

Malignant Hyperthermia

A Critical Perioperative

Defination

Miller textbook anesthesia:

The syndrome is characterised as a fulminant hypermetabolic crisis elicited by the administration of specific anaesthetic agents.

This includes volatile halogenated anaesthetics (such as isoflurane, desflurane, and sevoflurane) or depolarising neuromuscular blocking agents (NMBAs), primarily succinylcholine.

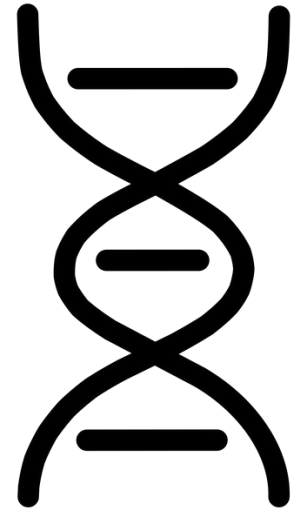
Effective management requires immediate recognition and prompt, aggressive therapeutic intervention.

คำจำกัดความ

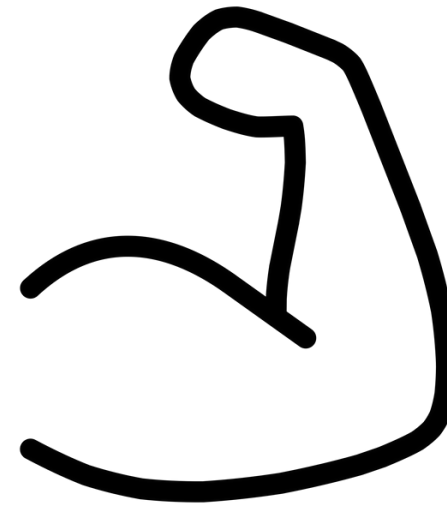
ราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562

Malignant hyperthermia (MH) คือภาวะการเกิดการเผาผลาญพลังงานภายในเซลล์กล้ามเนื้อลายมากผิดปกติจนเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตเกิดขึ้นได้ในช่วงการได้รับยาสลบประเภทยาดมสลบไอระเหย (volatile anesthetics) หรือยาหย่อนกล้ามเนื้อในกลุ่ม depolarizing muscle relaxant ได้แก่ succinylcholine ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงก่อให้เกิดอาการจากระบบการเมตาบอลิซึมที่สูงผิดปกติได้แก่ หัวใจเต้นเร็วหรือผิดปกติ หายใจลำบาก คาร์บอนไดออกไซด์คั่งในเลือดภาวะขาดออกซิเจน ภาวะกรด กล้ามเนื้อเกร็ง โดยเฉพาะกล้ามเนื้อ masseter ใช้สูงขึ้นอย่างรวดเร็วจนอยู่ในระดับอันตราย กล้ามเนื้อถูกทำลาย เลือดไม่แข็งตัว ระบบการไหลเวียนเลือดล้มเหลวจนถึงแก่ชีวิตได้

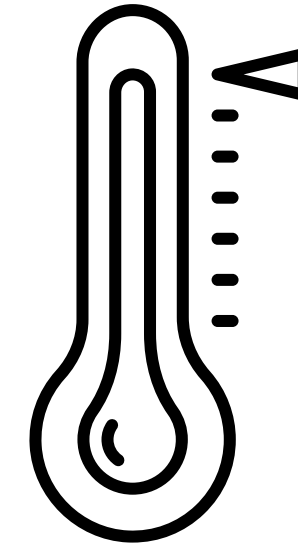
MH เป็นความผิดปกติที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้แบบยีนส์เด่น หรือเกิดขึ้นเองภายหลัง (mutation) หรือเกิดจากความผิดปกติของกล้ามเนื้อลายหลังจากได้รับยาบางอย่างทำให้เกิดการเพิ่ม calcium ภายในเซลล์มากผิดปกติจนทำให้เกิดเมตาบอลิซึมในเซลล์อย่างต่อเนื่องไม่หยุดยั้งทำให้อวัยวะต่างๆ ทำงานผิดปกติ จนถึงแก่ชีวิต



Major Defects: RYR1 and DHPR.



Key Sign: Skeletal muscle rigidity.



Crisis State: Uncontrolled hypermetabolism.

Triggering agents include all volatile (inhalation) anaesthetic agents except Nitrous Oxide (N₂O) and the depolarising neuromuscular blocking agent Succinylcholine.

Incidence

1: 15,000
(children)



1: 50,000
(adults)

Pathophysiology

The Excitation-Contraction Coupling Defect

Malignant Hyperthermia is rooted in a fundamental defect within the excitation-contraction coupling process of skeletal muscle cells, leading to uncontrolled intracellular calcium release and a subsequent hypermetabolic state.

Normal Physiology

- Muscle membrane depolarisation alters the conformation of the Dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium channel (DHPR) located on the transverse tubule.
- This conformational change mechanically gates the associated Ryanodine Receptor Type 1 (RYR1) located on the sarcoplasmic reticulum (SR).
- Activation of RYR1 causes a massive efflux of Ca^{2+} from the SR into the myoplasm, which binds to troponin C, initiating the cross-bridge cycle and muscle contraction.
- Contraction ceases when Ca^{2+} is actively pumped back into the SR via the ATP-dependent calcium pump.

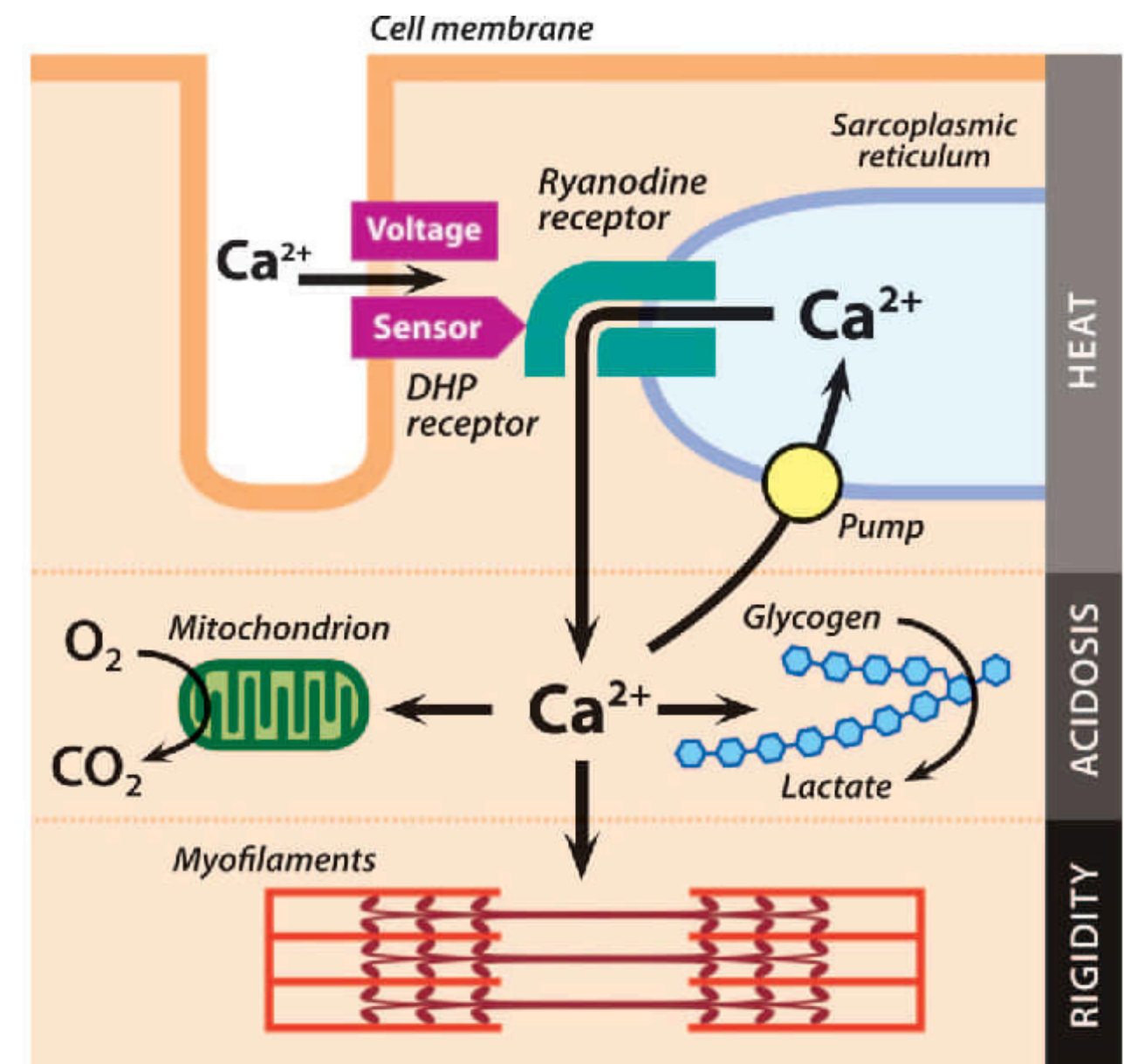


Fig. 1. Scheme of the subcellular structures involved in excitation-

Pathophysiology

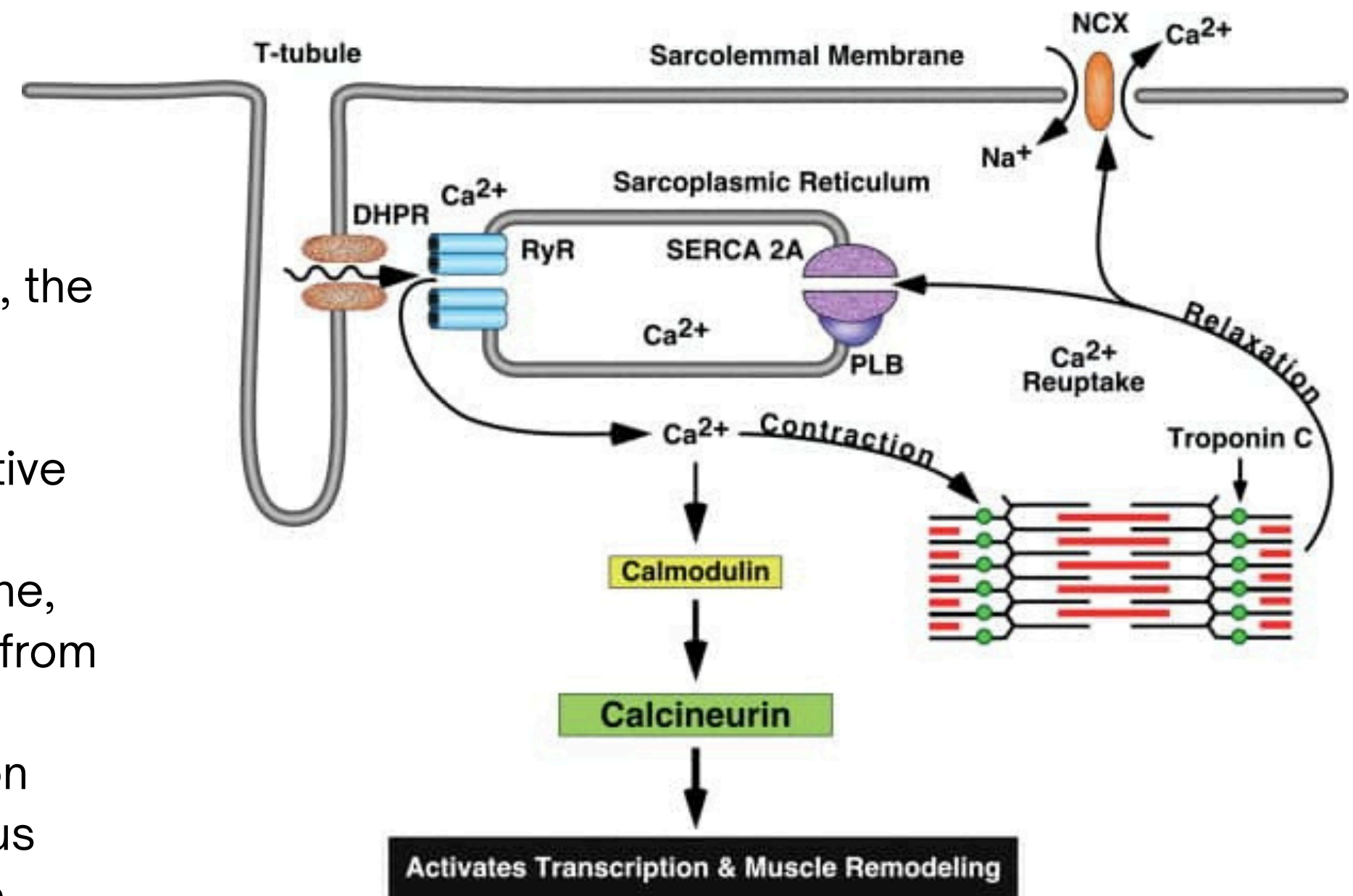
The Excitation-Contraction Coupling Defect

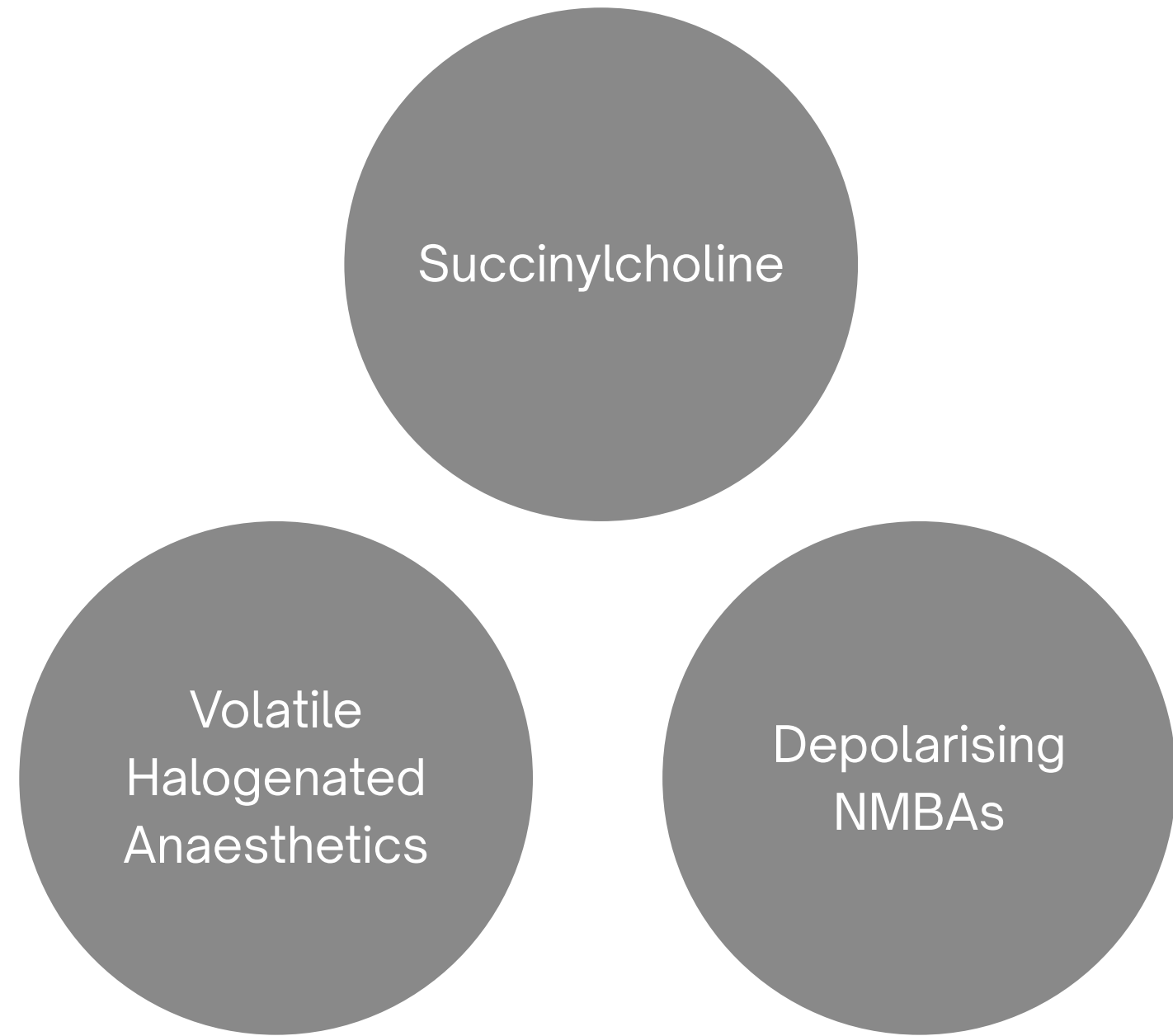
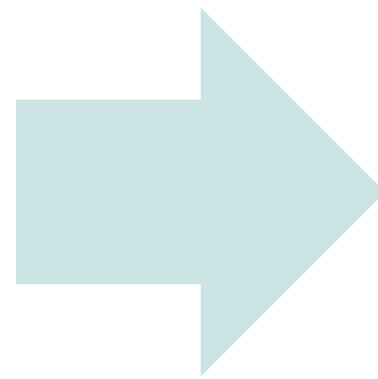
การกระตุ้นที่ผิดปกติ → muscle contraction

* Autosomal dominant (พันธุกรรมเด่น)

MH Pathophysiology

- In MH-susceptible patients, functional changes in calcium regulation are present, primarily due to mutations in the RYR1 receptor or, less commonly, the DHPR (encoded by the CACNA1S gene).
- Approximately 50% of confirmed cases involve a defect at the RYR1 receptor, making it hypersensitive to triggering agents.
- Upon exposure to volatile agents or succinylcholine, this impairment causes uncontrolled Ca^{2+} release from the SR and impaired Ca^{2+} reuptake.
- This sustained high myoplasmic Ca^{2+} concentration leads to sustained muscle rigidity and an enormous increase in ATP consumption, resulting in a severe hypermetabolic state.





ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด MH ?

(MH susceptibility)

1. มีประวัติเป็น MH ในครอบครัว
2. มีประวัติเป็น MH หรือมีอาการคล้ายMH จากการดมยาสลบครั้งก่อน
3. neuromuscular disorders
 - Duchenne's Muscular Dystrophy
 - Central Core disease (CCD): ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อขา ในเด็กสังเกตได้จากพัฒนาการเกี่ยวกับการยืน เดินช้าผิดปกติ สามารถวินิจฉัยโดยการทำ muscle biopsy เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม หรือการเปลี่ยนแปลง ของยีนส์ (mutation)
 - Osteogenesis Imperfecta
 - King-Denborough syndrome
4. intolerance to caffeine: hx. of unexplained fevers or muscle cramps

การตรวจจำเพาะเพื่อการวินิจฉัยหรือยืนยันภาวะ MH

>> การตรวจจำเพาะเพื่อการวินิจฉัยหรือยืนยันภาวะ MH โดยตรวจการหดตัวของกล้ามเนื้อโดย การกระตุ้นด้วยยาดมสลบ halothane หรือคาเฟอีนในห้องทดลอง (in-vitro contraction test; IVCT) ถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย แต่ในประเทศไทยยังไม่มีห้องปฏิบัติการที่สามารถส่งตรวจ IVCT ได้

↳ เติ ก. ลาย ๒๑ test โดยตรง.

>> การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของยีน (mutation) RYR-1 (ryanodine receptor) โดยการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจการเปลี่ยนแปลงของยีน (mutation) RYR-1 (ryanodine receptor)

ข้อดี: เจ็บตัวและความเสี่ยงน้อย กว่า การตรวจ IVCT

ข้อเสีย: วิธีการตรวจการเปลี่ยนแปลงของยีนนี้ยังมีความไวและความจำเพาะต่ำ
ที่ห้องปฏิบัติการอณูพันธุศาสตร์ ตึก SiMR ชั้น 4 คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

Gold standard → Invasive (✗ sense ถ้า แต่ spec สูง ✗)

การวินิจฉัยภาวะ MH

ส่วนใหญ่มักได้จากการซักประวัติ เริ่มจากประวัติผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง (MH susceptibility) ร่วมกับอาการแสดงและการตรวจพบ

อย่างไรก็ตามยังมีภาวะอื่นๆ ที่อาจมีการตรวจพบหรืออาการแสดงที่คล้ายกับภาวะ MH ได้แก่

- thyroid storm * ภาวะไทรอยด์ Rhabdomyosis
- sepsis
- neuroleptic malignant syndrome
- ผู้ป่วยที่มีก้อนเนื้ออกที่หลั่งสาร catecholamines เช่น pheochromocytoma

สามารถคล้าย MH.

หัวข้อ	อาการ อาการแสดง การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	คะแนน
① การเกร็งของกล้ามเนื้อ (Rigidity)	- การเกร็งของกล้ามเนื้อทุกส่วน (Generalized rigidity) หรือ - การเกร็งของกล้ามเนื้อกราม (masseter spasm) ภายหลัง การได้รับ succinylcholine	15
② การสลายตัวของกล้ามเนื้อ (Rhabdomyolysis)	- ระดับ CK ในเลือด > 20,000 IU ร่วมกับ succinylcholine หรือ	15
	- ระดับ CK ในเลือด > 10,000 IU โดยไม่มี succinylcholine	10
	- ปัสสาวะสีน้ำตาลโคล่า	5
	- myoglobin ในปัสสาวะ > 60 mcg/l หรือ - myoglobin ในเลือด > 170 mcg/l - ระดับโปแตสเซียม (K+) ในเลือด > 6 mEq/l	3
③ ภาวะกรดจากการหายใจ (Respiratory acidosis)	- EtCO ₂ > 55 mmHg หรือ PaCO ₂ > 60 mmHg โดยได้รับการ ควบคุมการหายใจที่พอเพียง (adequate minute ventilation)	15
	- EtCO ₂ > 60 mmHg หรือ PaCO ₂ > 65 mmHg กรณีหายใจเอง	15
	- ภาวะ hypercarbia หรือ หายใจเร็ว (tachypnea)	10
④ ภาวะไข้	- อุณหภูมิกายเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วอย่างไม่เหมาะสม	15
	- อุณหภูมิกาย > 38.8°C	10
⑤ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว	- หัวใจเต้นเร็วอย่างไม่เหมาะสม (sinus tachycardia)	3
	- หัวใจเต้นเร็วแบบ ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation	3
⑥ ประวัติครอบครัว	- มีประวัติ MH ในลำดับที่ 1 ของครอบครัว ได้แก่ พ่อ แม่ พี่ หรือ น้อง	15
	- มีประวัติ MH ในญาติลำดับอื่นๆ	5
อื่นๆ	- ค่า base excess ตีลบเกินกว่า - 8 mEq/l	10
	- ค่าความเป็นกรดในเลือดแดง (arterial pH) < 7.25	10
	- ผู้ป่วยและครอบครัวมีประวัติ MH	10
	- ตรวจพบระดับ CK สูงในขณะพัก (ในผู้ป่วยที่มีประวัติ MH ใน ครอบครัว)	10
	- ความผิดปกติของอาการแสดงดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังการให้ Dantrolene	5

การวินิจฉัยภาวะ MH

Lecher และคณะได้เสนอข้อกำหนดในการวินิจฉัยภาวะ MH โดยกำหนดคะแนนในแต่ละอาการ และการตรวจพบทางห้องปฏิบัติการ และจำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่มต่าง ๆ ตามคะแนนที่คำนวณได้ เพื่อบ่งบอกโอกาสของการวินิจฉัยภาวะ MH

การจำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่มต่างๆ ตามคะแนนที่คำนวณได้เพื่อบ่งบอกโอกาสของการวินิจฉัยภาวะ MH ดังนี้

คะแนนรวม	ความเสี่ยงของภาวะ MH	ความเป็นไปได้ (likelihood)
0	1	เป็นไปได้ (almost never)
3-9	2	ไม่น่าเป็นไปได้ (unlikely)
10-19	3	เป็นไปได้บ้าง (somewhat less than likely)
20-34	4	เป็นไปได้ (somewhat greater than likely)
35-49	5	เป็นไปได้สูง (most likely)
≥50	6	น่าจะถูกต้องหรือใช่ (almost certain)

A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 1994

นามสกุลที่ห้ามดมยาสลบในประเทศไทย

14 นามสกุลที่ห้ามดมยาสลบ *ศุภราชทรง, ฝั, ไซง,*

- จิวเยี่ยน
- ทิพยไกรสร
- เพ็ชรงาม
- อินเทพ ~~***~~
- แป้นหอม
- ตี๋อดแก้ว
- เจริญคง
- โพรเดช
- มawangศ์
- แก่นจันทร์โส
- ปรากฏทอง
- อ่อนนภา
- กลมกลิ้ง
- อุ่นน้ำเที่ยง

Signs and Symptoms

Specific

Early

- Generalized muscle rigidity
- Rapid increase expired carbon dioxid (EtCO₂)

Late

- Rapidly developing fever
- Cola-colored urine (myoglobinemia)
- Increased serum creatine phosphate

Non specific

- **Tachycardia (First sign)**
- Tachypnea
- Arrythmia
- Hypotension/Hypertension
- Cyanosis
- Metabolic acidosis
- Hyperkalemia
- Coagulopathy

Clinical Presentation

Early Signs of MH Crisis

Metabolic

- unexplained increase in Carbon Dioxide production (rising EtCO₂)
- Mixed metabolic & respiratory acidosis
- Profuse sweating
- Mottling of skin
- Increased Oxygen consumption

Cardiovascular

- Tachycardia.
- Cardiac arrhythmias, particularly ectopic ventricular beats or ventricular bigeminy.
- Unstable arterial blood pressure

Muscle

- Masseter spasm (trismus) especially following Succinylcholine administration
- generalised muscle rigidity

Clinical Presentation

Later signs of MH Crisis

- Rapid Core Temperature Rise *Core temp ↑ 1°C every 5 minutes up to >40°C*
- Core body temperature increases rapidly (up to 1°C every 5 minutes), leading to temperatures >40°C
- Hyperkalaemia
- Increase blood myoglobin levels
- myoglobinuria
- Disseminated intravascular coagulation
- Increase blood creatine phosphokinase levels
- Severe cardiac arrhythmia or cardiac arrest

วิธีการเตรียมระงับความรู้สึกในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

เตรียมเครื่องดมสลบและวงจร (anesthetic machine and circuits)

└ ครรภ์แฝด (ยัง ไม่ไป ฝาก: เศษจาก 2 คน, 2 คน)

- ดมยาสลบเป็น Case แรกของวัน
- นำ vaporizer ออกจากเครื่องดมยาสลบเปิดโล่งวงจร ด้วยออกซิเจน 10 ลิตร/นาที นาน 5 นาที
- เปลี่ยน circuit
 - corrugated tubes
 - reservoir bag
 - ventilator bellow
 - soda lime



วิธีการเตรียมระดับความรู้สึกในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

เตรียมยาและอุปกรณ์ที่ใช้รักษา MH (MH cart)

<p>ยาและอุปกรณ์เตรียมยา</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Dantrolene <input type="checkbox"/> Sterile water 500 ml (bottle) <input type="checkbox"/> 7.5 % NaHCO₃ 50 mEq (amp) <input type="checkbox"/> 50 % dextrose 50 ml (amp) <input type="checkbox"/> Furosemide 20 mg/amp (amp) <input type="checkbox"/> 20 % mannitol 500 ml (bottle) <input type="checkbox"/> Regular insulin (vial) <input type="checkbox"/> Amiodarone/Lidocaine without adrenaline (vial) <input type="checkbox"/> 50 ml, 20 ml, 10 ml syringes <input type="checkbox"/> Heparin (vial) 	<p>อย่างน้อย 5 vials หรือ 100 mg</p> <p>4</p> <p>6</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>อย่างละ 1</p> <p>1</p>
<p>อุปกรณ์ลดอุณหภูมิร่างกาย</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> NG tubes <input type="checkbox"/> Foley catheter+sterile urinary catheterization set <input type="checkbox"/> Peritoneal lavage set <input type="checkbox"/> ถังพลาสติกสำหรับใส่ normal saline แช่เย็น 4oC <input type="checkbox"/> IV Normal saline แช่เย็น 4oC 1000 ml <input type="checkbox"/> normal saline for irrigation แช่เย็น 4oC 1000 ml 	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>3</p>
<p>อุปกรณ์ของเครื่องดมยาสด</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Breathing circuits+adapters <input type="checkbox"/> Breathing bag <input type="checkbox"/> Soda lime canisters 	<p>1</p> <p>1</p> <p>2</p>
<p>อุปกรณ์อื่นๆ</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> อุปกรณ์ในการทำ arterial line monitor <input type="checkbox"/> อุปกรณ์ในการทำ CVP monitor <input type="checkbox"/> อุปกรณ์ส่งการตรวจ ABG, urine 	<p>1</p> <p>1</p> <p>5</p>

Checklist สำหรับยาและอุปกรณ์ต่างๆ เพื่อรักษาภาวะ MH (MH cart)

วิธีการเตรียมระดับความรู้สึกในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

เลือกวิธีการฉีดยาชาแทนการวางยาสลบ ถ้าทำได้

- TIVA
- Neuraxial anesthesia



วิธีการเตรียมระงับความรู้สึกในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

หลีกเลี่ยงการให้ยาสลบที่มีผลกระตุ้นการเกิด MH

ได้แก่ succinylcholine และ volatile anesthetics ทุกตัว

** (non de po 9ขี้ไก่)*



ยาที่ไม่กระตุ้น non-triggering agents ให้เกิด MH

N2O

Antihistamines

Propofol

Antibiotics

Etomidate

Vasoactive drugs

Ketamine

Neostigmine

Barbiturates

Atropine

Benzodiazepine

Local Anesthetics

Opioids

Droperidol

Non-depolarizing muscle relaxants

วิธีการเตรียมรับความรู้สึกลงในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

Perioperative Cardiac Arrest:
Focus on Malignant Hyperthermia (MH)

When compared to out-of-hospital cardiac arrests, such events that occur in the perioperative setting are unique with respect to their etiology, the fact that they are often witnessed firsthand and their significant departure from standard ACLS algorithms. A mnemonic device for the general approach to MH is illustrated below.

- Dantrolene** (2.5 mg/kg; if needed, may give at least 3 more doses. Titrate to hypercarbia)
- Remove triggering drugs
- Airway management
- Foley catheter & IV fluids
- TIVA
- Avoid Ca^{2+} channel blockers
- Bicarbonate
- Cooling efforts
- DIC labs
- Sugar (D50 1cc/kg)
- Insulin (0.1 U/kg)
- Calcium (10mg/kg)
- K+ levels

MH HOTLINE
1-800-MH-HYPER (in U.S. & Canada)
00113144647079 (worldwide)

Review articles contained in this issue elaborate the unique characteristics of in-hospital, perioperative cardiac arrest and delineate the approach to eight clinical scenarios^{1,2}. The reader is encour-

- การให้ prophylactic dantrolene ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนที่แน่นอน แม้แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการทดสอบว่าเป็น MH แล้ว

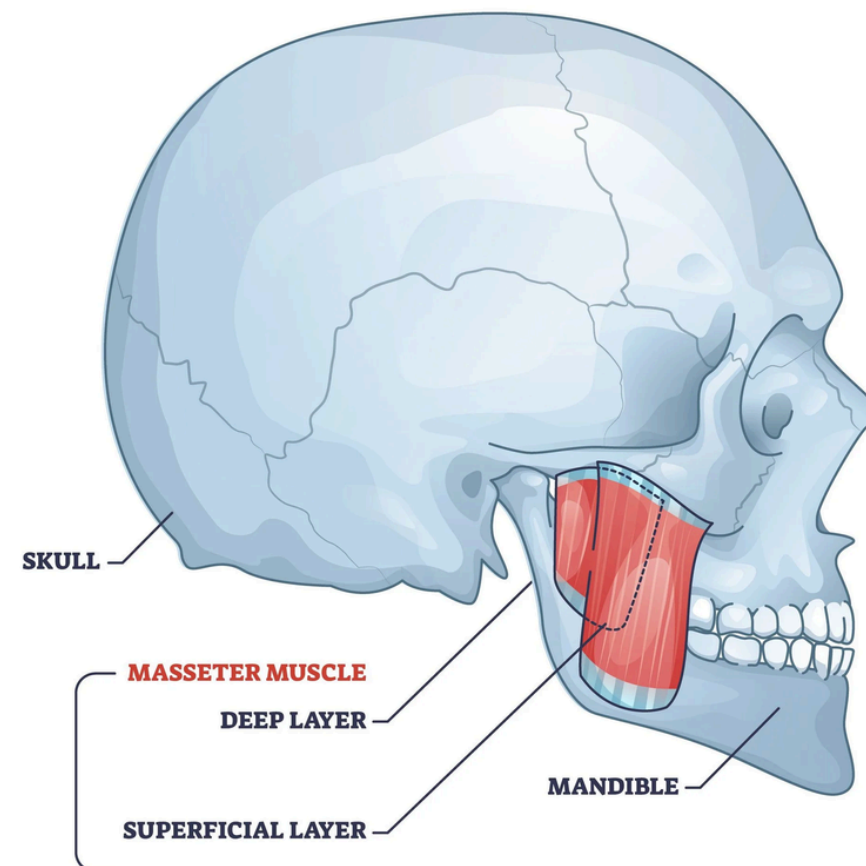
- หากเกิดอาการที่สงสัยว่าเป็น MH ให้ปฏิบัติตามการรักษาสำหรับ MH

อาการแสดง

กรณีผู้ป่วยเกิดอาการเกร็งของกราม (masseter spasm) หลังได้รับ succinylcholine ควรมีการประเมินและการปฏิบัติ ดังนี้

1. เกร็งเล็กน้อย เปิดปากได้ลำบาก ให้สังเกตความผิดปกติและอาการแสดงของ MH ซึ่งอาจเกิดตามมาหลังจากนั้น อาจให้มีการผ่าตัดต่อไปโดยใช้ยาสลบที่ไม่ใช่ยากระตุ้น MH

MASSETER MUSCLE



อาการแสดง

กรณีผู้ป่วยเกิดอาการเกร็งของกราม (masseter spasm) หลังได้รับ succinylcholine
ควรมีการประเมินและการปฏิบัติ ดังนี้

2. เกร็งมากต้องใช้แรงหรือเครื่องมือเพื่อเปิดปาก
ให้ปฏิบัติดังนี้

- ระวังการให้ยาสลบและการผ่าตัดในกรณีการผ่าตัดไม่เร่งด่วน
- เตรียมยาและอุปกรณ์ที่ใช้รักษา MH
- เผื่อระวังความผิดปกติและอาการแสดงของ MH (MH cart)
- หากเป็นการผ่าตัดเร่งด่วน ให้ปฏิบัติตามวิธีการเตรียมระวังความรู้สึกในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

อาการแสดงของ MH Peri-operation

ระยะการเกิด	อาการ อาการแสดง	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ระยะแรก	<ul style="list-style-type: none"> - การเกร็งของกล้ามเนื้อกราม (masseterspasm) ภายหลังได้รับ succinylcholine - หายใจเร็ว/หอบ (เฉพาะในกรณีผู้ป่วย หายใจเอง) - ชีพจรเต้นเร็ว และ/หรือ ไม่สม่ำเสมอ 	<ul style="list-style-type: none"> - การเพิ่มของคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดแดงและในลมหายใจออก (PaCO₂, EtCO₂) - ภาวะเลือดเป็นกรด (pH ต่ำ) โดยในระยะแรกเป็น ผลจากการเพิ่มของคาร์บอนไดออกไซด์ (respiratory acidosis)
ระยะต่อมา	<ul style="list-style-type: none"> - ตัวร้อน หรือไข้สูงอย่างรวดเร็ว - ผิวน้ำเขียวคล้ำ (cyanosis) - ชีพจรเต้นเร็ว/ไม่สม่ำเสมอหรือผิดปกติ - อุณหภูมิร่างกายเพิ่มขึ้นอาจสูงได้ถึง 43°C (109.4°F) - ระดับความอิ่มตัวและความดันของออกซิเจนใน เลือดต่ำ (SpO₂, PaO₂) 	<ul style="list-style-type: none"> - ภาวะเลือดเป็นกรด (pH อาจต่ำได้ถึง 7.00) โดย เกิดจากการเพิ่มของคาร์บอนไดออกไซด์และการคั่ง ของกรดแลคติก และ/หรือ การพร่องของไบคาร์บอเนต (respiratory & metabolic acidosis) - ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) - ตรวจพบคลื่นหัวใจเต้นผิดปกติ (ECG: peak T wave, PVCs)
ระยะหลัง	<ul style="list-style-type: none"> - กล้ามเนื้อเกร็งทั้งตัว - ปัสสาวะเป็นสีน้ำโคล่า - ปัสสาวะออกน้อย/ไม่ออก - ภาวะเลือดออกผิดปกติทั่วๆ ไป - ความดันเลือดต่ำ - เสียชีวิต - ตรวจพบ myoglobin ในเลือดและปัสสาวะ - อาจตรวจพบภาวะ DIC 	<ul style="list-style-type: none"> - ระดับ BUN, creatinine, CK ในเลือดเพิ่มขึ้น

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าน่าจะเป็น MH ขณะ peri-operation

1. หยุดยาที่กระตุ้นภาวะ MH ทันที เช่น ยาดมสลบชนิดไอระเหย
2. เรียกขอความช่วยเหลือจากทีมวิสัญญีอื่นๆ และ**แจ้งศัลยแพทย์ให้พิจารณาหยุดผ่าตัด**
3. **เปลี่ยนเครื่องดมยาสลบและวงจรช่วยหายใจ**ที่ไม่มีการปนเปื้อนยาดมสลบชนิดไอระเหย หรืออาจช่วยหายใจด้วย self-inflating bag และถังก๊าซออกซิเจนแทน
4. ให้การรักษาตาม “**แนวทางการรักษา Malignant hyperthermia**”

หากจำเป็นต้องผ่าตัดต่อ ให้รักษาระดับของการสลบโดยใช้ยาสลบทางหลอดเลือดดำ

แนวทางการรักษา Malignant hyperthermia

1

การรักษาจำเพาะ

calcium channel blocker.

Dantrolene 2.5 mg/kg IV then 1 mg/kg q 6 hr จนคุมอาการได้
(ขนาดยารวมสูงสุดไม่เกิน 10 มก/กก ต่อรอบการรักษา)

3

การเฝ้าระวังในระยะ 24-48 ชม

- ภาวะขาดออกซิเจน
- คาร์บอนไดออกไซด์คั่ง
- หัวใจเต้นผิดปกติ
- ความดันเลือดต่ำ/สูง
- ไข้สูง, hypothermia
- Acidosis
- Blood sugar

-Myoglobinuria (ปัสสาวะสีน้ำตาล) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ถ้ามี)

- Arterial blood gases
- CPK, LDH, myoglobin
- Electrolytes
- Platelet count

2

การรักษาตามอาการ

- ให้ออกซิเจน 100% อัตรา 10 LPM เพิ่มการช่วยหายใจ (minute ventilation) เป็น 2 เท่า
- แก้ไขภาวะ acidosis > 7.5% NaHCO₃ 1-2 mEq/kg
- แก้ไข hyperkalemia > RI 10 unit + 50 % glucose 50 ml
- แก้ไข arrhythmia ที่เกิดจาก hyperkalemia > CaCl₂ หรือ calcium gluconate 2-5 mg/kg +- furosemide
- ลดอุณหภูมิร่างกายด้วยวิธีต่างๆ เช่น Irrigation ด้วย saline เย็น

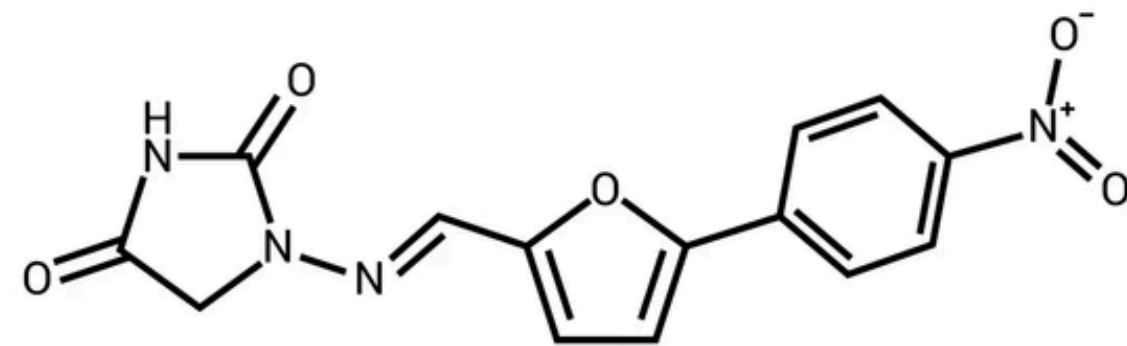
แนวทางการรักษา Malignant hyperthermia

European Malignant Hyperthermia Group ได้ update guideline MH ใหม่ ในปี 2024

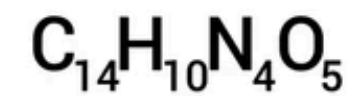
- ไม่ได้มีการแนะนำให้เปลี่ยน Machine > แนะนำให้ถอด Volatile agent
- ใช้ MV มากกว่าค่าปกติ 2-3 เท่า + Oxygen flow at least 10 LPM
- ใช้ Activated Charcoal filters ใส่ Inspiratory limb และ Expiratory limb และแนะนำให้เปลี่ยน Filter ทุก 1 ชม



dantrolene



Dantrolene



dantrolene



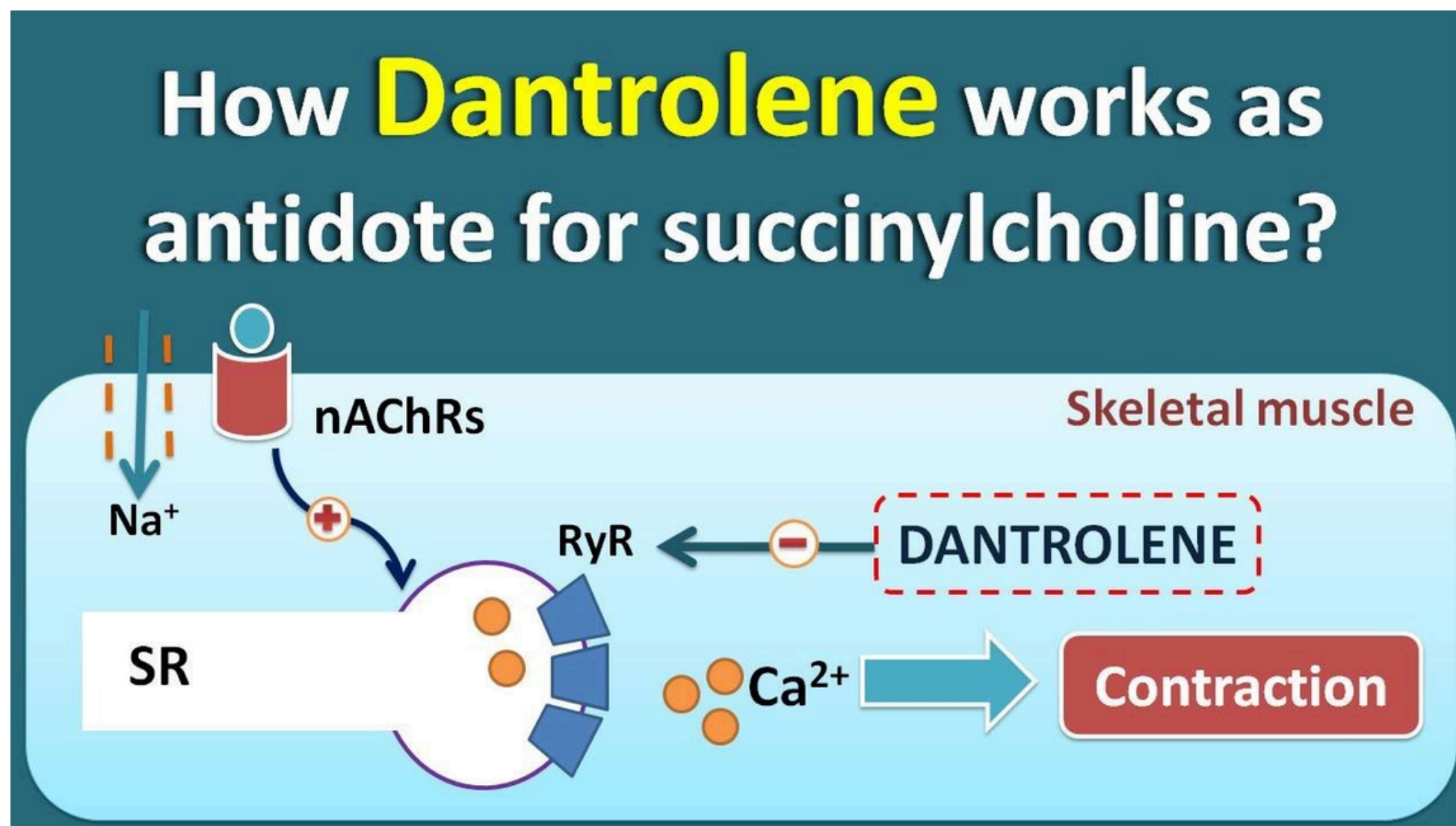
โครงสร้างยาเป็น hydantoin derivative, Dantrolene ละลายในไขมันได้ดีมาก และละลายในน้ำไม่ดี

DANTRIUM[®]/REVONTO[®] = dantrolene sodium 20 mg + mannitol 3 g ให้ผสม sterile water. 60 mL ผสมและเขย่าจน solution จนไม่มีตะกอน หรือเขย่า > 20 วินาที

RYANODEX[®] (dantrolene sodium) = dantrolene sodium 250 mg + mannitol 0.125 g ให้ผสม sterile water 5 mL เขย่าจนได้สีส้มขุ่น (orange-colored uniform, opaque suspension)

dantrolene

L W Block R1R1 (โดย นพ.นพ.)



mechanism of action

>>> muscle relaxant ออกฤทธิ์ที่ skeletal muscle
ไปยับยั้งการปล่อย calcium
จาก sarcoplasmic reticulum เข้าไปที่ myoplasm

ยานี้ไม่มีผลต่อ neuromuscular transmission และ
ไม่มีผลต่อ myocardium.

จากการศึกษาพบว่า ยานี้อาจไปจับ receptor ที่ RyR1
calcium channel.



dantrolene

Adverse effects of dantrolene

- Central nervous system side effects ພ່ອຍ ວຽກຄິດ speech & visual disturbances, mental depression ,confusion, hallucinations, headache, insomnia ,exacerbation ກື້ອ precipitation seizures, ເພີ່ມ nervousness.
- respiratory depression ພໍ່ພ່ອຍ
- Gastrointestinal effects ເຊັ່ນ bad taste, anorexia, nausea, vomiting, abdominal cramps, diarrhea.
- Hepatic side effects ເຊັ່ນ liver enzymes ສູງຂຶ້ນແບບ asymptomatic ແລະ/ກື້ອ bilirubin, ສຸມແຮງສຸດ ອາດເປັນ fatal ແລະ nonfatal hepatitis.
- bone marrow damage
- diffuse myalgias, backache
- dermatologic reactions
- transient cardiovascular reactions
- crystalluria
- Muscle weakness ອາດພໍ່ໄດ້ນານຫລາຍວັນ

dantrolene

Drug interactionกับยาอื่น

- **Calcium channel blockers** ** ห้ามใช้ร่วมกันเด็ดขาด เช่น diltiazem/verapamil ทำให้เกิด severe cardiovascular collapse, arrhythmias, myocardial depressions, hyperkalemia.
- Nondepolarizing neuromuscular blocking agents เช่น vecuronium bromide ทำให้เสริมฤทธิ์ยา
- CNS depressants: เสริม Sedative action กรณีใช้ Benzodiazepines จะเสริมฤทธิ์ muscle weakness



Mnemonic

Ca Calcium Channel Blockers **Ca**

Dihydropyridine	Non-Dihydropyridine
Amlodipine	Verapamil
Nicardipine	Diltiazem
Nifedipine	
Nimodipine	
Felodipine	

Dihydropyridines end in "-ine" while non-dihydropyridines have no "-ine" endings

MEMORY PHARM

S/E ได้แก่

- กล้ามเนื้ออ่อนแรง
- คลื่นไส้/อาเจียน
- มองภาพซ้อน
- งุนงง

Dantrolene วิธีผสมยา > ใน 1 ขวดมี Dantrolene 20 มก. รวมกับ mannitol ในรูปผง 3 กรัม

ให้ละลายในน้ำกลั่น 60 มล. แล้วเขย่าอย่างแรง

การให้ dantrolene ควรเลือกให้ทางหลอดเลือดดำส่วนกลาง หรือหลอดเลือดดำใหญ่ เพื่อป้องกัน venous thrombosis

** แต่ถ้าไม่สามารถให้ได้ก็เลือกเส้นเลือดดำปกติ ขนาดยาครั้งแรก 2.5 มก/กก และให้ซ้ำขนาดเดิมโดยดูการตอบสนองต่อการรักษา จากอัตราการเต้นของหัวใจลดลง, ไข้ลดลง, คาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดต่ำลง อาการเกร็งของกล้ามเนื้อลดลง

*** max dose 30mg/kg ***

Laboratory Malignant hyperthermia

Increase

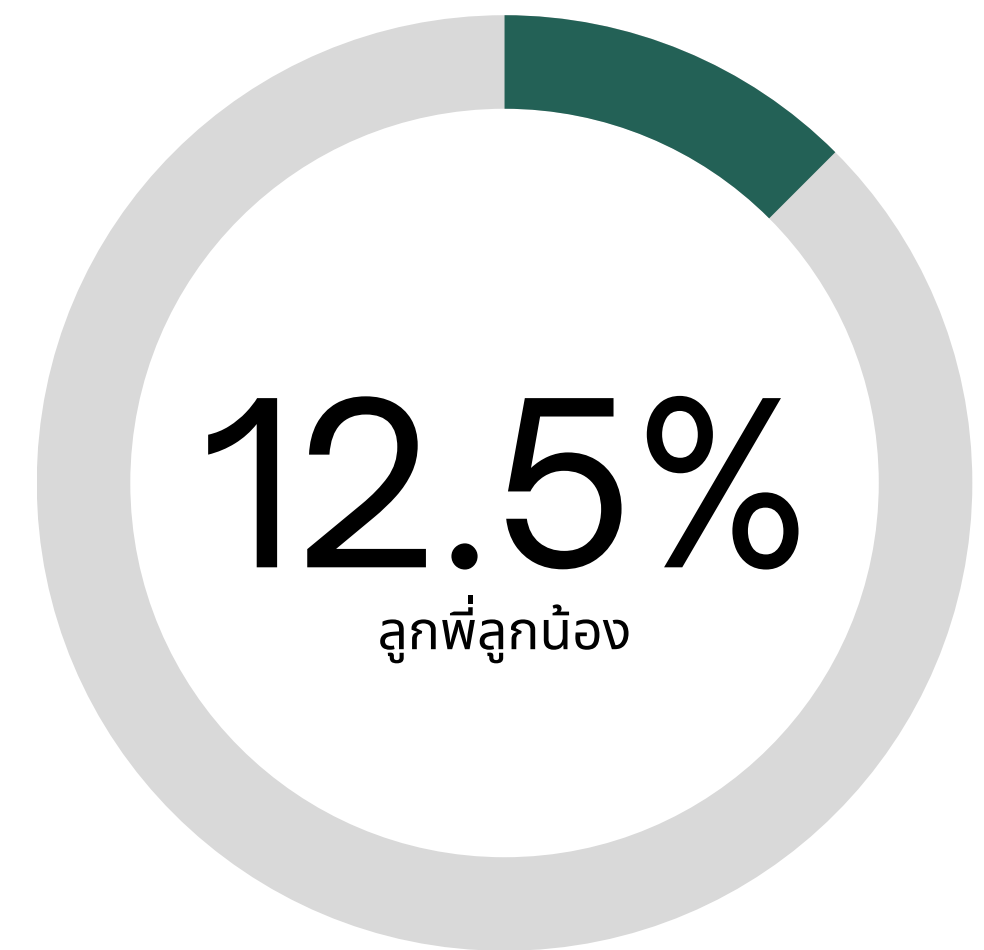
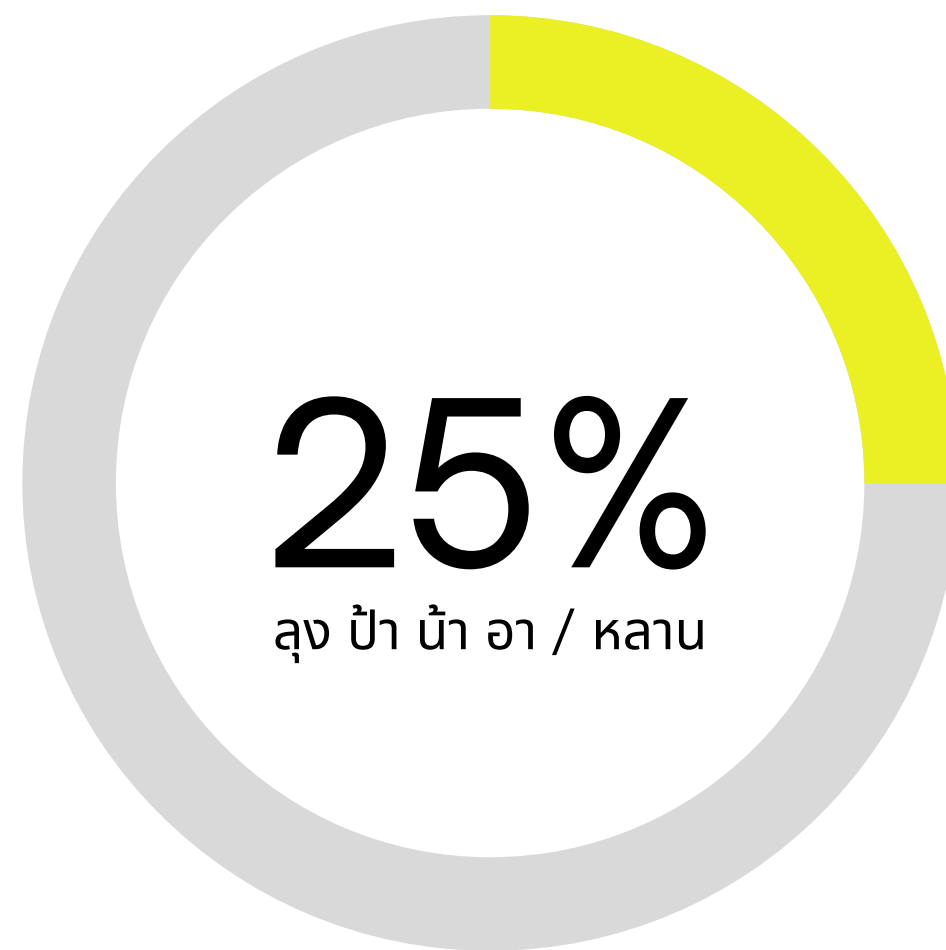
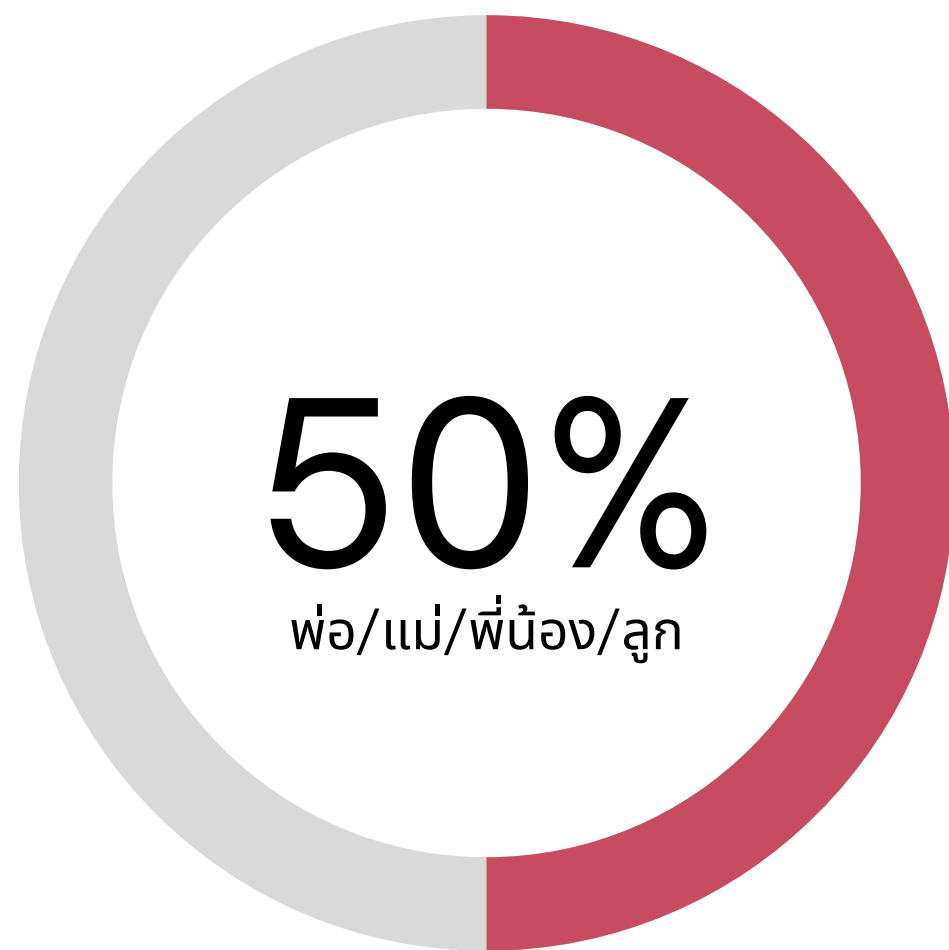
- K
- Myoglobinuria
- Cr
- BUN
- CK (Creatine kinase)
- LFT
- LHD (Lactate dehydrogenases)
- Coagulogram > หากมีเลือดออกผิดปกติร่วมด้วย ควรมี Fibrinogen และ D-dimer

**

- ABG (Respiratory & Metabolic acidosis)
- Lactic acidosis

การให้คำอธิบายและคำแนะนำ เกี่ยวกับ MH แก่ญาติผู้ป่วย

แพทย์ต้องให้คำอธิบาย และทำความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะ MH กับญาติผู้ป่วยในรายละเอียดเกี่ยวกับ ความสัมพันธ์ของภาวะ MH กับพันธุกรรม 5 ระดับอันตราย และการเฝ้าระวังในขณะที่อยู่ในภาวะวิกฤต รวมถึงในระยะที่พ้นวิกฤตไปแล้ว และอธิบายถึงโอกาสที่จะเกิดภาวะ MH ในญาติของผู้ป่วย ญาติที่เกี่ยวข้อง จำเป็นต้องให้ข้อมูลกับบุคลากรทางการแพทย์ทุกครั้งที่ได้รับบริการรักษา หรือมีเครื่องหมายติดตัวเพื่อ**แสดงตนว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด MH**



ระดับความสัมพันธ์ของญาติกับโอกาสเป็น MH

ใช้หลักการ 4C 3D

4C

① C: Call for help
แจ้งทีมงานและศัลยแพทย์
ขอความช่วยเหลือจากทีมวิสัญญี

③ C: Correct
แก้ไขภาวะโปแตสเซียมสูงและภาวะเลือด
เป็นกรด (hyperkalemia, acidosis)

② C: Cooling
ลดอุณหภูมิร่างกายด้วยสารน้ำเย็น
การระบายความร้อนทางผิวหนัง

④ C: Counseling
ให้คำอธิบายและคำแนะนำแก่ผู้ป่วยและ
ญาติเกี่ยวกับภาวะ MH

เน้นประวัติจำตัว.

3D

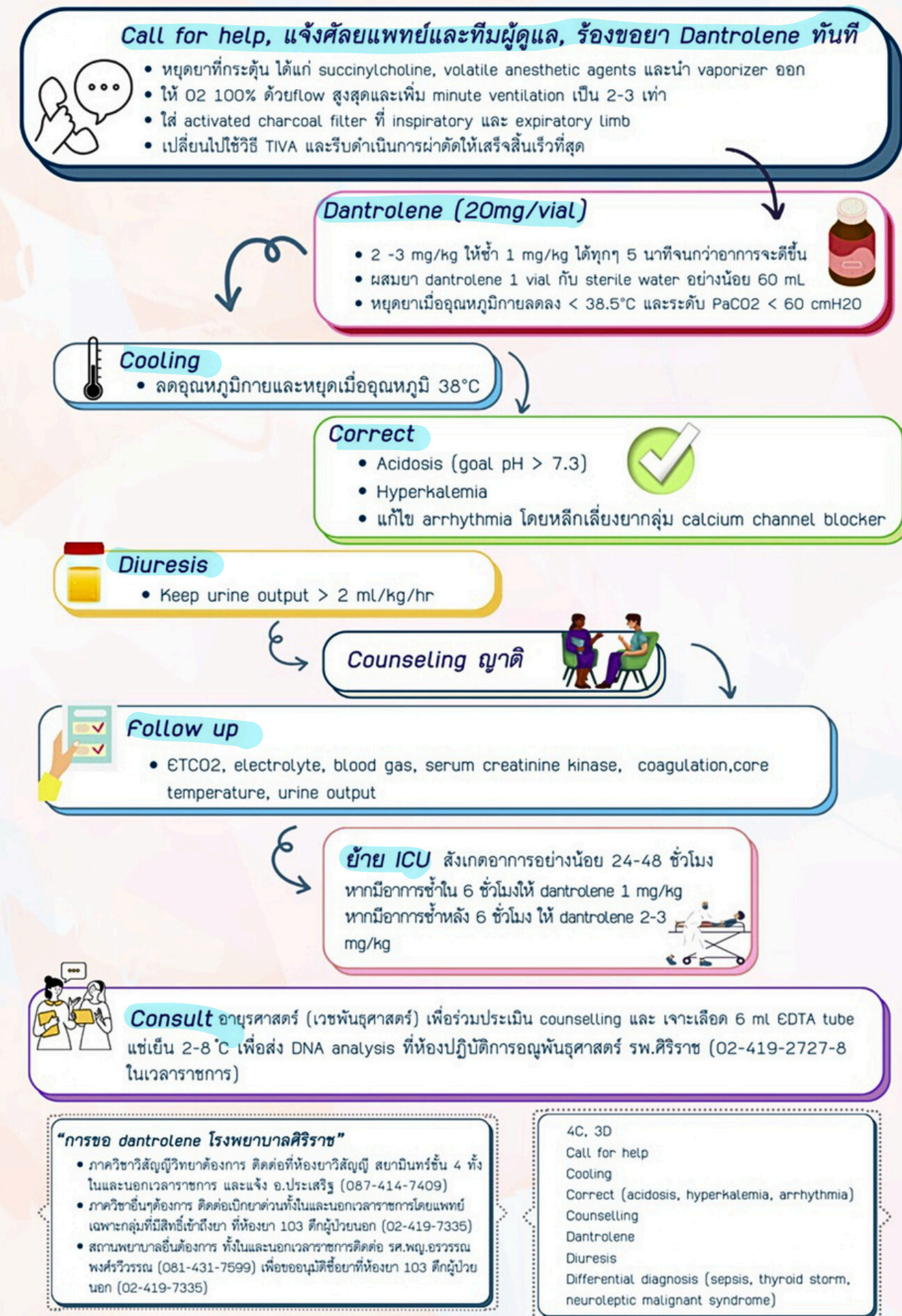
D: Dantrolene
บริหารยา Dantrolene
ขนาด 2-2.5 มก./กก. ทันที

D: Diuresis
รักษาปริมาณปัสสาวะให้มากกว่า 2
มล./กก./ชม. เพื่อป้องกันไตวาย

D: Differential diagnosis
พิจารณาการวินิจฉัยแยกโรคหาก
อาการไม่ดีขึ้นหลังให้ยา
Dantrolene

1. เมื่อเกิด malignant hyperthermia crisis หรือเมื่อมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยา dantrolene (ตามแนวทางปฏิบัติเรื่อง malignant hyperthermia) โรงพยาบาลต่างๆ ทั้งภาครัฐและเอกชนทั่วประเทศ สามารถติดต่อขอซื้อยา dantrolene ได้ตลอด 24 ชั่วโมง จากสถาบันต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ข้อมูลล่าสุดของจำนวนยา dantrolene ณ วันที่ 24 พ.ย. 2561)
2. ให้โรงพยาบาลที่มีความประสงค์จะใช้ยา โทรศัพทติดต่อขอซื้อยาจากสถาบันที่อยู่ใกล้ที่สุดตามรายชื่อ ในข้อ 1 โดยแจ้งข้อมูลผู้ที่ขอใช้ยา ข้อมูลของผู้ป่วย ชื่อโรงพยาบาลที่ต้องการใช้ยา พร้อมหมายเลขโทรศัพทของบุคคลที่สามารถติดต่อกลับได้รวมทั้งระบุจำนวนยาที่ต้องการและบุคคลที่จะมารับยา
3. โรงพยาบาลที่มีความประสงค์จะต้องใช้ยาต้องประสานงานในการจัดส่งยาและบุคลากรในการมารับยาเอง พร้อมรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการจัดหาพาหนะและบุคลากรในการรับส่งยา
4. เนื่องจากยา dantrolene ไม่ควรจะถูกแสงเป็นเวลานานและควรจะรักษาไว้ที่ อุณหภูมิ 59-86 °F หรือ 15-30°C ดังนั้น เพื่อให้ยายังคงสภาพโดยเฉพาะระหว่างขนส่งให้สถาบันที่มอบยาแก่ โรงพยาบาลผู้ต้องการใช้ยาบรรจุนยาลงในภาชนะที่เหมาะสม และหลีกเลี่ยงการโดนแสง
5. ให้โรงพยาบาลที่สงสัยหรือพบภาวะ malignant hyperthermia รายงานผู้ป่วยให้ราชวิทยาลัยวิสัญญีฯ ทราบโดยแนบสำเนาใบบันทึกการให้ยาาระดับความรู้สึกรู้สึกของผู้ป่วยเพื่อราชวิทยาลัยวิสัญญีฯ จะได้สามารถเก็บรวบรวมรายงานผู้ป่วยและการเกิดอุบัติการณ์ของ malignant hyperthermia ในประเทศไทยต่อไป

แนวทางปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยที่เกิดภาวะ malignant hyperthermia




เขต 1	ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะ แพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	37 vial	053-935528 ติดต่อ รศ.บพ.ธนุ หินทอง (หัวหน้าภาควิชาวิสัญญีวิทยา)	053-935528 ติดต่อวิสัญญีแพทย์เวร
	กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลเชียงราย ประชาณุเคราะห์	6 vial	089-5546111 ติดต่อ พญ.สิริสร โขลิขกุล (หัวหน้ากลุ่มงานวิสัญญี)	053-711300 ต่อ 99 ติดต่อหัวหน้ากลุ่มงาน วิสัญญี หรือ วิสัญญีแพทย์เวร
	กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลลำปาง	6 vial	054-237400 ต่อ3400-2 ติดต่อวิสัญญีแพทย์เวร	
	กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลศรีสังวาลย์ จังหวัด แม่ฮ่องสอน	6 vial	053-611378 ต่อ 3101, 3102 ติดต่อวิสัญญีแพทย์เวร	
เขต 6	กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลระยอง	10 vial	038-611104 ต่อ 6702 ติดต่อวิสัญญีแพทย์	

เอกสารอ้างอิง

1. Malignant Hyperthermia Association of the United States 2011. <http://www.mhaus.org>
2. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland 1998. <http://www.frca.co.uk>
3. Krause T, Gerbershagen MU, Firge M, et al. Dantrolene: a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59: 364-73.
4. Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994;80:771-9.
5. Heggie JE. Malignant hyperthermia: considerations for the general surgeon. *Can J Surg* 2002; 45: 369-72.
6. ประกาศราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย ปี พ.ศ.๒๕๖๒ เรื่อง แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อ Malignant Hyperthermia และผู้ป่วยที่มีอาการของ Malignant Hyperthermia
7. Zhou J, Bose D, Alleen PD, Pessah IN. Malignant hyperthermia and muscle related disorders. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:1287-1314.
8. Lechner J, Wiegand C, Hartung E, Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994 Apr; 80(4): 771-9.
9. Ai SZ, Tagchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Pract Clin Anesth* 2003;17: 519-33.
10. Saltzman LS, Kates RA, Corke BC. Hyperkalemia and cardiovascular collapse after verapamil and dantrolene administration in swine. *Anesth Analg* 1984;63:272-5.
11. Malignant Hyperthermia Association of the United States. <http://www.mhaus.org> (2007)
12. JE Heggie. Malignant hyperthermia: considerations for the general surgeon *Can J Surg* 2002;45:369-72.
13. Malignant hyperthermia Australia & New Zealand resource kit 2007 (mhanz);www.malignanthyperthermia.com.au
14. Gregory H, Weant KA. Pathophysiology and Treatment of Malignant Hyperthermia. *Adv Emerg Nurs J* 2021;43(2):102-10.
15. Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Ruffert H, et al. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. *Br J Anaesth.* 2020;125(2):133-40.
16. Litman RS, Smith VI, Larach MG, Mayes L, Shukry M, Theroux MC, et al. Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia. *Anesth Analg.* 2019;128(4):652-9.
17. 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;76(5):655-64.





Quiz