



กลุ่มอาการ Neuroleptic malignant syndrome: การทบทวนวารสารและ รายงานผู้ป่วย 6 ราย

ศรินทร์พย์ ศิริสุวรรณรัตน์ พ.บ.*

*กลุ่มงานจิตเวช โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สำนักงานแพทย์ กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

รับบทความ: 1 เมษายน 2563

ปรับแก้บทความ: 21 พฤษภาคม 2563

ลงตีพิมพ์: 16 มิถุนายน 2563

บทนำ: กลุ่มอาการ neuroleptic malignant syndrome (NMS) ประกอบด้วยไข้ กล้ามเนื้อเกร็ง ความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง เช่น ซึม สับสน กระวนกระวายก้าวร้าว ระบบประสาทอัตโนมัติแปรปรวน เช่น ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว หอบ เหงื่อออกมาก กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาว และการเพิ่มขึ้นของ serum creatine phosphokinase (CPK) มักพบในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิต ยาด้านเสริม หรือ การหยุดยาพาร์กินสันฉับพลัน โดยผ่านกลไก central hypodopaminergic หรือ dopamine-serotonin ขาดความสมดุล กลุ่มอาการ NMS มีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 10 - 55 ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการและระยะเวลา ก่อนได้รับการรักษา

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาในรายละเอียดเชิงลึกเกี่ยวกับอาการ การดำเนินโรค ยาที่เกี่ยวข้อง และวิธีการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS ให้แพทย์รุ่นต่อไปสามารถวินิจฉัยได้ไว รักษาได้ทัน และลดอัตราการตายหรือพิการจากกลุ่มอาการ NMS

วิธีดำเนินการวิจัย: เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS 6 ราย ในโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ มาศึกษาในรายละเอียดเชิงลึก โดยศึกษาจากการดูข้อมูลย้อนหลังที่มีการบันทึกไว้ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 – 2560



บทความวิจัย

Research article

กลุ่มอาการ Neuroleptic malignant syndrome: การทบทวนวารสารและ รายงานผู้ป่วย 6 ราย

ศรินทร์พย์ สิริสุวรรณรัตน์ พ.บ.*

*กลุ่มงานจิตเวช โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ (ต่อ)

รับบทความ: 1 เมษายน 2563

ปรับแก้บทความ: 21 พฤษภาคม 2563

ลงตีพิมพ์: 16 มิถุนายน 2563

ผลการวิจัย: ผู้ศึกษาได้รายงานผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS 6 ราย โดยผู้ป่วย 3 ราย เกิดกลุ่มอาการ NMS ภายหลังได้รับยาต้านโรคจิตเป็นเวลานาน ผู้ป่วย 1 ราย เกิดกลุ่มอาการ NMS หลังหยุดยาพาร์กินสันฉับพลัน ผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งมีโรคติดยาและมีความเสี่ยงต่อการขาดสาร เกิดกลุ่มอาการ NMS ภายหลังได้รับ haloperidol 5 มิลลิกรัม นิด เข้ากล้ามเนื้อ เพียง 24 ชั่วโมง และผู้ป่วยอีก 1 ราย เกิดกลุ่มอาการ NMS ภายหลังได้รับยาต้านเศร้า ผู้ป่วย 2 ราย เสียชีวิตจากกลุ่มอาการ NMS ผู้ป่วย 4 รายหายจากกลุ่มอาการดังกล่าวภายหลังได้รับการรักษาแบบประคับประคอง ร่วมกับการให้ยา bromocriptine benzodiazepine และ anticholinergic drug (trihexyphenidyl) ผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการให้ยาพาร์กินสันกลับเข้าไป ผู้ป่วยทุกรายได้รับการแก้ไขอาการขาดน้ำ ปรับสมดุลของเกลือแร่ในเลือด และระงับการให้ยาที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการดังกล่าว

สรุป: กลุ่มอาการ NMS เกิดขึ้นได้ในทุกช่วงเวลาของการได้ยากลุ่มเสี่ยง เป็นภาวะที่ต้องการการวินิจฉัยและการรักษาที่แม่นยำ เพราะเป็นอันตรายต่อชีวิตและเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นได้มาก หลักการรักษา คือ หยุดการให้ยาที่เป็นสาเหตุ หรือรีบกลับมาให้ยาพาร์กินสันหากถอนยาฉับพลัน ให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ ร่วมกับการให้การรักษาด้วยยาเฉพาะ คือ bromocriptine dantrolene anticholinergic drug benzodiazepine และ electroconvulsive therapy (ECT)

คำสำคัญ: neuroleptic malignant syndrome



Neuroleptic malignant syndrome: A review and report of six cases

Sarinthip Sirisuwannarat M.D. *

* Department of psychiatry, Charoenkrung Pracharak Hospital, Medical Service Department, Bangkok Metropolitan Administration.

Received : April 1, 2020

Revised : May 21, 2020

Accepted : June 16, 2020

Abstract

Introduction: The typical symptoms and signs of neuroleptic malignant syndrome (NMS) consist of fever, muscle rigidity, alteration of consciousness (i.e. confusion, agitation, aggression), autonomic nervous system disturbances (i.e. hypertension, tachycardia, tachypnea, profuse sweating and urine incontinence), abnormal blood test such as elevated serum creatine phosphokinase (CPK) level and leukocytosis. The mortality among NMS cases is in the 10 - 55% range depending on the severity of the symptoms and time of therapeutic approach.

Objective: To study in-depth about the clinical features, course, causative agent and treatment of the patients who developed NMS. To provide an earlier diagnosis and treatment that can reduce the morbidity and mortality rate from NMS.

Materials and Methods: This study is a descriptive research. The author encountered six patients who were diagnosed NMS in Charoenkrung Pracharak Hospital between 2014 to 2017. All clinical records were studied in detail.

Results: The author reported six cases with clinical features of NMS. Three of them had been on antipsychotic drug for many years. One patient had the symptoms after abrupt withdrawal of antiparkinsonian drugs. One patient with underlying alcohol dependence and he had delirium tremens, developed NMS from haloperidol 5 mg intramuscular within 24 hours. One patient developed NMS from antidepressant drug. Two patients died from NMS. Four patients recovered from supportive treatment plus with specific medications [bromocriptine, benzodiazepine and anticholinergic drug (trihexyphenidyl)]. One patient restarts the same antiparkinsonian drug. All of the patients were rehydration, corrected electrolytes imbalance and stop the causative agent that induced NMS.



บทความวิจัย

Research article

Neuroleptic malignant syndrome: A review and report of six cases

Sarinthip Sirisuwannarat M.D. *

* Department of psychiatry, Charoenkrung Pracharak Hospital Medical Service Department, Bangkok Metropolitan Administration.

Received : April 1, 2020

Revised : May 21, 2020

Accepted : June 16, 2020

Abstract (cont.)

Conclusions: NMS can occasionally occurred in the patient using high risk drug. It requires timely and accurate diagnosis and treatment because of its life-threatening complications. The principles for treatment are to stop the offending drug or restart antiparkinsonian drug if the mechanism is from abrupt withdrawal of antiparkinsonian drug, then give the supportive and specific treatment. Administration of bromocriptine, dantrolene, benzodiazepine and electroconvulsive therapy (ECT) proved life-saving.

Keywords: neuroleptic malignant syndrome

บทนำ

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) เป็นหนึ่งในภาวะฉุกเฉินทางระบบประสาทที่อันตรายถึงชีวิต เกิดเนื่องจากการใช้ยาต้านโรคจิต และการใช้ยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์เป็น dopamine antagonist หรือการหยุดยา dopamine agonist อย่างฉับพลัน กลุ่มอาการนี้ได้รับการบรรยายถึงครั้งแรกในปี ค.ศ. 1960 โดย Delay J, et al.¹ ซึ่งครั้งนั้นเกิดจากการใช้ยา haloperidol

กลุ่มอาการนี้มีลักษณะสำคัญ 3 ประการ ได้แก่

1. กล้ามเนื้อแข็งเกร็งทั่วร่างกาย (generalized muscle rigidity with akinesia)²

2. ระบบประสาทอัตโนมัติแปรปรวน (autonomic nervous system (ANS) dysregulation) ได้แก่ มีไข้ หัวใจเต้นเร็ว, ความดันโลหิตสูง เป็นต้น²

3. มีการเปลี่ยนแปลงระดับการรู้สึกรู้ตัว (alteration in mental status) ซึ่งความรุนแรงเป็นได้ตั้งแต่ กระสับกระส่าย (agitated) สับสน (confusion) เพื่อ (delirium) ง่วงซึม (stupor) ไปจนถึงโคม่า²

อุบัติการณ์เกิดโรคอยู่ที่ประมาณ ร้อยละ 0.2-3.2³ ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ใช้ยากลุ่มเสี่ยง (ส่วนใหญ่เป็นยาทางจิตเวช) หรือเกิดจากการหยุดยาพาร์กินสันฉับพลันก็ได้ NMS ถือเป็นภาวะฉุกเฉินที่พบได้ไม่บ่อย แต่มีอัตราการตายสูงถึง ร้อยละ 10 - 55⁴

อาการแสดงแรกที่มีพบ คือ ตัวสั่น กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง ตามมาด้วยไข้สูงภายในระยะเวลาไม่กี่ชั่วโมง มีการเปลี่ยนแปลงระดับการรู้สึกรู้ตัว ซึ่งพบได้หลายระดับตั้งแต่กระสับกระส่าย สับสน เพื่อ ง่วงซึมไปจนถึงโคม่า ระบบประสาทอัตโนมัติแปรปรวน เช่น ความดันโลหิตสูง ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงเร็ว (labile blood pressure) หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว

เหงื่อออกมาก กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (urinary incontinence) มักเห็นอาการทุกอย่างของกลุ่มอาการ NMS ครบหมดภายใน 3 วัน หลังจากเริ่มปรากฏอาการแรกขึ้น⁵ อาการแสดงอื่น ได้แก่ การกลืนลำบาก (dysphagia) หายใจหอบเหนื่อย รีเฟลกซ์ผิดปกติ (mutism) และชัก (seizure)^{3,6,7,8} ภาวะอุณหภูมิในร่างกายสูงเกินปกติ (hyperthermia) สามารถทำให้เกิดการเสียหายที่ไม่สามารถฟื้นคืนมาเหมือนเดิมได้ของ cerebellum และส่วนอื่น ๆ ของสมองซึ่งทำให้เกิดเป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทอย่างถาวรได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง โดยพบเด่นเป็น นิวโตรฟิล (leukocytosis with neutrophil predominate) ภาวะซีด (anemia) ภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (myonecrosis) พบไมโอโกลบินในปัสสาวะ (myoglobinuria) และการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ creatine phosphokinase (CPK) ในเลือด ในผู้ป่วย NMS บางราย อาจตรวจพบค่าเอนไซม์ CPK ในเลือดปกติก็ได้⁹

NMS เป็นกลุ่มอาการที่วินิจฉัยโดยอาศัยประวัติและอาการเป็นสำคัญ กลไก การเกิด ที่แน่ชัดยังเป็นเพียงข้อสันนิษฐาน ไม่สามารถระบุได้ชัดเจน⁵ โดยสันนิษฐาน กลไกการเกิดกลุ่มอาการ NMS ได้ดังนี้

1. การลดลงของสารสื่อประสาทโดปามีน (reduction of dopamine neurotransmitter) จากการหยุดยาพาร์กินสันฉับพลัน²

2. การใช้ยาที่มีฤทธิ์ต้านสารโดปามีน (anti-dopaminergic drug) เช่น ยาต้านโรคจิต (antipsychotic drug) หรือ ยากันอาเจียน metoclopramide²

3. การมีสารสื่อประสาทชนิดอื่นที่สูงขึ้นเมื่อเทียบกับโดปามีน เช่น สารเซโรโตนิน หรือ เอพิเนฟริน (serotonin or epinephrine) เช่น การใช้ยาต้านเศร้าที่เพิ่มสารเซโรโตนิน²

การวินิจฉัยที่รวดเร็ว และการให้การรักษาที่ถูกต้อง เป็นสิ่งที่สำคัญมาก การวินิจฉัย มีความจำเป็น ต้องแยกโรคอื่น หรือโรคอื่นที่อาจพบร่วมได้ เช่น การติดเชื้อ เพื่อลด ภาวะแทรกซ้อน ความพิการ และ อัตราการเสียชีวิต ในทางตรงข้าม ถ้าเราตรวจเจอไข้ในผู้ป่วย แพทย์มักนึกถึงภาวะติดเชื้อก่อนเสมอ แต่กลุ่มอาการ NMS ควรเป็นหนึ่งในโรคที่ได้รับการวินิจฉัยแยกโรคไว้ด้วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านโรคจิต¹⁰

โรคอื่น ๆ ที่ควรได้รับการวินิจฉัยแยกโรคจากกลุ่มอาการ NMS ได้แก่

1. โรคน้ำในโพรงสมอง (normal pressure hydrocephalus: NPH) ผู้ป่วยจะมีอาการเพื่อสับสน เสียการทรงตัว (ataxia) และกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ ซึ่งอาการคล้ายกับกลุ่มอาการ NMS การถ่ายภาพทางรังสี (brain imaging) เพื่อดูว่ามีน้ำในโพรงสมองหรือไม่ สามารถช่วยวินิจฉัยแยกกลุ่มอาการ NMS ออกจากโรคน้ำในโพรงสมองได้ ถ้าตรวจพบน้ำในโพรงสมอง ก็วินิจฉัยโรคน้ำในโพรงสมอง

2. อาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ extra-pyramidal (extrapyramidal symptoms) เช่น อาการคล้ายพาร์กินสัน (parkinsonism) ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (acute dystonia) ความต้องการอยากเคลื่อนไหวอยู่ตลอดเวลา (acute akathisia) ตัวสั่น (tremor) และอาการยึกยือ (tardive dyskinesia) ซึ่งอาการเหล่านี้ จะตรวจไม่พบไข้ และไม่มีการเพิ่มขึ้นของ serum CPK¹¹

3. acute lethal catatonia การวินิจฉัยแยกโรคกับกลุ่มอาการ NMS นั้นทำได้ด้วยการซักประวัติพบอาการเริ่มต้น เป็นอาการทางจิตแบบรุนแรง ในขณะที่กลุ่มอาการ NMS มักเริ่มต้นด้วยอาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง อย่างไรก็ตาม acute lethal catatonia จะตรวจไม่พบการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาว หรือการเพิ่มขึ้นของ serum CPK¹²

4. status epilepticus อาการโรคลมชักมีลักษณะคล้ายกลุ่มอาการ NMS เมื่อมีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติเป็นเรื่องราวที่จะแยกแยะ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง electroencephalogram (EEG) สามารถช่วยแพทย์ในการวินิจฉัยแยกโรคทั้ง 2 โรคนี้⁵

5. heat stroke มีอาการไข้สูงเหมือนกลุ่มอาการ NMS ได้ แต่การตรวจกล้ามเนื้อ heat stroke จะพบกล้ามเนื้ออ่อนแรง (limb flaccidity) ในขณะที่ NMS จะตรวจพบกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง¹³

6. serotonin syndrome จะมีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว ระบบประสาทอัตโนมัติเปลี่ยนแปลง การเคลื่อนไหวผิดปกติคล้าย NMS แต่สามารถแยกโรคออกจากกันได้ด้วยการที่ serotonin syndrome จะตรวจไม่พบเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง และตรวจไม่พบการเพิ่มขึ้นของ serum CPK serotonin syndrome จะมีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และการเคลื่อนไหวผิดปกติที่ไม่ใช่ muscle rigidity เช่น hyperreflexia, myoclonus^{14,15}

7. central anticholinergic syndrome วินิจฉัยแยกโรคจาก NMS โดย anticholinergic syndrome จะผิวหนังแห้ง ไม่มีเหงื่อ ไม่มีกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง และระดับ serum CPK ปกติ²

8. malignant hyperthermia อาการและอาการแสดงคล้าย NMS ทุกประการ ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากประวัติ คือ malignant hyperthermia จะมีประวัติได้รับยาดมสลบ (inhaled anesthetic agent)¹⁶

ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ NMS มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน จากไตวาย (renal failure) และเกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) จากการมีกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis)¹⁷ เกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำลึกที่ขา (deep vein thrombosis) และลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด (pulmonary embolism) จากภาวะการขาดสารน้ำและภาวะการเคลื่อนไหวไม่ได้ ปอดอักเสบจากการสำลักอาหาร (aspiration pneumonia) เนื่องจากภาวะกลืนลำบาก ภาวะแทรกซ้อนอื่น ได้แก่ ระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว อาการชัก หัวใจเต้นผิดจังหวะ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และการติดเชื้อในกระแสเลือด ผู้ป่วยหลายรายต้องการการดูแลรักษาและติดตามที่ใกล้ชิดกว่าจะพ้นจากกลุ่มอาการ NMS^{3,6,18,19}

ในรายงานผู้ป่วยฉบับนี้ ผู้แต่งได้บรรยายถึงผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS 6 ราย เพื่อให้ท่านผู้อ่านได้ตระหนักถึงความรุนแรงของกลุ่มอาการ NMS

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้ศึกษาได้นำเวชระเบียนผู้ป่วยในโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ ที่ได้รับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS จากแพทย์ผู้รักษา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 - 2560 (โดยเลือกช่วงเวลาดังกล่าวเนื่องจากมีบันทึกเวชระเบียน สมบูรณ์) โดยใช้วิธีค้นหาจาก ICD 10 รหัสโรค G210 (malignant neuroleptic syndrome) ได้ผู้ป่วยจำนวน 12 ราย มา

คัดเลือกโดยใช้เกณฑ์การคัดเลือก (diagnostic criteria) ของ Nierenberg D, et al.²⁰ คัดเลือกได้ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS 6 ราย มาศึกษาในรายละเอียดเชิงลึก โดยศึกษาจากการดูข้อมูลย้อนหลังที่มีการบันทึกไว้

ผลการวิจัย

ได้มีการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน อาการและลักษณะต่าง ๆ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ยาที่ผู้ป่วยได้รับ และวิธีการรักษาของผู้ป่วยทั้ง 6 ราย ลงในตารางที่ 1 - 6 มีผู้ป่วยชาย 4 ราย ผู้ป่วยหญิง 2 ราย อัตราส่วนระหว่างเพศชายต่อเพศหญิง คือ 2:1 อายุตั้งแต่ 30 - 77 ปี (อายุเฉลี่ย 57.68 ปี, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 18.23 ปี) ผู้ป่วย 2 ราย เป็นผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) ผู้ป่วย 1 ราย เป็นโรคพาร์กินสัน (Parkinson 's disease) ผู้ป่วย 1 ราย เป็นโรคสมองเสื่อม (dementia) ผู้ป่วย 1 ราย เป็นโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) และผู้ป่วย 1 ราย เป็นโรคติดสุรา (alcohol dependence) มีภาวะเพ้อและชักจากการขาดสุรา (delirium tremens and alcohol withdrawal seizure)

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจร่างกายพื้นฐานส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ได้แก่ ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) ตรวจแร่ธาตุและสารละลายในร่างกาย (electrolyte) ตรวจค่าไต (BUN, creatinine) ตรวจ serum CPK ตรวจเพาะเชื้อในเลือด (hemoculture) ตรวจปัสสาวะ ตรวจเอ็กซเรย์ทรวงอก ผู้ป่วยเกือบทุกราย (ผู้ป่วยรายที่ 2 - 6) ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (computer tomography of brain) และเจาะน้ำไขสันหลัง (lumbar puncture) ไป

ตรวจ ผู้ป่วยเกือบทุกราย (ผู้ป่วยรายที่ 1,2,3,4,6) ได้รับการตรวจค่าเอนไซม์ตับ มีการตรวจเพิ่มเติมบางอย่างแก่ผู้ป่วยบางราย ได้แก่ ผู้ป่วยรายที่ 2 ตรวจ dengue IgM ผู้ป่วยรายที่ 4 ตรวจอัลตราซาวด์ทั้งช่องท้อง (ultrasound whole abdomen) และผู้ป่วยรายที่ 6 ตรวจ anti HCV กับ HBsAg

ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเกิดกลุ่มอาการ NMS ส่วนใหญ่ (4 ราย) เป็นยาต้านโรคจิต ทั้งแบบชนิดกิน (ผู้ป่วยรายที่ 1,3,4 : ผู้ป่วยรายที่ 1 ได้ยา risperidone ผู้ป่วยรายที่ 3 ได้ยา perphenazine และ ผู้ป่วยรายที่ 4 ได้ยา clozapine) ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อฤทธิ์สั้น คือ haloperidol (ผู้ป่วยรายที่ 1,3,6) ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อฤทธิ์ยาว คือ fluphenazine decanoate (ผู้ป่วยรายที่ 3) มีผู้ป่วย 2 รายได้ยาต้านโรคจิตมากกว่า 1 ชนิด โดยผู้ป่วยรายที่ 1 ได้ยา risperidone และ haloperidol ผู้ป่วยรายที่ 3 ได้ยา perphenazine และ haloperidol ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา haloperidol (3 ราย) ทั้งนี้ ยังมีผู้ป่วยอีก 2 ราย ซึ่งยาที่ได้รับก่อนเกิดอาการ คือ ยาพาร์กินสัน (ผู้ป่วยรายที่ 2 เกิดอาการตอนหยุดยาพาร์กินสันฉับพลัน) และยาต้านเศร้า (ผู้ป่วยรายที่ 5 จากยา sertraline และ trazodone)

มีผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการกระสับกระส่าย ได้แก่ ผู้ป่วยรายที่ 1 ถูกส่งเข้าห้องฉุกเฉิน แพทย์ให้ยา haloperidol ฉีดเข้ากล้ามเนื้อถึง 2 ครั้ง (ครั้งแรก 5 มิลลิกรัม ครั้งที่สอง 2.5 มิลลิกรัม) ในช่วงเวลาที่ต่างกัน เพื่อสงบอาการกระสับกระส่าย และผู้ป่วยรายที่ 6 มีอาการกระสับกระส่ายและสับสนมาก จากอาการนอนสับสน แพทย์ให้การรักษาโดยฉีดยา haloperidol 5 มิลลิกรัม เข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับให้ diazepam ฉีดเข้าเส้นเลือด รวมทั้งหมด 80 มิลลิกรัม ภายในระยะเวลา 5 วัน และ 1 วันหลังจากได้

haloperidol 5 มิลลิกรัมเข้ากล้ามเนื้อ ผู้ป่วยจึงเริ่มเกิดกลุ่มอาการ NMS ขึ้น

ลักษณะการดำเนินโรค ผลที่ได้จากผู้ป่วยทั้ง 6 ราย พบว่า อาการ extrapyramidal ตรวจพบในคนไข้ผู้ป่วยทุกรายที่มีกลุ่มอาการ NMS โดยความรุนแรงแตกต่างกันไป ในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ตัวสั่น กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง อาการคล้ายชัก และการเคลื่อนไหวอัตโนมัติที่ผิดปกติ (involuntary abnormal movement) ผู้ป่วยทุกรายตรวจพบระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ ได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง และกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ ผู้ป่วย 5 รายมีไข้สูง คือ ผู้ป่วยรายที่ 2 - 5 ในขณะที่ผู้ป่วย 1 ราย พบไข้ต่ำ คือ ผู้ป่วยรายที่ 1 (อุณหภูมิตั้งแต่ 38.4 - 40.9 °C อุณหภูมิเฉลี่ย 39.88 °C ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 1.20 °C)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง (จำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 12,000 เซลล์/ลบ.มม.) 4 ราย โดยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวตั้งแต่ 7,640 - 13,390 เซลล์/ลบ.มม. (จำนวนเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย 11,951.50 เซลล์/ลบ.มม., ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2,861.93 เซลล์/ลบ.มม.) ผู้ป่วย 5 รายมี serum CPK สูง คือ ผู้ป่วยรายที่ 1,2,3,5,6 ในขณะที่ผู้ป่วย 1 รายมี serum CPK อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ผู้ป่วยรายที่ 4) (serum CPK ตั้งแต่ 163-88,933 iu/l โดย serum CPK เฉลี่ย 24,294.67 iu/l ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 1,587.11 iu/l)

ระยะเวลาตั้งแต่มาพบแพทย์จนได้รับการวินิจฉัย หรือระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนได้รับการวินิจฉัย (ผู้ป่วยรายที่ 6) คือ ตั้งแต่ 3 - 14 วัน (จำนวนวันเฉลี่ย 7 วัน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.78 วัน) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ตั้งแต่

6 - 45 วัน (จำนวนวันเฉลี่ย 20.16 วัน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 13.86 วัน) โดยมีอาการเริ่มต้น คือ ตัวสั่นเกร็งเล็กน้อย ตามมาด้วยเพื่อสับสนหรือซึมลง และอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ ไข้สูงมักเป็นอาการสุดท้าย พบผู้ป่วยเข้าห้องดูแลผู้ป่วยหนัก (ICU) 2 ราย (ร้อยละ 33.33) โดยกรณีที่เป็นรุนแรงหรือเป็นนานมักเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้น โดยพบภาวะชักต่อเนื่อง 1 ราย (ร้อยละ 16.67) ปอดอักเสบ 2 ราย (ร้อยละ 33.33) ไตวายเฉียบพลัน 2 ราย (ร้อยละ 33.33) ติดเชื้อในกระแสเลือด 1 ราย (ร้อยละ 16.67) ตับวายเฉียบพลัน 1 ราย (ร้อยละ 16.67)

การรักษาทุกรายได้รับการรักษาโดยหยุดยาที่เป็นสาเหตุ หรือรีบกลับมาให้ยาพาร์กินสันหากถอนยาเฉียบพลัน ให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ ส่วนการให้ยารักษาเฉพาะด้วย bromocriptine นั้น มี 5 ราย (ร้อยละ 83.33) ขนาดยาตั้งแต่ 5 - 20 มิลลิกรัม/วัน (เฉลี่ย 10.5 มิลลิกรัม/วัน) anticholinergic drug 1 ราย (ร้อยละ 16.67) benzodiazepine 6 ราย (ทุกราย) ผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 33.33) เสียชีวิตจากกลุ่มอาการ NMS โดยผู้ป่วยรายที่ 3 เกิดภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) ก่อนเสียชีวิต

โดยมีการศึกษาในรายละเอียดเชิงลึกของผู้ป่วยแต่ละราย ดังนี้

ผู้ป่วยรายที่ 1 มีไข้ต่ำ (38.0 °C) เป็นผู้สูงอายุ 58 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภท ผู้ป่วยได้รับยาต้านโรคจิตมาเป็นระยะเวลานานหลายปี (risperidone 2 มิลลิกรัม/วัน perphenazine 16 มิลลิกรัม/วัน sertraline 100 มิลลิกรัม/วัน) 3 สัปดาห์ก่อนผู้ป่วยเริ่มมีพฤติกรรมผิดปกติและมีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ extrapyramidal symptoms 11 วันก่อนผู้ป่วยเริ่มมีไข้ต่ำ 8 วันก่อน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเพื่อสับสน

และมาตรวจที่โรงพยาบาล แพทย์ให้ยา haloperidol 5 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อให้ผู้ป่วยเนื่องจากผู้ป่วยมีอาการกระสับกระส่าย 1 วันก่อนผู้ป่วยกลับมาโรงพยาบาลอีกครั้งเนื่องจากอาการต่าง ๆ ของผู้ป่วยแย่ลง ได้แก่ สับสนมากขึ้น กล้ามเนื้อแข็งเกร็งมากขึ้น และมีไข้ทุกวัน ที่ห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยได้รับยา haloperidol 2.5 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้ออีกครั้ง เนื่องจากแพทย์คิดว่า ผู้ป่วยมีอาการทางจิตกำเริบ หลังจากนั้นจึงส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อประเมินอาการเพื่อสับสนของผู้ป่วย ผู้ป่วยถูกปรับไว้นอนโรงพยาบาลเนื่องจากสงสัยกลุ่มอาการ NMS การตรวจร่างกายพบกล้ามเนื้อเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ dystonia และพบมีอาการกลืนลำบาก ตรวจไม่พบ stiff neck ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบการเพิ่มขึ้นของ serum CPK (582 i.u/l) มีการส่งเพาะเชื้อในเลือด ซึ่งผลตรวจออกมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการ NMS ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคองโดยการให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยได้รับยา bromocriptine ปริมาณจนเป็น 7.5 มิลลิกรัม/วัน clonazepam 3.5 มิลลิกรัม/วัน ร่วมกับ trihexyphenidyl 10 มิลลิกรัม/วัน อาการแข็งเกร็งของผู้ป่วยดีขึ้นภายใน 1 วันหลังจากได้รับยา bromocriptine ไข้ของผู้ป่วยลดลงสู่ภาวะปกติภายใน 3 วัน รวมระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลทั้งหมด 6 วัน ผล serum CPK ของผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน คือ 301 i.u/l

ผู้ป่วยรายที่ 2 มีกลไกการเกิดกลุ่มอาการ NMS จากการถอนยาพาร์กินสันเฉียบพลัน คือ หยุดยา levodopa และ pramipexole เป็นผู้ป่วยชายอายุ 64 ปี มีโรคประจำตัวเป็นพาร์กินสัน ผู้ป่วยใช้ยาพาร์กินสันมาเป็นระยะเวลานาน 15 - 20 ปี วันหนึ่งผู้ป่วย

หยุดยาทุกตัวฉับพลันโดยบังเอิญ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการง่วงซึม ไม่พูด และเดินไม่ได้ วันรุ่งขึ้น ผู้ป่วยเริ่มมีไข้สูงญาติจึงพามาโรงพยาบาล การตรวจร่างกายพบ stiff neck ตัวสั่นอย่างมาก กล้ามเนื้อแข็งเกร็งทั่วทั้งตัว (splastic muscle tone and generalized muscle rigidity) การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเม็ดเลือดขาวสูง โดยพบเด่นเป็นนิวโทรฟิล ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพิ่มเติมโดยเจาะ dengue titer เพาะเชื้อในเลือด และเจาะน้ำไขสันหลังมาตรวจ ผลการตรวจทุกอย่างอยู่ในเกณฑ์ปกติ วันแรกที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีภาวะขาดสารน้ำ และปัสสาวะออกน้อย จนต้องได้รับการให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ serum CPK 3,590 i.u/l และเพิ่มขึ้นจนเป็น 4,388 i.u/l ภายใน 2 วัน ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการ NMS วันที่ 3 ของการนอน โรงพยาบาล ผู้ป่วยได้รับการให้ยาพาร์กินสันเดิมที่ผู้ป่วยเคยรับประทาน (levodopa และ pramipexole) และได้รับยา bromocriptine 5 มิลลิกรัม/วัน ด้วย ร่วมกับการให้ diazepam กิน 6 มิลลิกรัม/วัน ผู้ป่วยเริ่มฟื้นภายใน 1 วันหลังจากได้รับยาพาร์กินสัน ไขลงภายใน 3 วัน และผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ภายในระยะเวลา 20 วันหลังเข้านอนโรงพยาบาล ผล serum CPK ของผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน คือ 214 i.u/l

ผู้ป่วยรายที่ 3 ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภท ผู้ป่วยรับประทานยาต้านโรคจิตมานาน 20 ปี เมื่อ 5 ปีก่อน ผู้ป่วยเริ่มใช้ยาต้านโรคจิตแบบฤทธิ์ยาว ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (fluphenazine decanoate 50 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 1 เดือน) 9 วันหลังจากฉีดยา fluphenazine decanoate ครั้งสุดท้าย ผู้ป่วยเริ่มมีอาการอ่อนแรงที่ขาทั้ง 2 ข้าง 7 วันต่อมาผู้ป่วยมีไข้

ขึ้นสูงและเพื่อสับสน ผลเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยพบอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยถูกส่งพบแพทย์เฉพาะทางเนื่องจากสงสัยภาวะกล้ามเนื้อสั่นเกร็งจากการใช้ยาต้านโรคจิต (extrapyramidal symptoms) ผู้ป่วยได้รับยา haloperidol 5 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เพราะมีอาการกระสับกระส่าย วันรุ่งขึ้น ผู้ป่วยถูกรับเข้านอนรักษาตัวในโรงพยาบาลอื่น เนื่องจากอาการไข้ เพื่อสับสน และขาอ่อนแรงของผู้ป่วยเป็นมากขึ้น ผู้ป่วยถูกส่งต่อมานอนรักษาตัวที่โรงพยาบาลแห่งนี้ โดยได้รับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ผลการตรวจเลือดพบค่า serum CPK สูงถึง 36,333 i.u/l แม้ได้รับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับยา bromocriptine เนื่องจากคนไข้มีอาการชักเกร็งกระตุกตลอดเวลา แพทย์ต้องให้ยากันชักหลายขนาน (phenytoin, sodium valproate, midazolam, diazepam, levitiracetam และ thiopental) เพื่อให้ผู้ป่วยพ้นภาวะอันตราย ผู้ป่วยรายนี้เกิดเป็นภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) หลังจากได้ยา haloperidol 5 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพียง 5 วัน ยากันชักไม่สามารถควบคุมอาการชักของเขาได้ เขามีภาวะไตวายฉับพลัน และเสียชีวิตจากปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator associated pneumonia) รวมระยะเวลาทั้งหมด 55 วันที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลก่อนเสียชีวิต

ผู้ป่วยรายที่ 4 ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคสมองเสื่อม ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตมาเป็นระยะเวลานาน เมื่อ 6 ปีก่อนผู้ป่วยเริ่มมีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ ตัวสั่นและแข็งเกร็ง ซึ่งเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ จนผู้ป่วยไม่สามารถเดินได้ 3 ปีก่อน ผู้ป่วยมีภาวะเส้นเลือดในสมองตีบ และกลายเป็นผู้ป่วยนอนติดเตียง อาการตัวสั่นและแข็งเกร็ง

มากขึ้น 5 เดือนก่อนผู้ป่วยรับประทานยา quetiapine 50 มิลลิกรัม/วัน แพทย์เปลี่ยนยาให้ผู้ป่วยเป็น clozapine 50 มิลลิกรัม/วัน เพราะผู้ป่วยเริ่มมีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบซึกซือ (tardive dyskinesia) 2 สัปดาห์ต่อมาอาการตัวสั่นและแข็งเกร็งเริ่มรุนแรง 12 วันต่อมาผู้ป่วยเริ่มมีไข้และหายใจหอบ สัญญาณชีพของผู้ป่วยผิดปกติอย่างมาก หัวใจเต้นเร็ว และความดันโลหิตสูงขึ้นสูง ในวันที่ผู้ป่วยได้นอนโรงพยาบาล หมอเพิ่มขนาดยา clozapine เป็น 100 มิลลิกรัม/วัน เนื่องจากผู้ป่วยหายใจด้านเครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยแยกกับโรคอื่นโดยการเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เจาะน้ำไขสันหลัง อัลตราซาวด์ทั้งช่องท้อง เอ็กซเรย์ทรวงอก ซึ่งผลการตรวจออกมาอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด ระดับ serum CPK ของผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ปกติ (serum CPK=159 i.u/l) ผู้ป่วยได้รับการตรวจ serum CPK เป็นระยะ แต่ผลอยู่ในเกณฑ์ปกติทุกครั้ง (serum CPK สูงสุด=163 i.u/l) 5 วันหลังจากนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มมีอาการแข็งเกร็งไปทั้งตัว (generalized hypertonia, generalized rigidity) ตั้งแต่วันนั้นอาการทุกอย่างของผู้ป่วยแย่ลง คือ มีเหงื่อออกมาก สั่นและแข็งเกร็งไปทั้งตัว 1 สัปดาห์ก่อนผู้ป่วยเสียชีวิต แพทย์ลองรักษาแบบกลุ่มอาการ NMS ผู้ป่วยได้รับยา bromocriptine 5 มิลลิกรัม/วัน ผู้ป่วยเสียชีวิต 17 วันหลังเข้านอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยรายนี้ บ่งชี้ว่า สามารถเป็นกลุ่มอาการ NMS ได้ แม้ผล serum CPK จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผู้ป่วยรายที่ 5 มีสาเหตุที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการ NMS คือ การใช้ยาด้านเศร้า โดยผู้ป่วยใช้ยา sertraline และ trazodone ผู้ป่วยรายนี้เกิดอาการหลังจากใช้ยาด้านเศร้าที่กล่าวข้างต้นมาเป็นระยะเวลา 1 ปีครึ่ง 1 สัปดาห์ก่อนผู้ป่วยเริ่มมีอาการกล้ามเนื้อเคลื่อนไหวลำบากทั้งลำตัวและแขนขา (muscle stiffness of the body and limbs) ตามมาด้วยอาการ

ไม่พูด กลืนลำบาก กลืนปัสสาวะไม่อยู่ 4 วันต่อมาผู้ป่วยเริ่มซึมลง ตรวจร่างกายพบไข้ขึ้น (อุณหภูมิ 38.7 °C) ความดันโลหิตสูง และระดับความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงขึ้นลงระหว่าง 170/120 - 106/62 mmHg ทั้งที่ผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง 3 วันแรกที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล อัตราการเต้นหัวใจของผู้ป่วยอยู่ที่ประมาณ 100 รอบต่อนาที ผู้ป่วยมีโทนกล้ามเนื้อแข็งเกร็งและตรวจกล้ามเนื้อพบ cogwheel rigidity การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ เม็ดเลือดขาวสูง 12,070 เซลล์/ลบ.มม. โดยพบเด่นเป็นนิวโทรฟิล 78.6% และ serum CPK สูง 1,478 i.u/l ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพิ่มเติม โดยการเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เจาะน้ำไขสันหลัง เพาะเชื้อในเลือด ซึ่งผลการตรวจออกมาอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด ผู้ป่วยอ่อนเพลียมากจากการขาดสารน้ำ มีภาวะเกลือแร่ไม่สมดุล คือ โซเดียมในเลือดสูง และโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการ NMS และได้รับการรักษาโดยการให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำ และแก้ไขภาวะเกลือแร่ไม่สมดุล ผู้ป่วยไข้ลงภายใน 3 วันหลังจากได้ยา bromocriptine 15 มิลลิกรัม/วัน ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ภายใน 9 วันหลังจากนอนโรงพยาบาล serum CPK ของผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน คือ 87 i.u/l

ผู้ป่วยรายที่ 6 เป็นผู้ป่วยติดสุรา มาอนโรงพยาบาลด้วยอาการชักและเพื่อจากการขาดสุรา ผู้ป่วยเริ่มมีกลุ่มอาการ NMS ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา haloperidol 5 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ผู้ป่วยมีไข้สูงมาก (อุณหภูมิ 40.9 °C) และมีการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตมาก ตั้งแต่ 188/114 - 99/63 mmHg หัวใจเต้นเร็วโดยเฉลี่ย 110-140 ครั้งต่อนาที การตรวจร่างกายพบ hyperreflexia และ spontaneous myoclonus ผล serum CPK สูงถึง 88,933 i.u/l และลดลงเหลือ 1,457 i.u/l ภายใน

16 วันหลังจากได้รับการรักษา มีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เกิดขึ้นมากมายกับผู้ป่วย ได้แก่ ภาวะปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital acquire pneumonia) ภาวะตับและไตวายฉับพลันจนผู้ป่วยต้องได้รับการล้างไต (hemodialysis) 6 ครั้ง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเม็ดเลือดขาวสูง 13,390 เซลล์/ลบ.มม. โดยพบเด่นเป็นนิวโทรฟิล 88% ผู้ป่วยได้รับการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบบี น้ำน้ำไขสันหลังไปตรวจวิเคราะห์ และตรวจเพาะเชื้อในเลือด ซึ่งผลการตรวจ

ทุกอย่างออกมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ 3 วันหลังจากได้รับยา haloperidol นิดเข้ากล้ามเนื้อ ผู้ป่วยอยู่ในอาการโคม่า และต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยถูกส่งเข้าห้องดูแลผู้ป่วยหนัก ได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการ NMS ได้รับการรักษาด้วยยา bromocriptine ปริมาณจนได้ 20 มิลลิกรัม/วัน ยาอื่นที่เขาได้รับ ได้แก่ diazepam 11 มิลลิกรัม/วัน fentanyl นิดเข้าเส้นเลือดเพื่อให้สงบ หลังจากได้รับการรักษา 20 วันอาการของผู้ป่วยค่อย ๆ ดีขึ้นช้า ๆ จนตื่นรู้ตัวภายใน 1 สัปดาห์

ตารางที่ 1 ตารางข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS

ผู้ป่วย	อายุ (ปี) เพศ	การวินิจฉัย	โรคประจำตัวอื่น	โรคที่พบร่วม
คนที่ 1	58 หญิง	จิตเภท	ไม่มี	ไม่มี
คนที่ 2	64 ชาย	พาร์กินสัน 20 ปี	ไม่มี	ไม่มี
คนที่ 3	43 ชาย	จิตเภท	ความดันโลหิตสูง	ไม่มี
คนที่ 4	77 หญิง	สมองเสื่อม	เส้นเลือดในสมองตีบ ลมชัก ความดันโลหิตสูง supraventricular tachycardia	เบาหวาน หูชั้นในอักเสบเรื้อรัง (เยื่อแก้วหูทะลุ) เส้นเลือดในสมองตีบ นิ่วในถุงน้ำดี hypernatremia, hypomagnesemia, hyperuricemia hypernatremia
คนที่ 5	74 ชาย	โรคซึมเศร้า 1 ปีครึ่ง	ไม่มี	hypernatremia
คนที่ 6	30 ชาย	โรคจิตสุรา มีภาวะเพ้อและชักจาก การขาดสุรา	ไม่มี	hypomagnesemia

ตารางที่ 2 ประวัติยาที่ได้รับของผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS

ผู้ป่วย	อายุ (ปี) เพศ	ยาที่ได้รับก่อนเกิดอาการ (มิลลิกรัม/วัน)	ยาที่ได้รับขณะอยู่ในโรงพยาบาล (มิลลิกรัม/วัน)
คนที่ 1	58 หญิง	risperidone 2 perphenazine 16 sertraline 100 trihexyphenidyl 5 clonazepam 4 haloperidol 5 และ 2.5 IM (ได้รับยา 2 วัน ไม่ต่อเนื่อง)	bromocriptine 7.5 clonazepam 3.5 trihexyphenidyl 10
คนที่ 2	64 ชาย	levodopa 100 pramipexole 0.5 (หยุดยาพาร์กินสัน 2 วัน ก่อนเกิดอาการ)	levodopa 1000 pramipexole 0.5 brocriptine 5 diazepam 6 baclofen 10
คนที่ 3	43 ชาย	fluphenazine decanoate 50 IM sodium valproate 1000 perphenazine 56, lithium 900 trihexyphenidyl 6 propanolol 30, clonazepam 4 haloperidol 5 IM	diazepam IV, baclofen thiopental IV, clonazepam midazolam IV, phenytoin
คนที่ 4	77 หญิง	quetiapine 50 clonazepam 4 clozapine 50 clonazepam 2	clozapine 100 clonazepam 2 bromocriptine 5 (หยุด clozapine หลังนอน โรงพยาบาล 6 วัน)
คนที่ 5	74 ชาย	sertraline 150 trazodone 50 lorazepam 1	bromocriptine 15 clonazepam 1.5
คนที่ 6	30 ชาย	haloperidol 5 IM haloperidol 1 diazepam 80 IV ใน 5 วัน diazepam 90	bromocriptine 20 fentanyl IV clonazepam 3.5 diazepam 11

IM = intramuscular, IV = intravenous

ตารางที่ 3 อาการและอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS

ผู้ป่วย	อาการทางจิตเวช	อุณหภูมิกาย (°C)	อาการ extrapyramidal	อาการระบบประสาทอัตโนมัติ
คนที่ 1	ไม่นอน กระสับกระส่าย เพื่อสับสน	ไข้ต่ำ อุณหภูมิสูงสุด 38.4	bradykinesia, short-step walk, tremor, cogwheel rigidity, dystonia	หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว กลืนปัสสาวะไม่อยู่ ท้องผูก ชีด กลืนลำบาก
คนที่ 2	ไม่พูด ไม่เดิน ระดับการรู้สึกตัว ลดลง	ไข้สูง 39.5	splastic tone, generalized muscle rigidity, resting tremor	หัวใจเต้นเร็ว กลืนปัสสาวะไม่อยู่ กลืนลำบาก
คนที่ 3	เพื่อสับสน	ไข้สูง 40.5	muscle weakness, generalized tonic-clonic seizure	หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง หายใจเร็ว กลืนปัสสาวะไม่อยู่ ชีด กลืนลำบาก
คนที่ 4	เพื่อสับสน	ไข้สูง 41.3	orofacial dyskinesia, oromandibular dystonia, blebpharospasm, mutism, generalized hypertonia, dyskinesia, limb dystonia, generalized rigidity	หัวใจเต้นเร็ว เหงื่อออก ชีด ความดันโลหิตสูง ความดันโลหิต เปลี่ยนแปลงเร็ว หายใจเร็ว กลืนปัสสาวะไม่อยู่
คนที่ 5	อารมณ์ซึมเศร้า หลงผิด ความจำไม่ดี เพื่อสับสน ระดับความรู้สึกตัวลดลง	ไข้สูง 38.7	mutism, hyperreflexia, bradykinesia, cogwheel rigidity, splastic rigidity all extrimities, twitching of muscle	กลืนลำบาก กลืนปัสสาวะไม่อยู่ กลืนอุจจาระไม่อยู่ หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง
คนที่ 6	กระสับกระส่าย เพื่อสับสน ระดับ ความรู้สึกตัว ลดลงจนโคม่า	ไข้สูง 40.9	twitching of muscle, muscle rigidity	ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว กลืนปัสสาวะไม่อยู่ กลืนลำบาก

ตารางที่ 4 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS

ผู้ป่วย	ระดับ serum CPK (iu/l)	ความเข้มข้นเลือด (hematocrit %)	จำนวนเม็ดเลือดขาว (WBC หน่วย เซลล์/ลบ.มม.)	neutrophil (%)
คนที่ 1	582 - 1,164 (ภายในเวลา 1 วัน)	32.4	7,640	80.5
คนที่ 2	4,388	47.3	16,100	93.3
คนที่ 3	36,333	27.9	12,279	86.0
คนที่ 4	163	21.5	10,230	82.1
คนที่ 5	14,787	39.4	12,070	76.8
คนที่ 6	88,933	24.2	13,390	88.0

ตารางที่ 5 ลักษณะการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS

ผู้ป่วย	ระยะเวลาตั้งแต่ มาพบแพทย์จนได้รับการวินิจฉัย หรือ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนได้รับการวินิจฉัย (ผู้ป่วยรายที่ 6)	เข้าห้องดูแลผู้ป่วยหนัก (ICU)	ระยะเวลา การนอน โรงพยาบาล (วัน)
คนที่ 1	8	ไม่ได้เข้าห้อง ICU	6
คนที่ 2	4	ไม่ได้เข้าห้อง ICU	21
คนที่ 3	4	เข้าห้อง ICU	45
คนที่ 4	14	ไม่ได้เข้าห้อง ICU	17
คนที่ 5	4	ไม่ได้เข้าห้อง ICU	9
คนที่ 6	3	เข้าห้อง ICU	23

หมายเหตุ: สำหรับผู้ป่วยรายที่ 6 เกิดเป็นกลุ่มอาการ NMS ภายหลังจากเข้านอนโรงพยาบาลด้วยโรคอื่น ระยะเวลาตั้งแต่มาพบแพทย์จนได้รับการวินิจฉัย จึงเปลี่ยนเป็น ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนได้รับการวินิจฉัย

ตารางที่ 6 ผลการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS

ผู้ป่วย	ภาวะแทรกซ้อน	ผลการรักษา	ยาที่ได้กลับบ้าน (มิลลิกรัม/วัน)
คนที่ 1	ไม่มี	รอดชีวิต	clozapine 25 clonazepam 1
คนที่ 2	hypernatremia, acute kidney injury, rhabdomyolysis	รอดชีวิต	levodopa 1000 pramiprexole 0.75 bromocriptine 5
คนที่ 3	rhabdomyolysis, acute renal failure, hepatitis, status epilepticus, hypokalemia, hyponatremia, anemia of chronic disease, ventilator associated pneumonia	เสียชีวิต	-
คนที่ 4	anemia from gastrointestinal blood loss, acute arterial occlusion right foot, acute kidney injury, septic shock	เสียชีวิต	-
คนที่ 5	hypernatremia, hypokalemia	รอดชีวิต	bromocriptine 7.5
คนที่ 6	acute liver failure, acute renal failure, hypokalemia, hypocalcemia hypernatremia, anemia, thrombocytopenia, hospital acquired pneumonia	รอดชีวิต	diazepam 10 bromocriptine 15

การอภิปราย

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ในการวิจัยนี้ ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ Nierenberg D, et al.²⁰ โดยเกณฑ์การวินิจฉัยนี้ คนไข้ทุกรายต้องเข้า essential criteria คือ มีประวัติได้ยาที่เป็น dopamine antagonist หรือเพิ่งหยุดยา dopamine agonist ส่วนเกณฑ์การวินิจฉัยอื่น แบ่งออกเป็น major criteria คือ

hyperthermia, autonomic instability, alteration mental status, muscular lead pipe rigidity, increase CPK level และ minor criteria คือ other extrapyramidal syndrome เช่น cogwheeling rigidity, other manifestation of autonomic dysfunction เช่น urinary incontinence, respiratory problems และ leukocytosis (WBC > 12,000/mm³)

การวินิจฉัยจะต้องมี 4 major criteria หรือ 3 major และ 3 minor criteria โดยผู้วิจัยเลือกเกณฑ์การวินิจฉัยนี้ เนื่องจากเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยที่มีความยืดหยุ่น ทำให้สามารถรวมผู้ป่วยที่มี serum CPK ปกติ มาวินิจฉัย NMS ได้ ซึ่งงานวิจัยนี้เน้นการศึกษาในผู้ป่วยที่มี serum CPK ปกติด้วย ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วย รายที่ 4 และเกณฑ์การวินิจฉัยนี้ก็มีความละเอียดในแง่ของการมี essential criteria คือ ต้องมีประวัติกำลังได้ หรือเคยได้ยาที่เป็น dopamine antagonist หรือเพิ่งหยุดยา dopamine agonist ทำให้เกณฑ์การวินิจฉัยไม่หละหลวม ทั้งนี้ หากใช้เกณฑ์การวินิจฉัยอื่น ๆ จะไม่สามารถรวบรวมคนไข้ที่มีระดับ serum CPK ปกติเข้ามาศึกษาในงานวิจัยได้

แม้กลุ่มอาการ NMS มักเจอในผู้ป่วยโรคจิตเภท แต่กลุ่มอาการนี้สามารถเจอในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงอื่น ๆ ที่แตกต่างออกไปได้ เช่น ผู้ป่วยติดยา ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 6 และสามารถพบในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 2 และในโรคอื่น ๆ ได้แก่ โรคฮันติงตัน โคเรีย (Huntington's chorea) โรควิลสัน (Wilson's disease) โรคปัญญาอ่อน และโรคสมองเสื่อม ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 4²¹

กลไกการเกิดกลุ่มอาการ NMS สันนิษฐานว่าเกิดจากการมีสารโดปามีนในระบบประสาทส่วนกลางต่ำ ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 1,3,4,6 หรือเกิดจากความไม่สมดุลของสารโดปามีนและสารเซโรโตนินในระบบประสาทส่วนกลาง ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 5 และเกิดจากการหยุดยาพาร์กินสันฉับพลัน² ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 2

NMS สามารถเกิดหลังการให้ยาต้านโรคจิต ในระยะเวลาสั้นตั้งแต่ 2 - 3 ชั่วโมงแรก หรือนานได้ถึง 7 - 10 วัน โดยเฉลี่ยระยะเวลาการเริ่มเกิดโรคมัก

ไม่เกิน 30 วันหลังกินยาต้นเหตุ² ในรายงานผู้ป่วยฉบับนี้ ผู้ป่วย 2 ราย เกิดกลุ่มอาการ NMS ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้ยา ได้แก่ ผู้ป่วยรายที่ 3 (เกิดอาการมากขึ้นภายใน 1 วัน หลังได้ยาฉีด haloperidol เข้าไปซ้ำเดิม) และผู้ป่วยรายที่ 6 (เกิดอาการภายใน 1 วัน หลังได้ยาฉีด haloperidol) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานฉบับอื่นที่มากกว่าร้อยละ 90 เกิดกลุ่มอาการ NMS ครบทุกอาการภายใน 48 ชั่วโมงหลังอาการแรกเริ่มดีขึ้น^{22,23} จากงานวิจัยนี้ พบว่าไข้สูงมักเป็นอาการสุดท้าย ในขณะที่อาการเริ่มต้นมักเป็นการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง และอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS อาจทำได้ยากถ้ากล้ามเนื้อแข็งเกร็งไม่มากและไข้ขึ้นไม่สูงเนื่องจากกลุ่มอาการ NMS วินิจฉัยด้วยอาการหลักทั้ง 3 ประการ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว ไข้ และกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง ปัญหาในการวินิจฉัย คือ ในผู้ป่วยบางรายที่เดิมมีโรคจิตเวชอยู่แล้ว แพทย์เข้าใจผิดว่าอาการเพ้อจากกลุ่มอาการ NMS เป็นการกำเริบของโรคจิตเวช จึงได้รับยา haloperidol ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ตัวอย่างเช่นในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 3 ทำให้อาการ NMS ยิ่งแย่ลงไปอีก ส่วนผู้ป่วยรายที่ 4 ได้รับการวินิจฉัยซ้ำเนื่องจากระดับ serum CPK อยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงได้รับการรักษาด้วยยาเฉพาะ คือ bromocriptine ซ้ำ (ผู้ป่วยรายนี้ แพทย์ไปเน้นที่การค้นหาภาวะติดเชื้อ) ทั้งนี้ งานวิจัยนี้จึงมีจุดเด่นต่างไปจากงานวิจัยอื่นที่ผ่านมาตรงที่งานวิจัยอื่นยังไม่ค่อยได้นำเสนอผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS ที่ตรวจพบระดับ serum CPK อยู่ในเกณฑ์ปกติมาก่อน

อาการและอาการแสดงที่แพทย์ควรมองหาในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการกระสับกระส่าย และมีประวัติ

ใช้ยาต้านโรคจิต คือ การมีความผิดปกติของโตน กล้ามเนื้อหรือการเคลื่อนไหว เช่น อาการสั่น กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง การเคลื่อนไหวเชื่องช้า (bradykinesia) หรืออาการกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (dystonia) ถ้าผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงแบบนี้ เราควรนึกถึงกลุ่มอาการ NMS เพราะอาการไข้สูง มักเกิดเป็นครั้งสุดท้าย ในขณะที่อาการด้านการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง และอาการด้านระบบประสาทอัตโนมัติ มักเป็นอาการที่เกิดขึ้นมาก่อน หรือการมีไข้อาจเป็นเพียงแค่ ไข้ต่ำ ๆ (ดังที่เราเห็นในผู้ป่วยรายที่ 1) ซึ่งไข้ต่ำ ๆ มักเกิดใน atypical หรือ partial NMS^{24,25,26}

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ผู้ป่วย 4 ราย (ผู้ป่วยรายที่ 2,3,5,6) พบเม็ดเลือดขาวในเลือด สูงขึ้นโดยพบเด่นเป็นนิวโทรฟิล ซึ่งสอดคล้องกับ ในงานวิจัยก่อนหน้านี้²⁷ ผู้ป่วย 5 ใน 6 ราย พบภาวะช็อค ได้แก่ ผู้ป่วยรายที่ 1, 3, 4, 5, 6 ภาวะช็อค เกิดเนื่องจากการหดตัวของเส้นเลือดส่วนปลาย (peripheral vasoconstriction) ซึ่งจะเกิดก่อนพบ ความดันโลหิตสูง

NMS มักเกิดในขนาดยาปกติที่ใช้รักษา แต่ บางรายงานก็พบกลุ่มอาการ NMS ในผู้ป่วยที่ รับประทานยาเกินขนาดเช่นกัน ปัจจัยเสี่ยงของ การเกิดกลุ่มอาการ NMS คือ การให้ยาด้านโรคจิต ขนาดสูง ดังที่เราเห็นในผู้ป่วยรายที่ 3 ที่ได้รับยา perphenazine 56 มิลลิกรัม/วัน การเพิ่มขนาดยาด้าน โรคจิตอย่างมากในเวลาอันรวดเร็ว การฉีดยาด้าน โรคจิตเข้ากล้ามเนื้อ ดังเช่นที่เราเห็นในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 3 ที่ได้รับยานิด haloperidol เข้ากล้ามเนื้อ และการให้ยาด้านโรคจิตตั้งแต่ 2 ขนานร่วมกันขึ้นไป ดังเช่นที่เราเห็นในผู้ป่วยรายที่ 1 โดยผู้ป่วยรายนี้ ได้รับยาด้านโรคจิต 2 ตัวร่วมกัน ได้แก่ risperidone

2 มิลลิกรัม/วัน และ perphenazine 16 มิลลิกรัม/วัน กับ ผู้ป่วยรายที่ 3 ซึ่งได้รับยาทางจิตเวช 3 ตัวร่วมกัน ได้แก่ fluphenazine decanoate 50 มิลลิกรัม/เดือน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ perphenazine 56 มิลลิกรัม/วัน และ lithium 900 มิลลิกรัม/วัน^{28,29,30,31} จะเห็นได้ว่า ผู้ป่วย จากงานวิจัยนี้ส่วนใหญ่ (ผู้ป่วยรายที่ 1,3,4,5) ได้รับ ยามานานก่อนเกิดกลุ่มอาการ NMS ซึ่งค่อนข้าง แตกต่างจากงานวิจัยอื่นที่มักเกิดอาการหลังจาก ได้รับยาระยะแรก ผู้วิจัยคิดว่าปัจจัยสำคัญเกิดจาก งานวิจัยก่อนหน้านี้หลายงาน เช่น งานวิจัยของ Tantiphlachiva K³² ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรงพยาบาล จิตเวช ซึ่งผู้ป่วยแรกนอนโรงพยาบาลต้องเป็นผู้ป่วย ที่ไม่มีกลุ่มอาการ NMS และไม่มีโรคทางกายอื่นที่ กำลังกำเริบอยู่แล้ว และมาเกิดกลุ่มอาการ NMS ใน โรงพยาบาลหลังจากมีการเปลี่ยนแปลงการให้ยาทาง จิตเวช (เช่น การเริ่มให้ยากลับเข้าไปใหม่หลังหยุดยา มานาน การให้ยาด้านโรคจิตขนาดสูง การเพิ่มขนาด ยาด้านโรคจิตอย่างมากในเวลาอันรวดเร็ว การฉีดยา ด้านโรคจิตเข้ากล้ามเนื้อ การให้ยาด้านโรคจิตตั้งแต่ 2 ขนานร่วมกันขึ้นไป) จึงได้ผลการวิจัยว่าผู้ป่วย ส่วนใหญ่เกิดกลุ่มอาการ NMS หลังจากได้รับยา ระยะแรก เมื่อเทียบกับงานวิจัยของ Wae-alee D, et al.³³ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรงพยาบาลทั่วไป พบว่าผลการวิจัยของ Wae-alee D, et al.³³ ได้ ผลการวิจัยว่า ผู้ป่วยครึ่งหนึ่ง (6/12 ราย) ได้รับยามา นานก่อนเกิดกลุ่มอาการ NMS และเมื่อเทียบกับ งานวิจัยของ Kasantikul D, et al.³⁴ ซึ่งทำการศึกษา ในผู้ป่วยโรงพยาบาลทั่วไปเช่นกัน พบว่า ผลการวิจัย ของ Kasantikul D, et al.³⁴ ได้ผลการวิจัยที่สอดคล้อง กับงานวิจัยของ Wae-alee D, et al.³³ คือ ผู้ป่วยครึ่งหนึ่ง (3/6ราย) ได้รับยามานานก่อนเกิดกลุ่มอาการ NMS

โดยทั่วไปแล้ว การเกิด NMS มักสัมพันธ์กับการใช้ยาต้านโรคจิตแบบเก่า (typical antipsychotic drug)²² แต่เราพบมีรายงานกลุ่มอาการ NMS จากการใช้ยาต้านโรคจิตแบบใหม่ (atypical antipsychotic drug) โดยเฉพาะในการให้ยาขนาดต่ำก็ยังคงเกิดกลุ่มอาการ NMS ได้ ดังตัวอย่างเช่น ในผู้ป่วยรายที่ 1 (จากยา risperidone 2 มิลลิกรัม/วัน) และผู้ป่วยรายที่ 4 (จากยา Clozapine 50 มิลลิกรัม/วัน) สิ่งที่เกิดขึ้นนี้เหล่าแพทย์ควรระมัดระวังการใช้ยาต้านโรคจิตแบบใหม่ด้วย สิ่งนี้แสดงให้เห็นถึง atypical หรือ partial NMS ซึ่งเคยมีการพูดถึงในบทความหลายเรื่อง^{24,25,26} ซึ่งในอดีตเราคิดว่าการใช้ยาต้านโรคจิตแบบใหม่จะมีโอกาสเกิดกลุ่มอาการ NMS ต่ำ ในงานวิจัยนี้ยังพบว่า มีผู้ป่วย 2 รายเกิดกลุ่มอาการ NMS จากการใช้ยาลิเทียม (ผู้ป่วยรายที่ 3 ที่ใช้ยาต้านโรคจิต 2 ตัวร่วมกับ ลิเทียม) และยาต้านเศร้า (ผู้ป่วยรายที่ 5 ที่ใช้ sertraline ร่วมกับ trazodone) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยอื่นที่พบกลุ่มอาการ NMS จากการใช้ยาลิเทียม²⁸ และยาต้านเศร้า โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านโรคจิต^{23,35}

ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการ NMS ได้แก่ โชเลียมในเลือดต่ำ (เช่น ผู้ป่วยรายที่ 3,5) ภาวะขาดธาตุเหล็ก (เช่น ผู้ป่วยรายที่ 1,3,4,5,6) ภาวะขาดสารอาหาร อุบัติเหตุ ไทรอยด์เป็นพิษ การดื่มสุรา (เช่น ผู้ป่วยรายที่ 6) การใช้ยาเสพติด ความผิดปกติทางสมอง (organic brain abnormalities) เช่น ไข้สมองอักเสบ เนื้องอกในสมอง ภาวะเพื่อโรคพาร์กินสัน (เช่น ผู้ป่วยรายที่ 2) โรคสมองเสื่อม (เช่น ผู้ป่วยรายที่ 4)^{29,30,36} และในผู้ป่วยชายที่อายุน้อย³⁰ แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาเรายังไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับทางพันธุกรรม³²

พบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วย 4 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยรายที่ 2,3,4,6 โดยผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะแทรกซ้อนพบภาวะกล้ามเนื้อสลายและ acute kidney injury¹⁷ จนบางราย (ผู้ป่วยรายที่ 6) กลายเป็นภาวะไตวายฉับพลันจนต้องได้รับการล้างไตโดยผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยรายที่ 3 และ 4 จนเป็นเหตุให้ถึงแก่ชีวิต คือ ผู้ป่วยรายที่ 3 เกิดเป็นภาวะชักรตอเนื่องและเสียชีวิตจากปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ ส่วนผู้ป่วยรายที่ 4 มี acute arterial occlusion right foot และเสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือดจนมีภาวะช็อก^{3,6,18,19} การเข้าห้องดูแลผู้ป่วยหนัก สอดคล้องกับความรุนแรงของอาการโรค แต่ไม่ได้สอดคล้องกับผลการรักษา นั่นคือ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะได้เข้ารับการรักษาในห้องดูแลผู้ป่วยหนัก แต่ผลการรักษาอาจออกมาเสียชีวิต (ผู้ป่วยรายที่ 3 และ 6 ได้เข้าห้องดูแลผู้ป่วยหนัก ผลการรักษาผู้ป่วยรายที่ 3 เสียชีวิต แต่ผู้ป่วยรายที่ 6 รอดชีวิต) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วย ไม่ได้สอดคล้องกับระยะเวลาตั้งแต่มาพบแพทย์จนได้รับการวินิจฉัย แต่สอดคล้องกับโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วยที่สุด นั่นคือ ผู้ป่วยรายที่มีอาการ NMS รุนแรงมักเป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่มีภาวะอ่อนแออยู่เดิม (ได้แก่ ผู้ป่วยรายที่ 2 มีโรคประจำตัวเดิม คือ พาร์กินสัน ผู้ป่วยรายที่ 3 มีโรคประจำตัวเดิม คือ ความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยรายที่ 4 มีโรคประจำตัวเดิม คือ เบาหวานและเส้นเลือดในสมองตีบ ผู้ป่วยรายที่ 6 มีโรคประจำตัวเดิม คือ ภาวะติดเชื้อ) และสอดคล้องกับปริมาณและความถี่ของการได้รับยาต้านโรคจิต (ผู้ป่วยรายที่ 3 ได้รับยาต้านโรคจิต fluphenazine decanoate 50 มิลลิกรัม/เดือน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับ perphenazine 56 มิลลิกรัม/วัน และหลังเริ่มมีอาการ NMS แล้วก็

ได้รับยาต้านโรคจิต haloperidol 5 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อซ้ำเดิมเข้าไปอีก) ผลการรักษาผู้ป่วยสอดคล้องกับปริมาณและความถี่ของการได้รับยาต้านโรคจิต นั่นคือ ผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณและความถี่ของการได้รับยาต้านโรคจิตมากและถี่ ผลการรักษาออกมาเสียชีวิต (ผู้ป่วยรายที่ 3 ได้รับยาต้านโรคจิต fluphenazine decanoate 50 มิลลิกรัม/เดือน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับ perphenazine 56 มิลลิกรัม/วัน และหลังเริ่มมีอาการ NMS แล้วก็ได้รับยาต้านโรคจิต haloperidol 5 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อซ้ำเดิมเข้าไปอีก ผลการรักษา คือ เสียชีวิต) และสอดคล้องกับระยะเวลาตั้งแต่มาพบแพทย์จนได้รับการวินิจฉัย นั่นคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยซ้ำ ผลการรักษาออกมาเสียชีวิต (ผู้ป่วยรายที่ 4 ระยะเวลาตั้งแต่มาพบแพทย์จนได้รับการวินิจฉัย คือ 14 วัน ผลการรักษา คือ เสียชีวิต)

NMS ถือเป็นภาวะฉุกเฉิน ซึ่งถ้าได้รับการรักษาไม่ทันเวลา จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจนถึงพิการหรือเสียชีวิตได้ ผู้ป่วยบางรายได้รับการรักษาแบบกลุ่มอาการ NMS ไปเลย แม้ยังไม่แน่ใจใน การวินิจฉัย³⁷ แม้ว่า systematic clinical trials ในกลุ่มอาการ NMS นั้นยากที่จะทำและไม่มี การรักษาใดที่มีหลักฐานอ้างอิงชัดเจน (no evidenced-based treatment) แต่ก็มีข้อแนะนำ (guidelines) จากรายงานผู้ป่วย (case report) และบทวิเคราะห์ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษา³⁸

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS นั้นแตกต่างกันไปตามอาการแสดงของผู้ป่วยแต่ละราย แต่สิ่งแรกที่ต้องทำในผู้ป่วยทุกราย คือ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุให้เกิดกลุ่มอาการ NMS¹⁷ (ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 1,3,4,5,6 ที่ได้รับการหยุดยาที่เป็นสาเหตุ) ถ้ากลุ่มอาการ NMS เกิดขึ้นจากการหยุดยาที่

มีฤทธิ์เพิ่มสารโดปามีนอย่างกะทันหัน เราควรให้ผู้ป่วยกลับมากินยานั้นอย่างรวดเร็วที่สุด¹⁷ (ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 2 ซึ่งได้รับยา levodopa และ pramipexole กลับเข้าไปเหมือนเดิม และผู้ป่วยก็ดีขึ้นจากกลุ่มอาการ NMS อย่างรวดเร็ว) ผู้ป่วยรายที่ 2 พ้นขึ้นมาภายใน 1 วันหลังจากได้รับยาพาร์กินสันกลับเข้าไปเหมือนเดิม ไข้ลงภายใน 3 วัน และเขาสามารถกลับบ้านได้ภายในระยะเวลา 20 วัน หลังจากนอนโรงพยาบาล) หลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุให้เกิดกลุ่มอาการ NMS แล้ว ขั้นตอนไปในการรักษา คือ การรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การให้สารน้ำทดแทนที่สูญเสียไป (โดยเฉพาะในคนที่ระดับ serum CPK ขึ้นสูง ซึ่งเสี่ยงต่อภาวะไตวายเฉียบพลัน) การรักษาภาวะอุณหภูมิร่างกายสูงโดยการใช้ผ้าห่มเย็นหรือแผ่นประคบเย็น และการแก้ไขภาวะเกลือแร่ไม่สมดุล³⁹ เช่น โซเดียมในเลือดต่ำ โซเดียมในเลือดสูง โพแทสเซียมในเลือดต่ำ ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 1 - 6 ที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองร่วมด้วย

การรักษาด้วยยาเฉพาะนั้นยังมีข้อถกเถียงกันอยู่ เนื่องจากยังไม่สามารถทำการศึกษาแบบ randomized controlled trials ได้ การรักษาส่วนใหญ่ มักอ้างอิงมาจากการประชุมและจากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ยารักษาเฉพาะแบ่งออกเป็น 3 ชนิดใหญ่ ยาชนิดที่ 1 คือ dantrolene ซึ่งเป็นยาลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxant) ออกฤทธิ์โดยป้องกันไม่ให้มีการหลั่งแคลเซียม ใช้ในการควบคุมอาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็งและอุณหภูมิร่างกายสูง แต่ยานี้ไม่มีในประเทศไทย^{40,41} ยาชนิดที่ 2 คือ bromocriptine ซึ่งเป็น dopaminergic agonist ออกฤทธิ์โดยเป็น reversing dopaminergic receptor blockage ขนาดยาในการรักษา คือ bromocriptine เริ่มต้นให้ 2.5

มิลลิกรัม 3 เวลาต่อวัน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา 2.5 - 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน จนถึงขนาดรักษาสูงสุด 45 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้ 4 เวลาต่อวัน ผลข้างเคียงที่ต้องระวังของยานี้ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และอาการซึม ในรายงานผู้ป่วยฉบับนี้ ผู้ป่วยรายที่ 1,2,4,5,6 ได้รับ bromocriptine ที่ขนาดแตกต่างกันตั้งแต่ 5-20 มิลลิกรัมต่อวัน^{40,41} ยาชนิดที่ 3 คือ ยา anticholinergic ที่จะช่วยเพิ่ม dopaminergic neurotransmission โดยไม่ค่อยช่วยในเรื่องการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อหรือภาวะอุณหภูมิิกายสูง^{40,41} (ดังที่เราเห็นในผู้ป่วยรายที่ 1 ซึ่งได้รับยา trihexyphenidyl 10 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษา) โดยสรุปแล้วการให้ยาที่รักษากลุ่มอาการ NMS ได้รวดเร็วที่สุด คือ เริ่มต้นด้วยการให้ยา bromocriptine ตามมาด้วย dantrolene ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ สามารถทำให้เกิดการหายขาดของกลุ่มอาการ NMS (ดังที่เราเห็นในตัวอย่างผู้ป่วยรายที่ 1,2,5,6 ซึ่งดีขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากได้รับยา bromocriptine) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยหายจากกลุ่มอาการ NMS ได้ไวกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา⁴¹ การรักษาอื่นที่ประสบความสำเร็จ ได้แก่ การให้ยา lorazepam และการทำ ECT⁴² ยาอื่นที่ใช้ในการรักษาภาวะ NMS ได้แก่ amantadine⁴³ levodopa⁴⁴ และ benzodiazepine^{4,40,45}

สรุป

แม้กลุ่มอาการ NMS จะพบได้น้อยมาก แต่มีความสำคัญเนื่องจากเป็นภาวะที่ต้องการการรักษาและวินิจฉัยที่แม่นยำ เพราะเป็นภาวะที่อันตรายต่อชีวิตและเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นได้มาก เราควรวินิจฉัยและหยุดยาที่เป็นสาเหตุให้ได้อย่างรวดเร็ว ได้แก่ การหยุดยาด้านโรคจิตในรายที่เกิดกลุ่มอาการ NMS จากการให้ยาที่มีฤทธิ์ด้านสารโดปามีน หรือการให้ยาพาร์กินสันกลับเข้าไปในรายที่เกิดกลุ่ม

อาการ NMS จากกลไกการลดลงของสารสื่อประสาทโดปามีน ในรายงานผู้ป่วย 6 รายนี้ ได้แสดงให้เห็นถึงอาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการ NMS ที่เกิดจากการได้ยาต่างชนิดกันไป ได้แก่ ยาด้านโรคจิต ยาด้านเศร้า ยา lithium และ การหยุดยาพาร์กินสันฉับพลัน ได้เห็นว่า ผู้ป่วยที่มีอาการ NMS รุนแรงมักเป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่มีภาวะอ่อนแออยู่เดิมเป็นปัจจัยหลัก รวมทั้งได้เห็นว่า แม้ระดับ serum CPK อยู่ในเกณฑ์ปกติก็สามารถวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ได้ ทางผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า งานวิจัยนี้จักเป็นประโยชน์ในการรักษากลุ่มอาการ NMS ในอนาคตต่อไป

ข้อจำกัดในงานวิจัย

รูปแบบการศึกษาเป็นแบบการวิจัยแบบพรรณนา (descriptive Study) ดังนั้น ผลของการศึกษาไม่สามารถนำมาหาความสัมพันธ์และเหตุและผลของอุบัติการณ์นั้นได้

ความน่าเชื่อถือของเวชระเบียน ขึ้นอยู่กับการบันทึกข้อมูลของแพทย์ผู้ตรวจ ดังนั้น อาจมีความคลาดเคลื่อนจากการบันทึกและการวินิจฉัยของแพทย์ผู้ตรวจท่านนั้นได้

จำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษามีเพียง 6 ราย และผู้ป่วยที่มี serum CPK อยู่ในเกณฑ์ปกติมีเพียง 1 ราย การจะสรุปออกมาว่า แม้ระดับ serum CPK อยู่ในเกณฑ์ปกติก็สามารถวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ได้นั้น จะมีน้ำหนักน้อย หากมีโอกาสได้ศึกษาต่อในอนาคต ควรมุ่งเน้นที่การศึกษาในผู้ป่วยที่มีระดับ serum CPK อยู่ในเกณฑ์ปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Delay J, Pichot P, Lempiere T, Blissalde B, Peigne F. Le neuroleptique majeur non phenothiazinique et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement es psychoses. (A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses) in French. *Ann Med Psychol* 1960; 18: 145-52.
2. กุลธิดา เมฆาวคิน. ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวผิดปกติ. *วารสารประสาทวิทยาศาสตร์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ* 2555; 7(4): 51-78.
3. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998; 49(9): 1163-72.
4. Su YP, Chang CK, Hayes RD, Harrison S, Lee W, Broadbent M, et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 52-60.
5. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist* 2011; 1: 41-7.
6. Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with Neuroleptic malignant syndrome. *Neurologic Clin* 2004; 22(2): 389-411.
7. Reilly TH, Kirk MA. Atypical antipsychotics and newer antidepressants. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(2): 477-97.
8. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000; 85(5): 129-35.
9. Patil BS, Subramanyam AA, Singh SL, Kamath RM. Low serum iron as a possible risk factor for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Appl Basic Med Res* 2014; 4: 117-8.
10. Hall RC, Appleby B, Hall RC. Atypical neuroleptic malignant syndrome presenting as fever of unknown origin in the elderly. *South Med J* 2005; 98: 114-7.
11. Neuroleptic malignant syndrome. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4thed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 739-42.
12. Fricchione G, Mann SC, Caroff SN. Catatonia, lethal catatonia, and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 2000; 30(5): 347-55.
13. Lazarus A. Differentiating neuroleptic-related heatstroke from neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 1989; 30(4): 454-6.
14. Martin TG. Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med* 1996; 28(5): 520-6.
15. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *Can Med Assoc J* 2003; 168(11): 1439-42.
16. Christian A, Ellis F, Halsall P. Is there a relationship between masseteric muscle spasm and malignant hyperpyrexia?. *Br J Anaesth* 1989; 62: 540-4.

17. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164(5): 870-6.
18. Lenlerpetersen P, Hansen BD, Hasselstrom L. A rapidly progressing lethal case of neuroleptic malignant syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16(4): 267-8.
19. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142(3): 1137-45.
20. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Jonathan R, Gerard S et al. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharm Ther* 1991; 50: 580-6.
21. Gupta S, Nihalani ND. Neuroleptic malignant syndrome: a primary care perspective. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2004; 6: 191-4.
22. Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, Gunatilake S. Neuroleptic malignant syndrome: risk factors, pathophysiology, and treatment. *Acta Neuropsychiatrica* 2004; 16: 219-28.
23. Mann SC, Caroff SN, Keck PE Jr, Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome related conditions. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2003.
24. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 464-70.
25. Tani H, Fujita K, Okazaki Y. Neuroleptic malignant syndrome related to a switch to perospirone and anticholinergic withdrawal. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 547-8.
26. Matsumoto R, Kitabayashi Y, Nakatomi Y, Tsuchida H, Fukui K. Neuroleptic malignant syndrome induced by quetiapine and fluvoxamine. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 812.
27. ทวนธน บุญลือ, จิตติพล ตันติวิท. Neuroleptic malignant syndrome จากการใช้ยา paliperidone long acting injection ร่วมกับ oral risperidone และ intramuscular Haloperidol. *วารสารประสาทวิทยา* 2015; 31(2): 41-52.
28. Borovicka MC, Bond LC, Gaughan KM. Ziprasidone- and lithium-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 139-42.
29. Berardi D, Amore M, Keck PJ, Troia M, Dell'Atti M. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 748-54.
30. Keck PE, Pope HG, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk-factors for neuroleptic malignant syndrome-a case control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(6): 914-8.
31. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli SS, Christodoulou GN. Toxic interaction between risperidone and clozapine: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 407-9.

32. Tantiphlachiva K. Neuroleptic malignant syndrome: a five-year review. *Journal of Psychiatric association of Thailand* 1999; 44(3): 189-200.
33. Wae-alee D, Tanchaiswad W. Neuroleptic malignant syndrome: a review of 12 cases. *Journal of the psychiatrist association of Thailand* 1996; 41(2): 89-109.
34. Kasantikul D, Kanchanatawan B. Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of 6 cases. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(12): 2155-60.
35. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 277-85.
36. Kuno S, Mizuta E, Yamasaki S. Neuroleptic malignant syndrome in parkinsonian patients: risk factors. *Eur Neurol* 1997; 38(2): 56-9.
37. Granner MA, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome or parkinsonism hyperpyrexia syndrome. *Sem Neurol*. 1991; 11(3): 228-35.
38. Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 2000; 30(3): 325-31.
39. Lurdes Tse, Alasdair M, Vanessa S, Fidel V. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Current Neuropharmacology* 2015; 13: 395-406.
40. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care?. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 709-12.
41. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. review of response to therapy. *Arch. Intern Med* 1989; 149(9): 1927-31.
42. Scheftner WA, Shulman RB. Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther* 1992; 8(4): 267-79.
43. McCarron MM, Boettger ML, Peck JJ. A case of neuroleptic malignant syndrome successfully treated with amantadine. *J Clin Psychiatry* 1982; 43(9): 381-2.
44. Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome-a pathogenetic role for dopamine receptor blockade. *Neurology* 1981; 31(2): 132-7.
45. Francis A, Koch M, Chandragiri S, Rizvi S, Petrides G. Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome?. *CNS Spectr* 2000; 5(7): 54-7.