Lancet. 1960;2:45.

3. Kim D. C. Malignant hyperthermia. Korean Journal of Anesthesiology. 2012;63(5):391-401. DOI: 10.4097/kjae.2012.63.5.391.

4. Toyota Y, Kondo T, Shorin D, Sumii A, Kido K, Watanabe T, et al. Rapid Dantrolene Administration with Body Temperature Monitoring Is Associated with Decreased Mortality in Japanese Malignant Hyperthermia Events. BioMed Research International. 2023;2023:8340209. DOI: 10.1155/2023/8340209.

5. 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. Children. 2022;9(11):1692. DOI: 10.3390/children9111692.

6. Lan H, Duan G, Zuo Y, Lou T, Xu J, Shao C, Wu J. Malignant hyperthermia: Report on a successful rescue of a case with the highest temperature of 44.2°C. Open Medicine (Warsaw). 2023;18(1):20230808. DOI: 10.1515/med-2023-0808.

7. Neville MFL, Guimarães de Almeida V, Andrade PV, Santos JM, Munechika M, Ferez D, et al. Evaluation of anesthesiology residents in the diagnosis and control of malignant hyperthermia: comparison of three scenarios of realistic simulation – a cross-sectional controlled study. Brazilian Journal of Anesthesiology. 2025;75(4):844615. DOI: 10.1016/j.bjane.2025.844615.

8. Corvetto MA, Taekman JM Recognizing and treating malignant hyperthermia. Simulation in Healthcare. 2010;5(3):169-72. DOI: 10.1097/SIH.0b013e3181dcfc39.

9. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. Journal of Biomedical Research. 2019;34(2):75-85. DOI: 10.7555/JBR.33.20180089.

10. Butala B, Brandom B. Muscular body build and male sex are independently associated with malignant hyperthermia susceptibility. Canadian Journal of Anaesthesia. 2017;64(4):396-401. DOI: 10.1007/s12630-017-0815-2.

11. Watt S, McAllister RK. Malignant Hyperthermia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430828/

12. Nelson P, Litman RS. Malignant hyperthermia in children: an analysis of the North American malignant hyperthermia registry. Anesthesia and Analgesia. 2014;118(2):369-74. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a8fad0.

13. Safety Committee of Japanese Society of Anesthesiologists. JSA guideline for the management of malignant hyperthermia crisis 2016. Journal of Anesthesia. 2017;31(2):307-17. DOI: 10.1007/s00540-016-2305-z.

14. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2014;10:355-62. DOI: 10.2147/TCRM.S47632.

15. Gurvitch R, Binks M. Neuroleptic Malignant Syndrome and Malignant Hyperthermia. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560731/

16. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. The Neurohospitalist. 2011;1(1):41-7. DOI: 10.1177/1941875210386491.

17. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and new drug development. Journal of Comorbidity. 2019;9:2235042X19873925. DOI: 10.1177/2235042X19873925.

18. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. Canadian

Journal of Anaesthesia. 2018;65(6):709-21. DOI: 10.1007/s12630-018-1108-0.

19. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A, Wappler F. European Malignant Hyperthermia Group. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. British Journal of Anaesthesia. 2010;105(4):417-20. DOI: 10.1093/bja/aeq243.

20. Pinyavat T, Riazi S, Deng J, Slessarev M, Cuthbertson BH, Ibarra Moreno CA, Jerath A. Malignant Hyperthermia. Critical Care Medicine. 2024;52(12):1934-40. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006401.

21. Hopkins PM, Gupta PK, Bilmen JG. Malignant hyperthermia. Handbook of Clinical Neurology. 2018;157: 645-61. DOI: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00038-0.

22. Kim HJ, Koh WU, Choi JM, Ro YJ, Yang HS. Malignant hyperthermia and dantrolene sodium. Korean Journal of Anesthesiology. 2019;72(1):78-89. DOI: 10.4097/kja.d.18.00139.

23. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. Anesthesiology. 2007; 106(5):901-7. DOI: 10.1097/01.anes.0000265148.86566.68.

24. Zucchi R, Ronca-Testoni S. The sarcoplasmic reticulum Ca2+ channel/ryanodine receptor: modulation by endogenous effectors, drugs and disease states. Pharmacological Reviews. 1997;49(1):1-51.

25. Ellis KO, Castellion AW, Honkomp LJ, Wessels FL, Carpenter JE, Halliday RP. Dantrolene, a direct acting skeletal muscle relaxant. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1973;62(6):948-51. DOI: 10.1002/jps.2600620619.

26. Ratto D, Joyner RW. Dantrolene. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. [Updated 2023 Apr 3]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535398/

27. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovya Ukrayiny "Pro zatverdzhennya Novoho klinichnoho protokolu medychnoyi dopomohy "Rozsiyanyy skleroz u doroslykh" " vid 01.07.2024 № 1142 [Order of the Ministry of Health of Ukraine "On Approval of the New Clinical Protocol of Medical Care "Multiple Sclerosis in Adults" " dated 01.07.2024 No. 1142]. Ukrainian. Available from: https://moz.gov.ua/storage/uploads/198b262f-05d0-49b2-abcf-9d1a78a7a6a5/dn_1142_0107204_dod.pdf

28. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny vid 03.07.2006 № 430 "Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medychnoyi dopomohy za spetsial'nistyu "Anesteziolohiya ta intensyvna terapiya" " [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 03.07.2006 No. 430 "On approval of protocols for the provision of medical care in the specialty "Anesthesiology and Intensive Care"."]. Ukrainian. Available from: https://zakononline.ua/documents/show/53595___679334

29. Sharma A, Karnik H, Kukreja S, Jagger K. Malignant hyperthermia: Dantrolene sodium – A must have. Indian Journal of Anaesthesia. 2012;56(2):212-13. DOI: 10.4103/0019-5049.96327.

30. Yu KD, Betts MN, Urban GM, Schwartz MLB, Robinson TO, Moyer RJ, et al. Evaluation of malignant hyperthermia features in patients with pathogenic or likely pathogenic RYR1 variants disclosed through a population genomic screening program. Anesthesiology. 2024;140(1):52-61. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004786.

31. Johnston JJ, Dirksen RT, Girard T, Hopkins PM, Kraeva N, Ognoon M, et al. Updated variant curation expert panel criteria and pathogenicity classifications for 251 variants for RYR1-related malignant hyperthermia susceptibility. Human Molecular Genetics. 2022;31(23): 4087-93. DOI: 10.1093/hmg/ddac145.

32. Riazi S., Biesecker L. G., Rosenberg H., Dirksen R. T. Nonsyndromic Malignant Hyperthermia Susceptibility. In: Adam M. P., et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle: University of Washington; 2003–. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1146/

33. Bilmen JG, Gillies RI. Clarifying the role of activated charcoal filters in preparing an anaesthetic workstation for malignant hyperthermia-susceptible patients. Anaesthesia and Intensive Care. 2014;42(1):51-8. DOI: 10.1177/0310057X1404200110.

34. Gupta PK, Bilmen JG, Hopkins PM. Anaesthetic management of a known or suspected malignant hyperthermia susceptible patient. BJA Education. 2021;21(6):218-24. DOI: 10.1016/j.bjae.2021.01.003.

35. Rüffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, et al.; European Malignant Hyperthermia Group. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. British Journal of Anaesthesia. 2021;126(1):120-30. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.029.

36. Riazi S, Brandom BW, Kraeva N. Malignant hyperthermia in the post-genomics era: new perspectives on an old concept. Anesthesia and Analgesia. 2018; 126(4):1209-20. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002744.

Oleksandra Oleshchuk, Mariana Lukanyuk, Andriy Chornomydz

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

MALIGNANT HYPERTHERMIA: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS

SUMMARY. Malignant hyperthermia (MH) remains a rare, life-threatening pharmacogenetic complication of anesthesia. Historically, mortality approached 80 % but has declined to 5-15 % following the implementation of dantrolene sodium, the only specific antidote. The relevance of this problem for Ukraine is particularly high. We identified

a dangerous regulatory paradox: while Ministry of Health (MOH) clinical protocols (namely, Order No. 430) mandate the use of dantrolene, the drug itself lacks active registration in the State Register of Medicines.

This aim – to analyze and systematize current scientific data on the epidemiology, genetics, clinical diagnosis, and management protocols for MH. Furthermore, we critically analyzed the problem of dantrolene accessibility in Ukraine and its consequences for patient safety.

Material and Methods. We conducted an analytical literature review. We searched international databases including PubMed (MEDLINE), Google Scholar, The Cochrane Library, and StatPearls. The analysis included meta-analyses, systematic reviews, clinical guidelines, and original research.

Results. Our analysis confirms that genetic susceptibility (carrier status for mutations, primarily in the RYR1 gene) ranges from 1:400 to 1:2,000, which significantly exceeds the frequency of clinical crises (1:10,000–1:250,000). This discrepancy results from incomplete gene penetrance and the fact that most carriers are never exposed to trigger agents (volatile anesthetics, succinylcholine). We found that the key early diagnostic sign of MH is not hyperthermia (a late symptom), but rather an unexplained, sudden, and persistent rise in end-tidal CO_2 (hypercapnia). Moreover, muscle rigidity (especially masseter muscle rigidity) and tachycardia often precede the temperature increase. The review confirms that clinicians must differentiate MH from neuroleptic malignant syndrome (NMS), serotonin syndrome, and sepsis. The cornerstone of management involves immediate cessation of triggers, hyperventilation with 100 % oxygen, and emergency intravenous administration of dantrolene sodium at 2.5 mg/kg. As a result, a 30-minute delay in antidote administration significantly increases the risk of complications (e.g., rhabdomyolysis, acute kidney injury, DIC). Prophylaxis in susceptible individuals consists of complete avoidance of triggers and utilizing Total Intravenous Anesthesia (TIVA).

Conclusions. MH remains a significant challenge where patient survival depends on early diagnosis (via hypercapnia) and immediate access to dantrolene. The identified discrepancy between approved MOH protocols, which mandate dantrolene, and its actual lack of registration in Ukraine constitutes a critical threat to patient safety. This problem demands an urgent resolution from regulatory authorities and professional associations.

KEY WORDS: malignant hyperthermia; dantrolene; diagnosis; anesthesia; review; RYR1.

Надійшла до редакції 27.11.2025
Прийнята після рецензування 16.03.2026
Подана до друку 14.05.2026

Електронна адреса для листування: lukanuyk@tdmu.edu.ua