

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME : REPORT OF 3 CASES

วาสนา พัฒนกำจร

รพ. ราชบุรี

ABSTRACT :

PATTANAKUMJORN W. Neuroleptic Malignant Syndrome : Report of 3 Cases.
(Region 4 Medical Journal 1998 ; 3 : 223-231).

Department of Psychiatry, Ratchaburi Hospital, Ratchaburi, Thailand.

Neuroleptic Malignant Syndrome is a potentially lethal complication of neuroleptics. The author reports three cases, occurring in Ratchaburi Hospital in 11 years. The details of clinical features, investigation, differential diagnosis, treatment, complication and outcome are reported. Two cases were cure and one case was dead from the respiratory tract infection. The prevalence of NMS may be reduced by avoiding the use of large dose of neuroleptics over a short period in management of acute psychosis and by paying adequate attention to the patient's hydration and electrolytes status.

บทคัดย่อ :

วาสนา พัฒนกำจร **Neuroleptic Malignant Syndrome** : รายงานผู้ป่วย 3 ราย. (วารสารแพทย์เขต 4 2541 ; 3 : 223-231).

กลุ่มงานจิตเวช รพ. ราชบุรี

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) เป็นกลุ่มอาการที่เป็นผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาโรคจิตที่มีอาการรุนแรงซึ่งอาจทำให้ตายได้ ผู้รายงานได้รายงานผู้ป่วย 3 รายในโรงพยาบาลราชบุรี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NMS ในช่วงระยะเวลา 11 ปี โดยแสดงลักษณะทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัยแยกโรค การรักษา ภาวะแทรกซ้อนและผลการรักษา พบว่าผู้ป่วย 2 รายหายเป็นปกติและผู้ป่วยอีก 1 รายเสียชีวิตจากการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ กลุ่มอาการ NMS เป็นภาวะฉุกเฉินซึ่งถ้าหากมิได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่รวดเร็วอาจจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้ แต่อาจลดอุบัติการณ์ของ NMS ได้ โดยหลีกเลี่ยงการใช้ยาโรคจิตขนาดสูงในช่วงระยะเวลาอันสั้นกับผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดอาการทางจิต และระมัดระวังภาวะขาดน้ำหรือภาวะไม่สมดุลของเกลือแร่ ที่จะป็นปัจจัยเสริมให้เกิด NMS ได้ง่ายขึ้น

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) :**รายงานผู้ป่วย 3 ราย**

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) เป็นกลุ่มอาการที่เป็นผลแทรกซ้อนจากการใช้ยารักษาโรคจิตที่มีอาการรุนแรง พบประมาณ 0.1-1% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคจิตที่ทำให้เกิด dopamine receptor blockade ซึ่งมีอาการสำคัญคือ ไข้สูง มีกล้ามเนื้อแข็งเกร็งอย่างรุนแรงและเป็นเวลานาน มีระบบประสาทอัตโนมัติแปรปรวน เช่น ความดันโลหิตไม่สม่ำเสมอ หัวใจเต้นแรง หายใจเร็ว เหงื่อออกมาก กลั้นปัสสาวะไม่ได้ และมีระดับความรู้สึกเปลี่ยนแปลง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงขึ้น เอ็นซัยม์ creatinine phosphokinase (CPK) สูงแต่บางรายงานพบผู้ป่วยที่ค่า CPK ไม่สูง และตรวจปัสสาวะพบ Proteinuria, myoglobinuria¹

อาการของ NMS เกิดเร็วภายใน 24-72 ชั่วโมง หลังได้รับยารักษาโรคจิต และจะหายใน 5-10 วัน หลังจากหยุดยารักษาโรคจิตชนิดรับประทาน และนานขึ้นถึง 13-30 วัน จากการให้ยารักษาโรคจิตชนิด depot form และให้การรักษแบบประคับประคอง เพื่อระงับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น มีรายงานว่ายาที่ใช้ในการรักษา NMS ที่ได้ผลคือ bromocriptine ที่เป็น dopamine agonist โดยตรง และ Dantrolene ซึ่งจะช่วยลดอาการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ¹

อัตราตายจาก NMS ร้อยละ 20 เป็นผลจากภาวะหายใจล้มเหลว ไตวาย ระบบหัวใจและการไหลเวียนโลหิตผิดปกติ (Schaffer, 1983) แต่ในช่วงปี 1984-1987 พบว่าอัตราตายลดลงเหลือร้อยละ 11.6 และในปี 1989 Rosebush และ Stewart ศึกษาแบบ Prospective พบว่าไม่มีการตายเกิดขึ้น²

จึงขอเสนอรายงานผู้ป่วย 3 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NMS ที่พบในโรงพยาบาลราชบุรี ตั้งแต่ 1 กรกฎาคม 2530-30 มิถุนายน 2541 เพื่อให้เข้าใจสาเหตุอาการและอาการแสดง การดำเนินโรค การตรวจห้องปฏิบัติการ และการรักษาเพื่อเป็นแนวทางให้สามารถ

วินิจฉัยในระยะแรกได้อย่างรวดเร็ว เพื่อให้การรักษาได้ทันก่อนเกิดภาวะแทรกซ้อนที่จะทำให้ผู้ป่วยตายได้

ผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ชายไทยอายุ 37 ปี มาโรงพยาบาลด้วย เพราะสาเหตุรูดคว่ำ เจ็บที่บริเวณสะโพกด้านซ้าย ได้เข้ารับการรักษาในตีกัลยกรรมออร์โธปิดิกส์ ให้การวินิจฉัยว่าเป็น Intertrochanteric fracture of left femur ได้ให้ทำ skeletal traction ก่อนการผ่าตัด

การตรวจร่างกายแรกพบ

V.S T 37° C P 90/m. R 20/m. BP. 110/80 mmHg ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี พูดจารู้เรื่อง จำเหตุการณ์ต่าง ๆ ได้ รู้จักกาลเวลาสถานที่และบุคคล 2 วันต่อมาหลังอยู่ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีพูดคนเดียว ประสาทหลอนเห็นภาพคน ร้องไวยวายสับสน ได้ปรึกษาจิตแพทย์ ซึ่งให้การวินิจฉัยว่าเป็น Alcoholic withdrawal c delirium ได้ให้ Haloperidol 5 มิลลิกรัม IM และ Valium 10 มิลลิกรัม IV. 2 ครั้งห่างกัน 6 ชั่วโมง พอหลับ ๆ ตื่น ๆ ได้ วันรุ่งขึ้นผู้ป่วยได้รับประทานยา Perphenazine 24 มิลลิกรัมต่อวัน lorazepam 2 มิลลิกรัมต่อวัน chlorpromazine 50 มิลลิกรัม เข้าและก่อนนอน Euhypnos 1 เม็ดก่อนนอน หลังได้รับยา 2 วัน ผู้ป่วยสงบขึ้น ยังคงมีภาพหลอนบ้าง

วันที่ 4 หลังได้ยารักษาโรคจิต ผู้ป่วยเริ่มซึมง่วง น้ำลายไหล ลิ้นแข็ง พูดไม่ชัด จึงได้หยุดยารักษาโรคจิต และให้ Benztropine 2 มิลลิกรัม IM เพื่อรักษาอาการ extrapyramidal side effect แต่อาการไม่ดีขึ้น เริ่มมีไข้ มี lead-pipe rigidity dystonia, sweating, dyspnea มีปัสสาวะกลั้นไม่อยู่ สับสน ได้ให้ Diphenhydramine 50 มิลลิกรัม IV และ Valium 10 มิลลิกรัม IV 2 ครั้ง อาการ Bronchospasm ไม่ทุเลาผู้ป่วยหายใจลำบาก ได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็น NMS และให้ย้ายเข้า I.C.U ให้เครื่องช่วยหายใจ

V.S T 37.7° C P 138/m R 28/mm BP 130/80 mmHg ได้เริ่มให้ยา Bromocriptine (Parlodel)^R 12.5

มิลลิกรัมต่อวัน ผลการตรวจค่า CPK มากกว่า 16,800 u/ml wbc จากเดิม 5,300 cell/mm ขึ้นเป็น 12,600 cell/mm หลังอยู่ I.C.U. 2 วัน ผู้ป่วยสามารถหายใจเองได้ ไข้สูง มีเสมหะสีเหลือง หอบ เหนื่อย ตรวจพบมีการติดเชื้อที่ปอด ได้ให้ยาต้านจุลชีพ ระหว่างนี้ผู้ป่วยยังสับสนบ้าง และยังมีลิ้นแข็ง กลืนลำบาก ได้ให้ lorazepam รับประทาน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน 3 วัน และ mydocalm 1 เม็ด 3 เวลา อาการดีขึ้น 8 วัน สามารถรับประทานอาหารได้ จึงค่อยลดยา Bromocriptine และหยุดยารวมได้รับยา 11 วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยก็ได้รับการผ่าตัดและกลับบ้านได้

ผู้ป่วยรายที่ 2

หญิงไทยคู่ อายุ 43 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการไม่พูด เหนื่อยหอบ มีเสมหะ เป็นมา 1 วัน ได้เข้ารับการรักษานในตึกจิตเวช

ประวัติปัจจุบัน 2 เดือนก่อนผู้ป่วยตกต้นไม้ มีแผลที่ข้อเท้า ทำงานไม่ได้ ผู้ป่วยวิตกกังวล แล้ว 10 วันก่อนมาโรงพยาบาลเริ่มมีพูดเพ้อเจ้อเดินไปเดินมา ระแวงกลัวคนมาขโมยของ นอนไม่หลับ 2 วันก่อนมาโรงพยาบาลญาติได้พาไปปรึกษาที่คลินิกแพทย์ให้ยา Perphenazine 16 mg/day benzhexal 4 mg/day ผู้ป่วยรักษาได้ 2 วัน เริ่มมีอาการหอบเหนื่อย หายใจลำบากญาติจึงนำส่งโรงพยาบาล

ประวัติอดีต ผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติเป็นโรคเรื้อรังหรือโรคทางจิตมาก่อน

การตรวจร่างกายแรกรับ V.S. T 38.1° C P 128/min, R 32/min BP 180/100 mmHg.

ผู้หญิงไทยผอม ชีพ ไม่พูด เหนื่อยหอบ อ่อนเพลีย มีลิ้นแข็ง เกร็งตามตัว เล็บมือเล็บเท้าค่อนข้างเขียว ไอมีเสมหะฟองสีขาว มีปัสสาวะราด

P.E. Stupor, dyspnea, Rhonchi both lung

DX. Acute psychosis c Pulmonary edema
c Extrapyramidal side effect

ได้ให้ Benztropine 2 mg IM สังตรวจเอกซเรย์ปอด และปรึกษาอายุรแพทย์ ให้ย้ายเข้า I.C.U. และให้การวินิจฉัยว่าเป็น Acute respiratory distress syndrome (ARDS) ให้เครื่องช่วยหายใจ แต่ผู้ป่วยต่อต้านแพทย์จึงฉีด Valium 10 mg IV และ Haloperidal 5 mg IM ผู้ป่วยจึงสงบ 4 ชั่วโมงต่อมามีอาการเกร็งแพทย์ได้ให้ Benztropine 2 mg IM, Antibiotic drug

ในช่วง 6 วันแรกผู้ป่วยยังคงมีอาการไข้สูง เสมหะเหนียว เกร็ง จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็น NMS ตรวจ serum CPK 62 U (normal 5-30 U) แต่ตรวจปัสสาวะจะพบ proteinuria 4+ และได้เริ่มให้ Bromocriptine 10 mg/day ค่อยเพิ่มจนถึงปริมาณ 20 mg/day 20 วันต่อมาผู้ป่วยจึงมีอาการเกร็งดีขึ้น ระดับความรู้สึกตัวดีขึ้น อาการไข้ลดลง แต่ยังมีภาวะ atelectasis ของปอดอยู่ ผู้ป่วยสามารถหายใจเองได้ และรับประทานอาหารได้เอง จึงย้ายออกจาก I.C.U ผู้ป่วยรับประทานน้อย เกิดภาวะ dehydration 2 วันต่อมามีไข้สูง ความดันโลหิตลดลงมีอาการเกร็งขึ้นอีก ไม่รู้สึกตัว ได้เข้ารักษาใน I.C.U. ให้เครื่องช่วยหายใจ

V.S. T 40.5° C P 140/min, R 36/min BP 60/50 mmHg ได้ทำ Hemoculture ไม่พบเชื้อใด ๆ BUN 37 mg% Cr 1.6 mg% ได้ให้การรักษาโดยยาต้านจุลชีพ และ Bromocriptine 22.5 mg/วัน 1 สัปดาห์ต่อมาอาการทุเลา รู้สึกตัวดี ไข้ลดลง ไม่หอบ ไม่เกร็ง แล้วค่อย ๆ หยุดยา Bromocriptine รวมเวลาที่ป่วย NMS 44 วัน และพักฟื้นเพื่อทำกายภาพบำบัดต่อรวมเวลาอยู่โรงพยาบาลนาน 68 วัน

ผู้ป่วยรายที่ 3

ชายไทยอายุ 24 ปี มีประวัติไ้ยาบ้ามานาน 2 ปี เกิดมีอาการงุนวายน เหม่อลอย ไม่หลับมา 4-5 วันญาตินำส่งโรงพยาบาลให้การวินิจฉัยว่าเป็น Amphetamine induced psychotic disorder

ประวัติอดีต ไม่มีโรคประจำตัวหรือเคยป่วยทางจิตมาก่อน

การตรวจแรกพบ

V.S. T. 36.8 C P 82/m R 20/m BP 120/80 mmHg ชายไทยรูปร่างเล็กผอม ท่าทางไม่เป็นมิตร มี

หวาดกลัวคนมาทำร้าย ก้าวร้าว ปฏิเสธไม่ยอมอยู่โรงพยาบาล และให้ยา Haloperidol 15 มิลลิกรัม/วัน Chlorpromazine 50 มิลลิกรัมก่อนนอน และได้ Haloperidol 10 มิลลิกรัม IM ผู้ป่วยยังคงหวาดระแวง ก้าวร้าวทำร้ายเจ้าหน้าที่ ในวันที่ 2 ได้ยาฉีด Halo-

ตาราง แสดงลักษณะทางคลินิก การดำเนินโรค ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา ผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วย 3 ราย

	ผู้ป่วยรายที่ 1	ผู้ป่วยรายที่ 2	ผู้ป่วยรายที่ 3
โรคทางจิตเวชที่เป็นอยู่	Alcoholic withdrawal c Delirium	Acute Psychosis	Amphetamine Induced psychotic disorder
ยารักษาทางจิตเวชที่ได้	Perphenazine chlorpromazine Haloperidol	Perphenazine	Haloperidol Zuclopenthixol acetate
วันที่เกิดอาการหลังได้ยา	วันที่ 4	วันที่ 3	วันที่ 3
ระยะเวลาที่เกิด NMS	8 วัน	44 วัน	24 วัน
อาการและอาการแสดง			
ไข้	+	+	+
Muscular rigidity	Lead-pipe rigidity dystonia dysphagia	Cogwheel rigidity dysphagia	Limbs rigidity dysphagia ชัก
Convulsion	-	-	+
Conscious	Confusion	Stupor	Confusion
Sweating	+	+	+
Incontinence	+	+	+
B.P.	↑	↑↓	→
Investigation			
Wbc.	↑	↑	↓
CPK	> 16800 U/ml	62 U/ml	3920 U/ml
Proteinuria	-	+ 4	-
CSF	-	-	Normal
CT Scan Brain	-	-	Normal
Treatment	Bromocriptine	Bromocriptine	Clonazepam, DZP
Outcome	Cure	Cure	Death
Complication	pneumonitis	ARDS	Respiratory tract infection & Failure

peridol 20 มิลลิกรัม วันที่ 3 ยังก้าวร้าว ได้ให้ Zuclopenthixol acuphase 50 มิลลิกรัม IM หลังจากนั้น 8 ชั่วโมงผู้ป่วยเริ่มมีอาการเกร็ง คอแข็ง มีไข้สูง 39.5°C BP 110/70 mmHg กลืนอาหารไม่ได้ให้ยา Benztropine (Cogentin) 2 มิลลิกรัม IM ไม่ทุเลา ได้หยุดยารักษาโรคจิต และให้ Lorazepam 4 มิลลิกรัมต่อวัน และยาลดชักด้วย Diazepam 4 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยยังคงพูดสับสนบ้าง

วันที่ 6 หลังอยู่โรงพยาบาล ได้ให้ผู้ป่วยได้รับ Perphenazine 4 มิลลิกรัม เกิดอาการเกร็งชัก และไข้สูงอีก สับสน หลังให้การรักษาด้วย Clonazepam 4 มิลลิกรัมต่อวัน Diazepam 15 มิลลิกรัม จึงได้ตรวจดูน้ำไขสันหลังและทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง พบว่าปกติ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการชัก ตรวจ Pupils 5 mm ไม่ตอบสนองต่อแสง และเริ่มไอ ได้ปรึกษาอายุรแพทย์ให้การวินิจฉัยว่า R/O Encephalitis c convulsion ย้ายไปอยู่อายุรกรรมยังคงมีไข้สูง ชัก เกร็ง หอบ และเสียชีวิตจากอาการติดเชื้อในปอด หลังรักษาได้ 24 วันมีอาการของ NMS อยู่ 21 วัน ได้ตรวจหาเอ็นไซม์ CPK ก่อนตาย 2 วัน สูง 3,920 U/ml

วิจารณ์

ในช่วง 11 ปีที่ผ่านมา พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NMS 3 ราย เป็นชาย 2 ราย หญิง 1 ราย อายุ 24-43 ปี พบว่าอายุและเพศไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด และทั้ง 3 รายเป็นทั้ง organic และ functional psychosis ได้ใช้ criteria ในการวินิจฉัย NMS ของ Pope และคณะซึ่งมีหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยดังนี้

1. ไข้สูง โดยไม่ทราบสาเหตุ
2. Extrapyramidal symptom ที่รุนแรง อย่างน้อย 2 อย่าง เช่น lead pipe muscle rigidity, pronounced cogwheeling, oculogyric crisis, retrocollis, opisthotonos, Trismus, dyskinesia, chorea
3. ระบบประสาทอัตโนมัติแปรปรวน อย่างน้อย 2

อย่าง เช่น ความดันโลหิตสูง, หัวใจเต้นเร็ว เหงื่อออกมากและคลื่นไส้สวามิฉันอยู่

4. ในการวินิจฉัยย้อนหลัง จะวินิจฉัยต่อเมื่อมีสิ่งต่อไปนี้อย่างน้อย 2 อย่าง

- ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนไป เช่น delirium, mutism, stupor และ coma

- leukocytosis $> 15,000/\text{mm}^3$

- CPK $> 300 \text{ U/ml}$

ถ้าดูจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยทั้ง 3 ราย จากตาราง จะเข้าได้หลักเกณฑ์การวินิจฉัยนี้ทุกราย ในรายที่ 3 ผล Wbc ตอนแรกไม่สูง ต่ำลงกว่าเดิมด้วย แต่ผล CPK ในระยะหลังสูง และ Wbc สูงขึ้น $22,000/\text{mm}^3$ แต่อาจจากการติดเชื้อในปอดก็ได้

ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาโรคจิตเป็นครั้งแรกซึ่งเป็น dopamine antagonist ที่มี potency สูง ซึ่งพบว่า อาจสัมพันธ์กับ การเกิด NMS³ โดยเฉพาะยารักษาโรคจิตที่พบบ่อยคือ Haloperidol ซึ่งหลายรายงานได้พบการเกิด NMS ร่วมกับ Haloperidol สูงกว่ายาชนิดอื่น เช่น Kurlan และคณะพบร้อยละ 41 Addonizo พบร้อยละ 57 และของ ดำรงค์ แวอาลี พบร้อยละ 50⁴ เช่นเดียวกับรายงานนี้มีผู้ป่วย 2 รายได้รับ Haloperidol ในผู้ป่วยรายที่ 1 ได้รับ Haloperidol 5 มิลลิกรัมซึ่งได้ให้ร่วมกับ Perphenazine 24 มิลลิกรัม/วัน และ chlorpromazine 100 มิลลิกรัม/วัน ก็เกิด NMS ในวันที่ 4 ซึ่งอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาที่ยับยั้งเอ็นไซม์ที่ทำลายยา จึงทำให้ยาถูกทำลายลดลงมีผลให้ระดับยาในเลือดสูงกว่าการให้ยาตัวเดียว จึงควรระวังเมื่อมีการใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิด ตลอดจนการให้ยารักษาโรคจิตที่มี potency สูงในขนาดที่สูงในช่วงระยะเวลาอันสั้นจะทำให้เกิดอาการ NMS ได้ง่ายเช่นเดียวกับ ดำรงค์ แวอาลี ได้ศึกษาพบว่าการเกิด NMS เป็นเรื่องการเปลี่ยนแปลง เช่น เพิ่มหรือลดขนาดยา หรือการให้ยาครั้งแรกในขนาดสูง⁴ และการใช้ยาชนิด depot. form จะมีการสะสมยาในเลือดนานกว่าผู้ป่วยรายที่ 3 ได้รับ Zuclopenthixol acetate 50

มิลลิกรัม ร่วมกับ Haloperidol 30 มิลลิกรัม/วัน จึงพบมีอาการ NMS ร่วมกับอาการชัก

ผู้ป่วยทั้ง 3 รายเริ่มอาการและอาการแสดงของ NMS หลังได้รับยาในวันที่ 3-4 และอาการหายใน 8-44 วัน จากรายงานอื่นพบว่าเกิดอาการได้ภายใน 24-72 ชั่วโมง หรืออาจหลายสัปดาห์หลังรับยารักษาโรคจิตและสามารถหายเองใน 5-10 วัน แต่จะนานขึ้น 13-30 วัน ในรายที่ได้รับยา depot form

การรักษาทั้งสามรายได้หยุดยาทางจิตเวชทันทีและให้ยา Benzotropine IM ก่อนเมื่อไม่ได้ผลจึงให้การรักษาด้วย Bromocriptine ขนาด 20-22.5 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยรายที่ 1 ให้ยาทันที แต่รายที่ 2 ให้หลังจากเกิดอาการแล้ว 1 สัปดาห์ จะเห็นว่าอาการเกร็งของกล้ามเนื้อในรายที่ 1 ลดลงเร็วและอาการ NMS หายใน 8 วัน แต่รายที่ 2 อาการ NMS เป็นนานถึง 44 วัน ในผู้ป่วยรายที่ 3 ให้แต่ยา Clonazepam, Diazepam และการรักษาแบบประคับประคอง เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้รับการตระหนักถึง NMS ในตอนแรกได้วินิจฉัยว่าเป็น R/o Encephalitis c convulsion จึงทำให้ผู้ป่วยยังคงมีอาการชักเกร็ง ไม่เคลื่อนไหวจนเกิดภาวะติดเชื้อในปอดจนทำให้เสียชีวิต ส่วนภาวะแทรกซ้อนในรายที่ 1 เกิดภาวะปอดอักเสบและรายที่ 2 เกิด ARDS ซึ่งสามารถรักษาให้หายเป็นปกติ ดังนั้นยา Bromocriptine สามารถรักษา NMS ได้ผลดีถ้าได้รับการวินิจฉัยโดยเร็วและได้รับยาทันที

เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยรายที่ 2 และที่ 3 ได้เกิดอาการ NMS 2 ครั้งโดยมีภาวะ dehydration การเป็นเหตุส่งเสริมให้เกิดอาการ NMS⁵ ในผู้ป่วยรายที่ 2 ส่วนรายที่ 3 เกิดหลังจากให้ยารักษาโรคจิตซ้ำ 1 วันทำให้มีการสะสมของยาร่วมกับสภาพของผู้ป่วยที่ขาดอาหารและน้ำจากการติดยาบ้ามานาน แพทย์จึงควรระวังภาวะ dehydration ขาดอาหารและภาวะไม่สมดุลของเกลือแร่จะส่งเสริมให้ผู้ป่วยเกิด NMS^{5,6} ซึ่งตรงกับรายงานของ

Patrigia Rosebush พบว่าภาวะ dehydration จะเพิ่มความเข้มข้นของยาใน extracellular fluid จึงทำให้ผู้ป่วยที่แม้ได้รับขนาดยาเท่าเดิมก็เกิด NMS ได้ถ้าอยู่ในภาวะ dehydration ที่รุนแรง

นอกจากยารักษาโรคจิตจะทำให้เกิด NMS แล้วดาร์งค์ แวอาลี ได้รายงานการพบ NMS จากยาอื่น ๆ เช่น Nortriptyline ร่วมกับ clorazepate, moclobemide⁴ ร่วมกับ nicergoline, Fluoxetine, metoclopramide, Lithium² ตามลำพังหรือ Lithium ร่วมกับ Benzodiazepine ดังนั้นถ้าพบอาการหรืออาการแสดงของ NMS แม้ไม่มียารักษาโรคจิตจึงควรนึกถึงภาวะนี้และหยุดยาดังกล่าวทันที

การวินิจฉัยแยกโรคที่คล้ายกับ NMS

1. CNS. Infection รวมทั้ง meningoencephalitis และ post encephalitis state จะมีอาการไข้ ชักเกร็ง สับสน หรือ stupor เหมือน NMS แต่การตรวจดู CFF ของ NMS จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ white cell glucose หรือ Protein เหมือน CNS infection⁶

2. other drug toxicities อาการของ NMS จะพบใน Anticholinergic toxicity เริ่มมีไข้ หัวใจเต้นเร็ว สับสน แต่ใน Anticholinergic toxicity จะไม่มี sweating แต่มีปัสสาวะลำบาก และความดันโลหิตต่ำ ไม่พบ Leukocytosis หรือการสูงของ CPK²

3. catatonia พบในผู้ป่วยโรคจิตที่มีอาการอ่อนวาย ก้าวร้าวในช่วงแรก แล้วเกิดมีภาวะ catalepsy, mutism ไม่เคลื่อนไหว มี negativism มีไข้สูง และอาจตายได้ หลังให้ยารักษาโรคจิตอาการจะดีขึ้น²

4. status epilepticus จะคล้ายกับ NMS โดยมี rigidity ไม่พูด ตาแข็ง สัน มีไข้ หัวใจเต้นเร็ว และความดันโลหิตเปลี่ยนไปมา ถ้าตรวจ EEG จะมีความผิดปกติ และไม่พบการสูงของเอ็นไซม์ CPK และไม่มี Leukocytosis²

การรักษา

ยังไม่พบการรักษาที่ได้ผลอย่างสมบูรณ์ แต่มีหลักสำคัญในการรักษา คือ

1. การรับรู้ถึงการเกิด NMS ได้ และหยุดยารักษาโรคจิตทันที⁷

2. Supportive therapy

- ลดไข้ ให้น้ำเกลือป้องกันภาวะขาดน้ำ, และเกลือแร่

- รักษาภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลจาก NMS,⁷

Nursing care

- ดูแลปริมาณของปัสสาวะต่อวัน

3. Pharmacotherapy

● dantrolene จะลดการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ 0.8-2.5 mg/kg ทุก 6 ชั่วโมง

● Bromocriptine 20-30 mg/day

● โดยใช้ Dantrolene ร่วมกับ Bromocriptine ติดต่อกันนาน 5-10 วัน

● Amantadine อาจใช้ร่วมกับ 2 ตัวบนได้

● Pancuronium (Patulon[®])⁹

● Benzodiazepine ลดการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ และหัวใจเต้นเร็ว

● มีรายงานการใช้ยา Larazepam ได้ผลดีในผู้ป่วย NMS ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Amantadine และ Diphenhydramine โดยให้ 2 mg IV แล้วแบ่งให้ 4 mg/day¹¹

และมีรายงานว่า การใช้ Diphenhydramine 50 มิลลิกรัม IM และ IV และตามด้วย 20 มิลลิกรัม PO ทุก 8 ชั่วโมง ได้ผลในผู้ป่วย NMS⁸

มีรายงานการใช้ Nifedipine ได้ผล 1 ราย⁹

ในการรักษา NMS

ภาวะแทรกซ้อน

1. Rhabdomyolysis คือการ breakdown ของ tissue ของกล้ามเนื้อจะตรวจพบค่าเอ็นซัยม์ CPK สูง hyperkalemia myoglobinuria และเกิดไตวายได้

2. ระบบหายใจล้มเหลว เกิดการติดเชื้อในปอด

Pulmonary emboli

3. อื่น ๆ เช่น myocardial infarction, DIC, Hepatic failure

สรุป

ภาวะ NMS เป็นผลที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ dopamine ที่สมองพยายาสภาพยังไม่ทราบแน่ชัด มักพบร่วมกับผู้ป่วยที่ได้รับยาทางจิตเวช โดยมีอาการสำคัญ คือ ไข้ กล้ามเนื้อแข็งเกร็งอย่างรุนแรงและนาน ความรู้สึกตัวเปลี่ยนไป การแปรปรวนของระบบประสาทอัตโนมัติ จึงควรตระหนักถึงภาวะนี้ เพื่อจะได้การวินิจฉัยได้เร็ว และให้การรักษาได้ทัน เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้ตายได้ จากภาวะหายใจล้มเหลว ไตวาย หรือระบบการไหลเวียนโลหิตและหัวใจผิดปกติ การใช้ยา Dantrolene ร่วมกับ Bromocriptine รักษา NMS ได้ผลดี ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองและแก้ไขการขาดน้ำ และที่สำคัญคือการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะนี้ โดยการให้ยารักษาโรคจิตอย่างระมัดระวัง โดยไม่ควรให้ขนาดยาที่สูงภายในระยะเวลาอันสั้นในผู้ป่วยที่เกิดอาการทางจิต ซึ่งไม่เคยได้รับยารักษาโรคจิตมาก่อน หรือผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะขาดน้ำหรือภาวะไม่สมดุลของเกลือแร่ ตลอดจนการให้ยารักษาโรคจิตที่ออกฤทธิ์นาน การปรับขนาดยาและความถี่ของการให้ผู้ป่วยแต่ละคนไม่เหมือนกัน ต้องระวังการสะสมของยาที่มากเกินไป และการให้ยารักษาโรคจิตหลายชนิดร่วมกันให้ระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ทำให้ระดับของยาในเลือดสูงกว่ายาชนิดเดียว ซึ่งเป็นผลจะทำให้เกิดภาวะ NMS ได้¹¹

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบพระคุณ นายแพทย์มงคล จิตพัฒนกร ผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชบุรี ที่ได้อนุญาตให้เผยแพร่รายงานนี้, อาจารย์นายแพทย์นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาจัดหาเอกสารอ้างอิง และแพทย์ พยาบาลโรงพยาบาลราชบุรี ที่ได้กรุณาดูแลผู้ป่วยทั้ง 3 รายเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Kaplan HI, Sadock BJ. Pocket handbook of clinical psychiatry 2nd ed Baltimore Williams & Wilkins 1996 : 320.
2. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of Neuroleptic Malignant Syndrome. Am J Psychiatry 1989 ; 146(6) : 717-25.
3. Guze B, Baxter L. Neuroleptic Malignant Syndrome. N Engl J Med 1985 ; 313 : 163-6.
4. ดำรงค์ แคววลิ., วรัญ ดันชัยสวัสดิ์. Neuroleptic Malignant Syndrome : การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 12 ราย วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2539 ; 41(2) : 99-109.
5. Scehdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case control study of NMS. Am J Psychiatry 1997; 154(8) : 1156-8.
6. Levenson JL. Neuroleptic Malignant Syndrome. Am J Psychiatry 1985 ; 142(10) : 1140-2.
7. Paul GE, Landers DF, Newman T. Case report : Neuroleptic Malignant Syndrome. Nebraska Medical Journal March 1990 : 46-9.
8. Fricchione GL, Cassem NH, Hooberman D, Hobson D. Intravenous Lorazepam in Neuroleptic-Induced Catatonia. Journal of Clinical Psychopharmacology 1983 ; 3(6) : 338-42..
9. Leikin JB, Baron S, Pharmed JE, Pharmed MZ, Hryhorczuk DO. Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome with Diphenhydramine. Vet Hum Toxicol 1988 ; 30(1) : 58-9.
10. Talley B, Taylor S. Nifedipine Use in Neuroleptic Malignant Syndrome. Psychosomatics 1994 ; 35(2) : 168-70.
11. Maling TJB, MacKonald AD, Davis M, Hawkins T. Neuroleptic malignant syndrome : A review of the Wellington experience. New Zealand Medical Journal 1988 ; 101 : 193-5.