

Обзорная статья

Мышечная дистрофия Дюшенна: новый взгляд на старую проблему анестезии

JASON HAYES MD FRCPct, FRANCIS VEYCKEMANS MD*
AND BRUNO BISSONNETTE MD FRCPct

The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada and

**Service d'Anesthesiologie, Clinique universitaires St Luc, Brussels, Belgium*

Краткое содержание

Для пациентов, страдающих мышечной дистрофией Дюшенна и Беккера, характерно прогрессивное нарушение функции мышц в связи с дефектом гена, кодирующего дистрофин. У больных детей часто развиваются осложнения оперативных вмешательств со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также рабдомиолиз. В качестве причины развития острого рабдомиолиза, который сходен с злокачественной гипертермией (ЗГ), рассматриваются ингаляционные анестетики. В статье приводится обзор реакций "сходных с ЗГ", описанных у пациентов, страдающих мышечной дистрофией, реакции объединяются в три группы на основании клинических проявлений. Обсуждаются этиология и патофизиологические процессы, лежащие в основе этих реакций, приводятся рекомендации по безопасному проведению анестезиологического пособия у этих пациентов.

Ключевые слова: anesthesia; Duchenne muscular dystrophy; pediatrics; rhabdomyolysis

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) - наиболее распространённый вид мышечной дистрофии у пациентов детского возраста, заболевание выявляется с частотой приблизительно один случай на 3500 мальчиков, родившихся живыми (1). У пациентов с МДД, начиная с возраста 3-5 лет, прогрессируют дегенеративные изменения скелетных мышц, миокардиоцитов и миоцитов гладкой мускулатуры. Мышечная слабость быстро прогрессирует, приводя в подростковом возрасте к развитию нарушений ходьбы, пациенты погибают от развития дыхательной недостаточности до достижения конца третьей декады жизни (1). К 15-ти летнему возрасту у более чем у 50% пациентов развивается дилатационная кардиомиопатия (2). Несмотря на то, что в большинстве случаев анестезия и хирургические вмешательства у таких пациентов протекают без осложнений, отдельные оперативные вмешательства сопровождаются

развитием нежелательных явлений (3-8). Одним из видов таких нежелательных явлений является рабдомиолиз, предполагалось, что основной причиной развития осложнения является использование деполяризующего миорелаксанта - сукцинилхолина. Рассматривается также роль мощных анестетиков в развитии рабдомиолиза и других метаболических реакций, связанных с оперативным вмешательством, и приводящих к развитию злокачественной гипертермии (ЗГ) (9-12). Мнения о том, безопасно ли использование ингаляционных анестетиков в этой группе пациентов, противоречивы. Ниже приводится описание вымышленного клинического случая:

Мальчику 6 лет, страдающему МДД, была выполнена аденотомия. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) исходно составил $900 \text{ ME} \cdot \text{l}^{-1}$ (13) (норма $75-230 \text{ ME} \cdot \text{l}^{-1}$). Для проведения общей анестезии использовались смесь оксида азота и кислорода, севофлуран,

Ссылка на оригинал статьи:

<http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/ANAETHESIAInmdm.pdf?docID=5661>

Перевод осуществлён: www.mymio.org – мышечная дистрофия Дюшенна

проводилось внутривенное введение фентанила. В послеоперационном периоде у пациента отмечалось отделение тёмной, цвета колы, мочи, пациент жаловался на боли в икрах и пятках. В моче пациента определялся гемоглобин ($>60 \text{ нг-Р}^1$), активность креатинфосфокиназы в плазме составляла $>10\ 000 \text{ МЕ-1}^{-1}$.

Причина, лежащая в основе развития метаболических реакций, сходных с синдромом злокачественной гипертермии, остаётся неизвестной, давно известно, что для пациентов с МДД характерно повышение частоты развития злокачественной гипертермии, что принято связывать с миопатией. Однако, эта связь не получила научного подтверждения, предполагается наличие других патофизиологических механизмов.

В этой статье приводится обзор метаболических реакций, сходных с ЗГ, которые развиваются на фоне оперативных вмешательств у пациентов с МДД, и были описаны в течение последних 40 лет. Рассматривались только пациенты, которые получали ингаляционные анестетики, отличные от сукцинилхолина. Эти реакции разделены на три вида с учётом клинических проявлений и этиологии, обсуждаются патологические процессы, лежащие в основе их развития. Приводятся рекомендации по безопасному использованию анестетиков у пациентов, страдающих МДД.

Клиническая картина

Острое развитие остановки сердца на фоне гиперкалиемии

При обзоре литературных данных в общей сложности было выделено описание 13 пациентов с развитием остановки сердца на фоне гиперкалиемии без явных признаков повышения активности метаболизма (9,10,14-22). Возраст детей находился в диапазоне от 2 до 18 лет; из них 12 были в возрасте 8 лет и младше. У восьми пациентов была диагностирована или предполагалась МДД. У остальных пациентов была диагностирована мышечная дистрофия Беккера (МДБ), сходное с МДД заболевание, при котором синтез дистрофина не прекращается, но изменённая структура белка нарушает его функциональную активность. У семи пациентов с МДД и у одного с МДБ, остановка сердца на фоне гиперкалиемии была первым "клиническим проявлением" миопатии. Приблизительно у половины (7/13) пациентов этой группы для анестезии использовался Галотан. Остальные получали изофлуран (два пациента), севофлуран

(один пациент), или комбинацию обоих препаратов (три пациента). Чёткой закономерности во времени развития остановки сердца не отмечалось, она наступала в сроки от 10 минут с момента вводного наркоза до 20 минут с момента поступления в комнату послеоперационного наблюдения. Концентрации калия в плазме (K^+) были в диапазоне от 6.9 ммоль^{-1} до более 12 ммоль^{-1} . У всех пациентов описано развитие распространённого рабдомиолиза с миоглобинурией и выраженным повышением активности КФК в плазме ($50\ 000\text{-}613\ 120 \text{ МЕ-1}^{-1}$). У шести пациентов описано повышение температуры тела/или уровня pCO_2 в артериальной крови.

Постепенное повышение температуры тела и частоты сердечных сокращений

В двух статьях приводится описание девяти пациентов, страдающих МДД, у которых во время или после проведения анестезии галотаном развивалась необъяснимая гипертермия (максимально 38.2°C) и тахикардия (7,23). У семи пациентов (возраст неизвестен) нарушения отмечались в течение нескольких часов после проведения анестезии и регрессировали самостоятельно (23). У двух других пациентов (в возрасте 6 и 8 лет) описано интраоперационное развитие гипертермии и тахикардии, которые регрессировали после прекращения подачи галотана (7). У одного пациента газовый состав крови был нормальным, у остальных пациентов не оценивался. Ни одного из пациентов не описывалось развитие рабдомиолиза, однако уровни КФК и K^+ в плазме не приводятся.

Развитие рабдомиолиза в послеоперационном периоде без сопутствующей остановки сердца

Выраженное поражение мышечных клеток на фоне использования галотана, севофлурана и энфлурана описано у шести пациентов (24-29). Несмотря на то, что у одного из шести пациентов для поддержания анестезии не использовались ингаляционные анестетики, до проведения анестезии не проводилось качественной очистки наркозных аппаратов (29). У пяти из шести пациентов в возрасте от 15 месяцев до 11 лет была диагностирована МДД (24-27,29), у одного пациента в возрасте 22 года - МДБ (28). У пяти пациентов развитие рабдомиолиза сопровождалось повышением плазменной концентрации КФК ($12\ 900\text{-}105\ 000 \text{ МЕ-1}^{-1}$) по сравнению с исходным уровнем (24-28). У пациентов, которые получали анестетики, не

провоцирующие развитие злокачественной гипертермии, развивалась миоглобинурия, но не отмечалось повышения активности КФК по сравнению с исходным уровнем (29). У одного пациента описано развитие патологической синусовой тахикардии и повышения температуры тела во время операции (40.3°C), несмотря на то, что использовался дантролен (29); однако, других признаков усиления метаболизма не было.

Этиология

Злокачественная гипертермия

В ходе длительного наблюдения было установлено, что в основе развития этих реакций лежит ЗГ (6,12). Это не удивительно по двум причинам: во-первых, комбинация клинических признаков, таких как тахикардия, повышение температуры тела, повышение уровня рСО₂, и рабдомиолиз указывают на ЗГ; во-вторых, у многих пациентов с МДД и МДБ выявлены положительные результаты контрактурных тестов на ЗГ (*in vitro*), с оценкой ткани скелетной мускулатуры. Однако, ни один из этих аргументов не является убедительным. Описанные выше реакции являются атипичными для клинической картины ЗГ. Клиническая шкала оценки злокачественной гипертермии является методом для оценки вероятности развития реакции в виде ЗГ у каждого конкретного пациента, с использованием стандартизированной системы, основанной на диагностических критериях, объединённых в шесть "групп нарушений": мышечная ригидность, повреждение мышечной ткани, дыхательный ацидоз, повышение температуры тела, вовлечение сердечно-сосудистой системы и семейный анамнез ЗГ (30). Диагностические критерии каждой группы нарушений имеют описание балльных оценок в зависимости от их относительной выраженности. Например, в категории повреждения мышечной ткани, "повышение активности КФК > 10 000 МЕ/л после анестезии без использования сукцинилхолина" наихудшая оценка составляет 15 баллов, в то время как "сывороточная концентрация миоглобина >170 нг/л, является наихудшей из трёх оценок. В последствии оценки каждого критерия складываются для получения общей оценки, которая переводится в рейтинг ЗГ (1-6) и "описание вероятности развития" ЗГ, "почти невозможно" (1 степень) до "почти определённо" (6 степень). Если в одном случае отмечаются множественные критерии, берётся показатель наибольшей величины.

При использовании этой шкалы, пациенты в первой группе получают оценку "ЗГ вероятна" "менее вероятна" (10-19 баллов) или "более вероятна" (20-34 баллов): у всех отмечалось

выраженное повышение активности КФК (15 баллов); у шести пациентов отмечалось повышение уровня рСО₂ (15 баллов); у двух пациентов отмечалось "клинически значимое повышение температуры тела >38.8°C (10 баллов). Важно отметить, что повышение уровня рСО₂ в артериальной крови всегда возникает на фоне низкого сердечного выброса, и что ни у одного из пациентов до развития нежелательных явлений не отмечалось признаков избыточного повышения продукции СО₂ или метаболизма. Кроме того, крайне необычны случаи развития остановки сердца без предшествующих признаков усиления метаболизма. На этот факт указывает Американская ассоциация изучения злокачественной гипертермии (MHAUS) в информационном письме Фонда безопасности анестезиологических пациентов (APSF) (22):

Развитию остановки сердца на фоне ЗГ часто предшествуют быстро повышение концентрации диоксида углерода в конце спокойного выдоха, мышечная ригидность, ацидоз и гипертермия, которые чаще отмечаются на фоне использования анестетиков, чем в послеоперационном периоде. В этих случаях, более вероятной причиной являются выраженный метаболический и/или респираторный ацидоз, а не гиперкалиемия.

Пациенты второй группы должны получить оценку "менее вероятно" по шкале ЗГ в связи с "клинически значимым быстрым повышением температуры тела" (15 баллов) и необъяснимой тахикардией (3 балла). Это не является удивительным по двум причинам: во-первых, гипертермия является поздним признаком ЗГ, а её развитие без других признаков активизации обмена веществ, предшествующих или сопутствующих гипертермии, маловероятно; во-вторых, тахикардия является неспецифическим признаком усиления метаболизма. Примечательно, что при оценке уровней газов артериальной крови они оставались нормальными. Это противоречит диагнозу ЗГ, поскольку повышение продукции СО₂ и метаболический ацидоз, вызванные повышением активности аэробного или анаэробного метаболизма являются диагностическими признаками ЗГ (31).

У пациентов третьей группы, у которых вероятность развития ЗГ также должна рассматриваться как "менее вероятная": у пяти из шести отмечено развитие изолированного рабдомиолиза (15 баллов), у одного из пациентов развилась клинически значимая гипертермия (3

балла), у одного - повышение температуры тела (10 баллов), у одного миоглобинемия (5 баллов). Это ещё раз указывает на необычность отсутствия клинических и биохимических признаков гиперметаболизма при развитии ЗГ.

С учётом положительных результатов контрактурных тестов *in vitro* у пациентов с МДД, было выделено две проблемы: во-первых трудности оценки сократительной активности *in vitro* в целом, во-вторых, затруднения, связанные с проведением *in vitro* контрактурных тестов у пациентов с миопатиями. В настоящее время "золотым стандартом" оценки сократительной активности *in vitro* являются контрактурные тесты с использованием полосок живой мышечной ткани с сохранными клеточными оболочками миоцитов, которые помещаются в галотан или кофеин, с повышением концентрации этих веществ (кофеин-галотановый контрактурный тест). Существует два протокола проведения кофеин-галотанового контрактурного теста - североамериканский и европейский (32). Европейский протокол включает больше этапов повышения концентраций кофеина и галотана, чем в североамериканском, что приводит к большей чувствительности первого метода (32,33). Использование инструментов с высоким <дословный перевод, вероятно по смыслу больше подходит - с "низким порогом чувствительности"> порогом чувствительности является сознательным, при этом снижается специфичность методики для того, что позволяет избежать ложноположительных результатов (32). Чувствительность обоих протоколов составляет 97-99%, в то время как специфичность североамериканского протокола составляет 80-85%, а европейского - 90% (32). Поэтому, положительные результаты кофеин-галотанового контрактурного теста не означают, что у пациента действительно есть предрасположенность к развитию ЗГ.

При оценке пациентов, страдающих мышечной дистрофией с использованием методик контрактурных тестов *in vitro*, таких как тесты с захватом Ca^{2+} и АТФ-азной активностью (9,29), и тестов со скинированными мышечными волокнами (у которых перед действием агента сарколема была удалена при помощи химических или механических методов) (11,34), отдельные лица рассматриваются как чувствительные к развитию ЗГ. Результаты кофеин-галотанового контрактурного теста у пациентов, страдающих мышечной дистрофией, противоречивы. В нескольких сообщениях на основании положительных результатов одного контрактурного теста с галотаном пациенты рассматривались как чувствительные к развитию ЗГ (12,35,36). Другими исследователями эти

результаты рассматривались бы как неоднозначные (37). Патологические сокращения, вызванные как галотаном, так и кофеином описаны как у пациентов с МДБ (10,37), так и у пациентов с МДД (38), однако в последней публикации не описывается использование в работе кофеин-галотанового контрактурного теста. В многочисленных сообщениях указывается на отрицательные результаты контрактурных тестов, как у пациентов с МДД, так и у пациентов с МДБ (37,39-41) выполненных как по североамериканскому (39), так и по европейскому протоколам (40). Интерпретация результатов контрактурных тестов с использованием мышц поражённых дистрофией может быть неадекватной по двум причинам: во-первых, действие повышения концентрации Ca^{2+} внутри клетки может вызывать аномальные мышечные сокращения (32,39) и в связи с этим повышать вероятность развития ложноположительных результатов; во-вторых, качество образцов мышечной ткани часто низкое ввиду развития прогрессивного фиброза (42).

Для дополнительного изучения этого вопроса использовалась модель - мышь с дефицитом дистрофина (*mdx*) (43). В миоцитах мышей *mdx*, также как и в миоцитах пациентов, страдающих МДД, определялось сниженное количество дистрофина, отмечались патологические изменения гомеостаза внутриклеточного Ca^{2+} . Однако, дистрофические изменения клеток мышцы выражены значительно меньше, и у животных развивается только лёгкая миопатия. Оценка мышечной ткани мышей *mdx* с использованием Европейского протокола дала нормальные результаты, что указывало на то, что дефицит Дистрофина и патологические показатели гомеостаза Ca^{2+} сами по себе не являются предрасполагающими факторами для развития ЗГ (43).

Рабдомиолиз, вызванный анестезией

Недостаточность фактов, доказывающих связь МДД или МДБ с ЗГ, послужила причиной разработки альтернативного механизма, объясняющего развитие "рабдомиолиза, вызванного анестезией" (РВА) (27,44,45).

Концепция РВА обсуждается в литературе с 1985 года, указывая, что рабдомиолиз, не связанный с ЗГ, может развиваться у лиц, страдающих МДД после использования мощных ингаляционных анестетиков и/или назначения сукцинилхолина (10,20,27,36,39,45,46). Пользу развития РВА приводятся те же данные, которые свидетельствуют против ЗГ: реакции атипичны для ЗГ, несмотря на некоторые сходные признаки,

в большинстве случаев у пациентов, страдающих мышечной дистрофией, результаты кофеин-галотанового теста отрицательные, и вероятно не соответствуют действительности. Существуют также косвенные доказательства, что дефицит дистрофина не является основной причиной рабдомиолиза при использовании ингаляционных анестетиков. Пациенты с патологией мышечной ткани, например, миотонической дистрофией, имеют нормальный дистрофин и, как следствие, стабильную сарколемму. Несмотря на то, что введение сукцинилхолина пациентам этой группы вызывает распространённые мышечные сокращения, у них не отмечается развития значимого рабдомиолиза.

Остаётся неизвестным почему у небольшой группы пациентов, страдающих мышечной дистрофией использование ингаляционных анестетиков приводит к развитию РВА. Чувствительность может быть, отчасти, связана с некоторым количеством мышечных клеток, "подверженных риску". У пациентов, страдающих МДД, младше 8 лет отмечается регенерация мышечных волокон, эта группа пациентов более подвержена развитию рабдомиолиза (47-49). С возрастом у пациентов большая доля мышечных волокон прекращает регенерацию и замещается фиброзной тканью(47,49,50). Это наблюдение может объяснить, почему большинство реакций РВА развивается у пациентов младшего школьного возраста, или более старших пациентов, страдающих МДБ, которая прогрессирует медленнее, чем МДД.

Патофизиология рабдомиолиза

Мышечная дистрофия Дюшенна является X-сцепленным заболеванием с рецессивным типом наследования, для которого характерен дефицит дистрофина, вызванный аномальным расположением гена, кодирующего белок, на коротком плече X хромосомы (положение Xp21) (45). Большинство (65%) мутаций гена Дистрофина вызвано крупными делециями и приблизительно 5% - дупликациями (51). Дистрофин является крупным внутриклеточным белком, гликопротеины, связанные с дистрофином формируют комплекс, который образует контакты между цитоскелетами сарколеммы и межклеточным веществом. Отсутствие дистрофина нарушает связывание компонентов гликопротеинового комплекса с образованием мембраны мышечной клетки (сарколеммы) или усиливает её разрушение (51). Отсутствие дистрофин-гликопротеинового комплекса приводит к нестабильности и повышению проницаемости сарколеммы и повышению внутриклеточной концентрации кальция (45).

Кроме того, постоянное повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} может приводить к активизации ферментов, разрушающих белковые составляющие цитоскелета, что приводит к дальнейшему нарушению структуры сарколеммы (52). Действие на сарколемму мощных ингаляционных анестетиков (или сукцинилхолина) повреждает мембраны мышечных клеток и приводит к дальнейшему усилению нестабильности и проницаемости. Вследствие этого, внутриклеточные концентрации Ca^{2+} что приводит к выходу цитоплазматических компонентов, таких как K^+ КФК, из клетки. Для того, чтобы восстановить стабильность клеточной мембраны и восстановить нормальные показатели перемещения Ca^{2+} в клетке развивается гиперметаболический ответ (39). Этот предполагаемый механизм может объяснить развитие гиперкалиемии, гипертермии, тахикардии и рабдомиолиза у этих пациентов.

Анестезия у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

Несмотря на то, что РВА развивается только у небольшой доли пациентов с МДД, которые подверглись действию анестетиков, существует вопрос: нужно ли продолжать использовать ингаляционные анестетики, когда есть безопасная и доступная альтернатива - тотальная внутривенная анестезия (ТВВА)? Мнение, описанное в литературных источниках в течение последнего десятилетия, меняется от "да" (1,53) к "нет" (49,54). Мы не только согласны с этими, мы также уверены, что необходимо использовать анестетики, не вызывающие развития злокачественной гипертермии и "чистые" наркозные аппараты, также как и у пациентов, чувствительных к развитию ЗГ. Эта рекомендация связана с тем, что минимальная концентрация ингаляционного анестетика, вызывающая развитие осложнений, до сих пор не установлена. Большинство случаев наиболее тяжёлых РВА реакций развивается в палате послеоперационного наблюдения, на фоне низких концентраций препаратов (49). Например, отмечено развитие рабдомиолиза у 3-х летнего пациента, которому проводилась анестезия с использованием препаратов, не вызывающих развития злокачественной гипертермии, однако использовался наркозный аппарат, не подвергавшийся очистке (29).

В отдельных клинических случаях, например у пациентов с МДД, у которых возможны сложности с обеспечением проходимости дыхательных путей, и у которых использование внутривенной

анестезии не является методом выбора, предпочтительно кратковременное использование ингаляционных анестетиков в течение всего времени, пока возможно поддерживать дыхание у пациента. В противном случае, немедленный переход на ТВВА и использование чистого наркозного аппарата, необходимо внимательное динамическое наблюдение ребёнка с выявлением клинических признаков рабдомиолиза (сывороточная концентрация K^+) поскольку, даже при низком риске, развитие осложнения непредсказуемо.

В случаях, когда предполагается развитие РВА, необходимо немедленное прекращение введения анестетика. Требуется многократная оценка концентрации калия в сыворотке, при превышении уровня 5.5 ммоль/л необходимо немедленное начало лечения. Для того, чтобы увеличить скорость захвата калия мышечными клетками показано использование внутривенного введения бикарбоната натрия и инсулина с 10% раствором глюкозы и гипервентиляция пациента, для того чтобы вызвать респираторный алкалоз. Для того, чтобы подтвердить рабдомиолиз необходимо провести оценку активности КФК, концентрации миоглобина в плазме, концентрации миоглобина в моче. При выявлении отклонений в описанных лабораторных показателях, показано проведение внутривенной гидротации и введения маннитола для поддержания скорости диуреза выше $1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ и снижения риска поражения почек.

Остановка сердца на фоне гиперкалиемии, связанная с оперативным вмешательством может быть первым клиническим проявлением мышечной дистрофии. В этих случаях в руководстве Американской ассоциации кардиологов (АНА) рекомендуется немедленное назначение хлорида кальция для нейтрализации действия гиперкалиемии на миокард, эта терапия способствует восстановлению нормального сердечного ритма (55). Протективное действие ионов Ca^{2+} на миокардиоциты, вероятно, связано с поступлением Ca^{2+} внутрь клетки, что повышает внутриклеточные концентрации Ca^{2+} и приводит к временному снижению потенциала покоя клеточной мембраны (56,57). Это снижает повышение возбудимости миокарда, вызванное избытком калия, и поддерживает нормальный сердечный ритм. Для пациентов с МДД характерно повышение внутриклеточных концентраций Ca^{2+} в скелетных мышцах, а у пациентов старшего возраста и в миокарде, однако, у мышей *mdx* эти изменения не достигают

значимой величины (52,58,59). Поэтому, назначение хлорида кальция может не обеспечить снижения потенциала мембраны миокарда, до исходной величины потенциала покоя, таким образом, может не дать достаточной эффективности для лечения остановки сердца на фоне гиперкалиемии. Несмотря на это, необходимо учитывать требования руководства АНА в отношении назначения хлорида кальция пациентам с остановкой сердца на фоне гиперкалиемии. Однако, первоначально, лечебные мероприятия должны быть направлены на усиление поступления калия внутрь мышечных клеток, поскольку восстановление синусового ритма невозможно до того, как концентрация калия не вернётся к величинам, близким к норме. Роль дантролена в лечении РВА неизвестна. Механизм действия дантролена при лечении ЗГ, вероятно, связан с подавлением избыточного высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула (СР), под действием связывания изоформы 1 рецептора риадонина (RYR1) (60). Использование дантролена при РВА может быть неэффективно, поскольку предполагаемый механизм действия препарата включает повреждение мембран мышечных клеток с выходом внутриклеточного содержимого в межклеточное пространство. Описано назначение дантролена у большого количества пациентов, при этом клинического эффекта не отмечалось (10,14,16,18,20,29).

Выводы

Возможны трудности с разделением РВА и МН, особенно у пациентов, в отношении которых диагноз МДД не был подтверждён. Однако, острая остановка сердца, связанная с гиперкалиемией или изолированный рабдомиолиз без признаков повышения системного метаболизма указывают на РВА. Напротив, быстрое повышение концентрации CO_2 в конце спокойного вдоха, метаболический ацидоз с неизвестными причинами, клинически значимые тахикардия или тахипноэ у пациентов, находящихся на самостоятельном дыхании, мышечная ригидность и повышение температуры тела $>38.8^\circ\text{C}$ указывают на возможность развития ЗГ. Клиническая шкала оценки злокачественной гипертермии является инструментом для ретроспективного анализа случаев с неоднозначной оценкой.

