

กลุ่มอาการนิวโรเลปติก

ณัฐฐา นน่อพันธ์ พ.บ.*

บทคัดย่อ

กลุ่มอาการนิวโรเลปติก เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบและเป็นปัญหาสำคัญที่ควรเฝ้าระวังโดยเฉพาะผู้ที่ได้รับยารักษาอาการทางจิต ซึ่งมีลักษณะอาการที่เด่นชัด 4 อาการ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ กล้ามเนื้อหดเกร็ง ไข้ และการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ ส่วนใหญ่พบประวัติการได้รับยารักษาอาการทางจิต หรือยาชนิดอื่นที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับโดปามีนอย่างรวดเร็ว พบอุบัติการณ์ได้ไม่บ่อย แต่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ได้แก่ กล้ามเนื้อสลาย ปอดติดเชื้อ ไตวายเฉียบพลัน ติดเชื้อในกระแสเลือด และเสียชีวิต โดยมักพบปัญหาในการวินิจฉัยแยกจากโรคอื่นที่มีไข้และเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ การรักษาโดยหยุดยาที่ใช้และรักษาแบบประคับประคองตามอาการ บางรายที่อาการรุนแรงอาจจำเป็นต้องได้ยาที่เฉพาะเจาะจง อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยตามลักษณะอาการทางคลินิก และรักษาโรคตั้งแต่ระยะแรก เป็นสิ่งที่สำคัญที่สุดเพื่อช่วยลดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิต

คำสำคัญ : กลุ่มอาการนิวโรเลปติก, ยารักษาอาการทางจิต, ระดับค่าซีพีเคในเลือด, แจ้งเกร็งแบบเท่ากันตลอด

Neuroleptic Malignant Syndrome: NMS

Naruttha Norphun M.D.*

Abstract

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a complication that can occur and is a significant concern, especially for individuals receiving antipsychotic medications. The condition is characterized by four prominent symptoms (tetrad): altered consciousness, muscle rigidity, fever, and changes in the autonomic nervous system. Most cases have a history of receiving antipsychotic drugs or other medications that cause a rapid alteration in dopamine levels. Although the incidence of NMS is rare, it can lead to severe complications, including rhabdomyolysis, pneumonia, acute kidney failure, sepsis, and death. Diagnosing NMS can be challenging as it needs to be differentiated from other conditions that present with fever and altered consciousness. Treatment involves discontinuing the causative medication and providing symptomatic supportive care. In severe cases, specific medications may be required. However, diagnosis based on clinical symptoms and early treatment is crucial to reducing complications and mortality rates.

Keywords : neuroleptic malignant syndrome, antipsychotic drugs, serum creatinine phosphokinase, lead-pipe rigidity

บทนำ

กลุ่มอาการนิวโรเลปติก (Neuroleptic Malignant Syndrome: NMS) เป็นภาวะฉุกเฉินที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา โดยเฉพาะกลุ่ม ยารักษาอาการทางจิตเป็นส่วนใหญ่ ภาวะนี้พบได้ไม่บ่อยแต่เป็นอันตรายถึงชีวิต มีลักษณะเฉพาะคือมีอาการสับสน กล้ามเนื้อแข็งตัว มีไข้ และระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติโดยภาวะนี้ พบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1960¹ หลังจากเริ่มมี

การใช้ haloperidol ซึ่งแม้ว่าอุบัติการณ์เกิดขึ้นไม่มากแต่ปัญหาของอาการนี้คือไม่ได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว และการรักษาที่จำเป็นเพียงพอดังกล่าว ซึ่งถือเป็นความท้าทายสำคัญสำหรับแพทย์

อุบัติการณ์

อุบัติการณ์ของการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเลปติก พบได้ทั้งร้อยละ 0.02 ถึง 3.23 โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาอาการทางจิต

* โรงพยาบาลจิตเวชสงขลาราชนครินทร์ กรมสุขภาพจิต

* Songkhla Rajanarindra Psychiatric Hospital, Department of Mental Health

พบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.01-0.02^{2,3} ในต่างประเทศ มีการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์ในช่วง 12 เดือน จำนวน 1,470 ราย ที่แผนกผู้ป่วยนอกพบ 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.07⁴ การศึกษาข้อมูลที่สหรัฐอเมริกาช่วง 2 ปี พบร้อยละ 0.9⁵ และที่รัสเซีย ในระยะเวลา 10 ปี พบอุบัติการณ์และอัตราเสียชีวิตร้อยละ 0.02 และ 10.5 ตามลำดับ⁶ ส่วนในเอเชีย ที่ฮ่องกงศึกษาข้อมูลย้อนหลัง 14 ปี พบอุบัติการณ์และเสียชีวิตร้อยละ 0.11 และ 6 ตามลำดับ⁷ และที่ญี่ปุ่น⁸ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.8 ในช่วงเวลา 4.5 ปี

ส่วนการศึกษาในประเทศไทย พบว่าที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์⁹ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2530 ถึง 2537 พบว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย 12 ราย โดยเกิดหลังจากได้รับหรือเปลี่ยนแปลงยาเฉลี่ย 4.7 วัน ระยะเวลาที่มีอาการเฉลี่ย 18.8 วัน นอกจากนี้ การศึกษาที่สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา¹⁰ แบบย้อนหลัง พ.ศ. 2551-2555 พบการวินิจฉัยจำนวน 41 ราย ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทที่ใช้ยารักษาอาการทางจิต และเกือบทุกรายได้รับยารักษาอาการทางจิตมากกว่า 1 ชนิด และได้ยาสันติจิตเข้ากล้ามเนื้อ¹⁰ และที่โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ พ.ศ. 2557 ถึง 2560 พบ⁶ ราย โดยมี 2 รายเสียชีวิตระหว่างได้รับการรักษา¹¹

พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเลปติกยังไม่สามารถระบุได้ชัดเจน แต่อย่างไรก็มีข้อสันนิษฐานดังต่อไปนี้

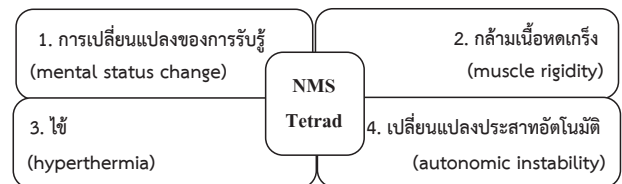
D₂ dopamine receptor blockade ทำให้ลด dopaminergic activity ซึ่งสามารถอธิบายได้ถึงลักษณะ อาการแสดงของกลุ่มอาการนิวโรเลปติก ได้แก่ แข็งเกร็งจาก nigrostriatal, มีไข้จาก hypothalamus และการเปลี่ยนแปลงระดับการรับรู้ (altered mental status) จาก cortical^{12,13} ซึ่งทฤษฎีนี้เป็นผลที่เกิดจากการใช้ยาที่เจาะจง block dopamine receptors ได้แก่ การใช้ยารักษาอาการทางจิต¹⁴ และการลดระดับของยารักษาโรคพาร์กินสันอย่างรวดเร็ว (withdrawal of antiparkinsonian medication)¹⁵

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการเกิดอื่นๆ ด้วย ภาพถ่ายรังสีด้วย SPECT พบว่าในช่วง acute phase ของพบ D₂ receptor binding น้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงหลังหายดีแล้ว¹⁶ การทำงานที่ไม่สมดุลของระบบประสาทซิมพาเทติกที่มีการกระตุ้นมากเกินไป¹⁷ พบ dopamine metabolite homovanillic acid ในน้ำไขสันหลังระดับต่ำ¹⁸ นอกจากนี้อาจเป็นผลโดยตรงของยารักษาอาการทางจิตที่ส่งผลต่อ peripheral skeletal muscle system โดยมีแคลเซียมเพิ่มขึ้นจาก reticulum of muscle cells จากการให้ยารักษาอาการทางจิตทำให้เกิด

การเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อ (muscle contraction), การหดเกร็ง (rigidity) และการสลายของกล้ามเนื้อ (breakdown of muscle)¹³

ลักษณะอาการและอาการแสดง

การวินิจฉัยกลุ่มอาการนิวโรเลปติก ขึ้นอยู่กับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และอาจจะใช้ผลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องร่วม ลักษณะอาการโดยทั่วไป จะพบประวัติได้รับยาในกลุ่มยารักษาอาการทางจิต ซึ่งเป็นการเริ่มใช้ การปรับเพิ่มขนาดยา หรือเปลี่ยนแปลงยาจากชนิดหนึ่งไปเป็นอีกชนิดหนึ่ง โดยแสดงอาการภายใน 2 สัปดาห์ และนานได้มากถึง 30 วัน¹⁹ ลักษณะอาการและอาการแสดง ที่เด่นชัดมี 4 อาการ (tetrad) ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ (mental status change) กล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle rigidity) ไข้ (hyperthermia) และการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic instability) โดยมักพบว่าอาการแรกที่น่ามาคืออาการของการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ จึงทำให้เกิดความสับสนในการวินิจฉัยกลุ่มอาการนิวโรเลปติกกับภาวะอื่นๆ ตามมาด้วยการเปลี่ยนแปลงตามลำดับของ กล้ามเนื้อหดเกร็ง ไข้ และการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ^{12,20,21} ดังแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 อาการ Tetrad ของกลุ่มอาการนิวโรเลปติก (Neuroleptic malignant syndrome)

1. การเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ (mental status change)

การเปลี่ยนแปลงของการรับรู้สามารถพบได้ในระยะแรกของกลุ่มอาการนิวโรเลปติก ซึ่งเป็นสัญญาณเตือนแรกซึ่งสามารถเกิดได้ตั้งแต่ กระสับกระส่าย (agitated) สับสน (confusion) เพ้อ (delirium) ง่วงซึม (stupor) และโคม่า (coma)^{11,22}

2. กล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle rigidity)

กล้ามเนื้อหดเกร็งลักษณะของอาการแสดงทางด้านการเคลื่อนไหว โดยที่เป็นลักษณะที่พบได้บ่อยรูปแบบแข็งเกร็งแบบเท่ากันตลอด “lead-pipe rigidity” เนื่องจากความตึงตัวของกล้ามเนื้อ (muscle tone) ของกล้ามเนื้อมากขึ้น โดยจะพบว่าเมื่อทำการออกแรงเคลื่อนไหวกล้ามเนื้อแบบ passive

movement จะพบแรงต้านเหมือนกับการตวัดโค้งงอต่อตะกั่ว ซึ่งมีความแตกต่างกับการแข็งเกร็งแบบอื่น เช่น cogwheel rigidity ที่เป็นการเคลื่อนไหวในขณะออกแรงพบการเกร็งสะดุดเป็นช่วงๆ แบบนี้เฟื่องที่พบได้ในโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) นอกจากนี้อาจพบลักษณะของ extrapyramidal motor เช่น สั่น (tremor), กล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติ (dystonic movement), โคเรีย (chorea) และการไม่เคลื่อนไหว (akinesia)^{12,23}

3. ไข้ (hyperthermia)

การวินิจฉัยส่วนใหญ่ ผู้ป่วยมักจะมีไข้ ที่พบได้มากถึง 38 องศาเซลเซียส (ร้อยละ 87) นอกจากนี้สามารถพบได้เกิน 40 องศาเซลเซียส (ร้อยละ 40)²⁴ ปัญหาที่อาจจะทำให้สับสนในกลุ่มอาการนิวโรเลปติก คือไข้ที่เกิดจากสาเหตุอื่น ดังนั้น การค้นหาสาเหตุของไข้จากภาวะอื่นๆ จึงจำเป็นอย่างยิ่ง เช่น การติดเชื้อโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินหายใจ และระบบประสาทส่วนกลาง

4. การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system instability)

การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติเป็นอาการแสดงที่พบได้บ่อย ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของชีพจร (tachycardia หรือ bradycardia) ความดันโลหิต (labile blood pressure) การหายใจเร็ว (tachypnea) หลั่งน้ำลายมาก (sialorrhea) เหงื่อออกท่วมตัว (diaphoresis) ผิวหนังซีด (skin pallor) และกลั้นปัสสาวะไม่ได้ (incontinence)¹²

5. อาการแสดงและอาการอื่น (other signs and symptoms)

อาการอื่นๆ ที่อาจจะพบได้ในภาวะกลุ่มอาการนิวโรเลปติก ได้แก่ กลืนลำบาก (dysphagia), หายใจหอบเหนื่อย (dyspnea), รีเฟล็กซ์ผิดปกติ (abnormal reflexes), ไม่พูด (mutism) และชัก (seizure)¹⁰

อาการของกลุ่มอาการนิวโรเลปติก อาจจะไม่จำเป็นต้องมีครบทุกอาการ ซึ่งจากการศึกษาอย่างเป็นระบบ²⁵ พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 100 มีไข้และกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง มีชีพจรเร็วร้อยละ 70.6 การเปลี่ยนแปลงการรับรู้ร้อยละ 69.9 เหงื่อออกท่วมตัวร้อยละ 50.4 ความดันโลหิตมากกว่า 140/90 mmHg และต่ำกว่า 100/60 mmHg ร้อยละ 35 และ 7.2 ตามลำดับ นอกจากนี้พบอาการสั่น หายใจเร็ว ไม่พูด น้ำลายไหล กระสับกระส่าย และกลั้นปัสสาวะไม่ได้ ร้อยละ 32.3, 30.6, 25.2, 11.0, 10.6 และ 8.0 ตามลำดับ

ยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการนิวโรเลปติก

การเกิดกลุ่มอาการนิวโรเลปติก ส่วนใหญ่มีมาจากการยับยั้งโดปามีน (dopamine receptor blockade) ซึ่งมักจะเกิดกับยารักษาอาการทางจิตหรือ neuroleptic agents ที่พบมากจะเป็นกลุ่มดั้งเดิม (typical หรือ conventional หรือ first-generation antipsychotics) โดยเฉพาะยาที่มีฤทธิ์ high-potency เช่น haloperidol, fluphenazine เป็นต้น นอกจากนี้มีรายงานว่ายารักษาอาการทางจิตกลุ่มใหม่

(atypical หรือ second-generation antipsychotics) บางชนิด เช่น risperidone, olanzapine, aripiprazole, clozapine และ quetiapine สามารถทำให้เกิดกลุ่มอาการนิวโรเลปติกได้เช่นเดียวกัน^{12,13}

ส่วนการเกิดอาการในกลุ่มที่ไม่ใช่ยารักษาอาการทางจิต หรือ nonneuroleptic agents ซึ่งออกฤทธิ์ด้านการทำงานของโดปามีน (antidopaminergic activity) เช่น metoclopramide, promethazine, tetrabenzine และ amoxapine รวมถึงการหยุดหรือลดยาในกลุ่มกระตุ้นตัวรับโดปามีน (dopaminergic medications) เช่น levodopa ที่ใช้ในโรคพาร์กินสัน นอกจากนี้ยังมียาที่พบรายงานว่าเกิดกลุ่มอาการนิวโรเลปติก ได้แก่ น้อยมาก เช่น lithium, desipramine, trimipramine, dosulepin, phenelzine^{12,13} และกลุ่มยารักษาอาการซึมเศร้า (antidepressant) โดยเฉพาะกลุ่มที่ยับยั้งการดูดกลับของเซโรโทนิน (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: SSRIs) เช่น fluoxetine²⁶, citalopram²⁷, sertraline²⁸ และ fluvoxamine²⁹ ยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดกลุ่มอาการนิวโรเลปติก แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ยาที่กระตุ้นให้เกิดอาการกลุ่มอาการนิวโรเลปติก

กลุ่มยา	ชื่อยา
กลุ่ม neuroleptic agents	
-typical antipsychotics	haloperidol, fluphenazine, chlorpromazine, prochlorperazine, trifluoperazine, thioridazine, thiothixene, perphenazine, clopenthixol
-atypical antipsychotics	risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole, clozapine
กลุ่ม nonneuroleptic agents	
- with antidopaminergic activity	metoclopramide, promethazine, tetrabenzine, amoxapine
- dopaminergic withdrawal	levodopa, amantadine, promazine
- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)	fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, citalopram
- อื่นๆ	lithium, phenelzine, dosulepin, desipramine, trimipramine

การวินิจฉัยแยกโรค

อาการของกลุ่มอาการนิวโรเลปติก อาจจะทำให้การวินิจฉัยภาวะอื่นที่มีลักษณะของอาการคล้ายกัน จึงจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคออกจากกันให้ได้^{11-13,30} เช่น โรคฮิสโตริก

(heat stroke) เป็นภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้และอาจมีไข้ได้ในบางราย ความแตกต่างคือฮีทสโตรกอาการเริ่มต้นเป็นแบบฉับพลัน (abrupt onset) และมีอาการแสดงของการขาดน้ำ นอกจากนี้การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system infection) มักมีอาการแสดงคล้ายกับกลุ่มอาการนิวโรเลปติก และทำให้การรักษาล่าช้า ควรซักประวัติตรวจร่างกาย เช่น ปวดศีรษะ ตรวจพบอาการทางเยื่อหุ้มสมอง (meningeal sign) อาจะยั้งยั้งการวินิจฉัยโดยการตรวจน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid: CSF) ผลของสารหรือยาบางชนิดก็สามารถแสดงอาการคล้ายกับกลุ่มอาการนิวโรเลปติก ได้เช่น anticholinergics, monoamine oxidase inhibitors, lithium ภาวะเป็นพิษ (intoxication syndrome) เช่น โคเคน แอมเฟตามีน เมทแอมเฟตามีน ภาวะถอน (withdrawal syndrome) เช่น สุรา ยาในกลุ่มเบนโซไดอะเซพีน (benzodiazepine) กลุ่มอาการเซโรโทนิน (serotonin syndrome) มีอาการคล้ายกัน คือ การเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ และการเคลื่อนไหว แต่มีความแตกต่างในด้านการเคลื่อนไหว ได้แก่ กล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus) ภาวะแพ้นาตาล (malignant hyperthermia) ที่สามารถแสดงอาการคล้ายกับกัน คือ มีกล้ามเนื้อหดเกร็งและมีไข้ ซึ่งจะมีประวัติการได้รับยาตามสลบ ภาวะคาทาโทเนียรุนแรง (malignant catatonia) แสดงการเคลื่อนไหวผิดปกติ เช่น ไม่เคลื่อนไหว (immobility) หยุดในท่าค้าง (waxy flexibility) รวมถึงไม่พูด (mutism) หรือ กระวนกระวาย (psychomotor agitation) อาจจะทำให้สับสนกับอาการนิวโรเลปติกได้

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยกลุ่มอาการนิวโรเลปติก จะเป็นการวินิจฉัยโดยประวัติและตรวจร่างกาย ซึ่งประวัติที่สำคัญคือการได้รับยา โดยเฉพาะในกลุ่มยารักษาอาการทางจิต ได้แก่ ชนิดยา ระยะเวลา และรูปแบบยา ซึ่งการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจช่วยให้วินิจฉัยแยกโรคอื่นออกได้ เช่น การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง แต่อย่างไรก็ตามระดับค่าซีพีเคในเลือด (serum creatinine phosphokinase: CPK) จากการที่มีการสลายของกล้ามเนื้อจากการหดเกร็งมากเกินไป ระดับ serum CPK จึงมีประโยชน์ต่อการวินิจฉัย ซึ่งค่าที่พบได้ เริ่มต้นตั้งแต่ 300-1,000 IU/L และสามารถสูงได้ถึง 100,000 IU/L ซึ่งผู้ที่ serum CPK สูงอาจจะไม่จำเป็นต้องเป็นกลุ่มอาการนิวโรเลปติกก็ได้ สามารถเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การผูกมัด ฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อได้รับบาดเจ็บ แต่อย่างไรก็ตาม serum CPK ที่สูงจากสาเหตุอื่นมักไม่เกิน 600 IU/L^{25,30}

นอกจากนี้การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นอาจช่วยในการประกอบการวินิจฉัย เช่น ระดับเม็ดเลือดขาวสูง (leukocytosis)²⁵ ส่วนคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography: EEG) พบลักษณะ nongeneralized slowing¹²

การดูแลรักษา

การรักษากลุ่มอาการนิวโรเลปติก ในปัจจุบันสามารถรักษาแบบประคับประคองได้โดยการหยุดยารักษาอาการทางจิต และรักษาตามอาการอย่างเหมาะสมเพียงพอ แต่บางรายที่รุนแรงอาจจำเป็นต้องได้รับยาอื่นเพิ่มเติม^{12,32} การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) ได้แก่ การหยุดใช้ยารักษาอาการทางจิต และการรักษาอื่นๆ ได้แก่ ภาวะขาดน้ำ ควรได้รับสารน้ำที่เพียงพอ การรักษาสมดุลของเกลือแร่ การป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน การตรวจวัดสัญญาณชีพในรายที่มีไข้ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยสาเหตุอื่นร่วม และรักษาระดับอุณหภูมิร่างกายให้คงที่ นอกจากนี้การได้รับดูแลในแผนกผู้ป่วยหนักอาจจะจำเป็น เพื่อระวังการล้มเหลวระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ภาวะไตวายเฉียบพลัน โรคปอดอักเสบจากการสำลัก และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ^{33,34}

ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจพิจารณาให้ยาแก่ผู้ป่วย เช่น กลุ่ม dopamine agonist ได้แก่ bromocriptine ให้ทางสายยางทางจมูก เริ่มต้น 2.5 mg ทุก 8-12 ชั่วโมง และเพิ่มขนาดครึ่งละ 2.5 mg ทุก 24 ชั่วโมง จนกระทั่งอาการตอบสนอง โดยให้ได้สูงสุด 45 mg ต่อวัน แต่อย่างไรก็ตามการให้ bromocriptine ควรให้อย่างน้อย 10 วันและค่อยลดลง ยา กลุ่มคลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxant) ได้แก่ dantrolene ให้ทางหลอดเลือดดำเริ่มต้น 1 ถึง 2.5 mg/kg หลังจากนั้น 1 mg/kg ทุก 6 ชั่วโมง (สูงสุด 10 mg/kg/day) หากอาการดีขึ้นก็สามารถโดยเร็วที่สุดเพราะอาจทำให้เกิดภาวะพิษต่อตับ นอกจากนี้อาจจะพิจารณาให้ยาในกลุ่มเบนโซไดอะเซพีน (benzodiazepine) เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสงบและมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อรวมถึงสามารถให้นายที่มีภาวะคาทาโทเนีย (catatonia) ร่วมด้วย เช่น diazepam 10-20 mg ทางหลอดเลือดดำ และหากให้การรักษาด้วยยาอย่างเพียงพอแล้วแต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา อาจพิจารณาการรักษาด้วยกระแสไฟฟ้า (electroconvulsive therapy: ECT)^{34,35} จำนวน 6-10 ครั้ง³⁶ มีการศึกษาพบว่าการใช้ยาช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ โดยในรายที่ไม่ได้รับยา พบร้อยละ 21 และรายที่ได้รับ dantrolene และ bromocriptine พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 8.6 และ 7.8 ตามลำดับ³⁷ ส่วนระยะเวลาการทุเลาอาการในรายที่ได้รับการรักษาด้วย dantrolene, bromocriptine และการรักษาแบบ

ประคับประคอง เป็นเวลา 1.2, 1.0 และ 6.8 วัน ตามลำดับ³⁸ นอกจากนี้พบว่าการมีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ได้แก่ ไมโอโกลบินีเมีย (myoglobinemia) และไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) มีอัตราการเสียชีวิตสูงร้อยละ 50³⁹

การให้ยารักษาอาการทางจิตอีกครั้ง (restart antipsychotics)

การเริ่มยารักษาอาการทางจิตอีกครั้งหลังหายจากอาการนิโรเลพติก อาจทำให้เกิดหรือไม่เกิดซ้ำก็ได้ แต่อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงยารักษาอาการทางจิตชนิด high-potency และ lithium โดยเริ่มให้ยาอีกครั้งภายหลังหายดี อย่างน้อย 2 สัปดาห์ เลือกใช้ยารักษาอาการทางจิตชนิด low-potency หรือใช้ยารักษาอาการทางจิตกลุ่มใหม่ ให้ในขนาดต่ำกว่าก่อนและปรับระดับยาอย่างช้าๆ รวมถึงการเฝ้าสังเกตผลข้างเคียง สัญญาณชีพ ที่อาจทำให้สงสัยอาการนิโรเลพติก ซ้ำ เช่น มีไข้ ชีพจรเต้นเร็ว^{12,20}

วิจารณ์

กลุ่มอาการนิโรเลพติกเป็นภาวะที่พบไม่บ่อย แต่เมื่อเกิดอาการแล้วจะมีผลแทรกซ้อนที่รุนแรง อาการจะเกิดภายใน 2-4 สัปดาห์หลังเริ่มได้รับยา หรือเพิ่มขนาดยา หรือเปลี่ยนชนิดของยาโดยเฉพาะยารักษาอาการทางจิตการวินิจฉัยใช้จากลักษณะอาการ (clinical diagnosis) มี 4 อาการ (tetrad) ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ กล้ามเนื้อหดเกร็ง ใช้ และการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งไม่จำเป็นต้องพบทั้ง 4 อาการ แต่ในผู้ป่วยทั้งหมดพบว่า มีไข้และกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง โดยส่วนใหญ่อาการแรกที่น่ามาคือการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ จึงสำคัญที่ต้องได้รับการวินิจฉัยแยกจากภาวะอื่น และควรได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว ส่วนการตรวจระดับค่าซีพีเคในเลือด (serum creatinine phosphokinase: CPK) ไม่ได้มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโดยตรง แต่เพื่อให้รู้ว่าผู้ป่วยกำลังมีภาวะกล้ามเนื้อสลาย รวมถึงการตรวจระดับเม็ดเลือดขาวไม่ได้มีช่วยในการวินิจฉัย ส่วนการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองไม่ได้ส่งตรวจบ่อยครั้งในทางปฏิบัติ

การรักษาควรหยุดใช้ยาที่ทำให้เกิดอาการนิโรเลพติก และรักษาแบบประคับประคองได้ ไม่จำเป็นต้องได้รับยาที่เฉพาะเจาะจง รวมถึงอาจพิจารณาการรักษาด้วยกระแสไฟฟ้าใน

รายที่ไม่ตอบสนองด้วยยา ซึ่งในทางปฏิบัติควรปรึกษาร่วมกันระหว่างจิตแพทย์ อายุรแพทย์และวิสัญญีแพทย์ก่อน ส่วนการเริ่มยาอีกครั้งให้พิจารณาภายหลังหายอย่างน้อย 2 สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 30 เกิดอาการนิโรเลพติกซ้ำได้³³ ซึ่งควรเริ่มยาในขนาดต่ำ ปรับขนาดยาอย่างช้าๆ และควรหลีกเลี่ยงยารักษาอาการทางจิตกลุ่ม high-potency นอกจากนี้การให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการดังกล่าวแก่ญาติก็เป็นสิ่งสำคัญเช่นเดียวกันโดยเฉพาะในรายที่เคยมีประวัติของอาการนิโรเลพติก เพราะอาการนิโรเลพติกมีการเปลี่ยนแปลงการรับรู้หรือสับสน อาจทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นอาการทางจิต และผู้ป่วยจะได้รับยาเพื่อสงบอาการ โดยเฉพาะยา haloperidol แบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ยิ่งทำให้อาการแย่ลงและเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

สรุป

ผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยกลุ่มอาการนิโรเลพติก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยารักษาอาการทางจิต ควรได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและการรักษาอย่างทันท่วงที หากให้การรักษาล่าช้าอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน และมีโอกาสเสียชีวิตสูง

อ้างอิง

1. Delay J, Pichot P, Lempereire T, Elissalde B, Peigne F. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol.* 1960;118(1): 145-52.
2. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018;20(1):17r02185. doi:10.4088/PCC.17r02185.
3. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6): 870-6. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.870. PMID: 17541044.

4. Gelenberg AJ, Bellinghausen B, Wojcik JD, Falk WE, Sachs GS. A prospective survey of neuroleptic malignant syndrome in a short-term psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*. 1988;145(4):517-8. doi:10.1176/ajp.145.4.517.
 5. Keck PE Jr, Sebastianelli J, Pope HG Jr, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a state psychiatric hospital. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(9):352-5.
 6. Spivak B, Maline DI, Kozyrev VN, Mester R, Neduva SA, Ravilov RS, et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow. *Eur Psychiatry*. 2000;15(5):330-3. doi:10.1016/s0924-9338(00)00402-8.
 7. Lao KSJ, Zhao J, Blais JE, Lam L, Wong ICK, Besag FMC, et al. Antipsychotics and Risk of Neuroleptic Malignant Syndrome: A Population-Based Cohort and Case-Crossover Study. *CNS Drugs*. 2020;34(11):1165-75. doi:10.1007/s40263-020-00767-9.
 8. Hiraga A, Kuwabara S. Malignant Syndrome and Serotonin Syndrome in a General Hospital Setting: Clinical Features, Frequency and Prognosis. *Intern Med*. 2017;56(21):2865-9. doi:10.2169/internalmedicine.8573-16.
 9. Wae-Alee D, Tanchaiswad W. Neuroleptic Malignant Syndrome: A review of 12 cases. *J Psychiatr Assoc Thailand*. 1996;41(2):89-109.
 10. Tantipreechapong N, Piyasirisilp T. Patients with neuroleptic malignant syndrome in Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry. *Journal of Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry*. 2014;8(1):1-10.
 11. Sirisuwannarat S. Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. *Journal of Charoenkriung Pracharak Hospital*. 2020;16(1):1-24.
 12. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist*. 2011;1(1):41-7. doi:10.1177/1941875210386491.
 13. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):129-35.
 14. Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. *Pol J Pharmacol*. 2002;54(4):299-312.
 15. Stotz M, Thümmeler D, Schürch M, Renggli JC, Urwyler A, Pargger H. Fulminant neuroleptic malignant syndrome after perioperative withdrawal of antiParkinsonian medication. *Br J Anaesth*. 2004;93(6):868-71.
 16. Jauss M, Krack P, Franz M, Klett R, Bauer R, Gallhofer B, et al. Imaging of dopamine receptors with [123I] iodobenzamide single-photon emission-computed tomography in neuroleptic malignant syndrome. *Mov Disord*. 1996;11(6):726-8.
 17. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1999;156(2):169-80.
 18. Nisijima K, Ishiguro T. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites and gamma-aminobutyric acid in neuroleptic malignant syndrome. *J Psychiatr Res*. 1995;29(3):233-44.
 19. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(1):25-9.
 20. Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:161-75.
 21. Rajan S, Kaas B, Moukheiber E. Movement Disorders Emergencies. *Semin Neurol*. 2019;39(1):125-36. doi:10.1055/s-0038-1677050.
-

22. Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo RE. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis.* 1994;182(3):168-73. doi:10.1097/00005053-199403000-00007.
23. Khan FY, Qusad MJ. Neuroleptic malignant syndrome. *Neurosciences (Riyadh).* 2006;11(2):104-6.
24. Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2018;157:663-75. doi:10.1016/B978-0-444-64074-1.00039-2.
25. Kuhlwilm L, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M, Conemann BJ, Keller F, Sartorius A. The neuroleptic malignant syndrome-a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;142(3):233-41. doi:10.1111/acps.13215.
26. Halman M, Goldbloom DS. Fluoxetine and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry.* 1990;28(6):518-21. doi:10.1016/0006-3223(90)90485-k.
27. Aydin N, Anaç E, Cayköylü A, Akçay F. Neuroleptic malignant syndrome due to citalopram overdose. *Can J Psychiatry.* 2000;45(10):941-2.
28. Hatice SA, Mehmet MI, Deniz T, Serkan EE. Sertraline Related Neuroleptic Malignant Syndrome: Case Report. *Anatolian Journal of Emergency Medicine.* 2018;1(2):25-6.
29. Bellad A, Koparde V, Patil S, Chate S. Fluvoxamine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Sci Soc.* 2017;44:161-2. doi.org/10.4103/jss.JSS_28_17.
30. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(3):395-406. doi:10.2174/1570159x13999150424113345.
31. Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic Malignant Syndrome: Complications, Outcomes, and Mortality. *Neurocrit Care.* 2016;24(1):97-103. doi:10.1007/s12028-015-0162-5.
32. Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:161-75. doi: 10.2147/NDT.S118438. PMID: 28144147; PMCID: PMC5248946.
33. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018;20(1):17r02185. doi: 10.4088/PCC.17r02185. PMID: 29325237.
34. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother.* 2016;50(11):973-81. doi: 10.1177/1060028016657553. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27423483.
35. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):870-6. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.870.
36. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review and Report of Cases. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 1999;33(5):650-9. doi:10.1080/j.1440-1614.1999.00630.x
37. Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, Wang ZY. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull.* 1991;27(3):381-4. PMID: 1685592.

38. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. Arch Intern Med. 1989;149(9):1927-31. doi: 10.1001/archinte.149.9.1927. PMID: 2673115.
39. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry. 1989;50(1):18-25. PMID: 2562951.