

กลุ่มอาการ Neuroleptic Malignant Syndrome ในผู้สูงอายุ: การทบทวนวรรณกรรมแบบพรรณนา ภัทรภรณ์ ผิวเหลืองสวัสดิ์¹ ศิรสา เรืองฤทธิ์ชาญกุล^{1,*}

¹สาขาวิชาเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางระบบประสาทและจิตเวชได้แก่ ภาวะสับสนเฉียบพลัน และโรคพาร์กินสัน ซึ่งมักได้รับการรักษาด้วยยากดกลุ่มต้านโรคจิตเวชและยากระตุ้นการทำงานของโดปามีน ยาดังกล่าวก่อให้เกิดกลุ่มอาการ Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) ซึ่งแม้จะพบได้น้อย แต่ถือเป็นภาวะร้ายแรงที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตและมีอัตราการเสียชีวิตสูง อุบัติการณ์ของกลุ่มอาการ NMS ในผู้สูงอายุมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุที่ใช้ยา high-potency first-generation antipsychotics เช่น haloperidol ร่วมกับมีภาวะขาดน้ำ อาการแสดงหลักทางคลินิกประกอบด้วย 4 ลักษณะ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของภาวะทางจิต กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง ภาวะไข้สูง และความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ ในทางเวชปฏิบัติเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ได้แก่ เกณฑ์ DSM-5 criteria และ Levenson's criteria แนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS ได้แก่ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ร่วมกับการให้การรักษารูปแบบเฉพาะเจาะจงและการดูแลแบบประคับประคอง การให้การรักษารูปแบบเฉพาะเจาะจง ได้แก่ ยา benzodiazepines, bromocriptine, amantadine, dantrolene ซึ่งพิจารณาให้ยาตามความรุนแรงของอาการ หลังหายแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์พิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยาด้านโรคจิตเวชโดยเลือกใช้กลุ่ม low-potency atypical antipsychotic ที่มีข้อบ่งชี้โดยเริ่มในขนาดยาที่ต่ำและปรับขนาดของยาอย่างช้าๆ หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับ lithium และติดตามอาการอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามความรู้เกี่ยวกับกลุ่มอาการดังกล่าวในผู้สูงอายุยังมีอยู่อย่างจำกัด ผู้ประพันธ์เห็นความสำคัญในการศึกษาและทบทวนข้อมูลในประเด็นต่าง ๆ อย่างครอบคลุม ได้แก่ นิยาม ความชุก พยาธิสรีรวิทยา อาการทางคลินิก การวินิจฉัย การประเมินความรุนแรง ภาวะแทรกซ้อน ตลอดจนแนวทางการรักษา

คำสำคัญ: กลุ่มอาการ Neuroleptic Malignant Syndrome ผู้สูงอายุ ยาด้านโรคจิตเวช เกณฑ์การวินิจฉัย

รับบทความ: 21 มิถุนายน 2568 แก้ไข: 24 สิงหาคม 2568 ตอบรับ: 30 สิงหาคม 2568

*ผู้รับผิดชอบบทความ

ศิรสา เรืองฤทธิ์ชาญกุล

สาขาวิชาเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

กรุงเทพฯ 10400 ประเทศไทย

อีเมล: sirasarama37@gmail.com

Neuroleptic Malignant Syndrome in Older Adults: A Narrative Review

Pataraporn Pewlounsawat¹ Sirasa Ruangritchankul^{1,*}

¹Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, 10400 Thailand

Abstract

Older adults are prone to multiple neuropsychiatric diseases, such as delirium and Parkinson's disease, which are treated with antipsychotics and dopamine agonists. These medications may lead to neuroleptic malignant syndrome (NMS), which is a rare but life-threatening condition with a high mortality rate. The incidence of NMS tends to increase in older adults, especially in high-potency first-generation antipsychotics, such as haloperidol with dehydration status. The classic tetrad of clinical manifestations is mental status change, muscular rigidity, hyperthermia and autonomic instability. In clinical practice, the criteria for NMS diagnosis are used worldwide, including the DSM-5 criteria and Levenson's criteria. The management of NMS comprises the withdrawal of causative agents and specific and supportive treatment. Specific treatment for NMS includes benzodiazepine, bromocriptine, amantadine, and dantrolene, according to the severity. To reduce the risk of recurrence of NMS, antipsychotic treatment may be reconsidered if there are still clear indications, but only after at least two weeks following recovery. Initiation with a low-potency atypical antipsychotic should be considered, starting at a low dose with gradual titration. Concomitant use with lithium should be avoided, as well as dehydration. In addition, close monitoring and careful clinical assessment are essential to reduce recurrent NMS. However, the knowledge of NMS in older adults is still limited. Therefore, we aimed to update the specific points of NMS in older persons, including definition, prevalence, pathophysiology, clinical manifestation, diagnosis, severity, complications, and management.

Keywords: Neuroleptic malignant syndrome, Older adults, Antipsychotics, Diagnostic criteria

Received: 21 June 2025, Revised: 24 August 2025, Accepted: 30 August 2025

*Corresponding author

Sirasa Ruangritchankul

Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, 10400 Thailand

E-mail: sirasarama37@gmail.com

บทนำ

ในปัจจุบันมีการใช้ยาต้านโรคจิตเวช (antipsychotics) กันอย่างแพร่หลายเพื่อการรักษาอาการสับสนและปัญหาการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมและอารมณ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อม เมื่อมีการใช้ยาเหล่านี้เพิ่มมากขึ้นในกลุ่มสูงอายุ ทำให้พบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาเหล่านี้เพิ่มขึ้น ได้แก่ กลุ่มอาการ Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) โดยพบอุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการ NMS ร้อยละ 0.01 – 0.04 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตเวช^{1,2} ทั้งนี้อุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการ NMS ขึ้นกับชนิดของยาต้านโรคจิตเวช เช่น first-generation antipsychotics หรือ second-generation antipsychotics ในประชากรผู้สูงอายุพบกลุ่มอาการ NMS รุนแรงมากกว่าประชากรวัยอื่นเนื่องจากกลุ่มประชากรผู้สูงอายุมีโรคเรื้อรังหลายโรคที่ต้องได้รับยาหลายขนาน (polypharmacy) ทำให้มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ร่วมกับยาต้านโรคจิตเวช และนอกจากนี้พบว่าผู้สูงอายุบางรายมีการรู้คิดที่บกพร่องส่งผลให้มีการบริโภคยาต้านโรคจิตเวชเกินกว่าที่แพทย์สั่งจ่าย นำไปสู่อุบัติการณ์กลุ่มอาการ NMS เพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้ผู้สูงอายุมีการลดลงของกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) และการกำจัดยา (excretion) ทำให้มีค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้นส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กลุ่มอาการ NMS เป็นภาวะที่พบได้น้อยแต่หากไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือรักษาอย่างทันท่วงทีมีอันตรายถึงชีวิต ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 10-20³ อาการทางคลินิกที่พบได้บ่อยของกลุ่มอาการ NMS ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงสภาวะความรู้สึกตัว มีไข้ กล้ามเนื้อ

เกร็ง และความผิดปกติของระบบอัตโนมัติ เป็นต้น อาการมักเกิดขึ้นใน 1-3 วัน หรืออาจเกิดได้ถึงหลายสัปดาห์ หลังจากได้รับ dopamine-receptor antagonist หรือหยุดยาในกลุ่ม dopamine agonist อย่างกะทันหัน กลุ่มอาการ NMS สามารถรักษาให้หายขาดได้ ส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้นและหายภายใน 1-2 สัปดาห์หลังจากหยุดยาและให้การรักษา บางรายอาจมีอาการนานถึง 30 วัน^{4,6}

ในเวชปฏิบัติมีเกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ DSM-5 criteria (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition)⁷ และ Levenson's criteria⁸ การรักษาพิจารณาตามอาการและความรุนแรงทางคลินิก หากมีอาการที่รุนแรงจำเป็นต้องรับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก การรักษา กลุ่มอาการ NMS ได้แก่ การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง (specific treatment) และการรักษาตามอาการ (supportive treatment)⁹⁻¹¹ ซึ่งกลุ่มอาการ NMS สามารถรักษาให้หายได้ ผู้ป่วยที่รักษาหายสามารถกลับมาเริ่มใช้ยาต้านโรคจิตเวชได้ใหม่หลังจากรักษา กลุ่มอาการ NMS หายแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตเวชในกลุ่ม low-potency atypical antipsychotic โดยเริ่มในขนาดยาที่ต่ำและปรับขนาดของยาอย่างช้าๆ หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ lithium หลีกเลี่ยงภาวะขาดน้ำ นอกจากนี้ควรมีการเฝ้าระวังและติดตามการประเมินอย่างใกล้ชิด ในปัจจุบันมีการนำเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetics) มาช่วยเพื่อพิจารณาปรับลดยาและการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมสามารถช่วยลดความเสี่ยงกลุ่มอาการ NMS เช่น phenotype CYP2D6¹² นอกจากนี้มีการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) เช่น serum iron¹³ สำหรับ

การตรวจพบกลุ่มอาการ NMS ระยะแรกได้อย่างรวดเร็ว

เนื่องด้วยข้อมูลของกลุ่มอาการ NMS ในกลุ่มผู้สูงอายุมีการศึกษาไม่มากนัก ดังนั้นบทความวิชาการฉบับนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมระบาดวิทยา พยาธิสรีรวิทยา ปัจจัยเสี่ยง อาการแสดงทางคลินิก การวินิจฉัย ความรุนแรง ภาวะแทรกซ้อน การรักษาและการป้องกันกลุ่มอาการ NMS ในประชากรผู้สูงอายุ

คำจำกัดความ

กลุ่มอาการ NMS มีลักษณะอาการทางคลินิกประกอบด้วย การเปลี่ยนแปลงของภาวะทางจิต กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง ภาวะไข้สูง และความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ ร่วมกับระดับเม็ดเลือดขาวหรือ ระดับ creatinine kinase (CK) ในเลือดสูง

กลุ่มอาการ NMS เป็นภาวะไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา dopamine-receptor antagonist เช่น ยาด้านโรคจิตเวช ยาแก้อาเจียน หรือจากการหยุดยา dopamine agonist อย่างกะทันหัน กลุ่มอาการ NMS เป็นภาวะที่รุนแรงและหากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีอาจมีอันตรายถึงเสียชีวิต⁴

ปี ค.ศ.1956 พบการรายงานผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ NMS เป็นรายแรกแต่เวลานั้นยังไม่ได้ระบุว่าเป็นกลุ่มอาการ NMS ผู้ป่วยรายนี้เสียชีวิตจากอาการไข้สูง กล้ามเนื้อเกร็ง และมีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง ที่เกิดจากการใช้ยา chlorpromazine ซึ่งเป็นยารักษาโรคจิตเวชกลุ่มใหม่ que เริ่มนำมาใช้ในยุคนั้น¹⁴ ถัดมาในปี ค.ศ.1960 แพทย์ชาวฝรั่งเศสพบเคสที่มีลักษณะคล้ายกับเคสแรก จากการได้รับยา haloperidol ซึ่งได้ตั้งชื่อกลุ่ม

อาการนี้ว่า “syndrome malin des neuroleptiques” หรือ neuroleptic malignant syndrome¹⁵

ข้อมูลทางระบาดวิทยา

กลุ่มอาการ NMS เป็นภาวะที่พบน้อย แต่มีความรุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต อุบัติการณ์ของการเกิดกลุ่มอาการ NMS พบร้อยละ 0.01-0.04 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตเวช^{1,2} ซึ่งกลุ่มอาการ NMS สามารถรักษาให้หายขาดได้ หากได้รับการวินิจฉัยและรับการรักษาซ้ำอาจพบอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 10-20³ ซึ่งเป็นผลจากภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด และภาวะไตวายฉับพลัน⁴⁻⁶

จากการศึกษาก่อนหน้าพบว่า การเกิดกลุ่มอาการ NMS มักพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาต้านโรคจิตเวช ในกลุ่ม high-potency typical antipsychotics ได้แก่ haloperidol^{16,17} ร่วมกับใช้ยาในขนาดสูงหรือใช้ยาร่วมกับยาอื่น เช่น lithium^{16,18-20} ถึงแม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่รายงานกลุ่มอาการ NMS ในคนอายุน้อยในช่วง 20-50 ปี^{21,22} แต่ในประชากรผู้สูงอายุพบกลุ่มอาการ NMS รุนแรงมากกว่าประชากรวัยอื่น เนื่องจากมีความเสี่ยงภาวะขาดน้ำ มีโรคร่วมหลายชนิด⁹ และภาวะปรีชาเนบกพร่อง (cognitive impairment) ปัจจัยดังกล่าวส่งผลต่อการบริหารยาและเพิ่มปัจจัยเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อน นอกจากนี้พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นมีการลดลงของ dopamine activity²³ กลุ่มอาการ NMS ส่วนใหญ่พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงอัตราส่วน 2:1 อย่างไรก็ตามยังไม่พบหลักฐานเพศเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการนี้^{22,24}

พยาธิสรีรวิทยา

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดกลุ่มอาการ NMS ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน อาจอธิบายได้จากกลไกการยับยั้ง dopamine จากยากลุ่ม dopamine-receptor antagonist เช่น ยาต้านโรคจิตเวช ยาแก้อาเจียน เช่น metoclopramide, domperidone หรือการหยุดยา dopamine agonist อย่างกะทันหัน ส่งผลทำให้ระดับ dopamine ในสมองลดลงอย่างรวดเร็ว เป็นบทบาทสำคัญในการเกิดกลุ่มอาการดังกล่าว ปัจจุบันการเกิดกลุ่มอาการ NMS เกิดจากหลายกลไกตามทฤษฎี Integrated Hypothesis ได้แก่ การยับยั้ง D2 receptors ใน dopaminergic hypothalamospinal tract การกระตุ้นระบบ sympathoadrenergic system (sympathoadrenal hyperactivity) และความผิดปกติในระบบการควบคุมระดับแคลเซียมภายในกล้ามเนื้อ

1) การยับยั้ง D2 receptors ใน dopaminergic hypothalamospinal tract (dopamine receptor blockade)

Dopamine มีบทบาทในการควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย (central thermoregulation) ในสมองส่วน hypothalamus ซึ่งมีหน้าที่ลด core temperature ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม dopamine-receptor antagonist ส่งผลเกิดการยับยั้ง dopamine receptor บริเวณ hypothalamus ทำให้อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น (hyperthermia) ในกลุ่มอาการ NMS^{11,25,26} ดังรูปที่ 1¹¹

การได้รับยาในกลุ่ม dopamine-receptor antagonist มีฤทธิ์การยับยั้ง D2 receptor ส่งผลต่อ nigrostriatal pathway มีหน้าที่ควบคุมการ

เคลื่อนไหว ทำให้ระดับ dopamine ลดลงใน substantia nigra และ caudate nucleus ทำให้เกิด extrapyramidal symptoms (EPS) ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (motor symptom) กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (muscle rigidity) และสั่น (tremor) ส่งผลให้เพิ่มการเผาผลาญของกล้ามเนื้อ (muscle metabolism) และภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) นอกจากนี้พบระดับ CK ในเลือดสูงขึ้นและเกิดภาวะ myoglobinuria ตามมา^{11,27} นอกจากนี้การยับยั้ง D2 receptors ส่งผลต่อ mesocortical pathway ซึ่ง dopamine ที่หลั่งจาก ventral tegmental area (VTA) ไปยัง prefrontal cortex มีหน้าที่ควบคุม cognition และ executive function ขณะที่ ventromedial ควบคุมอารมณ์ ดังนั้นการลดลงของ dopamine ใน mesocortical pathway ส่งผลเกิดอาการด้านลบ (negative symptoms) และภาวะบกพร่องของการรู้คิด (cognitive deficits)²⁷ นอกจากนี้พบการเปลี่ยนแปลงของสภาวะจิตใจ (mental status change) เป็นผลมาจากการลดลงของ dopamine ในสมองส่วน midbrain-cortex-limbic system pathways^{10,28} ดังรูปที่ 1¹¹

2) การกระตุ้นระบบ sympathoadrenergic system (sympathoadrenal hyperactivity)

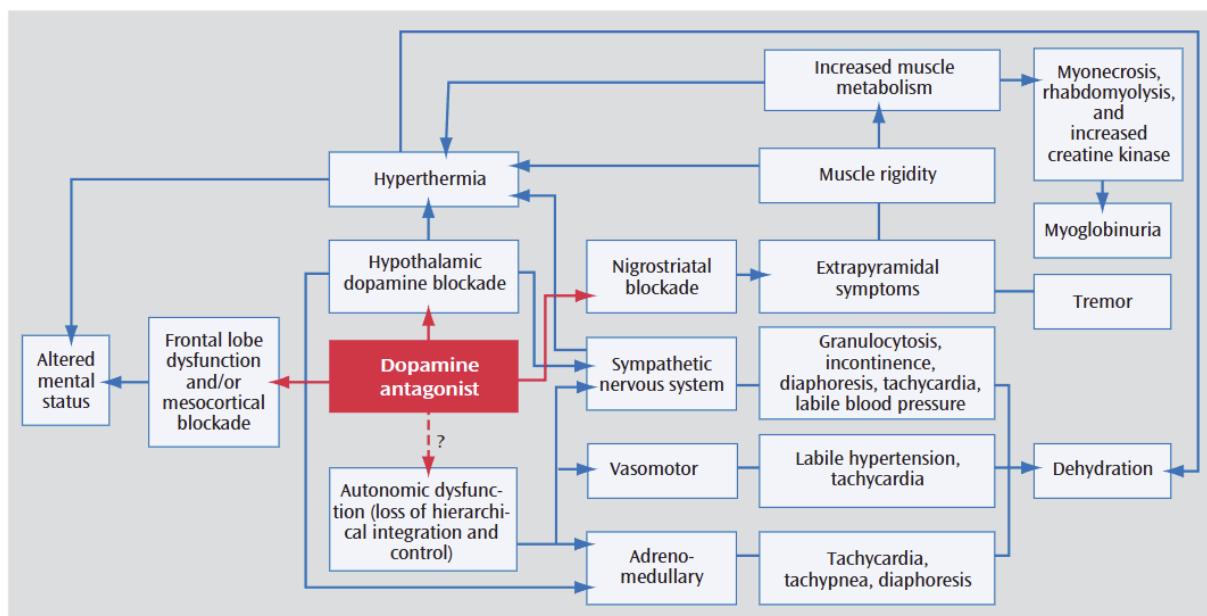
ขณะที่ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic dysfunction) ของกลุ่มอาการ NMS ซึ่งเป็นไปตามทฤษฎี sympathoadrenal hyperactivity²⁹ สันนิษฐานเกิดจากการทำงานมากเกินไปของระบบ sympathoadrenergic system ทำให้มีปริมาณแคลเซียมไอออนที่อยู่ภายในเซลล์ (intracellular calcium ions) ของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น

ส่งผลให้กล้ามเนื้อมี tone มากขึ้น^{10,28} ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจและระดับความดันโลหิต รวมถึงเหงื่อออกมากขึ้นทำให้เกิดภาวะ dehydration ดังรูปที่ 1¹¹

3) ความผิดปกติในระบบการควบคุมระดับแคลเซียมภายในกล้ามเนื้อ (muscle cell metabolism)³⁰

ทฤษฎีของ muscle cell metabolism เกิดจากความผิดปกติของระบบการปลดปล่อยแคลเซียมมากผิดปกติจาก sarcoplasmic reticulum คล้ายกับกระบวนการเกิด malignant hyperthermia ทำให้กล้ามเนื้อเกิดการหดตัวอย่างต่อเนื่อง และกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) ส่งผลให้มีการใช้พลังงาน ATP สูงขึ้น ภาวะอุณหภูมิร่างกายสูง (hyperthermia) และการสลายตัวของกล้ามเนื้อ เกิดภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis)

นอกจากนี้การเกิดกลุ่มอาการ NMS ในผู้ที่ใช้ยา second-generation antipsychotics สามารถเกิดขึ้นได้ ถึงแม้มี D₂ affinity ที่ต่ำ นอกเหนือจากทฤษฎี dopamine receptor blockade ที่เป็นกลไกหลัก แต่อาจอธิบายได้จาก serotonergic and glutamatergic effects³¹ ยาในกลุ่ม second-generation antipsychotics หรือ atypical antipsychotics หลายชนิดมี 5HT_{2A} antagonism ส่งผลให้มีการยับยั้ง serotonergic tone มีผลต่อการควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย และระบบประสาทอัตโนมัติในส่วนไฮโปทาลามัส นอกจากนี้พบว่ายาในกลุ่มนี้มีผลการปรับสมดุลของระดับกลูตาเมต ส่งผลเกิดความผิดปกติของการส่งสัญญาณประสาทแบบกลูตาเมต (glutamatergic neurotransmission) อาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการ excitotoxicity และการเปลี่ยนแปลงของสมดุลแคลเซียม (calcium homeostasis) ในกล้ามเนื้อ



รูปที่ 1. พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดกลุ่มอาการ Neuroleptic malignant syndrome¹¹

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มอาการ NMS ในผู้ป่วยสูงอายุแบ่งออกเป็นปัจจัยหลัก^{22,32,33} ได้แก่ ปัจจัยพื้นฐานประชากร (demographic factor) ปัจจัยทางกาย (physical factor) ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม (environmental factor) ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม (genetic factor) และปัจจัยด้านยา (pharmacological factor)

1) ปัจจัยพื้นฐานประชากร (demographic factor)

- อายุที่มากขึ้น ส่งผลมีการเปลี่ยนแปลงของเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ มีผลการเมแทบอลิซึมและการขจัดยาลดลง มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพิ่มสูงขึ้น
- การดื่มเหล้า ส่งผลต่อการทำงานของตับและการเมแทบอลิซึมของยาลดลง

2) ปัจจัยทางกาย (physical factor)

โรคที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มอาการ NMS ได้แก่ ภาวะขาดธาตุเหล็ก³⁴ ภาวะสมองเสื่อม มีประวัติกลุ่มอาการทางสมอง (organic brain syndrome) โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism)

3) ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม (environmental factor)

ปัจจัยสิ่งแวดล้อมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดกลุ่มอาการ NMS ได้แก่ ภาวะขาดน้ำ (dehydration) การผูกมัดตัว (physical restraints) และการอยู่ในอุณหภูมิที่ร้อนเกินไป ซึ่งปัจจัยเหล่านี้สามารถป้องกันได้

4) ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม (genetic factor)

ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมที่ส่งผลให้เกิดกลุ่มอาการ NMS ได้แก่ ประวัติครอบครัว catatonic syndrome และ muscle channel-pathy

5) ปัจจัยด้านยา (pharmacological factor)

• ยากลุ่ม dopaminergic antagonist

กลุ่มอาการ NMS ส่วนใหญ่มักพบในคนที่ใช้ยาในกลุ่มของ dopaminergic antagonist โดยเฉพาะอย่างยิ่ง high-potency first-generation antipsychotic หรือ typical antipsychotic agents เช่น haloperidol, fluphenazine มากกว่าในกลุ่มของ second-generation antipsychotic หรือ atypical antipsychotic agents เช่น clozapine, risperidone, olanzapine, aripiprazole^{11,35} จากการศึกษาท่อน้ำ อุบัติการณ์การเกิดกลุ่มอาการ NMS ในผู้ป่วยที่ใช้ first-generation antipsychotic ร้อยละ 0.02-0.3 ขณะที่ในผู้ป่วยที่ใช้ second-generation antipsychotic ร้อยละ $\leq 0.1\%$ ^{11,36} เนื่องจากยาในกลุ่มของ atypical antipsychotic agents ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง D2 receptor ที่สมองเช่นเดียวกับยากลุ่ม typical antipsychotic agents แต่ยากลุ่ม atypical antipsychotic agents จะจับกับ D2 receptor ไม่มีประสิทธิภาพเทียบเท่า typical antipsychotic agents อีกทั้งออกฤทธิ์ยับยั้ง D2 receptor บริเวณ mesolimbic และ meso-cortical pathway มากกว่าบริเวณ nigro-striatal ทำให้เกิดอาการข้างเคียง extrapyramidal symptoms ลดลง นอกจากนี้ยากลุ่ม atypical antipsychotic

agents ออกฤทธิ์ยับยั้ง serotonin receptor subtype ต่างๆ เช่น 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ ทำให้ระดับ dopamine ที่สมองส่วน mesocortical pathway และ nigrostriatal pathway เพิ่มขึ้น ซึ่งช่วยลดอาการด้านลบ (negative symptom) และลดการเกิด EPS³⁷

นอกจากนี้ยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการ NMS ได้แก่ ยาแก้อาเจียน (antiemetic drugs) ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง dopamine เช่น metoclopramide, promethazine, domperidone, droperidol, prochlorperazine³⁸, levosulpiride³⁹ เป็นต้น ยากลุ่มนี้นำมาใช้ในผู้สูงอายุเพื่อรักษาอาการคลื่นไส้ และแพทย์ควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้พบว่าการใช้ยาร่วมกับยา lithium⁴⁰ เป็นปัจจัยร่วมการเกิดกลุ่มอาการ NMS ดังตารางที่ 1²¹

การบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (parenteral routes) และการปรับเพิ่มขนาดของยาอย่างรวดเร็ว มีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการ NMS¹¹

● การหยุดยา dopaminergic agonist ฉับพลัน

กลุ่มอาการ NMS สามารถพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา dopaminergic agonist ที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติได้แก่ ยารักษาโรคพาร์กินสัน เช่น levodopa หรือ dopamine agonists โดยมีการหยุดหรือมีการลดขนาดยาเหล่านี้อย่างรวดเร็ว^{41,42}

ตารางที่ 1. ยาที่สัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการ NMS

Medications associated with neuroleptic malignant syndrome

Dopaminergic antagonist

Typical antipsychotics

Haloperidol

Chlorpromazine

Fluphenazine

Thioridazine

Atypical antipsychotics

Olanzapine

Clozapine

Risperidone

Quetiapine

Aripiprazole

Antiemetics

Droperidol

Domperidone

Metoclopramide

Promethazine

Dopaminergic agents (withdrawal)

Levodopa

Amantadine

Tolcapone

Dopamine agonists

Others (co-medications)

Lithium

Phenelzine

Dosulepin

อาการแสดงทางคลินิก

อาการทางคลินิกของกลุ่มอาการ NMS มักจะเริ่มมีอาการภายใน 24-72 ชั่วโมงหลังจากได้รับยากลุ่ม dopaminergic antagonist เช่น ยาด้านโรคจิตเวช ยาแก้อาเจียน หรือการหยุดยา dopamine agonist อย่างกะทันหัน^{9,43,44} อาการสามารถเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเพียงครั้งเดียวหรือหลังการรักษาหลายปี โดยทั่วไปแสดงอาการภายใน 4 สัปดาห์ อาการที่พบในผู้สูงอายุบางครั้งไม่จำเพาะหรือมีอาการคล้ายกับภาวะทางคลินิกอื่นซึ่งทำให้ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาช้า

อาการแสดงหลักทางคลินิกประกอบด้วย 4 ลักษณะ (tetrad)^{5,7,8,45,46}

1) การเปลี่ยนแปลงของสถานะจิตใจ (mental status change)

การเปลี่ยนแปลงของสถานะจิตใจมักเป็นอาการเริ่มต้นในผู้ป่วยส่วนใหญ่ อาการสามารถเป็นได้ตั้งแต่ระดับความรู้สึกตัวลดลง สับสน ซึมลง จนกระทั่งไม่รู้สีกตัว

2) กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (muscular rigidity)

ในกลุ่มอาการ NMS มีลักษณะเฉพาะของกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง "lead-pipe rigidity" (มีความต้านทานคงที่ตลอดทุกช่วงการเคลื่อนไหว) ในผู้ป่วยบางรายมีอาการแข็งเกร็งแบบ cogwheel rigidity และมีอาการสั่น (tremor) ร่วมด้วย

3) ภาวะไข้สูง (hyperthermia)

ภาวะไข้สูงเป็นอาการสำคัญตามเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ร้อยละ 90 ของผู้ป่วย

กลุ่มอาการ NMS มีอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38°C บางรายมีอุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 40°C

4) ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic instability)

ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติที่พบได้บ่อยในกลุ่มอาการ NMS ได้แก่ ชีพจรเต้นเร็ว (tachycardia) ความดันโลหิตสูงหรือไม่คงที่ (labile or high blood pressure) หายใจเร็ว (tachypnea) และเหงื่อออกมากผิดปกติ (diaphoresis)

อย่างไรก็ตามอาการแสดงของผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม atypical antipsychotics เช่น clozapine, quetiapine อาจไม่ครบตามอาการแสดงหลักทางคลินิกหรือเกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS เช่น ไม่พบไข้หรือกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง และบางรายพบว่าระดับ CK ในเลือดปกติ โดยส่วนใหญ่ของกลุ่มอาการ atypical NMS พบความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ เช่น ชีพจรเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูงหรือไม่คงที่ หายใจเร็ว และเหงื่อออกมากผิดปกติ⁴⁷⁻⁵¹

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ต้องอาศัยอาการแสดงทางคลินิก การตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นสำคัญ ซึ่งการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ในผู้ป่วยสูงอายุค่อนข้างยากเนื่องจากอาการแสดงอาจไม่จำเพาะเจาะจงอาจคล้ายกับภาวะอื่นที่พบได้ในผู้ป่วยสูงอายุ จึงมีการกำหนดเกณฑ์เพื่อช่วยในการวินิจฉัยที่มีความแม่นยำมากขึ้น

เกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS มีหลายเกณฑ์ ได้แก่ DSM-5 criteria (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition)⁷, Levenson's Criteria⁸, Adityanjee Criteria⁵² และ Pope Criteria⁵³ ในเวชปฏิบัติมีการใช้ DSM-5 criteria อย่างแพร่หลายสำหรับการประเมินและวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ซึ่งประกอบไปด้วย ผู้ป่วยต้องมีทั้ง 3 ข้อดังต่อไปนี้

- 1). การได้รับยากลุ่ม dopamine-blocking ภายใน 72 ชั่วโมงก่อนมีอาการ
- 2). มีกล้ามเนื้อแข็งเกร็งอย่างรุนแรง
- 3). มีไข้ $>100.4^{\circ}\text{F}$ หรือ $>38.0^{\circ}\text{C}$ อย่างน้อย 2 ครั้ง (โดยวัดอุณหภูมิทางปาก) ร่วมกับมีอาการอย่างน้อย 2 ข้อ ดังต่อไปนี้ เหงื่อออกมาก กลืนลำบาก ไม่สามารถพูดได้ อาการกลืนปัสสาวะไม่อยู่ มีการเปลี่ยนแปลงของระดับสติสัมปชัญญะ หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูงหรือไม่คงที่ ระดับเม็ดเลือดขาว หรือ ระดับ CK ในเลือดสูง ดังตารางที่ 2⁷

ขณะเดียวกันในเวชปฏิบัติมีการใช้ Levenson's Criteria⁸ ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ผู้ป่วยต้องมีทั้ง 3 ข้อหลักดังต่อไปนี้

1. มีไข้
2. มีกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง
3. ระดับ CK ในเลือดสูง หรือ

ผู้ป่วยมีแค่ 2 ข้อหลักดังที่กล่าวไป ร่วมกับมีอาการอย่างน้อย 4 ข้อ ดังต่อไปนี้ หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูงหรือไม่คงที่ หายใจเร็ว เหงื่อออกมาก ระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง มีการเปลี่ยนแปลงของระดับสติสัมปชัญญะ ดังตารางที่ 2⁸

ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS นอกจากการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด การส่ง

ตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อช่วยการวินิจฉัยแยกโรคหรือตรวจหาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น⁸ โดยสามารถพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่มีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการ NMS ได้ดังนี้

1) ระดับ creatine kinase (CK)

กลุ่มอาการ NMS ส่วนใหญ่มักพบระดับค่า CK ในเลือดอยู่ในระดับที่สูงกว่า 1,000 หน่วย/ลิตร (units/L)^{54,55} และอาจพบสูงถึง 100,000 หน่วย/ลิตร การเพิ่มขึ้นของระดับค่า CK มักบ่งบอกถึงอาการทางคลินิก เช่น ความแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อที่รุนแรงมักพบระดับ CK ในเลือดสูงขึ้นมา ในทางกลับกันระดับค่า CK สามารถพบปกติได้หากการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อไม่ชัดเจน โดยเฉพาะในช่วงเริ่มต้นของกลุ่มอาการ NMS นอกจากนี้ระดับค่า CK ที่สูงกว่า 1,000 หน่วย/ลิตร มีความจำเพาะเจาะจงมากขึ้นสำหรับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS และระดับค่าของ CK ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคและการพยากรณ์โรค⁸ โดยระดับค่า CK มักจะลดลงและกลับมาเป็นปกติหลังจากกลุ่มอาการ NMS ดีขึ้น

2) ระดับเม็ดเลือดขาวสูง (leukocytosis)

โดยจำนวนเม็ดเลือดขาวที่สูงขึ้นมักอยู่ในช่วง 10,000-40,000 เซลล์/มม.³ อาจพบหรือไม่พบเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (left shift)^{7,8}

ตารางที่ 2. เกณฑ์การวินิจฉัยของกลุ่มอาการ NMS ตาม DSM-5 criteria และ Levenson's criteria

DSM-5 criteria	Levenson's criteria
Major Criteria (All required)	Major criteria
● Exposure to a dopamine-blocking drug within 72 hours prior to symptom development ● Severe muscular rigidity ● Fever ($>100.4^{\circ}\text{F}$ or $>38.0^{\circ}\text{C}$ on at least two occasions, measured orally)	● Fever ● Muscle rigidity ● Elevated serum creatine kinase level
Other criteria (At least 2 of the following features)	Minor criteria
● Diaphoresis ● Dysphagia ● Tremor ● Incontinence ● Altered level of consciousness ● Mutism ● Tachycardia ● Elevated or labile blood pressure ● Leukocytosis ● Elevated serum creatine kinase level	● Altered level of consciousness ● Tachypnea ● Tachycardia ● Elevated or labile blood pressure ● Leukocytosis ● Diaphoresis

3) ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการอื่น

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการอื่นที่สามารถพบได้แต่ไม่จำเพาะเจาะจง^{9,11} ได้แก่

- ระดับค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น ได้แก่ transaminase, lactic dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP)
- ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte abnormalities) ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำหรือสูง (hyponatremia or hypernatremia) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyper-

kalemia) และภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis)

- ไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) และไมโอโกลบินในปัสสาวะ (myoglobinuria) ซึ่งเป็นผลมาจากการเกิดภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis)
- ระดับความเข้มข้นของธาตุเหล็กในเลือดต่ำ (low serum iron concentration)
- การตรวจน้ำไขสันหลัง (CSF analysis) ร้อยละ 95 ของกลุ่มอาการ NMS พบว่ามีค่าปกติ นอกจากนี้การส่งตรวจน้ำไขสันหลังสามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะอื่นที่อาจมาด้วยอาการที่

คล้ายกันได้ เช่น เชื้อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) ไข้สมองอักเสบ (encephalitis) เป็นต้น

- การส่งตรวจภาพถ่ายทางรังสีสมอง (neuroimaging studies) เช่น การตรวจ CT (Computerized Tomography) หรือ MRI (Magnetic Resonance Imaging) สมอง โดยทั่วไปมักอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยสามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะอื่น เช่น ฝีในสมอง (brain abscess) รอยโรคทางโครงสร้างในสมอง (structural lesion) เป็นต้น
- การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography) อาจพบเป็นลักษณะ

generalized slowing ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะ metabolic encephalopathy

เมื่อให้การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS แพทย์ผู้ให้การรักษาควรให้การประเมินความรุนแรงของกลุ่มอาการ NMS โดยพิจารณาจากอาการแสดงของผู้ป่วย เช่น อุณหภูมิของร่างกาย ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ และการเปลี่ยนแปลงของสถานะจิตใจ เพื่อให้การรักษาได้อย่างเหมาะสม ความรุนแรงของกลุ่มอาการ NMS จะแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ดังตารางที่ 3^{11,56}

ตารางที่ 3. การประเมินความรุนแรงของกลุ่มอาการ NMS

อาการแสดงทางคลินิก	Mild NMS (ระดับอาการเล็กน้อย)	Moderate NMS (ระดับอาการปานกลาง)	Severe NMS (ระดับอาการรุนแรง)
อุณหภูมิร่างกาย	≤ 38°C (100.4°F)	38-40°C (100.4-104°F)	≥ 40°C (104°F)
การแข็งแรงของกล้ามเนื้อ	เล็กน้อย	ปานกลาง	รุนแรง
อัตราการเต้นของชีพจร	≤ 100 ครั้งต่อนาที	100-120 ครั้งต่อนาที	≥ 120 ครั้งต่อนาที
การเปลี่ยนแปลงของสถานะจิตใจ	อาจมีสับสนเล็กน้อย	มีสับสนมากขึ้นปานกลาง	มีสับสนมาก หมดสติ

การวินิจฉัยแยกโรคของกลุ่มอาการ NMS

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NMS ในผู้ป่วยสูงอายุค่อนข้างยาก เนื่องจากอาการแสดงอาจไม่จำเพาะเจาะจง โดยที่อาการแสดงคล้ายกับภาวะอื่นที่มีอาการทางคลินิกมาด้วยอาการไข้สูง กล้ามเนื้อแข็งแรง จึงจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะหรือสาเหตุอื่น ดังตารางที่ 4 และ 5^{9-11,57-62}

- **Malignant hyperthermia (MH)**^{10,58,59}

เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบบาก มีอาการทางคลินิกได้แก่ ไข้สูง อาการเกร็งของกล้ามเนื้อ และอาการผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติเช่นเดียวกับกลุ่มอาการ NMS ซึ่งภาวะ MH มักเกิดขึ้นหลังจากการได้รับยานาเสดบ (anesthetic agents) เช่น halogenated inhalational หรือ succinylcholine

ซึ่งอาการของ MH เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ร่วมกับ มีการเพิ่มระดับ CK ในเลือด

- **Serotonin syndrome (SS)**^{10,57,60-62}

Serotonin syndrome เกิดจากการได้ รับยาที่มีผลต่อการเพิ่มระดับ serotonin เช่น SSRIs, SNRIs, MAOIs อาการทางคลินิกคล้าย กับกลุ่มอาการ NMS ได้แก่ มีไข้สูง การเกร็ง ของกล้ามเนื้อ ผิดปกติของระบบประสาท อัดโนมิตี เช่น ความดันผิดปกติ ชีพจรเร็ว เหงื่อ ออกมาก และมีการเปลี่ยนแปลงของภาวะ จิตใจ อาการทางคลินิกที่แตกต่างจากกลุ่ม อาการ NMS คือ กลุ่มอาการ SS มักพบการ ตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่ไวมากขึ้น และมีการ กระตุกชนิด myoclonus ซึ่งอาการดังกล่าวไม่ พบในกลุ่มอาการ NMS นอกจากนี้กลุ่มอาการ SS สามารถพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน รูม่าน ตาขยาย (dilated pupils) ซึ่งพบได้น้อยในกลุ่ม อาการ NMS โดยที่กลุ่มอาการ SS อาการมัก เกิดได้เร็วภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากเริ่มใช้ยา แต่กลุ่มอาการ NMS ส่วนใหญ่มักเกิดอาการ ทางคลินิกภายใน 3 วันหลังจากเริ่มใช้ยา

- **Lethal catatonia**^{10,63,64}

กลุ่มอาการที่มีอาการแสดงคล้ายกับ กลุ่มอาการ NMS ได้แก่ มีกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง มี ไข้ ไม่สามารถพูดได้ มีการเปลี่ยนแปลงของ ภาวะจิตใจ ซึมลงหรือไม่ตอบสนอง กลุ่ม อาการนี้มีความรุนแรงถึงเสียชีวิตได้ ซึ่งอาการ แยกจากกลุ่มอาการ NMS ได้ยาก มีการเพิ่ม ระดับ CK ในเลือด โดยที่ catatonia มักเกิดจาก โรคทางจิตเวช เช่น schizophrenia, mood

disorders ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านโรค จิต

- **Heat stroke**^{56,65,66}

เกิดจากการร่างกายสัมผัสกับอุณหภูมิ สูง เช่น การทำงานหรือออกกำลังกายใน อากาศร้อน อาการแสดงทางคลินิกได้แก่ มีไข้ สูง มีความผิดปกติของระบบประสาท อัดโนมิตี และมีการเปลี่ยนแปลงของสภาพ จิตใจ โดย heat stroke มีข้อที่แตกต่างจากกลุ่ม อาการ NMS คือ ผู้ป่วยจะผิวแห้ง เหงื่อออก น้อย และไม่มึนกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง

- **ติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system infection)**^{9,10}

ติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) ไข้สมอง อักเสบ (encephalitis) มักแสดงอาการ มีไข้สูง มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง มี อาการสับสน ชัก หรือมีอาการทางระบบ ประสาทอื่น โดยการตรวจน้ำไขสันหลัง สามารถช่วยแยกวินิจฉัยโรคได้

ตารางที่ 4. การวินิจฉัยแยกโรคของกลุ่มอาการ NMS

Differential diagnosis of neuroleptic malignant syndrome
Infectious
Meningitis or encephalitis
Postinfectious encephalomyelitis syndrome
Brain abscess
Sepsis
Psychiatric or neurological
Idiopathic malignant catatonia
Agitated delirium
Benign extrapyramidal side effects
Nonconvulsive status epilepticus
Structural lesions, particularly involving the midbrain
Toxic or pharmacological
Anticholinergic delirium
Salicylate poisoning
Malignant hyperthermia (inhalational anesthetics, succinylcholine)
Serotonin syndrome (monoamine oxidase inhibitors, triptans, linezolid)
Substances of abuse (amphetamines, hallucinogens)
Withdrawal from dopamine agonists, baclofen, sedative hypnotics, and alcohol
Endocrine
Thyrotoxicosis
Pheochromocytoma
Environmental
Heat stroke

การรักษากลุ่มอาการ NMS

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ NMS ควรพิจารณาตามอาการและความรุนแรงทางคลินิก หากผู้ป่วยมีอาการระดับที่รุนแรง จำเป็นต้องได้รับการติดตามและรักษาในหอผู้ป่วยหนัก นอกจากนี้ ยังต้องเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น นำไปสู่การเสียชีวิต ผู้ป่วยสูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา เกสัชพลศาสตร์และจลนศาสตร์ ซึ่งส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาที่ใช้การรักษากลุ่มอาการ NMS แตกต่างจากประชากรวัยอื่น แพทย์ผู้ให้การรักษาควรระมัดระวังและเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด

ในกรณีที่ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะขาดน้ำ การให้สารน้ำควรให้อย่างระมัดระวังเพื่อป้องกันการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหรือภาวะน้ำเกินส่งผลให้อาการทางคลินิกแย่ลง การรักษากลุ่มอาการ NMS แพทย์ควรเริ่มจากหยุดการใช้ยา dopaminergic antagonists ทันที ร่วมกับประเมินความรุนแรงเพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมทั้งการรักษาแบบเฉพาะเจาะจงและรักษาตามอาการ รวมทั้งประเมินอาการแทรกซ้อน การรักษากลุ่มอาการ NMS มีหลักการดังต่อไปนี้

1) การหยุดการใช้ยาในกลุ่ม dopaminergic antagonists⁹⁻¹¹

หยุดการใช้ยาในกลุ่ม dopaminergic antagonists เช่น ยารักษาโรคจิตเวช ยาแก้อาเจียน เช่น metoclopramide, domperidone หรือยาส่งผลให้เกิดกลุ่มอาการ NMS เช่น lithium เป็นต้น ซึ่งเป็นขั้นตอนแรกที่ต้องปฏิบัติ นอกจากนี้หากกลุ่มอาการ NMS เกิดจากการหยุดยาอย่างฉับพลันของ dopaminergic agonists เช่น ยารักษาโรคพาร์กินสัน ได้แก่ levodopa หรือ dopamine agonist แนะนำให้กลับมาใช้ยาอีกครั้งโดยเร็ว

2) การรักษาตามอาการ (supportive treatment)⁹⁻¹¹

• การให้สารน้ำและการแก้ไขความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ (fluid and electrolyte management)

การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (volume resuscitation) ควรให้สารน้ำในปริมาณที่มากเพียงพอ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ NMS ส่วนใหญ่มีภาวะขาดน้ำในระยะเฉียบพลันของโรค ซึ่งสามารถช่วยป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันและภาวะกล้ามเนื้อสลาย นอกจากนี้การแก้ไขความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ควรทำควบคู่การให้สารน้ำอย่างเพียงพอ

• การลดอุณหภูมิร่างกาย (treatment of hyperthermia)

การลดอุณหภูมิร่างกายให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ (normalize core temperature) จึงเป็นสิ่งที่สำคัญ มีความสัมพันธ์การลดอัตราการเสียชีวิต โดยการใช้ physical cooling measures ได้แก่ ice packs, cooled saline, fans เป็นต้น นอกจากนี้การให้ยา

ลดไข้ เช่น acetaminophen สามารถช่วยลดอุณหภูมิร่างกายที่สูงขึ้นได้เช่นกัน

• การดูแลรักษาผู้ป่วยหนัก (intensive medical care)

การดูแลรักษาผู้ป่วยหนักควรครอบคลุมถึงการติดตามภาวะแทรกซ้อนอย่างใกล้ชิด ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลว ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะปอดอักเสบติดเชื้อจากการสำลัก และภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ดังตารางที่ 6^{10,11}

รวมถึงการเฝ้าระวังรักษาภาวะสมดุลของระบบไหลเวียนระบบหัวใจและหลอดเลือด (maintain hemodynamic) ควบคุมระดับความดันโลหิต เฝ้าสังเกตภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลวที่มีความจำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจ และใช้เครื่องช่วยหายใจ

การเฝ้าระวังภาวะไตวายเฉียบพลันจากภาวะกล้ามเนื้อสลาย ป้องกันโดยการให้สารน้ำให้เพียงพอ แก้ไขความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ และพิจารณาล้างไตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายที่มีข้อบ่งชี้

การจัดทำผู้ป่วยให้เหมาะสม ระวังการเกิด การสำลัก เนื่องจากในกลุ่มอาการ NMS ส่วนใหญ่มีอาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง ส่งผลทำให้ gag reflex ลดลง เพิ่มความเสี่ยงการสำลักและปอดติดเชื้อ

การพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือด ได้แก่ heparin หรือ low molecular weight heparin เพื่อป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (deep venous thrombosis)

กลุ่มอาการ NMS เป็นภาวะที่พบได้น้อย แต่ค่อนข้างรุนแรง หากไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือรักษาอย่างทันทั่วทั้งที่อาจมีอันตรายถึงเสียชีวิต อัตรา

การเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS สูงถึงร้อยละ 10-20³ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคร่วมหลายโรค

ตารางที่ 5. การเปรียบเทียบการวินิจฉัยแยกโรคของกลุ่มอาการ NMS

Features	NMS	Serotonin syndrome	Malignant hyperthermia
Medication history	Dopamine antagonist	Serotonergic drug	Inhalational anesthesia
Onset	1-3 days	<12 hr	30 min to 24 hr
Fever	+++	++	+++
Muscle rigidity	+++	+	++++
Hyperreflexia	-	+++‡	-
Tachycardia	++	++	+
Hypersalivation	+++	++	-
Hypertension	+++§	++	+
Diaphoresis	++	++	+
Dilated pupils	-	++	-
Delirium or coma	++	+	-
Elevated CK level	+++	+	++++

* The number of plus signs indicates the relative frequency and intensity of each feature in typical cases, from minimal or infrequent (-) to severe and frequent (++++). A dash indicates that the feature appears in only a few patients with the syndrome. CK denotes creatine kinase.

‡ Clonus and myoclonus are also prominent in serotonin syndrome and are not typically as severe in the other syndromes.

§ Some patients with NMS have hypotension, which is uncommon in the other syndromes unless dehydration is present.

3) การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง (specific treatment)⁹⁻¹¹

การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง พิจารณาให้ในผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS ที่มีอาการในระดับเล็กน้อยถึงรุนแรง การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง มีหลักการรักษาดังต่อไปนี้

3.1 Dopaminergic agents

• Bromocriptine

ขนาดยาเริ่มต้น 2.5 มิลลิกรัม ทางปาก หรือผ่านทางสายให้อาหาร ทุก 8 ชั่วโมง และปรับขนาดยาเพิ่มได้สูงสุด 40 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลาประมาณ 7-14

วัน หลังจากแพทย์สามารถควบคุมอาการของกลุ่มอาการ NMS ได้แล้วจึงค่อยๆปรับลดขนาดยาลงอย่างช้าๆ จนสามารถหยุดยาได้ เนื่องจากการหยุดยาเร็วเกินไปอาจส่งผลให้เกิดอาการกลับซ้ำ (rebound symptoms) ยา bromo-cryptine มักใช้ในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ NMS ความรุนแรงในระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง ผลข้างเคียงของยา bromocriptine ทำให้อาการทางจิตเวชแย่ลง ความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้ อาเจียน ดังนั้นควรระมัดระวังในผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการสำลัก

- **Amantadine**

เป็นยาทางเลือก (alternative drug) ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัม ทางปากหรือผ่านทางสายให้อาหาร และปรับขนาดยาเพิ่มได้สูงสุด 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

3.2 Dantrolene

เป็นยาในกลุ่มของยาคลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxant) มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ malignant hyperthermia ที่เกิดจากยาดมสลบ ซึ่งมีการใช้ยา dantrolene ในการรักษากลุ่มอาการ NMS โดยเฉพาะที่มีอาการรุนแรง ยาจะไปยับยั้งการปล่อยแคลเซียมออกจาก sarcoplasmic reticulum ของกล้ามเนื้อ ทำให้ลดอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อได้ ขนาดยาเริ่มต้น 1-2.5 mg/kg ทางหลอดเลือดดำ หลังจากนั้นตามด้วยขนาดยา 1 mg/kg ทุก 6 ชั่วโมง และปรับขนาดยาเพิ่มได้สูงสุด 10 mg/kg/day โดยสามารถลดอุณหภูมิร่างกายและลดอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อได้อย่างรวดเร็วหลังการให้ยา หลังจากอาการของกลุ่ม

อาการ NMS ดีขึ้น สามารถปรับลดขนาดยาหรือเปลี่ยนเป็น dantrolene รูปแบบชนิดรับประทาน โดยต้องค่อยๆปรับลดขนาดยาลงเพื่อลดความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ

Dantrolene ไม่ควรใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม calcium channel blockers เพราะอาจเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือภาวะหัวใจล้มเหลวได้ ผลข้างเคียงของยา dantrolene ส่งผลให้การทำงานของระบบทางเดินหายใจ หรือการทำงานของตับบกพร่อง นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา dantrolene ในผู้ป่วยมีการทำงานของตับผิดปกติ

3.3 Benzodiazepines

ใช้เพื่อควบคุมอาการกระสับกระส่าย (agitation) และช่วยลดการเกร็งของกล้ามเนื้อ benzodiazepines ที่ใช้รักษากลุ่มอาการ NMS ได้แก่ lorazepam, diazepam แพทย์สามารถเริ่มให้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS ที่มีอาการรุนแรงตั้งแต่ระดับเล็กน้อยถึงระดับรุนแรง

- Lorazepam: ขนาดยา 1-2 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4-6 ชั่วโมง
- Diazepam: ขนาดยา 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง

การให้ยากลุ่ม benzodiazepines ควรให้ด้วยความระมัดระวังและเฝ้าติดตามอาการอย่างใกล้ชิด เพราะยาอาจลดระดับความรู้สึกตัว ส่งผลมีอาการง่วง ซึมลง หรือระดับความดันโลหิตต่ำ

3.4 Electroconvulsive therapy (ECT)

การรักษาด้วยวิธี ECT ใช้สำหรับผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (failed pharmacotherapy) ดังที่กล่าวไปข้างต้น หรือในผู้ป่วยโรคจิตเวชที่ไม่สามารถให้การรักษาโรคจิตเวชได้ โดยให้การรักษาด้วย ECT 6-10 ครั้ง ด้วยการติดขั้วไฟฟ้า 2 ข้าง (bilateral electrode placement)

ECT เป็นการรักษาที่ค่อนข้างปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS แต่อย่างไรก็ตามระหว่างการทำ ECT จำเป็นต้องใช้การดมยาสลบ โดยยา succinylcholine ซึ่งควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อสลายเนื่องจากยาเพิ่มความเสี่ยงภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias)

การพยากรณ์โรคและการป้องกันกลุ่มอาการ NMS

กลุ่มอาการ NMS สามารถรักษาให้หายขาดได้ ส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้นและหายภายใน 1-2 สัปดาห์หลังจากหยุดยาและให้การรักษา บางรายอาจมีอาการแสดงทางคลินิกของกลุ่มอาการ NMS นานถึง 30 วัน ผู้ป่วยกลุ่มอาการ NMS ที่รักษาหายแล้วอาจพิจารณากลับมาเริ่มใช้ยาต้านโรคจิตได้หากยังมีข้อบ่งชี้พบอัตราการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มอาการ NMS ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มีการกลับมาใช้ยาต้านโรคจิตเวชใหม่ ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาต้านโรคจิตเวชในกลุ่ม high-potency typical antipsychotics การ

บริหารยาทางหลอดเลือดดำ (parenteral routes)⁹⁻¹¹ และมีการใช้ยาร่วมกับ lithium²⁰

เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของกลุ่มอาการ NMS จึงควรพิจารณากลับมาเริ่มใช้ยาต้านโรคจิตเวชหลังจากรักษากลุ่มอาการ NMS หายแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตเวชในกลุ่ม low-potency atypical antipsychotic และเริ่มในขนาดยาที่ต่ำและปรับขนาดของยาอย่างช้าๆ หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับ lithium หลีกเลี่ยงภาวะขาดน้ำ นอกจากนี้ควรมีการเฝ้าระวังและติดตามการประเมินอย่างใกล้ชิดในแง่ของสัญญาณชีพและผลทางห้องปฏิบัติการระหว่างการให้ยาเช่น ค่าการทำงานของตับและไตเพื่อระวังการกลับเป็นซ้ำของกลุ่มอาการ NMS นอกจากนี้การให้ความรู้เกี่ยวกับอาการแสดงทางคลินิกของกลุ่มอาการ NMS แก่ผู้ป่วยและญาติเพื่อเฝ้าระวังและสามารถพบแพทย์ได้ทันทั่วทั้ง

นอกจากนี้พบว่างานวิจัยในปัจจุบันมีการศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics) ในการช่วยพิจารณาปรับลดยาและการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงของกลุ่มอาการ NMS จากองค์การวิชาชีพ เช่น Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) และ Food and Drug Administration (FDA) ที่แนะนำการปรับขนาดยาให้สอดคล้องกับพันธุกรรมของผู้ป่วยแต่ละราย ในกลุ่มอาการ NMS มีความสัมพันธ์กับ phenotype CYP2D6 ถ้าตรวจพบ CYP2D6 poor metabolizer ของยากลุ่ม antipsychotics เช่น aripiprazole ให้พิจารณาลดขนาดยาลงครั้งหนึ่ง^{12,67} นอกจากนี้มีงานวิจัยตัว

บ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) สำหรับการตรวจพบกลุ่มอาการ NMS ระยะแรก ได้แก่การใช้ serum iron¹³ เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับ acute-phase response และ dopamine receptor dysfunction

และตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาคือ cytokine IL-6, IL-16 ที่บ่งชี้กลไกการอักเสบ และ heat shock proteins (HSP70, HSP90) ที่สัมพันธ์กับความเครียดในเซลล์

ตารางที่ 6. ภาวะแทรกซ้อนของกลุ่มอาการ NMS

Systems or organs	Complications
Central nervous system	Seizures from hyperthermia and metabolic derangements
Cardiovascular system	Cardiac arrhythmias Myocardial infarction Cardiac arrest
Respiratory system	Acute respiratory failure Pulmonary embolism Aspiration pneumonia
KUB system	Acute renal failure Rhabdomyolysis
Hematological system	Thrombocytopenia Disseminated intravascular coagulation Deep venous thrombosis
GI system	Hepatic failure
Infectious	Sepsis Pneumonia

บทสรุป

กลุ่มอาการ NMS เป็นผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาต้านโรคจิตเวชหรือจากการหยุดยา dopaminergic agonists เช่น ยารักษาโรคพาร์กินสัน ได้แก่ levodopa หรือ dopamine agonist อย่างฉับพลัน ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้น้อยแต่รุนแรงมีอัตราการเสียชีวิตสูง ในผู้ป่วยสูงอายุมีปัจจัยที่ส่งผลทำให้มีความรุนแรงของโรคมมากกว่าประชากรวัยอื่น เช่น ภาวะขาดน้ำ การมีโรคร่วม

หลายชนิด และการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์ เช่น การลดลงของเมแทบอลิซึมและการขจัดยา อาการทางคลินิกที่พบได้บ่อยคือการเปลี่ยนแปลงสภาวะความรู้สึกตัว มีไข้ กล้ามเนื้อเกร็ง และความผิดปกติของระบบอัตโนมัติ และระดับค่า CK ในเลือดสูงขึ้น โดยอาการมักเกิดขึ้นใน 1-3 วัน ถึงหลายสัปดาห์ ปัจจุบันนิยมใช้ DSM-5 criteria เป็นเกณฑ์การวินิจฉัย การรักษากลุ่มอาการ NMS เริ่มต้นจากการ

หยุดยา dopaminergic antagonist หรือกลับมาใช้ยา dopaminergic agonists อย่างรวดเร็วหลังจากที่มีการหยุดให้อย่างกะทันหัน นอกจากนี้ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาแบบจำเพาะเจาะจง (specific treatment) ได้แก่ การให้ยา bromocriptine ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลางขึ้นไป หรืออาจใช้ dantrolene ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ร่วมกับการรักษาตามอาการ (supportive treatment) เช่น การให้สารน้ำและการแก้ไขความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ การลดอุณหภูมิร่างกาย กลุ่มอาการ NMS หากได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีและเหมาะสมอาการจะดีขึ้นและหายได้ภายใน 1-2 สัปดาห์ โดยในผู้ป่วยที่รักษาหายแล้วสามารถพิจารณากลับมาเริ่มใช้ยาต้านโรคจิตเวชได้หากมีข้อบ่งชี้ หลังกลุ่มอาการ NMS หายอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตเวชในกลุ่ม low-potency atypical antipsychotic และเริ่มในขนาดยาที่ต่ำและปรับขนาดของยาอย่างช้าๆ หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับ lithium หลีกเลี่ยงภาวะขาดน้ำ เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของกลุ่มอาการ NMS

นอกจากนี้การนำเกล็ดพันธุศาสตร์มาช่วยเพื่อพิจารณาปรับลดยาและการเลือกใช้ยาที่เหมาะสม สามารถช่วยลดความเสี่ยงกลุ่มอาการ NMS เช่น phenotype CYP2D6 อีกทั้งการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) สำหรับการตรวจพบกลุ่มอาการ NMS ระยะแรก ได้แก่การใช้ serum iron สามารถทำให้ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ NMS ได้รับการรักษาได้ทันท่วงที ระหว่างนี้มีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาค้นคว้า ได้แก่ cytokine IL-6, IL-1 β ที่ และ heat shock proteins

(HSP70, HSP90) ที่สามารถช่วยตรวจพบกลุ่มอาการ NMS ระยะแรก ได้อย่างรวดเร็ว

ผลประโยชน์ทับซ้อน

ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนที่เกี่ยวข้อง

เอกสารอ้างอิง

1. Nielsen RE, Wallenstein Jensen SO, Nielsen J. Neuroleptic malignant syndrome-an 11-year longitudinal case-control study. *Can J Psychiatry* 2012;57(8): 512–8.
2. Stübner S, Rustenbeck E, Grohmann R, et al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004;37 Suppl 1: S54–64.
3. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50(1): 18–25.
4. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist* 2011;1(1): 41–7.
5. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993;77(1): 185–202.
6. Nakamura M, Yasunaga H, Miyata H, et al. Mortality of neuroleptic malignant syndrome induced by typical and atypical antipsychotic drugs: a propensity-matched analysis from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4): 427–30.

7. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
8. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985;142(10): 1137–45.
9. Hall RCW, Hall RCW, Chapman M. Neuroleptic malignant syndrome in the elderly: diagnostic criteria, incidence, risk factors, pathophysiology, and treatment. *Clin Geriatr* 2006;14(5): 39.
10. Wijdicks EFM, Ropper AH. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 2024;391(12): 1130–38.
11. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164(6): 870–6.
12. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur J Hum Genet* 2024;32(3): 278–85.
13. Rosebush PI, Mazurek MF. Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1991;338(8760): 149–51.
14. AYD FJ Jr. Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopathol* 1956;17(2): 189–92.
15. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, et al. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol (Paris)* 1960;118(1): 145–52.
16. Addonizio G. Neuroleptic malignant syndrome in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1987;35(11): 1011–2.
17. Tantiphlachiva K. Neuroleptic Malignant Syndrome: A five-year review. *J Psychiatr Assoc Thailand* 1999;44(3): 189–200.
18. Grover S, Dua D. Neuroleptic malignant syndrome in an elderly with quetiapine: a case report and review of literature. *J Geriatr Ment Health* 2017;4(1): 64–8.
19. Kasantikul D, Kanchanatawan B. Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. *J Med Assoc Thai* 2006;89(12): 2155–60.
20. Okubo S, Bannai T, Seki T, et al. Neuroleptic malignant syndrome after lithium withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 2023;43(5): 464–66.
21. Simon LV, Hashmi MF, Callahan AL. Neuroleptic malignant syndrome. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
22. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(10): 914–8.
23. Morgan DG, May PC, Finch CE. Dopamine and serotonin systems in human and rodent brain: effects of age and neurodegenerative disease. *J Am Geriatr Soc* 1987;35(4): 334–45.
24. Gurrera RJ. A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135(5): 398–408.

25. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 5: S157–61.
26. Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? *Neurology* 1981;31(2): 132–7.
27. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 2007;113(2): 296–320.
28. Toda M, Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9(4): 329–36.
29. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1999;156(2): 169–80.
30. Kim DC. Malignant hyperthermia. *Korean J Anesthesiol* 2012;63(5): 391–401.
31. Trollor JN, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2000;14(5): 405–17.
32. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, *et al.* Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(3):395–406.
33. Tanii H. Studies of risk factors and preventive care for neuroleptic malignant syndrome. *Yakurigaku Zasshi* 2006;26(5-6): 177–81.
34. Patil BS, Subramanyam AA, Singh SL, *et al.* Low serum iron as a possible risk factor for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Appl Basic Med Res* 2014;4(2): 117–8.
35. Seitz DP, Gill SS. Neuroleptic malignant syndrome complicating antipsychotic treatment of delirium or agitation in medical and surgical patients: case reports and a review of the literature. *Psychosomatics* 2009;50(1): 8–15.
36. Trollor JN, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics: a review. *CNS Drugs* 2009;23: 477–92.
37. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2008.
38. Tee ZJ. Prochlorperazine-induced neuroleptic malignant syndrome. *Am J Emerg Med* 2024;81: 160.e1–2.
39. Desai D, Gupta K, Kumar R, *et al.* Levosulpiride-induced neuroleptic malignant syndrome in rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep* 2018;2018: bcr2018-224679.
40. Schultz AR, Singh S, Linek-Rajapaksha CE, *et al.* A case of neuroleptic malignant syndrome in the context of lithium toxicity and aripiprazole use. *Clin Neuropharmacol* 2024;47(1): 22–25.
41. Wu YF, Kan YS, Yang CH. Neuroleptic malignant syndrome associated with bromocriptine withdrawal in Parkinson's disease--a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33(3): 301.e7–8.

42. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, *et al.* A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9 Suppl 1:S31–41.
43. Hall RC, Appleby B, Hall RC. Atypical neuroleptic malignant syndrome presenting as fever of unknown origin in the elderly. *South Med J* 2005;98(1): 114–7.
44. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ* 2003;169(5): 439–42.
45. Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, *et al.* Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(3): 168–73.
46. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989;146(6): 717–25.
47. Atypical Szota AM, Radajewska I, Araszkievicz AS. Atypical neuroleptic malignant syndrome: case reports and diagnostic challenges. *J Psychoactive Drugs* 2022;54(3): 284–93.
48. Picard LS, Lindsay S, Strawn JR, *et al.* Atypical neuroleptic malignant syndrome: diagnostic controversies and considerations. *Pharmacotherapy* 2008;28(4): 530–5.
49. Collins A, Davies D, Menon S. Atypical neuroleptic malignant syndrome. *BMJ Case Rep* 2016;2016: bcr2016214901.
50. Teo DCL, Wong HK, Tan SN. Atypical neuroleptic malignant syndrome precipitated by clozapine and quetiapine overdose: a diagnostic challenge. *Innov Clin Neurosci* 2018;15(7-8): 20–2.
51. Kutumbaka T, Varadan S, Sudagar Singh RB. The atypical face of neuroleptic malignant syndrome: a case report of ileus and absent rigidity. *Cureus* 2024;16(7): e63784.
52. Adityanjee, Singh S, Singh G, *et al.* Spectrum concept of neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1988;153: 107–11.
53. Pope HG Jr, Keck PE Jr, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry* 1986;143(10): 1227–33.
54. Adityanjee. The myth of elevated serum creatine phosphokinase level and neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1991;158: 706–7.
55. Hermesh H, Manor I, Shiloh R, *et al.* High serum creatinine kinase level: possible risk factor for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(3): 252–6.
56. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31(6): 1161–4.
57. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(11): 1112–20.

58. Caroff SN, Rosenberg H, Fletcher JE, *et al.* Malignant hyperthermia susceptibility in neuroleptic malignant syndrome. *Anesthesiology* 1987;67(1): 20–5.
59. Gurrera RJ. Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? *Clin Neuropharmacol* 2002;25(4): 183–93.
60. Bodner RA, Lynch T, Lewis L, *et al.* Serotonin syndrome. *Neurology* 1995;45(2): 219–23.
61. Werneke U, Jamshidi F, Taylor DM, *et al.* Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome - a meta-analysis of cases. *BMC Neurol* 2016;16: 97.
62. Maktabi L, Shipman D, Reinert JP. Serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome: A case report of intersecting symptomatology. *Ment Health Clin* 2024;14(1): 23–27.
63. Fleischhacker WW, Unterweger B, Kane JM, *et al.* The neuroleptic malignant syndrome and its differentiation from lethal catatonia. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81(1): 3–5.
64. Castillo E, Rubin RT, Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989;146(3): 324–8.
65. Lazarus A. Differentiating neuroleptic-related heatstroke from neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 1989;30(4): 454–6.
66. Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. *N Engl J Med* 2019;380(25): 2449–59.
67. Dean L, Kane M. Aripiprazole Therapy and CYP2D6 Genotype. 2016 [updated 2025 Apr 21]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.