

پیشگیری و درمان هیپرترمی بدخیم

دکتر نعمت اله آهنگر، دکتر نیکی جیتگر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۱۹، روی ژن رسپتور ریانودین که یک کانال کلسیمی در شبکه سارکوپلاسمیک سلول‌های عضلانی می‌باشد، یافت شده است. معمولاً هیپرترمی بدخیم اولین بار خود را در حین اعمال بیهوشی نشان می‌دهد. علائم و نشانه‌های مرتبط با این وضعیت عمدتاً ناشی از تحریک پذیری بیش از اندازه عضله بوده که خود را به صورت انقباض‌های غیرقابل کنترل (سفتی عضلات)، ریتم‌های غیرطبیعی قلب، افزایش شدید حرارت بدن و نارسایی کلیوی نشان می‌دهد. تاکی‌کاردی از جمله نخستین علائم این اختلال است، در حالی که تب بالا

هیپرترمی بدخیم یا هیپرپیرکسی یک اختلال فارماکوژنتیکی و یک وضعیت تهدیدکننده حیات است که در حین یا بعد از بیهوشی عمومی رخ می‌دهد. ۲ دلیل اصلی هیپرترمی بدخیم عبارتند از:

۱- عوامل تحریک‌کننده که شامل: همه هوشبرهای استنشاقی (کلورفرم، اتر، هالوتان، انفلوران، ایزوفلوران، سووفلوران، دفلوران) و شل‌کننده‌های عضلانی دپلاریزان (مانند سوکسینیل کولین) می‌باشند.

۲- استعداد ژنتیکی: در برخی خانواده‌های مستعد این بیماری نقصی در کروموزوم شماره

■ مکانیسم های هیپرترمی بدخیم

افزایش کلسیم داخل سلولی و یا بروز مشکل در بازگشت کلسیم به محل های ذخیره آن در داخل سلول، سبب ایجاد مقادیر بالای کلسیم در سیتوپلاسم شده که منجر به انقباضات مداوم عضلات اسکلتی می گردد. این بیش فعالیتی عضلات اسکلتی سبب افزایش مصرف اکسیژن، ایجاد گرما و افزایش مصرف ATP می شود. افزایش مصرف ATP منجر به آزاد سازی دی اکسید کربن و اسید لاکتیک شده و ایجاد اسیدوز می کند.

مصرف ATP همچنین ایجاد گرما می کند که منجر به افزایش دمای بدن می گردد. این وقایع در نهایت سبب تخریب غشا سلولی می شود که اجازه نشت پتاسیم، منیزیم، فسفات، آنزیم های سلولی و میوگلوبین به مایع خارج سلولی را می دهد. افزایش کلسیم داخل سلولی منجر به فعال شدن فیلامان های اکتین و میوزین شده، سفتی عضلانی و اسپاسم را که از نخستین علائم هیپرترمی بدخیم هستند، توجیه می کند. افزایش غلظت کلسیم سبب تحریک روندهای مصرف کننده انرژی در عضلات اسکلتی شده، منجر به اسیدوز متابولیک می گردد که اگر مقادیر دی اکسید کربن بیشتر افزایش یابد، اسیدوز تنفسی را به دنبال خواهد داشت. افزایش متابولیسم دیده شده در هیپرترمی بدخیم سبب علائم بالینی از قبیل افزایش تون عضلات، آریتمی، تاکی کاردی و هیپرترمی می شود. علائم آزمایشگاهی عبارتند از هیپرکالمی، افزایش کراتین کیناز و میوگلوبین اوری ناشی از آسیب غشا سلول.

جزو علائمی است که دیرتر ظاهر می شود. در طی این وقایع بافت عضله تخریب شده و محصولات این تخریب ممکن است سبب آسیب کلیه ها و نارسایی حاد کلیوی شود. رنگ ادرار ممکن است در اثر لیز شدن عضله و آزاد شدن رنگدانه های عضلانی (میوگلوبین) به تیره تغییر کند.

هیپرترمی بدخیم، که در صورت عدم درمان فوری ممکن است کشنده باشد، به شکل اتوزومال غالب به ارث می رسد (مبتلا بودن تنها یکی از والدین برای انتقال به فرزند کافی است). همچنین ممکن است هیپرترمی بدخیم با بیماری های عضلانی مانند دیستروفی عضلانی در ارتباط باشد.

■ میزان بروز بیماری

میزان بروز استعداد ژنتیکی برای این بیماری ۱ در ۱۰,۰۰۰ و مشاهده موارد بالینی آن ۱ در ۳۰,۰۰۰ می باشد. البته این به این معنی نیست که هر بیمار مستعد از نظر ژنتیکی، در صورت مواجهه با عوامل تحریک کننده دچار بحران هیپرترمی بدخیم می شود. با وجود این، هیپرترمی بدخیم یک اختلال خطرناک بوده و هر فرد در ارتباط با بیهوشی و عوامل بیهوش کننده باید اطلاعات به روز و کافی درباره پیشگیری، تشخیص و درمان آن داشته باشد. همه دپارتمان های جراحی یک کارت مخصوص هیپرترمی بدخیم داشته و بخش دارویی یا داروخانه مسئول نگهداری صحیح و در دسترس داروهای مورد نیاز جهت مصرف در حالات اورژانسی می باشد.

مونیتورینگ پیشرفته، آگاهی بیشتر متخصص بیهوشی از هیپرترمی بدخیم و داشتن اطلاعات کافی از درمان با دانتروئن سدیم، میزان وقوع بحران هیپرترمی بدخیم را کاهش می‌دهد.

■ نشانه‌ها

علائم بالینی هیپرترمی بدخیم همیشه یکسان نبوده و شروع آن در بیماران مختلف، متفاوت است با وجود این نشانه‌های غالب عبارتند از:

- ◀ سفتی و اسپاسم عضلانی به دنبال بیهوشی،

- ◀ افزایش سریع دمای بدن متعاقب بیهوشی،
- ◀ قهوه‌ای تیره شدن رنگ ادرار،
- ◀ درد عضله بدون فعالیت بدنی قابل توجه و
- ◀ سابقه خانوادگی هیپرترمی بدخیم یا مرگ بدون توجیه در حین بیهوشی.

■ علائم و آزمایشات

- کراتین کیناز، پتاسیم، اسید اوریک و فسفات از بافت‌های مختلف بدن آزاد می‌شوند. مقادیر این اندکس‌ها در خون ممکن است نشان‌دهنده وضعیت غیرطبیعی در بافت‌های مولد آن‌ها باشد.
- سطوح ثابت و بالای کراتین کیناز می‌تواند اشاره‌ای به استعداد ابتلا به هیپرترمی بدخیم داشته باشد.
- مقادیر میوگلوبین در ادرار، بالاست.
- انقباض عضلات جویده در ناحیه فک، یک علامت زود هنگام محتمل است.
- علائم قلبی شامل تاکی کاردی بطنی،

افزایش و ناپایداری فشار خون. فشار خون ابتدا افزایش پیدا می‌کند، سپس افت زیادی می‌یابد. در ابتدا، پوست برافروخته است، اما به موازات افزایش وازودیلاتسیون، پوست حالت لکه لکه و در نهایت سیانوتیک پیدا می‌کند.

□ هیپرترمی یک علامت تاخیری است. رابدومیولیز (که منجر به نارسایی کلیوی می‌شود) نشان‌دهنده وخامت هیپرترمی می‌باشد.

- یک سری تست‌های ژنتیکی نیز در دسترس هستند که کارآمدترین آن‌ها، رسپتور ریانودین می‌باشد و در نهایت
- تست کافئین روی عضلات.

■ مونیتورینگ (پایش)

ECG، فشار خون، سطوح دی‌اکسید کربن، پالس اکسی‌متر، دما، آنالیز گازهای خون، کراتین کیناز، الکترولیت‌ها و تست‌های عملکرد کبدی (به خصوص در خانم‌ها و افراد بالای ۲۵ سال).

■ به هنگام بحران هیپرترمی بدخیم چه باید کرد؟

- توقف استفاده از عوامل تحریک‌کننده (هوشبرهای استنشاقی)
- ونتیلاسیون بیمار با اکسیژن ۱۰۰ درصد
- عمیق کردن بیهوشی با اپیوئیدها، بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها یا پروپوفل
- تنظیم تنفس منطبق با آنالیز گازهای خونی و دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی.
- چک کردن گازهای خونی، الکترولیت‌ها،

■ مراقبت پیش از عمل

پرسش از بیمار در مورد مشکلات نامشخص مرتبط با بیهوشی عمومی، اختلالات عضلانی (همچنین در خانواده)، درد عضلانی، کرامپ‌های عضلانی و تیره شدن رنگ ادرار. در صورت شک به هیپرترمی بدخیم، چک کردن کراتین کیناز و انجام آزمایشات نورولوژیک. در صورت شک، انجام بیهوشی با ترکیباتی به غیر از هوشبرهای استنشاقی.

■ درمان

بهترین درمان برای این شرایط، پیشگیری است. وجود سابقه خانوادگی، مشکلات ناشی از بیهوشی و آگاه کردن جراح یا متخصص بیهوشی از این قضیه، از اهمیت خاصی برخوردار است. همان طور که ذکر شد درمان شامل قطع عوامل تحریک کننده و درمان های حمایتی و قطعی می باشد. برخی درمان های حمایتی عبارتند از اکسیژن ۱۰۰ درصد. تجویز سدیم بی کربنات برای اسیدوز و اعمالی در جهت سرد کردن بیمار. حفظ سطح ادرار بیمار در محدوده ۲ ml/kg/hour با استفاده از مایعات داخل وریدی مانیتول و فورزماید از اهمیت برخوردار است. درمان قطعی، دانترولن سدیم و یک شل کننده عضله است که بتواند با مقادیر بالای کلسیم داخل سلولی مقابله کند. وقوع اپیزودها غالباً قابل پیشگیری است. اپیزودهای مکرر در صورت عدم درمان می تواند سبب آسیب کلیه شده و مرگبار باشد، اما استفاده از دانترولن سدیم وقوع مرگ را بسیار کاهش داده است.

کراتین کیناز، میوگلوبین و لاکتات بلافاصله، بعد از ۳۰ دقیقه، بعد از ۴ ساعت، بعد از ۱۲ ساعت و بعد از ۲۴ ساعت.

□ توقف جراحی هنگامی که علائم اسپاسم عضلات ناحیه فک وجود دارند و یا در صورت بحران هیپرترمی بدخیم.

□ در صورت عدم وجود هیپرکالمی، اسیدوز و عوامل تحریک کننده، ادامه جراحی.

□ تجویز دانترولن سدیم ۲/۵ mg/kg به شکل وریدی یکجا. تکرار این میزان تا توقف هیپرمتابولیسم (با چک کردن دی اکسید کربن بازدمی)؛ تجویز دانترولن سدیم به میزان ۱۰ mg/kg در طول ۲۴ ساعت به صورت مداوم.

□ تجویز سدیم بی کربنات (۲ mg/kg - ۱) به صورت بلایند و چک کردن گازهای خونی.

□ درمان آریتمی با بتابلاکر (اسمولول ۰/۲۵ mg/kg/min - ۰/۱ به شکل وریدی).

□ خنک کردن شخص، به عنوان مثال آب یخ با لوله نازوگاستریک یا تجویز مایعات داخل وریدی سرد.

□ استفاده از کاتترهای شریانی، ورید مرکزی و ادراری.

□ Forced diuresis

□ مراقبت های ویژه بعد از عمل

□ چک کردن عملکرد کلیه ها، نارسایی احتمالی کلیوی، انعقاد، دمای بدن، الکترولیت ها و کراتین کیناز.

□ مطلع ساختن بیمار و وابستگان، آزمایش بیمار و وابستگان از نظر استعداد ژنتیکی برای هیپرترمی بدخیم؛ در صورت مثبت بودن، تهیه کارت مخصوص بیماری.

■ دوزاژ و نحوه مصرف

□ دانترولن سدیم

با تاثیر روی پاسخ انقباضی عضله در محلی نزدیک پیوستگاه عصب - عضله سبب شل شدگی می‌شود. این دارو، احتمالاً از طریق تداخل با رهائش کلسیم از محل‌های ذخیره داخل سلولی‌اش، شبکه سارکوپلاسمیک، سبب قطع رابطه تحریک - انقباض می‌شود. این دارو به شکل پودر لیوفیلیزه حاوی ۲۰ میلی گرم دانترولن با ۳ میلی گرم مانیتول در دسترس بوده و به منظور تزریق با ۶۰ میلی لیتر آب مقطر استریل رقیق می‌گردد. به منظور اطمینان از اختلاط کامل باید بعد از رقیق کردن آن را به مدت چند دقیقه خوب تکان داد. دوز اولیه این دارو به شکل ۲/۵ mg/kg وریدی یکجا بوده، سپس هر ۱۰ - ۵ دقیقه تکرار می‌شود تا یا به حداکثر دوز ۱۰ mg/kg برسیم یا علایم کنترل شود. به منظور اطمینان خاطر از تحت کنترل بودن بیماری، باید هر ۶ ساعت به مدت ۲۴ الی ۷۲ ساعت دارو را با دوز ۱ mg/kg تکرار نمود. به دلیل نظرات ضد و نقیضی که در مورد استفاده از دانترولن به منظور پیشگیری از هیپرترمی بدخیم وجود دارد، برخی جراحان در صورت استفاده از پروتکل بیهوشی فاقد هوشیرهای استنشاقی از دانترولن استفاده نمی‌کنند. در صورت استفاده به این منظور، بیمار باید حداقل ۱۲ ساعت بعد از عمل، تحت مراقبت باشد، زیرا نیمه عمر حذف دانترولن ۸ - ۵ ساعت می‌باشد. این دارو در تمامی سنین قابل استفاده است.

□ سوکسینیل کولین

به دلیل این که مصرف سوکسینیل کولین در

لوله گذاری سریع بسیار شایع بوده و در مورد بیمارانی که نیاز به فلج در حین لوله گذاری دارند، مصرف این دارو به شکل مداوم می‌باشد، کلیه پرسنل اتاق عمل باید از پتانسیل سوکسینیل کولین در تسریع و تشدید هیپرترمی بدخیم و عواقب مرگبار آن آگاه باشند.

□ ضدتباها

برای یک حمله هیپرترمی بدخیم، داروهای کاهنده تب مانند استامینوفن و پتوی سرد می‌تواند به کاهش دمای بدن کمک کند. مصرف مایعات داخل وریدی و خوراکی به علاوه یک سری داروهای معین، برای حفظ عملکرد طبیعی کلیه‌ها ضروری است.

□ درمان پیش از عمل

در دسترس داشتن یک ضداضطراب موثر مانند یک داروی بنزودیازپینی از اهمیت خاصی برخوردار است.

■ احتیاطات

۱- محلول دانترولن داخل وریدی pH بالایی (حدود ۹/۵) داشته و به منظور جلوگیری از نشت آن به بافت‌های اطراف باید احتیاط لازم به عمل آید.

۲- بیمارانی که دانترولن دریافت می‌کنند، کاهشی را در توانایی و قدرت عضلانی از خود نشان داده‌اند. ضعف عضلات پا به خصوص در هنگام پایین رفتن از پله‌ها، باید مدنظر قرار گیرد.

۳- زمانی که از مانیتول برای پیشگیری یا درمان مشکلات کلیوی آتی ناشی از هیپرترمی بدخیم استفاده می‌شود، ۳ گرم مانیتول مورد

زایمان که قادر به کنترل هیپرترمی بدخیم می‌باشند، ارجاع داده شوند. ثبت‌های پیش از تولد، به طور واضح وقوع اپیزودهای قبلی هیپرترمی بدخیم یا ابتلا همسر به آن را نشان می‌دهند. در چنین شرایطی بر حسب وظیفه متخصص بیهوشی باید مطلع شود. اگر چه زایمان، یک روند پرسترس می‌باشد، گزارشی مبنی بر تحریک ناشی از زایمان هیپرترمی بدخیم وجود ندارد و با مونیتورینگ مناسب، زایمان طبیعی و سالم امکان پذیر خواهد بود. جهت کنترل درد در طی زایمان، از نارکوتیک‌ها، در صورت لزوم می‌توان استفاده کرد. با وجود این، استفاده از بی‌حسی اپیدورال برای کنترل درد، از مزیت‌های بارزی برخوردار است. همه بی‌حس‌کننده‌های موضعی، از جمله داروهای آمیدی که به میزان وسیعی در بی‌حسی اپیدورال به کار می‌روند، ایمن بوده و قابل تجویز هستند. در صورت نیاز به عمل جراحی سزارین، از بیهوشی عمومی باید اجتناب شود. در موارد نادر که بیهوشی عمومی نیاز باشد، از تکنیک‌های ویژه شامل اجتناب از عوامل تحریک‌کننده و هوشبرهای استنشاقی استفاده می‌شود. پروفیلاکسی با دانترولن، اگر چه برای نوزاد خطری دربر ندارد، معمولاً نیاز نمی‌باشد.

■ پیشگیری

با توجه به رشد فزاینده و مستمر عوامل دیپلاریزان در اورژانس و ICU، خطر وقوع هیپرترمی بدخیم همیشه باید در نظر گرفته شود.

نیاز برای انحلال هر ۲۰ میلی‌گرم ویال وریدی دانترولن نیز باید مورد توجه قرار گیرد.

۴- در صورتی که بیمار یا هر یک از اعضای خانواده وی در خلال بیهوشی عمومی دچار مشکلاتی بوده‌اند، حتماً باید جراح و متخصص بیهوشی را از این امر مطلع سازند.

■ تداخلات دارویی

۱- دانترولن سدیم در کبد متابولیزه شده و از نظر تئوری این احتمال وجود دارد که متابولیسم آن به وسیله داروهای القاکننده آنزیم‌های میکروزومی کبدی افزایش یابد. با وجود این، به نظر می‌رسد که نه فنوباریتال و نه دیازپام هیچ کدام تاثیری روی دانترولن نداشته باشند.

۲- مصرف مهارکننده‌های کانال کلسیمی مانند وراپامیل در خلال کنترل بحران هیپرترمی بدخیم توصیه نمی‌گردد.

۳- مصرف دانترولن سدیم ممکن است بلوک عصب-عضله ایجاد شده توسط وکرونیوم را تقویت کند.

■ مراقبت‌های بعد از وقوع بحران

کپسول دانترولن سدیم، ۸ mg/kg - ۴ در ۴ دوز منقسم به مدت ۲ - ۱ روز بعد از بحران هیپرترمی بدخیم تجویز می‌شود تا از عود علائم هیپرترمی بدخیم جلوگیری شود.

■ هیپرترمی بدخیم و حاملگی

توصیه می‌شود تمامی خانم‌های بارداری که سابقه هیپرترمی بدخیم دارند به یک بیمارستان مجهز به سرویس‌های مخصوص بیهوشی و

تشخیص بیماران مستعد قبل از پروتکل بیهوشی بسیار حایز اهمیت است. از بیمار و خانواده‌اش باید یک سابقه پزشکی مناسب اخذ شود. با تجویز دانترولن پیش از بیهوشی، وقوع هیپرترمی بدخیم قابل پیشگیری است، اگر چه همه در این زمینه متفق‌القول نیستند. در افراد مستعد و حساس، اجتناب از مصرف داروهای محرک CNS مانند کوکائین و مشتقات آمفتامین مهم است چرا که این ترکیبات ممکن است مشکلات شبه هیپرترمی ایجاد کند. برای هر شخص با سابقه خانوادگی میوپاتی، دیستروفی عضلانی و یا هیپرترمی بدخیم، مشاوره ژنتیکی و تشخیص ریسک هیپرترمی بدخیم توصیه می‌گردد.

■ مسؤلیت داروخانه بیمارستان

ست یا مجموعه مخصوص هیپرترمی بدخیم در بخش‌های جراحی نگه داشته شده و داروخانه مسئول بخش‌های دارویی آن می‌باشد. داشتن ذخیره داروهای ذیل و بازدید منظم از آن‌ها بسیار حیاتی و حساس است:

- ۱- دانترولن سدیم، ویال وریدی، ۲۶ عدد.
- ۲- بی‌کربنات سدیم ۸/۴ درصد، ۵ ویال ۵۰ میلی‌لیتری برای کنترل اسیدوز متابولیک (۱-۲ mEq/kg).
- ۳- مسانیتول ۲۰ درصد (۲ سرم ۵۰۰ میلی‌لیتری)، جهت افزایش ادرار.
- ۴- فورزماید، ۸ عدد آمپول ۲۰ میلی‌گرمی، جهت افزایش ادرار.
- ۵- دکستروز ۵۰ درصد، ۲ ویال ۵۰ میلی‌لیتری برای کنترل هیپرکالمی.

- ۶- کلسیم کلراید ۱۰ درصد، ۲ ویال برای کنترل هیپرکالمی تهدیدکننده حیات (۵-۲ mg/kg).
- ۷- انسولین رگولار ۱۰۰ unit/ml، ۱ ویال برای کنترل هیپرکالمی، (۰/۱۵ unit/kg) انسولین رگولار در ۱ ml/kg دکستروز ۵۰ درصد؛ در صورت تجویز انسولین، گلوکز خون هر ساعت چک شود.
- ۸- لیدوکائین هیدروکلراید ۲ درصد، ۵ ویال ۲۰ میلی‌لیتری برای آریتمی قلبی.
- ۹- پروکائین آمید ۵۰۰ mg/ml، ۲ جعبه محتوی ویال‌های ۱۰ میلی‌لیتری برای آریتمی قلبی. سایر اجزای هیپرترمی بدخیم شامل: تجهیزات عمومی، وسایل مونیتورینگ، ملزومات پرستاری، ملزومات تست‌های آزمایشگاهی و فرم‌ها می‌باشند.



منبع

Saljoughian M. Malignant Hyperthermia: prevention and Therapy. US Pharmacist. 2003; 28: 3.