

ВЫЯВЛЕНИЕ И ОЦЕНКА СЛУЧАЕВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В УСЛОВИЯХ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ: АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

Колесникова Е.Ю.¹, Журавлева Е.О.¹, Асецкая И.Л.², Затолочина К.Э.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, 109074, Москва, Россия

Резюме: В работе представлены результаты анализа Федеральной базы данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства (АИС Росздравнадзор) за 2009-2014 годы с целью выявления и оценки случаев развития злокачественной гипертермии при применении ингаляционных анестетиков. Выявлено и проанализировано 10 сообщений, удовлетворяющих условиям поиска.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, дантролен, ингаляционный анестетик, нежелательная реакция.

Библиографическое описание: Колесникова ЕЮ, Журавлева ЕО, Асецкая ИЛ, Затолочина КЭ. Выявление и оценка случаев злокачественной гипертермии в условиях анестезиологического пособия: анализ базы данных спонтанных сообщений. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; (3): 5-12.

IDENTIFICATION AND ASSESSMENT OF CASES OF MALIGNANT HYPERTHERMIA TRIGGERING UNDER ANAESTHETIC MANAGEMENT: ANALYSIS OF SPONTANEOUS REPORTING DATABASE

Kolesnikova E.Yu.¹, Zhuravleva E.O.¹, Asetsckaya I.L.², Zatolochina K.E.¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

² Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» under Roszdravnadzor, 109074, Russia, Moscow

Summary: The article provides analysis of the Federal adverse drug reaction database for the period 2009-2014 years, whose goal was to identify and assess cases of malignant hyperthermia after exposure to inhalational anaesthetics. During this time were identified 10 reports satisfying these requirements.

Key words: malignant hyperthermia, dantrolene, inhalational anaesthetic, adverse drug reactions.

Bibliographic description: Kolesnikova EYu, Zhuravleva EO, Asetsckaya IL, Zatolochina KE. Identification and assessment of cases of malignant hyperthermia triggering under anaesthetic management: analysis of spontaneous reporting database. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; (3): 5-12.

В Федеральном законе № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» впервые было введено понятие «орфанные забо-

левания», определившее критерий включения в данную группу болезней нозологий, уровень которых не превышает 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения [1].

Впервые проблема «орфанных» заболеваний была озвучена в США еще в 1983 году, однако до настоящего времени в мире отсутствует как единый перечень заболеваний, так и единое мнение о предельной частоте встречаемости той или иной патологии, для отнесения ее к орфанной.

В настоящее время в мире насчитывается более 6000 редких заболеваний, и количество их стремительно увеличивается.

В число таких заболеваний входит злокачественная гипертермия (ЗГ). Особое место данная нозология, с нашей точки зрения, занимает по ряду причин.

Злокачественная гипертермия обусловлена аутосомно-доминантным нарушением внутриклеточного кальциевого гомеостаза в скелетной мускулатуре, связанное с дефектом рианодинового рецептора (RyR1), приводящее, под воздействием внешних факторов [2], к неконтролируемому гиперметаболизму мышечной ткани [3].

Другим этиологическим фактором может быть генетически обусловленный дефект 1 α субъединицы потенциалозависимого дигидро-пиридинового рецептора [4].

Для развития ЗГ необходимо одновременное сочетание двух факторов – генетически нарушенного метаболического статуса скелетных мышц и воздействия триггерного фактора.

При этом к триггерам, запускающих патологические механизмы болезни, относят такие галогенсодержащие ингаляционные анестетики как фторотан, галотан, изофлюран, севофлюран, десфлюран, энфлюран, используемые по отдельности или в комбинации с деполяризующими миорелаксантами (суксаметония йодид), а также ряд других условий (стресс, перегревание, травма и др.) [5-10].

Данное обстоятельство с одной стороны относит ЗГ к фармакогенетическим заболеваниям, а с другой – позволяет рассматривать ЗГ как осложнение после применения ингаляционных анестетиков.

В результате возросшего метаболизма течение ЗГ сопровождается гиперкапнией, гипоксемией, ацидозом, развитием тяжелых электролитных и метаболических нарушений, декомпенсацией кровообращения, отеком легких и головного мозга, почечной недостаточностью и другими расстройствами, ведущими к полиорганной недостаточности.

Летальность при фульминантной (молниеносной) форме течения без использования специфической терапии составляет от 65 до 80% [5, 7, 8, 11, 12].

Введение в клиническую практику препарата дантролен позволило сократить летальность до 10–20% [5, 7, 8, 10, 13], а по некоторым источникам, до 4–7% [14].

Дантролен – миорелаксант с механизмом действия, отличного от курареподобного [15], которое заключается в замедлении за счет блокады RyR1-рецептора (канала) высвобождения Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума и снижении концентрации кальция в цитоплазме, что, в конечном счете, приводит к угнетению сократимости мышечных волокон и купированию гиперметаболизма мышечной ткани [2, 24, 25, 26]. Препарат выпускается также под торговыми названиями дантриум (Dantrium) и рианодекс (Ryanodex) [16].

В большинстве развитых стран злокачественную гипертермию относят к орфанным заболеваниям [17, 18], а дантролен к орфанным лекарственным препаратам, для которых предусмотрены особые подходы в регуляторной политике.

Кроме того, в ряде стран функционируют национальные центры и специализированные организации, такие как MHAUS (Malignant Hyperthermia Association of the United States) [11] в США, и EMHG (European Malignant Hyperthermia Group) в Европе [19], целями которых являются сбор и оценка информации о случаях ЗГ, оказание экстренной консультативной помощи, проведение образовательных программ для врачей, обеспечение информацией пациентов с предрасположенностью к ЗГ и проведение научных исследований.

При частоте развития ЗГ, варьирующей в пределах от 1:5000 до 1:50000–100000 [20] анестезий, данное заболевание в России не входит в перечень орфанных, а препарат для специфической терапии пациентов с острым эпизодом ЗГ (дантролен) в настоящее время не зарегистрирован в нашей стране и отсутствует на отечественном фармацевтическом рынке, что делает невозможным проведение специфической терапии [21, 22].

Кроме того, в России не ведется статистический учет случаев развития ЗГ, и также отсутствуют центры по диагностике и консультированию таких случаев.

С целью выявления и оценки информации о случаях развития ЗГ нами был проведен анализ отечественной базы данных спонтанных сообщений о развитии нежелательных реакций после применения лекарственных средств (АИС Росздравнадзор). В анализ были включены спонтанные сообщения, поступившие в базу данных за 2009-2014 гг.

Критерии включения в исследование: наличие среди подозреваемых препаратов галогенсодержащего ингаляционного анестетика и/или деполяризующего миорелаксанта; «Гипертермия», «Гипертермия злокачественная» в описании нежелательной реакции (НР); критерий серьезности НР (смерть, угроза жизни, госпитализация или ее продление, клинически значи-

мое событие, инвалидность/нетрудоспособность).

В ходе анализа выявлены 10 сообщений, отвечающих заданным критериям, из них 8 сообщений были первичными. Эти сообщения поступали за 2012-2014 гг.: 4 первичных и 2 повторных сообщения с уточняющей информацией поступили в 2012 г., 1 сообщение – в 2013 г., 3 сообщения – в 2014 г. Все сообщения содержали информацию о развитии ЗГ у детей от 3 до 12 лет.

Среди 8 первичных сообщений в 5 случаях НР в качестве подозреваемых лекарственных препаратов указан севофлуран, в 1 – севофлуран + галотан, в 1 – суксаметония хлорид + тиопентал натрия, в 1 – галотан + фентанил + пипекурония бромид (таблица 1).

Таблица 1. Случаи развития злокачественной гипертермии (ЗГ)

№ случая	Лекарственные препараты, подозреваемые в развитии ЗГ	Описание НР	Исход НР	Возраст пациента
1	Севофлуран	Гипертермия злокачественная, рабдомиолиз, гипертонус мышц, тахикардия	Смерть	3 года
2	Севофлуран	Гипертермия злокачественная, гиперкапния	Угроза жизни	11 лет
3	Тиопентал натрия, суксаметония хлорид	Гипертермия злокачественная	Смерть	7 лет
4	Галотан, фентанил, пипекурония бромид	Гипертермия, брадикардия	Смерть	8 лет
5	Севофлуран	Гипертермия злокачественная	Улучшение состояния	4 года
6	Севофлуран	Гипертермия, гиперкапния	Улучшение состояния	7 лет
7	Севофлуран	Гипертермия злокачественная, тахикардия	Смерть	11 лет
8	Севофлуран, галотан	Гипертермия, экстрасистолия, повышение артериального давления, тахикардия	Смерть	12 лет

В случае № 1 пациентке в возрасте 3 лет была проведена общая анестезия препаратом севофлуран по поводу лечения кариеса в стоматологической клинике. Сбор анамнеза и объективный осмотр не выявили противопоказаний к проведению общей анестезии. Незадолго до окончания процедуры у пациентки отмечена тахикардия, гипертонус конечностей, гипертермия до 42,7°С, состояние было расценено как ЗГ. На сегодняшний день в большинстве рекомендаций по лечению криза ЗГ включены следующие мероприятия: немедленная отмена триггерного агента, введение специфического препарата (дан-

тролен), коррекция вторичных метаболических расстройств, и, при необходимости, физическое охлаждение [23]. Дальнейшее ведение пациентки соответствовало рекомендуемому протоколу терапии острого эпизода ЗГ (но без введения дантролена в связи с его отсутствием). Температура тела снизилась до 38,8°С, однако спустя 2 часа отмечено развитие рабдомиолиза, сопровождающегося миоглобинемией, миоглобинурией и гиперкалиемией. На следующие сутки у пациентки был зафиксирован второй криз ЗГ, отек головного мозга, отек легких. Находясь в коме, пациентка умерла. По данному случаю поступили

два повторных сообщения с уточняющей информацией. Полученные данные позволили однозначно подтвердить связь клинического события с применением севофлурана.

В случае № 2 у пациента 11 лет на фоне вводной и поддерживающей анестезии препаратом севофлуран при стоматологическом вмешательстве отмечена гипертермия (без указания цифр) и не поддающее коррекции нарастание уровня CO_2 . После проведенных мероприятий по охлаждению, инфузионной терапии, форсированного диуреза и введения дексаметазона состояние стабилизировалось. В данном случае степень достоверности причинно-следственной связи клинического события с примененным препаратом севофлуран расценена как возможная.

В случае № 3 пациент 7 лет получал общую анестезию в связи с травмой глаза. После операции развилась гипертермия до 40°C , лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Такие описанные клинические симптомы как сдвиг лейкоцитарной формулы влево и лейкоцитоз не укладываются в классические диагностические признаки ЗГ, к которым относят тахикардию, гиперкапнию, мышечную ригидность, цианоз, резкое повышение температуры тела, нестабильное кровяное давление, аритмию, ацидоз и коагулопатию [6, 8, 14, 15, 27]. Также в сообщении отмечается подозрение на сепсис как причину описанной симптоматики. Были проведены реанимационные мероприятия, однако спасти пациента не удалось. В качестве подозреваемых препаратов были указаны тиопентал натрия и суксаметония хлорид. При этом важно отметить, что барбитураты относят к безопасным в отношении ЗГ препаратам [6, 8, 9, 25, 28]. В связи с вышеперечисленным, не представляется возможным расценивать данную клиническую картину как проявление ЗГ. В тоже время, нельзя исключить связь клинических проявлений с примененными препаратами, поэтому по данному случаю степень достоверности причинно-следственной связи расценена как возможная.

В случае № 4 у пациента 8 лет при проведении общей анестезии развилась брадикардия с гипертермией. В качестве подозреваемых препаратов указаны галотан, фентанил и пипекурония бромид.

Причинно-следственная связь в данном случае определена как возможная. Кроме того, отправителем указано наличие в анамнезе пациента оперативного лечения в возрасте четырех лет под наркозом с использованием фторотана и закиси азота, что также не позволяет однозначно расценивать данную клиническую картину как проявление ЗГ.

В случае № 5 у пациента 4 лет при проведении кохлеарной имплантации под общим наркозом с использованием севофлурана было отмечено повышение температуры до $39,2^\circ\text{C}$, повышение уровня CO_2 по данным капнографии и ригидность скелетной мускулатуры. Данное сообщение является единственным, где в качестве предпринятых мер указан препарат дантролен. Состояние ребенка удалось стабилизировать. Степень достоверности причинно-следственной связи расценена как вероятная.

В случае № 6 пациент 7 лет получал вводный наркоз препаратом севофлуран, на фоне которого было зафиксировано повышение температуры тела до 42°C , ацидоз, гиперкапния, нарушение ритма сердца. Среди предпринятых мер, которые позволили стабилизировать состояние пациента, отмечены отмена подозреваемого лекарственного средства и лекарственная терапия, подробное описание которой в сообщении отсутствует. Степень достоверности причинно-следственной связи расценена как вероятная.

В случае № 7 у пациента 11 лет при проведении общей анестезии препаратом севофлуран развилась тахикардия и неуправляемая гипертермия до 42°C . В отсутствии данных анамнеза, динамики клинического течения и аутопсии, причинно-следственная связь расценена как возможная.

В случае № 8 у пациента 12 лет при проведении общей анестезии севофлураном и галотаном по поводу аппендэктомии, спустя 10 минут после ингаляции средств для наркоза развилась тахикардия 160 уд/мин, гипертермия до 42°C , смешанный ацидоз в анализе газов крови, гиперкалиемия, гиперлактатемия, тризм нижней челюсти, гипертонус конечностей, сердечно-сосудистая недостаточность, фибрилляция желудочков. Последующее ведение пациента соответствовало рекомендуемому протоколу терапии остро-

го эпизода ЗГ, но без введения дантролена. При этом в сообщении имеется указание о непроведении специфической терапии в связи с отсутствием регистрации препарата в России. Степень достоверности причинно-следственной связи расценена как вероятная.

Таким образом, несмотря на то, что ЗГ, строго говоря, не является НР, в базе данных спонтанных сообщений удалось идентифицировать достоверные случаи развития этой патологии.

Во всех сообщениях степень достоверности причинно-следственной связи клинического события с примененными препаратами (триггерами ЗГ) была высокой,

что объясняется установленной связью ингаляционных анестетиков с развитием данного заболевания.

В условиях расширения применения ингаляционной анестезии вопрос регистрации дантролена в России, несомненно, является, чрезвычайно актуальным.

Не исключено, что последние поправки, внесенные в ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств», касающиеся орфанных препаратов, будут способствовать скорейшему выходу на фармацевтический рынок лекарственного препарата дантролен, помогут повысить эффективность лечения ЗГ в нашей стране и спасти жизни гражданам России [29, 30].

ЛИТЕРАТУРА:

1. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Российская газета 2011; 263.
2. Kozack JK, Macintyre DL. Malignant hyperthermia. *Phys Ther* 2001; 8: 945-951.
3. Богданов АА. Сукцинилхолин – друг или враг [Электронный ресурс]: <http://rusanesth.com/novosti/red/sukczinilxolin-drug-ili-vrag.html> (дата обращения: 28.04.15).
4. Schneiderbanger D, Johannsen S, Shuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Therapeutics and clinical risk management* 2014; 10: 355-362.
5. Триадинский АА, Лебединский КМ, Мазурок ВА. Острый рабдомиолиз: актуальная проблема анестезиологии и реаниматологии [Электронный ресурс]: <http://www.lebedinski.com/Works/Work190.htm> (дата обращения: 20.04.15).
6. Прокопьев ГГ, Михельсон ВА, Агавелян ЭГ. Современные взгляды на синдром злокачественной гипертермии/ Медицина неотложных состояний 2011;7-8(38-39) [Электронный ресурс]: <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-23748/article-24197> (дата обращения: 28.04.15).
7. Лебединский КМ, Митичкина ДА, Бобылькова МС. Острый рабдомиолиз: необычные и стёртые варианты так называемой злокачественной гипертермии. Доклад на 486-м заседании Общества анестезиологов и реаниматологов. СПб. 29.12.2004. [Электронный ресурс]: <http://www.lebedinski.com/Works/Work142.htm> (дата обращения: 28.04.15).
8. Шнайдер НА. Злокачественная гипертермия: генетика, диагностика, профилактика. Острые и неотложные состояния в практике врача 2007; 4: 32-36.
9. Шнайдер НА. Злокачественная гипертермия: лечение. Острые и неотложные состояния в практике врача 2007; 5: 30-33.
10. Шнайдер НА, Шнайдер ВА. Злокачественная гипертермия: история изучения. Вестник клинической больницы № 51 2010; 3(11): 23-31.
11. Malignant Hyperthermia Association of the United States [Электронный ресурс]: <http://www.mhaus.org/> (дата обращения: 28.04.15).
12. Strazis KP, Fox AW. Malignant Hyperthermia: A Review of Published Cases. *Anesth. Analg.* 1993; 77 (2):297-304.
13. Sessler DI. Temperature regulation. *Pediatric Anesthesia*. Gregory G. A. (ed.). 3rd Edition. New York: Churchill Livingstone Inc., 1994: 47-59.
14. Rosenberg H, Davis M, James D. Malignant hyperthermia. *Orphanet J. Rare Dis* 2007; 2: 21.
15. Kaplan RF. Malignant hyperthermia. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1994: 169-180.
16. Dantrolene Injection [Электронный ресурс]: <http://www.drugs.com/pro/dantrolene-injection.html> (дата обращения: 28.04.15).
17. EU/3/14/1379: Public summary of opinion on orphan designation: Dantrolene sodium for the treatment of malignant hyperthermia [Электронный ресурс]: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2015/01/WC500180480.pdf (дата обращения: 20.04.15).
18. European commission [Электронный ресурс]: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1379.htm> (дата обращения: 20.04.15).
19. European Malignant Hyperthermia Group [Электронный ресурс]: <https://emhg.org/> (дата доступа: 28.04.15).

20. Anesthesia recommendations for patients suffering from Malignant Hyperthermia [Электронный ресурс]: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Malignant_hyperthermia_EN.pdf (дата обращения 29.04.15).
21. Лебединский КМ, Триадский АА. Злокачественная гипертермия и массивный рабдомиолиз. [Электронный ресурс]: <http://www.lebedinski.com/Works/Work202.htm> (дата обращения: 03.03.2015).
22. General MH Questions [Электронный ресурс]: <http://www.mhaus.org/faqs/about-mh> (дата обращения: 29.04.15).
23. Волков ВП. Злокачественная гипертермия. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2012; 9 (4): 47.
24. Романов Б.К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. Биомедицинская химия 2005; 51 (6): 634-642.
25. Лепяхин ВК, Романов БК, Никитина ТН, Снегирева ИИ. Экспериза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; 2: 19-21.
26. Лепяхин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 1. С. 22-25.
27. Rosenberg H, Davis M, Malignant Hyperthermia. [Электронный ресурс]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1867813/> (дата обращения: 28.04.15).
28. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth 2000; 85(1): 118-128.
29. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013. № 3. С. 45-48.
30. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2014. № 4. С. 27-31.

REFERENCES:

1. «On basis of healthcare of citizens in the Russian Federation» 21.11.2011 № 323-FZ / Rossijskaja gazeta 2011; 263. (in Russian).
2. Kozack JK., Macintyre DL. Malignant hyperthermia. Phys Ther 2001; 8: 945-951.
3. Bogdanov AA. Succinylcholine - friend or foe [Electronic resource]. - Available from: <http://rusanesth.com/novosti/red/sukczinilxolin-drug-ili-vrag.html> (cited 2015 Apr 28) (in Russian).
4. Schneiderbanger D, Johannsen S, Shuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. Therapeutics and clinical risk management 2014; 10: 355-362.
5. Triadskij AA, Lebedinskij KM, Mazurok VA. Acute rhabdomyolysis: actual problems of Anesthesiology and Intensive Care [Electronic resource]. - Available from: <http://shhshhshh.lebedinski.com/Shhorks/Shhork190.htm> (cited 2015 Apr 20) (in Russian).
6. Prokop'ev GG, Mihel'son VA, Agaveljan JeG. Modern views on the syndrome of malignant hyperthermia. medicine of emergency 2011;7-8(38-39) [Electronic resource]. - Available from: <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-23748/article-24197> (cited 2015 Apr 28) (in Russian).
7. Lebedinskij KM, Mitichkina DA, Bobyl'kova MS. Acute rhabdomyolysis: unusual and erased options so-called malignant hyperthermia. Report on 486 th meeting society of anesthesiologists and resuscitators. SPb. 29.12.2004. [Electronic resource]. - Available from: <http://www.lebedinski.com/Works/Work142.htm> (cited 2015 Apr 28) (in Russian).
8. Shnajder NA. Malignant hyperthermia: genetics, diagnosis, prevention. Acute and emergency conditions in medical practice 2007; 4: 32-36. (in Russian)
9. Shnajder NA. Malignant hyperthermia: treatment. Acute and emergency conditions in medical practice 2007; 5: 30-33. (in Russian)
10. Shnajder NA, Shnajder VA. Malignant hyperthermia: a history study. Journal of clinical hospital № 51 2010; 3(11): 23-31. (in Russian)
11. Malignant Hyperthermia Association of the United States [Electronic resource]. - Available from : <http://www.mhaus.org/> (cited 2015 Apr 28).
12. Strazis KP, Fox AW. Malignant Hyperthermia: A Review of Published Cases. Anesth. Analg. 1993; 77 (2):297-304.
13. Sessler DI. Temperature regulation. Pediatric Anesthesia. Gregory G. A. (ed.). 3rd Edition. New York: Churchill Livingstone Inc., 1994: 47-59.
14. Rosenberg H, Davis M, James D. Malignant hyperthermia. Orphanet J. Rare Dis 2007; 2: 21.
15. Kaplan RF. Malignant hyperthermia. ASA Refresher Courses in Anesthesiology. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1994: 169-180.

16. Dantrolene Injection [Electronic resource]. - Available from: <http://www.drugs.com/pro/dantrolene-injection.html> (cited 2015 Apr 28).
17. EU/3/14/1379: Public summary of opinion on orphan designation: Dantrolene sodium for the treatment of malignant hyperthermia [[Electronic resource]. - Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/01/human_orphan_001461.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (cited 2015 Apr).
18. European commission [Electronic resource]. - Available from: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1379.htm> (cited 2015 Apr 20).
19. European Malignant Hyperthermia Group [Electronic resource]. - Available from: <https://emhg.org/> (cited 2015 Apr 28).
20. Anesthesia recommendations for patients suffering from Malignant Hyperthermia [Electronic resource]. - Available from : https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Malignant_hyperthermia_EN.pdf (cited 2015 Apr 29).
21. Lebedinskij KM, Triadskij AA, Malignant hyperthermia and massive rhabdomyolysis. [Electronic resource]. - Available from: <http://www.lebedinski.com/Works/Work202.htm> (cited 2015 Apr 03) (in Russian).
22. General MH Questions [Electronic resource]. - Available from: <http://www.mhaus.org/faqs/about-mh> (cited 2015 Apr 29).
23. Volkov VP. Malignant hyperthermia. Journal of anesthesiology and resuscitation 2012; 9 (4): 47 (in Russian).
24. Romanov BK. Calcium regulation of activity of lysosomal enzymes of the myocardium // Bio-medical chemistry 2005; 51 (6): 634-642.
25. Lepakhin VK, Romanov BK, Nikitina TN, Snegireva II. Expertise assess the relationship between the expected benefit and possible risk from the use of medicines. Scientific centre for expert evaluation of medical products bulletin. 2012; 2: 19-21.
26. Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. Analiz soobshhenij o nezhelatel'nykh reaktsiyakh na lekarstvennyye sredstva. Vedomosti Nauchnogo tsentra ehkspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. 2012. № 1. S. 22-25.
27. Rosenberg H, Davis M, Malignant Hyperthermia. [Electronic resource]. - Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1867813/> (cited 2015 Apr 28).
28. Hopkins P M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth 2000; 85(1): 118-128.
29. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Efremova TA. Novye zakonodatel'nye initsiativy po povysheniyu bezopasnosti lekarstvennykh sredstv v evropejskom soyuze. Vedomosti Nauchnogo tsentra ehkspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. 2013. № 3. S. 45-48.
30. Snegireva II, Zatolochina KEH, Ozeretkovskij NA, Romanov BK, Mironov AN. Farmakonadzor vaktzin v Rossii: normativno-pravovoe regulirovanie, osobennosti razvitiya na sovremennom ehtape. Vedomosti Nauchnogo tsentra ehkspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. 2014. № 4. S. 27-31.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Федеральное государственное бюджетное учреждение Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения Росздравнадзора. Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Колесникова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Журавлева Евгения Олеговна. Научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.
Асецкая Ирина Львовна. Главный специалист Центра по изучению эффективного, безопасного и рационального применения лекарственных

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia.

Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» under Roszdravnadzor of the Russian Federation. 4/1 Slavyanskaya square, Moscow, 109074, Russia.

Kolesnikova EYu. Senior research scientist of Department of Science and Analysis of Center of Expertise of Drug Safety.

Zhuravleva EO. Research scientist of Department of Science and Analysis of Center of Expertise of Drug Safety.

Asetskaya IL. Chief specialist of the Center for the Study of efficacy, safety and rational use of medicines «Information and Methodological Cen-

средств, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, канд. мед. наук.

Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

ter for Expertise, Registration and Analysis of Treatment of Medical Products», Candidate of Medical Sciences.

Zatolochina KE. Head of Department of Science and Analysis of Center of Expertise of Drug Safety, Candidate of Medical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Колесникова Елена Юрьевна, Kolesnikova@expmed.ru

Статья поступила 11.05.2015 г.

Принята к печати 18.05.2015 г.