



๓๒๗๕๒๒

๐๐๗๐๑ ๑๓๓๒๒ ๒๑๓๒๒ ๒๑๓๒๒ ๒๑๓๒๒
๒๑๓๒๒ ๒๑๓๒๒ ๒๑๓๒๒ ๒๑๓๒๒ ๒๑๓๒๒
๒๑๓๒๒ ๒๑๓๒๒ ๒๑๓๒๒ ๒๑๓๒๒ ๒๑๓๒๒

POISON & DRUG

October-December 2008 Vol.16, No.4

INFORMATION BULLETIN

จูลสารพิษวิทยา เดือนตุลาคม-ธันวาคม พ.ศ. 2551 ปีที่ 16 ฉบับที่ 4
ศูนย์พิษวิทยา ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

๓๒๕
แก๊สน้ำตา (Tear Gas)..... 3

Neuroleptic Malignant Syndrome..... 7



ศูนย์พิษวิทยา
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
โทรศัพท์: 0-2354-7272, 0-2201-1083
Hotline: 1367
โทรสาร: 0-2201-1084
Email: poisrequest@hotmail.com
Website: www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/

กิจกรรมของศูนย์ฯ
(เปิดบริการ 24 ชั่วโมง)

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิธีวินิจฉัย รักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทาง โทรศัพท์ โทรสาร จดหมาย และ Internet
2. ให้บริการค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ใน โรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อกับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ
3. ให้คำแนะนำตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวิเคราะห์ระดับยาในเลือด
4. ให้การรักษาและรับโอนย้ายผู้ป่วยภาวะเป็นพิษที่มีอาการหนัก หรือมีปัญหาซับซ้อน หรือต้องได้รับยาดานพิษ
5. จัดทำจูลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ท่านที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อได้ที่ศูนย์ฯ

บรรณาธิการ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เก่าเจริญ

กองบรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์
จารุวรรณ ศรีอาภา
จินตนา ศิริวราศัย
อัจฉรา ทองภู
สุนันท์ วงศ์วิเศษ
ภาณี ฤทธิเลิศ
นิตยา กล่อมจิต
โสพิณ อามาตรทัศน

จูลสารพิษวิทยา

สมัครสมาชิกจูลสาร

ออกทุก 3 เดือน 100 บาท/ปี, 150 บาท/2 ปี

หรือ 250 บาท/3 ปี

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่วันที่.....ปีที่.....

เป็นเวลา:

1 ปี 100 บาท

2 ปี 150 บาท

3 ปี 250 บาท

จ่ายโดย โอนเข้าบัญชีออมทรัพย์ นพ. สมิง เก่าเจริญ

เลขที่บัญชี 026-4-01398-4

ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามาธิบดี

เป็นเงิน..... บาท

(กรุณาส่งสำเนาการโอนแนบมาด้วย)

1-07024 01-2551

แก๊สน้ำตา (Tear Gas)

แพทย์หญิงพัชรี ดวงทอง

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร วัฒนาภรณ์

แพทย์ประจำบ้านทางอุบัติเหตุและเวชกรรมฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



จากเหตุการณ์ความไม่สงบที่เกิดขึ้นในกรุงเทพมหานคร ทำให้แก๊สน้ำตาเป็นที่รู้จักกันมากขึ้น ถึงแม้ว่าอาวุธเคมีถูกห้ามใช้ในสงครามตามสนธิสัญญาเจนีวา (Geneva protocol) แต่มีข้อยกเว้นสำหรับแก๊สน้ำตาเพื่อใช้สลายการชุมนุมของฝูงชน ดังนั้น การทำความเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์และการรักษาที่ถูกต้องจึงเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับบุคลากรทางการแพทย์โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเวลาที่บ้านเมืองไม่สงบเช่นนี้

แก๊สน้ำตา (Tear gas)

แก๊สน้ำตา มีชื่อภาษาอังกฤษคือ "lacrimating agent" หรือ "tear gas" หรือ "riot control agent" เป็นสารพิษที่ไม่มีพิษร้ายแรง แต่ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อที่สัมผัส เชื่อกันว่าการใช้สารที่มีฤทธิ์ระคายเคืองนี้ตั้งแต่สมัยกรีกโบราณคือได้มีการเผาไหม้มันดินยางไม้และซัลเฟอร์เพื่อทำให้เกิดควัน ส่งผลทำให้เกิดอาการแสบตา และสำลักเพื่อเป็นการทำลายศัตรูฝ่ายตรงข้าม

ในปี ค.ศ. 1869 เยอรมันได้เริ่มมีการพัฒนาแก๊สน้ำตาขึ้นในสมัยสงครามโลกครั้งที่ 1 รู้จักกันดีในชื่อของ 1-chloroacetophenone (CN) ซึ่งมีฤทธิ์ระคายเคืองต่อปอด (pulmonary irritant) ต่อมาในปี ค.ศ. 1928 Corson และ Staughton ได้พัฒนาสาร ortho-chlorobenzylidene malonitrile (CS; ตามชื่อย่อของทั้งสองคน) สารชนิดนี้เกิดอาการระคายเคืองที่รุนแรงกว่า CN 10 เท่าแต่มีความเป็นพิษน้อยกว่า ด้วยเหตุนี้ประมาณปี ค.ศ. 1959 CS จึงได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในแนวทางการปราบปรามและการปราบจลาจล

แก๊สน้ำตาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนี้ที่ใช้อย่นอกจาก CS และ CN แล้วยังมีพริกไทย (capsaicin) และสารอื่นในตารางที่ 1 มีศักยภาพในการแพร่กระจายอย่างรวดเร็วและง่ายต่อการล้างพิษออก อาการโดยทั่วไปของผู้ที่ได้รับสารมักจะดีขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากที่ได้รับการเคลื่อนย้ายจากแหล่งกำเนิดสารพิษนี้

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

แก๊สน้ำตาเป็นของแข็ง แต่เมื่ออยู่ในสภาวะที่ความดันไอลดลง จะสามารถแพร่กระจายเป็นฝุ่นละอองขนาดเล็ก หรืออยู่ในสภาวะของเหลวได้ CN และ CS เป็นสารที่เป็น alkylating agent ต่อกลุ่ม sulfhydryl กลไกการเกิดพิษยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่าสารเหล่านี้ทำให้เอนไซม์ที่มีกลุ่ม sulfhydryl เช่น lactic dehydrogenase และ โคเอนไซม์บางชนิดใน pyruvate decarboxylase system หมดประสิทธิภาพในการทำงานลง

สารกลุ่มนี้ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อตาและเนื้อเยื่อภายนอก CS มีฤทธิ์มากกว่าแต่มีความปลอดภัยกว่า CN ปกติการเกิด corneal injury มักจะหายเร็วและไม่ทิ้งรอยแผลเป็นเอาไว้ แต่หากการบาดเจ็บลึกถึงชั้นใต้ epithelium อาจส่งผลให้เกิด corneal opacification, iritis หรือ intraocular hemorrhage และ glaucoma ได้

ในสัตว์ทดลองพบว่าการได้รับ CS ในปริมาณเล็กน้อยทำให้มีความดันโลหิตสูงและชีพจรเร็ว แต่ถ้าได้รับในปริมาณมากอาจทำให้สัตว์ทดลองหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตใน 48-70 ชั่วโมง การตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่ามี pulmonary edema, hemorrhage และ atelectasis ได้ ซึ่งแสดงถึงการทำงานของ surfactant ในปอดลดลง นอกจากนี้พบว่า CS ยังไปเพิ่มการสร้าง bradykinin ทำให้เกิดอาการปวดและระคายเคืองได้ ส่วนกรณีของ CN นั้นได้มีการตรวจศพในผู้ป่วยชาย 29 ปีที่เสียชีวิตที่ 12 ชั่วโมงหลังการได้รับ CN เป็นปริมาณมากในพื้นที่ที่มีการถ่ายเทของอากาศไม่ดี พบว่ามี pulmonary edema และมีเลือดออกจากถุงลมฝอย (intraalveolar hemorrhage) ทางเดินหายใจวามแดงปกคลุมไปด้วยสารสีชมพูซีดเป็นฟอง ผลการตรวจทาง histopathology มี acute necrosis ของ respiratory mucosa และมี pseudomembrane ร่วมกับมีการอักเสบและหลุดลอกของ bronchiolar epithelium และเริ่มจะเป็น bronchopneumonia

ตารางที่ 1 ข้อมูลสารบางชนิดอย่างละเอียด

<p>CN (1-Chloroacetophenone)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • อยู่ในรูปผงแป้งสีขาว ละลายได้ในไขมัน • ระคายเคืองต่อผิวหนัง และ bum ได้มากกว่า CS โดยเฉพาะในตำแหน่งที่ผิวหนังมีความชื้น • Morbidity และ systemic toxicity มากกว่า CS (มีรายงานผู้เสียชีวิต 6 ราย) • Direct toxic ต่อ sensory neurons (เกิดจาก denature ของเอนไซม์ที่สำคัญใน sensory activity)
<p>CS (o-Chlorobenzylidene malononitrile)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • อยู่ในรูปผลึกสีขาว ละลายได้ในน้ำ • พิษระคายเคืองต่อตาและทางเดินหายใจส่วนบนแรงกว่า CN 10 เท่า (ที่น้ำหนักของสารเท่ากัน) • มีความเป็นพิษและอาการเรื้อรังน้อยกว่า CN • ใช้กันอย่างแพร่หลายและทดแทน CN ในสหรัฐอเมริกาและสหราชอาณาจักร • ประสิทธิภาพจะรุนแรงยิ่งขึ้นในสภาพอากาศที่ร้อนชื้น และในกลุ่มคนที่มีภาวะ hyperventilation • Dose ที่สูงมากๆ อาจทำให้เกิด heart failure, hepatocellular damage และเสียชีวิตได้ • การรับประทานเข้าไปทำให้เกิด severe gastroenteritis, GI perforation ได้ • แต่ละโมเลกุลของ CS ประกอบด้วย cyanide 2 กลุ่ม
<p>CR (Dibenz(b,f)-1,4-oxazepine)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • มีความแรงและความเป็นพิษใกล้เคียงกับ CS • ข้อดีกว่า CS คือ low volatility ทำให้มีผลต่อทางเดินหายใจส่วนล่างน้อยกว่า • ยังไม่ถูกใช้กันอย่างกว้างขวาง • ออกฤทธิ์ที่ sensory nerve ending, skin และ mucosa ได้รุนแรง • อาการจะดีขึ้นอย่างรวดเร็ว ถ้าย้ายออกจากแหล่งกำเนิดสารพิษ แต่จะมีการระคายเคืองเป็นซ้ำอีกได้ถึง 24 ชั่วโมงหลังรับสาร ถ้าล้างหรือทำให้ผิวหนังบริเวณนั้นชื้น • ไม่ทำให้เกิด vesiculation
<p>Mace (Methylchloroform Chloroacetophenone)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ใช้ในแวดวงทหาร ตำรวจ และเป็นอุปกรณ์ป้องกันตัวสำหรับประชาชนทั่วไป • อาการระคายเคืองต่อตา ผิวหนังทันทีหลังได้รับสาร • ผิวหนังเกิด 2nd degree burn ได้ • มี methyl chloroform toxicity ทำให้เกิด transient memory loss, confusion, disequilibrium
<p>Capsaicin (oli of cayenne pepper)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • เป็น fat soluble phenol (สารสกัดจากพริก) • เป็นส่วนผสมในสเปรย์ฉีดป้องกันมิถุนาซีฟ • กระตุ้น sensory nerve ending ผ่าน substance P • มีอาการปวดแสบร้อนที่ผิวหนังและตา • การสูดหายใจเอาสารเข้าไปทำให้เกิด bronchospasm ได้ทั้งในคนปกติและคนที่ เป็นหอบหืด • อาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว หลังจากเคลื่อนย้ายออกจากแหล่งสารพิษ • มีรายงานการเสียชีวิต 2 รายในต่างประเทศ

นอกจากนี้ยังพบว่าโครงสร้างเคมีของสาร CS มีกลุ่ม cyanide เป็นส่วนประกอบอยู่ด้วย แต่ร่างกายจะ metabolized เป็น cyanide อิสระในปริมาณน้อยมาก (เชื่อว่าใน 1 นาทีถ้าร่างกายดูดซึมสาร CS ด้วยปริมาณ 10 mg/m³ ก็ยังทำให้ได้รับ cyanide น้อยกว่าคนที่สูบบุหรี่เข้าไปเพียง 2 puff ด้วยซ้ำ)

ลักษณะทางคลินิก (Clinical presentation)

หลังจากที่ได้รับสารพิษเหล่านี้เพียงไม่กี่วินาทีผู้ที่ได้รับสาร จะมีอาการน้ำตาไหล ปวดและระคายเคืองตา กล้ามเนื้อรอบเบ้าตา กระตุก (blepharospasm) หนึ่งตาบวม เยื่อตาอักเสบ

อาการทางระบบทางเดินหายใจส่วนบน รู้สึกร้อนในปากและโพรงจมูก มีน้ำมูก แสบคอ แสบลิ้น มีน้ำลายมากขึ้น ผู้ป่วยที่เป็น asthma หรือ bronchitis อยู่อาจจะมีอาการแน่นหน้าอก dyspnea หรือตรวจพบ wheezing รวมด้วย ถ้าได้รับ CN เป็นเวลานานอาจจะเกิด laryngotracheobronchitis ร่วมกับมี bronchospasm ไข้ และ purulent sputum โดยที่การตรวจภาพถ่ายรังสีของปอด (CXR) ในคนไข้เหล่านี้มักจะไม่พบสิ่งผิดปกติเลย

ภาวะ delayed bronchospasm อาจเกิดในเวลา 24-36 ชั่วโมง หลังจากได้รับสาร โดยอาจมีภาวะ pneumonia, pulmonary edema หรือ chemical pneumonitis ตามมาได้ มีรายงานถึงการเกิด chronic

reactive airway dysfunction หลังจากได้รับสาร CS เป็นเวลา 5-10 นาที

ส่วนระบบทางผิวหนัง มีการระคายเคืองและรอยแดงทันที ในบริเวณที่สัมผัส การสัมผัสสารเป็นระยะเวลาสั้นๆ อาจทำให้เกิด 1st-2nd degree burn แต่อาการเป็นเพียงเล็กน้อยมักหายเองโดยไม่ต้องรักษา ถ้ามีอาการทางผิวหนังรุนแรงอาจส่งผลให้เกิดการเจ็บแสบผิวเป็นเวลานานร่วมกับมีผิวหนังหลุดลอกและอาจพบ allergic hypersensitivity reaction ได้หลายวันหลังจากได้รับสารนี้

จากการศึกษาเรื่องสาร CN พบว่าการล้างสารพิษออกจากผิวหนัง ภายใน 1 นาทีสามารถป้องกันการเกิด hypersensitivity reaction ได้

อันตรายอีกประการหนึ่งที่ต้องพึงระวังอย่างมาก คือการบาดเจ็บจากแรงระเบิดหรืออันตรายจากบรรดาฝูงชนที่หลบหนี แต่อย่างไรก็ตาม แก๊สน้ำตาเองถือว่ามีความเป็นพิษต่ำมาก โดยทั่วไปจะไม่ทำให้เกิดการเป็นพิษรุนแรง เว้นแต่ได้รับสารนั้นปริมาณมากกว่ารวมกับอยู่ในพื้นที่ที่มีการถ่ายเทของอากาศไม่ดี หรือไม่สามารรถหนีออกจากแหล่งของสารพิษได้

ในประเทศไทย แก๊สน้ำตาที่ใช้ในการสลายชุมนุม (ผลิตในสหรัฐอเมริกา) 3 ชนิด ได้แก่

■ **CN ชนิดขี้ผึ้ง** ขนาด 38 มิลลิเมตร ยี่ห้อ Federal laboratories ห่อหุ้มด้วยสีแดง ระยะยิงไกลสุด 150 หลา รัศมีการพ่นกระจายของแก๊สน้ำตา 5-10 เมตร ไม่มีการระเบิดของหอบรรจุแก๊ส

■ **CN ชนิดขี้ผึ้ง** รุ่น mp-bdzc-cn ยี่ห้อ Non lethal technologies เป็นเปลือกกระดาดสีขาว ระยะขี้นไกลสุด 20-30 เมตร รัศมีการพ่นกระจาย 5-10 เมตร ไม่มีสะเก็ดและไม่ทำให้เกิดเสียงดัง

■ **CS ชนิดขี้ผึ้ง** กระป๋องอลูมิเนียมยี่ห้อ Depense technology (Federal laboratories instantaneous blast) ระยะขี้นไกลสุด 20-30 เมตร รัศมีการพ่นกระจาย 5-10 เมตร ไม่มีสะเก็ดระเบิดและไม่เกิดเสียงดังมาก

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis)

เนื่องจากมีสารหลายชนิดที่อาจทำให้เกิดการระคายเคืองเช่นเดียวกับแก๊สน้ำตา ดังตารางที่ 2 บ่อยครั้งที่ไม่ทราบว่าเป็นสารชนิดใด อย่างไรก็ตาม การรักษาเบื้องต้นให้หลักการเดียวกัน โดยทั่วไปกลุ่มคนที่ได้รับแก๊สน้ำตามักมีประวัติเกี่ยวกับการสลายการชุมนุมหรือถูกนำส่งโรงพยาบาลโดยเจ้าหน้าที่ตำรวจ ทำให้ง่ายต่อการคาดเดาสารดังกล่าว

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory study)

ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจอาจเป็นเวลานานหรือกลับเป็นซ้ำ ควรตรวจ CXR, ABG กรณีที่ได้รับสารพิษเป็นจำนวนมากหรือรับประทานเข้าไป ผู้เขียนบางท่านแนะนำให้วัดระดับ thiocyanate ในเลือด ในขณะที่บางคนกล่าวว่า CS นั้น metabolized ไปเป็น cyanide น้อยมาก อีกทั้งในสัตว์ทดลองปริมาณที่พบยังไม่มีความสำคัญทางคลินิก การตรวจดังกล่าวจึงไม่มีความจำเป็น

ตารางที่ 2 สารที่มีผลทำให้เกิดการระคายเคืองตา

<ul style="list-style-type: none"> • Chemical warfare agents Nitrogen mustards
<ul style="list-style-type: none"> • Caustic chemicals Acids Alkalis
<ul style="list-style-type: none"> • Gases Chlorine Chloramine Ammonia (industrial)
<ul style="list-style-type: none"> • Phosgene
<ul style="list-style-type: none"> • Organophosphates
<ul style="list-style-type: none"> • Hydrogen sulfide

มากหรือรับประทานเข้าไป ผู้เขียนบางท่านแนะนำให้วัดระดับ thiocyanate ในเลือด ในขณะที่บางคนกล่าวว่า CS นั้น metabolized ไปเป็น cyanide น้อยมาก อีกทั้งในสัตว์ทดลองปริมาณที่พบยังไม่มีความสำคัญทางคลินิก การตรวจดังกล่าวจึงไม่มีความจำเป็น

การดูแลรักษา (Treatment)

1. บุคลากรทางการแพทย์ผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยควรสวมเครื่องป้องกันตัวได้แก่ ถุงมือชนิดหนา (heavy rubber glove) ชุดคลุมและหน้ากากป้องกันแก๊สพิษเพื่อป้องกันการปนเปื้อนของสาร

2. ควรเคลื่อนย้ายผู้ได้รับสารออกจากแหล่งสารพิษมากที่สุด บริเวณอากาศบริสุทธิ์และถ่ายเทอย่างรวดเร็วที่สุด และควรลดความตื่นตระหนกของผู้ป่วยเนื่องจากจะทำให้มีอาการมากขึ้น

3. ประเมินและสังเกตสภาวะการหายใจของผู้ป่วยว่ามีปัญหาการหายใจหรือไม่ ถ้ามีต้องให้ความช่วยเหลืออย่างเหมาะสมทันที

4. ควรถอดเครื่องนุ่งห่มที่สวมใส่ของผู้รับสารทั้งหมดเก็บไว้ในถุงที่ปิดมิดชิด (ควรวัด 2 ชั้น)

5. ล้างสารพิษที่ปนเปื้อนบริเวณผิวหนังด้วยน้ำเปล่าหรือสบู่อ่อน (จากการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพไม่ต่างกัน) การใช้น้ำจากฝักบัวมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการชำระล้าง แต่ต้องระวังการล้างสารเคมีออกจากศีรษะ เพราะสารอาจปนเปื้อนที่ดวงตาได้อีกครั้ง ในกรณี CN ควรชำระล้างด้วย 5 % solution of sodium bicarbonate ส่วน CS ใช้ 5-10 % solution of sodium bicarbonate

6. ล้างตาด้วยน้ำเปล่าที่สะอาดหรือ normal saline ถ้ามี contact lens ต้องรีบถอดออก ส่วน soft lens ไม่ควรนำกลับมาใช้ใหม่ อาจต้องตรวจ fluorescein examination และ slit lamp เพื่อดูว่ามี corneal abrasion หรือไม่ ถ้าอาการเจ็บเคืองตาของผู้ป่วยยังไม่หายให้ยาแก้ปวดชนิดรับประทานและหยอดยากลุ่ม cycloplegic drug

เพื่อลดอาการปวดจากการหดเกร็งของ ciliary muscle ไม่ควรให้ topical anesthetic กลับบ้าน เพราะอาจทำให้เยื่อบุตาหายจากการบาดเจ็บซ้ำลง ส่วนยาปฏิชีวนะให้ได้ตามความเหมาะสม บางรายงานพบว่าการใช้ topical steroid ได้ผลดี

7. ในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจ เช่น broncho-spasm ให้รักษาด้วยการให้ humidified oxygen และ β -adrenergic agonist บางรายอาจพิจารณาให้ inhale steroid รวมด้วยถ้ายังไม่ดีขึ้น

8. อาการทางผิวหนังถ้าออกแล้วยังไม่หายระคายเคือง อาจพิจารณาให้ corticosteroid ointment ทาบรรเทาอาการ

9. ประเมินการบาดเจ็บอื่นที่อาจเกิดร่วมด้วย เช่น จากแรงระเบิด หรือการบาดเจ็บจากความรุนแรงชนิดอื่น ๆ

การจัดการเคลื่อนย้ายผู้ป่วย (Disposition)

ผู้ป่วยที่มีเพียงอาการทางตาหลังจากให้การรักษาแล้วสามารถให้กลับบ้านได้ ผู้ที่มีอาการในระบบทางเดินหายใจหรือได้รับสารพิษในปริมาณมากรวมกับอยู่ในพื้นที่ที่มีอากาศถ่ายเทไม่ดีควรรับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด ในกรณีที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอาจพิจารณารับไว้ใน ICU

ผลระยะยาว (Sequelae)

ดังที่กล่าวมาข้างต้นว่าอาการระคายเคืองทางตามักจะหายภายใน 15-30 นาทีหลังได้รับการรักษา และการบาดเจ็บของ epithelium มักจะหายได้อย่างรวดเร็ว แต่ก็ยังมีรายงานการเกิดผลในระยะยาวซึ่งมักสัมพันธ์กับการได้รับสารพิษในระยะประชิด มีแรงระเบิดหรือบาดเจ็บจากสิ่งปนเปื้อนอื่นจนอาจทำให้เกิด corneal necrosis, ulceration, complete corneal opacification และ vascularization ทำให้ตามองไม่เห็น การรับความรู้สึกที่กระจกตาลดลง iritis, anterior chamber filtration angle ผิดรูป และสุดท้ายกลายเป็นต้อหินและต้อกระจกในที่สุด

สุดท้าย แมวแกสน้ำตาจะไม่อันตรายมากนักแต่ควรระวังในผู้ป่วยบางกลุ่มดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น อีกทั้งนอกจากต้องระวังภาวะบาดเจ็บอื่นที่อาจเกิดร่วมด้วยแล้ว สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ การป้องกันตนเองจากสารพิษถือว่ามีความสำคัญอย่างยิ่งไม่ว่าจะเป็นการสวมเครื่องป้องกันตนเองจากสารพิษ งดการใช้โลชั่นที่มีส่วนผสมของน้ำมัน และพยายามอยู่ในพื้นที่ที่มีอากาศถ่ายเทได้สะดวก ถ้ามีอาการจากสารพิษควร decontamination ทันที อีกทั้งควรให้ความรู้ที่ถูกต้องแก่ผู้รวมปฏิบัติงานในที่ที่มีการรักษาพยาบาลด้วย

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Gussow LM. Lacrimating agents: tear gases and pepper spray. In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, editors. Clinical toxicology. 1st ed. St. Louis: W.B.Saunders; 2001. p. 695-8.
2. Torres JP, Correa V, Rosquete J, Febles T. Riot control agents and their respiratory effects. Respir Med Extra 2006;2:13-5.
3. Horton DK, Burgess P, Rossiter S, Kaye WE. Secondary contamination of emergency department personnel from o-chlorobenzylidene malononitrile exposure, 2002. Ann Emerg Med 2005;45:655-8.
4. Holopainen JM, Moilanen JAO, Hack T, Tervo TMT. Toxic carriers in pepper sprays may cause corneal erosion. Toxicol Appl Pharmacol 2003;186(3):155-62.
5. Winslow III JE, Hill KD, Bozeman WP. 163:Determination of optimal methods of decontamination after tear gas and subpepper spray exposure. Ann Emerg Med 2006;48(4 Suppl 1):51.
6. CDC. Chemical categories: riot control agents/tear gas. [cited 2008 Sep 26]. Available from: URL: <http://www.bt.cdc.gov/Agent/agentlistchem-category.asp>
7. CDC. Facts about riot control agents interim document. [cited 2008 Sep 26]. Available from: URL: <http://emergency.cdc.gov/agent/riotcontrol/factsheet.asp>
8. Safety enforcement. Tear gas information. [cited 2008 Sep 27]. Available from: URL: <http://www.safetyenforcement.com/tegasin.htm>
9. Wikipedia. CS gas. [cited 2008 Sep 28]. Available from: URL: http://en.wikipedia.org/wiki/CS_gas
10. Rega PP. CBRNE - Irritants: CS, CN, CNC, CA, CR, CNB, PS. [cited 2008 Sep 29]. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/emerg/TOPIC914.HTM>
11. Thaiclinic. นพวัชร สมนาคตีวัฒน์. รู้จักกับแกสน้ำตา. [cited 2008 Sep 27]. Available from: URL: <http://www.thaiclinic.com/medbible/teargas.html>
12. Yahoo รู้อบ. แกสน้ำตา คือสารเคมีอะไร. [cited 2008 Sep 27]. Available from: URL: <http://th.answers.yahoo.com/question/index?qid=20080830085330AAiBnoR>
13. Teenee คุย คุย ชาว. ตร. โข้วแกสน้ำตา 3 ชนิด ยันพรุ่งนี้จะใช้เมื่อจำเป็น. [cited 2008 Sep 27]. Available from: URL: <http://tnews.teenee.com/politic/27716.html>
14. Starhawk's tangled web. Medical information from prague 2000. [cited 2008 Sep 27]. Available from: URL: <http://www.starhawk.org/activism/teargas.html>
15. กรมวิทยาศาสตร์บริการ. ชนสรณ์ โสทธิโสภา. แกสน้ำตา (tear gas). 461 [cited 2008 Sep 28]. Available form: URL: http://www.dss.go.th/dssweb/st-articles/files/ct_9_2550_TearGas.pdf

Neuroleptic Malignant Syndrome

นายแพทย์ประทีป สารเทพ*

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย มานกุล

*แพทย์ประจำบ้านต้อกระจกและโรคตาต้อกระจก โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยแต่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้ โดยเป็นผลข้างเคียงจากการใช้ยา รักษาโรคทางจิตเวช¹ การใช้ยากลุ่มนี้เริ่มมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 และเริ่มมีการกล่าวถึงภาวะนี้โดย Delay และ Deniker¹⁻³ ในปี ค.ศ. 1956 ได้รายงานกลุ่มอาการเจ็บป่วยที่เกิดจากการใช้ยา phenothiazine ซึ่งเป็นยารักษาโรคทางจิตเวชหลังจากเริ่มยาในระยะเวลาสั้นๆ⁴ โดยเรียกกลุ่มอาการดังกล่าวว่า “akineti hypertonic syndrome” ก่อนที่จะเปลี่ยนเป็น “neuroleptic malignant syndrome” ซึ่งมาจากภาษาฝรั่งเศสคำว่า “syndrome malindes neuroleptiques”^{2,3,5}

อุบัติการณ์

ในผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยารักษาโรคทางจิตเวชพบภาวะ NMS ได้ประมาณ 0.02 – 3.23% โดยพบได้ในผู้ป่วยทุกช่วงอายุ แต่พบมากที่สุดในช่วงอายุ 20-52 ปี² ซึ่งสอดคล้องกับเป็นช่วงอายุที่มีการใช้ยาในกลุ่มนี้มากที่สุด ผู้ป่วยชายมีอัตราป่วยเป็นสองเท่าของผู้หญิง เมื่อ 15 ปีที่แล้วมีอัตราการตาย (mortality rate) 10-30%⁵ แต่ปัจจุบันพบว่าอัตราการตายลดลงเหลือ 0-12%⁶⁻⁸ ซึ่งลดลงเป็นอย่างมาก ทั้งนี้เนื่องจากแพทย์ได้มีความตระหนักถึงภาวะนี้มากขึ้น ทำให้การวินิจฉัยเป็นไปอย่างรวดเร็วและสามารถให้การรักษาได้ทันเวลาที่⁶⁻⁸

พยาธิสรีรวิทยา

พบว่ามีทฤษฎีที่สามารถอธิบายกลไกการเกิดภาวะนี้หลักๆ 2 ทฤษฎีคือ

1. Central dopamine receptor blockade^{2,3,5}

Dopamine เป็นสารสื่อประสาทที่มีบทบาทต่อ thermo-regulation ในระบบประสาทส่วนกลาง มีการศึกษาที่ยืนยันทฤษฎีดังกล่าวโดยการฉีด dopamine เข้าไปในส่วน preoptic-anterior hypothalamus แล้วทำให้อุณหภูมิร่างกาย (core temperature) ลดลง ยารักษาโรคทางจิตเวชมีฤทธิ์เป็น dopaminergic receptor antagonism จึงมีผลรบกวนการทำงานของ dopamine เกิดการยับยั้งที่ hypothalamic-dopaminergic site ในกลไก thermoregulation ทำให้เกิดภาวะอุณหภูมิในร่างกายสูงขึ้น (hyperthermia) ทฤษฎีดังกล่าวได้รับการยืนยันตั้งแต่มื่อ 20 ปีที่แล้วโดย Henderson และ Wooten ได้รายงานหาพบภาวะ NMS ในผู้ป่วย Parkinson’s disease

และ chronic psychosis ที่หยุดยา dopamine agonist แต่ได้รับยา haloperidol ต่อเนื่อง

การยับยั้ง dopamine receptor ใน hypothalamus ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบการกระจายความร้อนในร่างกาย เป็นผลให้เกิดอุณหภูมิในร่างกายที่สูงขึ้น และในขณะเดียวกันการยับยั้ง dopamine receptor ที่ corpus striatum ทำให้เกิด muscle rigidity ซึ่งทั้ง 2 ภาวะเป็นอาการหลักของ NMS (รูปที่ 1)

2. Primary skeletal muscle defect^{2,3,5}

ทฤษฎีนี้เชื่อว่า NMS และ malignant hyperthermia มีกลไกการเกิดที่คล้ายๆ กันเพราะว่า

1) NMS และ malignant hyperthermia มีอาการแสดงที่คล้ายกัน ได้แก่ hyperthermia, rigidity, elevated creatinine phosphokinase (CPK) level และมีอัตราการตายใกล้เคียงกันคือ 10-30%

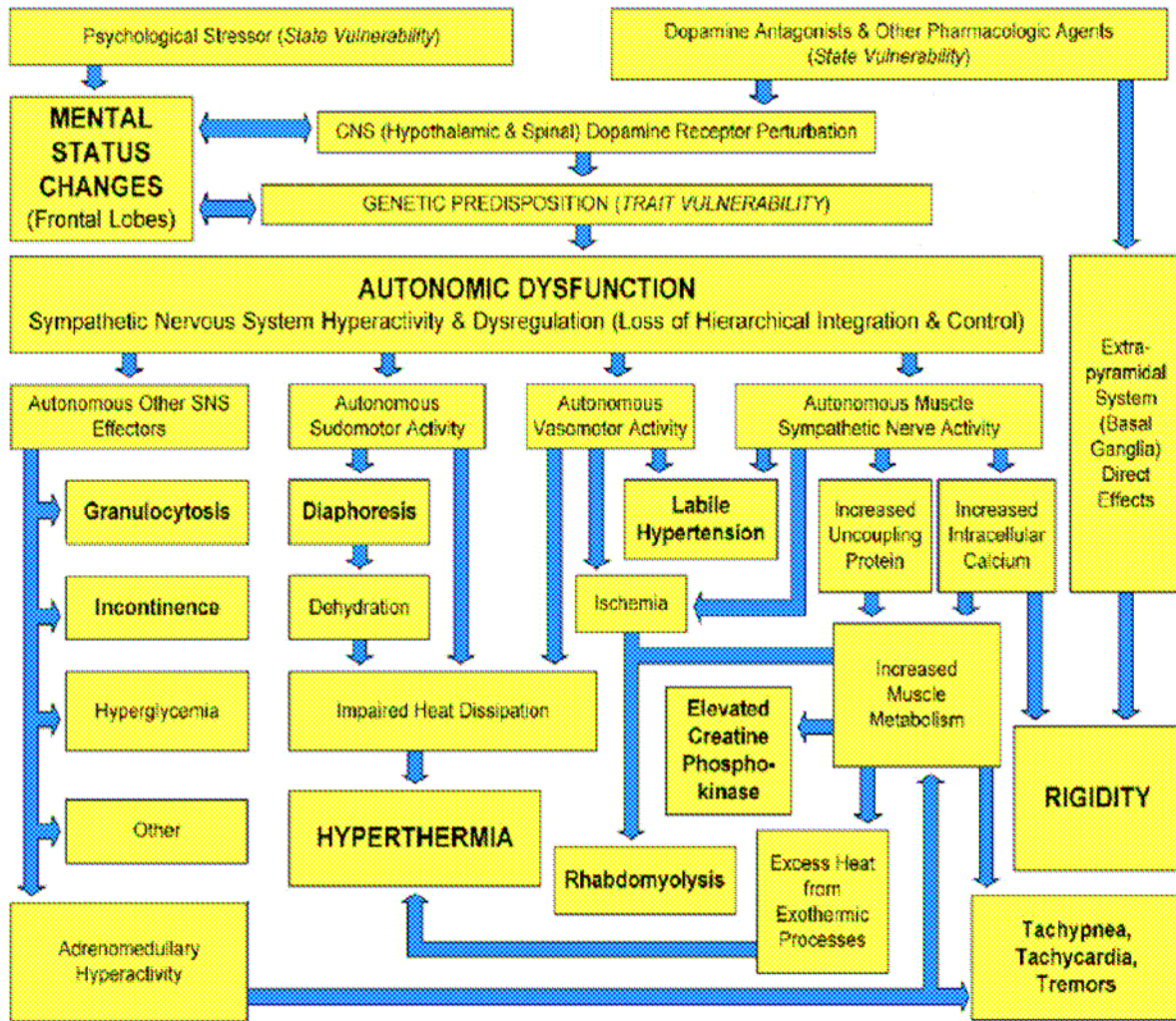
2) Sodium dantrolene ซึ่งเป็น peripheral muscle relaxant สามารถใช้ในการรักษาทั้ง NMS และ malignant hyperthermia พบว่าทั้งสองภาวะมีการตอบสนองต่อการรักษาเป็นอย่างดีคล้ายกัน

3) ทั้ง NMS และ malignant hyperthermia เมื่อนำกล้ามเนื้อมาทดสอบ contractility test (in vitro) พบว่ามีคุณสมบัติผิดปกติเหมือนกัน

3. Direct toxic effect on skeletal muscle induced by neuroleptic³

ทฤษฎีนี้พบว่ายาในกลุ่ม neuroleptics ทำให้เกิด muscle contracture โดย calcium ออกมาจาก sarcoplasmic reticulum มากขึ้น จึงมีการทดลองโดยนำกล้ามเนื้อของผู้ป่วย NMS และคนปกติมากระตุ้นด้วยยาในกลุ่ม neuroleptics พบว่าไม่ต่างกัน จึงไม่สามารถอธิบายอาการของ NMS ได้ จึงเชื่อว่ายาดังกล่าวมีผลต่อเฉพาะกล้ามเนื้อลาย ดังนั้นในภาวะ exhaustion, psychomotor agitation หรือ dehydration เกี่ยวข้องกับกล้ามเนื้อลายโดยตรง เมื่อได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวจึงสามารถเกิดการกระตุ้นทำให้เกิด muscle contracture และ rhabdomyolysis ตามมาได้ แต่อย่างไรก็ตามทฤษฎีนี้เป็นการศึกษาทดลองในหลอดแก้วเป็นส่วนใหญ่ จึงไม่ได้รับการยอมรับเป็นที่กว้างขวางมากนัก

รูปที่ 1 Pathophysiology cascade in neuroleptic malignant syndrome⁹



สาเหตุการเกิด¹⁰

พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม antipsychotics ซึ่งเป็น dopaminergic antagonist ในปริมาณที่สูงเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุด การเพิ่มปริมาณแบบฉับพลันเป็นตัวกระตุ้นในการเกิดภาวะดังกล่าว ภาวะนี้มักพบได้ตั้งแต่ระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังจากเริ่มรักษาด้วยยาในกลุ่ม antipsychotics และยังสามารถเกิดได้ตลอดเวลาที่ได้รับยาในกลุ่มดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม dopaminergics ที่มีการลดปริมาณลงเช่นยา levodopa เป็นต้น

ยาในกลุ่ม antipsychotics เป็นยาที่ถูกใช้ในการรักษาภาวะ agitation และ psychosis ที่มีสาเหตุมาจาก schizophrenia, mania, acute idiopathic psychosis, alcohol withdrawal hallucinosis และ Alzheimer's disease มีการแบ่งยาในกลุ่มนี้ออกเป็น 3 กลุ่มตาม receptor ของยา ผลของยาต่อผู้ป่วยและผลข้างเคียงคือ low potency, high potency และ atypical โดยพบว่ายากลุ่ม high potency และ low potency มีโอกาสเกิด NMS มากกว่ายากลุ่ม atypical¹¹ (ตารางที่ 1)

อาการและอาการแสดง

อาการของ NMS นั้นมีได้หลายรูปแบบแต่ที่เป็นอาการและอาการแสดงหลัก ได้แก่ hyperthermia, muscle rigidity, elevated CPK level และมีประวัติใช้ยารักษาโรคจิตเวช^{2,3} ส่วนอาการอื่น ๆ ที่พบได้ใน NMS คือ^{2,3}

1. Altered consciousness ซึ่งเป็นได้ตั้งแต่ระดับ decreased awareness หรือ confusion จนถึง coma
2. Autonomic dysfunction เช่น hypertension, postural hypotension, labile blood pressure, tachycardia, tachypnea, diaphoresis, skin pallor, urinary incontinence
3. Neurologic dysfunction ได้แก่ tremors, abnormal reflexes, bradykinesia, chorea, dystonias (opisthotonos, trismus, blepharospasm และ oculogyric crisis) nystagmus, dysarthria, aphonia และ seizures
4. Abnormal mental status เช่น agitation หรือ delirium

ตารางที่ 1 ยา antipsychotics กลุ่มต่างๆ กลไกการออกฤทธิ์ อาการทางคลินิกและภาวะอันไม่พึงประสงค์ของยา¹¹

Medication	Receptors Blocked	Clinical Effects	Adverse Effects
Low potency Chlorpromazine Chlorprothixene Fluphenazine Hydroxyzine Mesoridazine Molindone Perphenazine Prochlorperazine Promethazine Thioridazine	- Dopamine D ₂ (moderate affinity in mesolimbic and nigrostriatal areas) - Acetylcholine muscarinic (generally strong affinity) - Histamine H ₁ (strong affinity) - α -Adrenergic (moderate affinity) - Dopamine D ₁ , D ₃ , D ₄ , D ₅ (variable affinity)	- Control positive symptoms of psychotic disorders: Hallucinations Delusions Agitation Disordered thoughts	- Extrapyramidal syndromes (common) - Tardive dyskinesia (common) - Sedation (common) - Orthostatic hypotension (common) - Anticholinergic symptoms (common): Dry mouth Blurred vision Impaired sweating Constipation Weight gain Urinary retention Angle-closure glaucoma
High potency Droperidol Haloperidol Loxapine Pimozide Thiothixene Trifluoperazine	- Dopamine D ₂ (strong affinity in mesolimbic and nigrostriatal areas) - Acetylcholine muscarinic histamine H ₁ , α -adrenergic (weak affinity) - Dopamine D ₁ , D ₃ , D ₄ , D ₅ (variable affinity)	- Control positive symptoms of psychotic disorders	- Extrapyramidal syndromes (common) - Tardive dyskinesia (common) - Sedation, orthostatic hypotension, and anticholinergic symptoms (uncommon in usual clinical doses)
Atypical Clozapine Olanzapine Quetiapine Risperidone Ziprasidone Aripiprazole*	- Serotonin 5-HT _{2A} (strong) - Dopamine D ₂ (mild to moderate affinity, selective for mesolimbic areas) - Dopamine D ₁ , D ₃ , D ₄ , D ₅ (variable affinity)	- Control positive symptoms of psychotic disorders - Control negative symptoms of psychotic disorders: Social withdrawal Flattened affect - Decreased activity: Paucity of speech Pseudodementia	- Extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia (uncommon)

*Aripiprazole has partial agonist activity at dopamine D₂, serotonin 5-HT_{1A} receptors and antagonist activity at serotonin 5-HT_{2A} receptors.

Muscle rigidity ใน NMS เป็นได้ตั้งแต่ tone เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจนถึงรุนแรงซึ่งจะเรียกว่า lead-pipe rigidity ซึ่ง muscle rigidity เหล่านี้ไม่สนองตอบเมื่อรักษาด้วยยา anticholinergics ซึ่งเป็นอาการแสดงที่บ่งชี้ว่าเป็นจาก NMS^{2,3} การเพิ่ม tone ของกล้ามเนื้อจะทำให้หลอด chest wall compliance มีผลทำให้เกิด hypoventilation และมี pulmonary infection ตามมาได้

การตรวจร่างกายจะพบว่ามีอาการแสดงของภาวะขาดน้ำ เช่น dry mucous membrane, sunken eyes, skin turgor และอาจพบว่า มีปัสสาวะเป็นสีดําจาก myoglobinuria ดังตารางที่ 2

มีการตั้งอักษรย่อที่สรุปอาการของ NMS เพื่อให้เป็นที่จำได้ง่าย ได้แก่ FEVER¹⁰ คือ

F-fever

E-encephalopathy

E-elevated enzyme (CPK)

R-rigidity of muscles

ตารางที่ 2 การตรวจร่างกายและทางห้องปฏิบัติการที่พบได้ในภาวะ NMS¹²

Physical finding	Laboratory finding
Abnormal blood pressure (typically hypertension)	↑ Creatinine kinase
Altered level of consciousness	Leukocytosis, with shift to the left
Chorea	Myoglobinuria
Diaphoresis	↑ Transaminase levels
Fever (temperature > 38.5 °C)	
Generalized tonic - clonic seizures	
Muscle rigidity	
Mutism	
Opisthotonos	
Positive Babinski's sign	
Tachycardia	
Tachypnea	
Trismus	

การวินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัย (diagnostic criteria) มีต่างกันในแต่ละสถาบัน Lazarus และคณะได้สรุปว่า hyperthermia และ muscle rigidity เป็นอาการสำคัญ (cardinal features) ของ NMS และผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาโรคจิตเวชภายใน 7 วันก่อนเกิดอาการ ซึ่งต้องมี 2 องค์ประกอบนี้จึงจะวินิจฉัยว่าเป็น NMS²

ภาวะ NMS สามารถก่อให้เกิดอาการและอาการแสดงหลายชนิด แต่ละชนิดมีความรุนแรงไม่เท่ากันในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งบางรายอาจมีเพียง 2 อาการที่เป็น cardinal features ก็ได้ เพราะฉะนั้นการวินิจฉัยต้องซึ่งน้ำหนักให้ดี ถ้าวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น NMS แล้วจะต้องหยุดยารักษาโรคจิตเวชซึ่งอาจทำให้อาการทางจิตกำเริบมากขึ้นได้ หรือถ้าวินิจฉัยผิดอาการดังกล่าวเป็นจากโรคทางกายอื่นก็จะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ล่าช้าไป¹²

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ NMS ใน DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

การวินิจฉัยแยกโรค^{2,12}

ผู้ป่วยที่ได้ยารักษาโรคจิตเวชร่วมกับอาการมีไข้และ rigidity ถึงแม้ อาจเกิดจากโรคทางกายอื่นๆได้ แต่ต้องไม่ล้มภาวะ NMS ซึ่งถ้าวินิจฉัยได้เร็วและหยุดยารักษาโรคจิตเวชเร็วเท่าใด ผลการรักษาก็ดีเท่านั้น ภาวะต่างๆที่มีลักษณะทางคลินิกคล้าย NMS ได้สรุปไว้ในตารางที่ 4 ที่สำคัญได้แก่

1. Malignant hyperthermia ผู้ป่วยมี hyperthermia และ rigidity ได้ มักมีประวัติได้ anesthetic agents เช่น halogenated inhalation หรือ succinylcholine และเนื่องจาก malignant

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ NMS จาก DMS-IV-TR¹³

A. The development of severe muscle rigidity and elevated temperature associated with the use of neuroleptic medication
B. Two (or more) of the following (1) diaphoresis (2) dysphagia (3) tremor (4) incontinence (5) changes in level of consciousness ranging from confusion to coma (6) mutism (7) tachycardia (8) elevated or labile blood pressure (9) leukocytosis (10) laboratory evidence of muscle injury (e.g. elevated CPK)
C. The symptoms in Criteria A and B are not due to another substance (e.g. phencyclidine) or a neurological or other general medicine condition (e.g. viral encephalitis)
D. Symptoms in Criteria A and B are not better accounted for by a mental disorder (e.g. mood disorder with catatonic features)

ตารางที่ 4 Differential diagnosis ของภาวะ NMS¹⁴

Acute lethal catatonia
ASA overdose
Central anticholinergic syndrome
Central nervous system infection (especially acute viral encephalitis)
Drug interaction (e.g. between monoamine oxidase inhibitors and antidepressants or narcotics)
Heat illness
Heavy metal poisoning (e.g. lead, arsenic)
Lithium toxicity
Malignant hyperthermia
Sepsis
Serotonin syndrome
Tetanus
Thyrotoxicosis
Withdrawal state (alcohol, benzodiazepine, barbiturate withdrawal)

hyperthermia เป็นโรคทางพันธุกรรมจึงมักมีประวัติ hyperthermia ในครอบครัว และ malignant hyperthermia จะตอบสนองต่อการให้ dantrolene เช่นเดียวกับ NMS

2. Lethal catatonia เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย mutism, extreme motor excitement, fever, autonomic disturbances, stupor และ coma ซึ่งทำให้เสียชีวิตได้ NMS อาจเป็นสาเหตุหนึ่งซึ่งนำไปสู่ lethal catatonia ได้ สามารถแยกจากกันโดย lethal catatonia จะเริ่มด้วย extreme psychiatric excitement ส่วน NMS จะเริ่มด้วย

muscle rigidity ภาวะทั้งสองนี้แยกออกจากกันยาก แต่ถ้าสงสัย ก็ควรหยุดยากลุ่มนี้ทันที เพราะยาไม่สามารถใช้รักษา lethal catatonia อยู่แล้ว

3. Heat stroke จะแยกจาก NMS โดยผู้ป่วยมีไข้ แต่จะผิวแห้ง ไม่มีเหงื่อออกมาก และไม่มี muscle rigidity

4. Severe extrapyramidal symptoms ต่างจาก NMS ที่ไม่มีไข้ ไม่มี leukocytosis และไม่มี autonomic disturbances

5. Central nervous system infection เช่น meningitis, encephalitis, neurosyphilis แยกจาก NMS โดยพบว่าจะมีภาวะชักมากกว่าใน NMS และผล lumbar puncture จะช่วยแยก ซึ่งใน NMS ผลการตรวจน้ำไขสันหลังมักปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ¹²

ผู้ป่วยที่สงสัย NMS นอกจากจะต้องซักประวัติและตรวจร่างกายให้ครบถ้วนแล้ว ไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่จำเพาะ แต่การตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างจะช่วยประกอบในการวินิจฉัย ซึ่งใน NMS จะพบว่ามี skeletal muscle damage (จากการหดตัวของกล้ามเนื้อรุนแรง) ทำให้ค่า CPK สูงขึ้น โดยมักจะมากกว่า 1,000 U/L และอาจสูงถึง 100,000 U/L ได้ ถึงแม้ว่าค่า CPK อาจสูงได้จากการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อหรือผูกมัดผู้ป่วย (restraint) แต่มักไม่สูงเกิน 600 U/L การวัดค่า CPK เป็นระยะจะช่วยในการติดตามการดำเนินของโรค โดยค่า CPK จะลดลงสัมพันธ์กับอาการที่ดีขึ้นของผู้ป่วย ซึ่งถ้า CPK ลดลงแต่ไข้ยังสูงอยู่แสดงว่าอาจมีภาวะติดเชื้อเกิดขึ้นร่วมด้วยได้

นอกจากนี้ WBC มักจะสูงตั้งแต่ 10,000 - 40,000 cell/mm³ มักจะเป็น normal differential count และมี shift to the left หรือไม่ก็ได้ อาจพบมีเอนไซม์ของตับสูงขึ้นเช่น transaminase, LDH, ALP ที่เพิ่มขึ้น ระดับ electrolyte เปลี่ยนแปลง เช่น hyperkalemia และ hyponatremia จาก total body water ที่ลดลง

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่ควรส่งเพื่อวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ urinalysis, calcium, magnesium, lumbar puncture ในผู้ที่สงสัย meningitis, encephalitis ที่อาการคล้าย NMS การตรวจ CT หรือ MRI สมองจะช่วยแยกภาวะ brain abscess หรือ structural lesion ในกรณีที่มีสงสัยได้

การรักษา¹²

ทันทีที่วินิจฉัยว่าเป็น NMS จะต้องหยุดยาที่เป็นสาเหตุทันที นอกจากนี้ถ้าผู้ป่วยได้ lithium หรือ anticholinergic agents ก็ควรหยุดด้วยเช่นกัน แต่ถ้าผู้ป่วยใช้ยากลุ่ม dopamine agonist เช่น amantadine ก็ให้ใช้ต่อไป เพราะถ้าหยุดจะทำให้อาการของ NMS แยกลงได้²

หลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุแล้ว โดยทั่วไปอาการของ NMS จะใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 10 วันจึงจะหาย แต่อาจจะนานกว่านั้นถ้าผู้ป่วยได้รับยาแบบ long acting ในผู้ป่วยที่ครบเกณฑ์การวินิจฉัย NMS ถ้าเป็นไปได้ควรเข้ารับการรักษาที่ ICU อย่างน้อยก็ในช่วงแรกที่มีอาการมาก ยกเว้นผู้ป่วยที่อาการน้อยหรือปานกลางหรือยังวินิจฉัยได้ไม่ชัดเจนจนกว่าจะ vital signs stable, normal cardiopulmonary function, normal renal function, CPK level < 1,000 U/L และสามารถกินเองได้

1. การรักษาแบบประคับประคอง (supportive therapies) ที่สำคัญได้แก่^{1-3,5,12}

1.1 ให้อาลดไข้ (antipyretics) และใช้ cooling blanket เพื่อลดอุณหภูมิร่างกาย

1.2 ให้ intravenous fluid เพื่อแก้ไขภาวะ dehydration และ electrolyte abnormalities

1.3 ให้ nutrition เนื่องจากในผู้ป่วย NMS ไม่สามารถกินเองได้ เพราะภาวะ rigidity ทำให้เกิด esophageal spasm ร่วมกับมีภาวะการรับรู้ลดลง ซึ่งการให้ nutrition ที่เหมาะสมจะช่วยลดภาวะ rhabdomyolysis และ tissue damage ได้

1.4 จัดทำผู้ป่วย ระวังการเกิด aspiration เนื่องจากในผู้ป่วย NMS จะมี gag reflex เสียไปซึ่งทำให้เกิด aspiration ได้

1.5 ให้ oxygen

1.6 การให้ antihypertensive drugs ถ้ามีภาวะความดันโลหิตสูง

1.7 ถ้ามีภาวะ renal failure อาจจำเป็นต้อง dialysis

2. การรักษาที่จำเพาะ (specific treatment) ได้แก่^{1-3,5,12}

โดยทั่วไปแนะนำให้เริ่มต้นการรักษาด้วยการรักษาแบบประคับประคองก่อน แล้วติดตามดูอาการของโรค ถ้าไม่ดีขึ้นจึงพิจารณาให้ยา bromocriptine (dopamine agonist) จะช่วยลด muscle rigidity ได้ภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง จากนั้นไข้ก็จะลดลงและความดันโลหิตกลับมามีค่าปกติ ขนาดที่ใช้ครั้งแรก 2.5 - 10 มก. ทางปาก สี่ครั้ง/วัน (เริ่มด้วย 2.5 มก. ทางปาก สองครั้ง/วันหรือสามครั้ง/วัน แล้วเพิ่มตามความจำเป็น และไม่เกิน 45 มก./วัน) ผลข้างเคียงของยา ได้แก่ hypotension, nausea, vomiting, psychosis และ alteration in mental status

Dantrolene (muscle relaxant) ซึ่งใช้ได้ดีที่สุดใน malignant hyperthermia มักใช้ในภาวะ severe hyperthermia โดยจะไปยับยั้งการปล่อย calcium ออกจาก sarcoplasmic reticulum ของกล้ามเนื้อ ซึ่งจะทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวและอุณหภูมิร่างกายลดลง ขนาดที่ใช้ 2 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ซ้ำได้ทุก ๆ 10 นาทีถ้าจำเป็น แต่ไม่เกิน 10 มก./กก./วัน ซึ่งมักจะให้ในช่วง acute stage เพียงไม่กี่วันเท่านั้น

ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการใช้ bromocriptine ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง หรือ dantrolene ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง หรือทั้ง bromocriptine และ dantrolene ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง ระยะเวลาในการตอบสนองต่อการรักษาเร็วกว่าการรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม dantrolene ไม่มีในประเทศไทย

การใช้ benzodiazepine ใน NMS มีประโยชน์โดยจะไปช่วยลดอาการ agitation แต่ไม่สามารถลด rigidity ใน NMS ได้ การใช้ carbamazepine มีรายงานว่าได้ผลในการรักษา NMS 2 ราย

ภาวะแทรกซ้อน^{2,12}

จากคำว่า malignant ที่อยู่ในชื่อของ NMS บ่งถึงภาวะแทรกซ้อนรุนแรงถึงตายได้ โดยอัตราการตายของผู้ป่วย NMS ก่อนและหลังปี ค.ศ. 1984 คือ 25% และ 11.6% ตามลำดับ อาจเนื่องมาจากการวินิจฉัยและการรักษาที่รวดเร็วขึ้น ผู้ป่วยที่เป็น organic mental disorder มีอัตราการตายจาก NMS มากกว่าผู้ป่วย functional psychosis

ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ มักเป็นผลตามมาจาก severe rigidity และ immobilization ดังสรุปในตารางที่ 5 ซึ่งเป็นผลให้มีการทำลายของกล้ามเนื้อมาก ประกอบกับผู้ป่วยกินได้น้อยมีภาวะ dehydration จึงเกิด rhabdomyolysis มากขึ้น เสี่ยงต่อ acute renal failure มากขึ้นได้

Deep vein thrombosis และ pulmonary embolism อาจเกิดขึ้นได้จาก rigidity, immobilization และ dehydration¹⁴

Aspiration และ pneumonia เกิดจากการที่ผู้ป่วยมีอาการกลืนลำบาก chest wall compliance ลดลง ร่วมกับ mental status ที่เปลี่ยนแปลงไป และบางรายต้องใส่ท่อช่วยหายใจ จึงเพิ่มความเสี่ยงดังกล่าว

ตารางที่ 5 Complication associated with NMS¹²

Rhabdomyolysis
Acute renal failure
Acute respiratory failure (pulmonary embolism, aspiration pneumonia)
Seizures
Brain damage
Myocardial infarction
Disseminated intravascular coagulation
Hepatic failure
Escherichia coli fasciitis
Sepsis

การป้องกัน¹²

ผู้ป่วยที่หายจาก NMS แล้วยังคงต้องได้รับการรักษาโรคที่เป็นอยู่เดิมต่อไป การให้ยารักษาโรคจิตเวชก็จะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด NMS การป้องกันอีกวิธีหนึ่งคือการเลือกใช้ยารักษาโรคจิตเวชที่มีความแรงต่ำกว่า (low potency) เช่น thioridazine ค่อยๆ

เพิ่มยาอย่างช้าๆ หรือเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่ม atypical antipsychotics หรือ lithium หรือ electroconvulsive therapy (ECT) ถ้าผู้ป่วยตอบสนอง และที่สำคัญต้องระวังภาวะ dehydration ในผู้ป่วยทุกรายที่รักษาด้วยยารักษาโรคจิตเวช

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

- Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. Arch Intern Med 1989 Sep; 149(9):1927-31.
- Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. Psychiatr Serv 1998 Sep;49:1163-72.
- Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth 2000;85(1):129-35.
- Friedberg JM. Neurologic malignant syndrome (NMS.) 1959-1980. [cited 2008 Nov 30]. Available from: URL: <http://www.idiom.com/~drjohn/biblio.html>
- Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. CMAJ 2003;169(5):439-42.
- Stanfield SC, Privette T. Neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine therapy: a case report. J Emerg Med 2000;19(4):355-7.
- Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Ross J, Silvestri G et al. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Clin Pharmacol Ther 1991;50:580-6.
- Deng MZ, Chen GQ, Phillips MR. Neuroleptic malignant syndrome in 12 of 9,792 Chinese inpatients exposed to neuroleptics: a prospective study. Am J Psychiatry 1990;147: 1149-50.
- Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1999 Feb;156(2):169-80.
- Granner MA, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome or parkinsonism hyperpyrexia syndrome. Semin Neurol 1991;11:228-35.
- Mary A, Eric JL. Antipsychotics. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. Rosen's emergency medicine: concept and clinical practice. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 2446.
- สุรัชย์ เกื้อศิริกุล, อาทิตย์ เล่าสุขังกูร. Intensive topic: neuroleptic malignant syndrome; 2008 Feb 10. [cited 2008 Nov 30]. Available from: URL: <http://www.ramamental.com>
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am 1993;77(1):185-202.
- Tsai HC, Kuo PH, Yang PC, FCCP. Fever, consciousness disturbance, and muscle rigidity in a 68-years-old man with depressive disorder. Chest 2003;124:1598-1601.
- Identify neuroleptic malignant syndrome. Schizophrenia.com [cited 2008 Nov 30]. Available from: URL: <http://www.schizophrenia.com/sznews/archives/002054.html>

