

## 37

# การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีภาวะ อุณหภูมิร่างกายสูงจากสารพิษ (practical approach to hyperthermia from common poisoning)

สุกฤษม ธรรมเดโช

## บทนำ

ภาวะอุณหภูมิร่างกายสูง (hyperthermia) เป็นภาวะที่ร่างกายสร้างความร้อนมากขึ้นแต่ไม่สามารถควบคุมอุณหภูมิที่เพิ่มสูงเกินไปได้ ภาวะนี้เกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยในบทนี้จะกล่าวถึงภาวะ hyperthermia จากการได้รับยาหรือสารพิษบางชนิดที่พบบ่อยและมีความสำคัญในเวชปฏิบัติ รวมถึงการวินิจฉัยและการรักษาที่สอดคล้องกับกลไกการเกิดโรคซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากขึ้น และสามารถป้องกันการเกิดซ้ำได้

## ภาวะ hyperthermia คืออะไร

Hyperthermia คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมีอุณหภูมิแกนกลางร่างกาย (core temperature) สูงเกิน  $38^{\circ}\text{C}$  ด้วยการวัดทางปาก<sup>(1)</sup> โดยที่กลไกควบคุมอุณหภูมิของร่างกายไม่สามารถลดอุณหภูมิให้กลับสู่ปกติได้อย่างเพียงพอ ภาวะนี้มีพยาธิกำเนิดต่างจากภาวะไข้ (fever) ที่พบบ่อยกว่า ในขณะที่ fever เกิดจากการที่เชื้อโรคหรือการอักเสบกระตุ้นให้ร่างกายหลังไฮโปไธโมซิสปรับจุดตั้งอุณหภูมิ (thermoregulatory set point) ในไฮโปทาลามัสให้สูงขึ้น และร่างกายสร้างความร้อนเพิ่มให้ถึง set point นั้น<sup>(2)</sup> แต่ภาวะ hyperthermia ไม่มีการปรับ set point ดังกล่าว แต่อุณหภูมิที่สูงขึ้นเกิดจากร่างกายสร้างความร้อนมากขึ้น หรือ กลไกการระบายความร้อนลดลง<sup>(3)</sup> ที่สำคัญคือภาวะนี้ไม่ตอบสนองต่อยาลดไข้ทั่วไป เช่น acetaminophen หรือ ยาแก้อักเสบ<sup>(4)</sup>

การที่ร่างกายมีอุณหภูมิที่สูงเกินไป อาจส่งผลกระทบต่อที่รุนแรงและทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ โดยเฉพาะเมื่ออุณหภูมิสูงมากกว่า 41.5°C (hyperpyrexia)<sup>(2)</sup> เนื่องจากร่างกายจะสูญเสียสารน้ำปริมาณมากจากเมแทบอลิซึมที่เพิ่มขึ้นและการขยายตัวของหลอดเลือดส่วนปลายเพื่อระบายความร้อน ทำให้ปริมาตรเลือดไหลเวียน (effective circulatory volume) ลดลง และความร้อนยังทำให้เอนไซม์ทำงานผิดปกติ โดยเฉพาะเอนไซม์ในไมโทคอนเดรีย เซลล์จึงขาดพลังงานและเพิ่มการหายใจแบบไม่ใช้ออกซิเจน นอกจากนี้ ร่างกายยังหลั่งไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ปริมาณมาก โดยรวมแล้ว การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลายอย่าง เช่น ภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) ไตวาย กลืนแร่ผิดปกติ โดยเฉพาะโพแทสเซียม ภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation (DIC)) และ ภาวะอวัยวะล้มเหลวหลายอวัยวะ เป็นต้น<sup>(4, 5)</sup>

สาเหตุของ hyperthermia ที่เกิดจากยาหรือสารพิษ

ยาหรือสารพิษหลายชนิดสามารถทำให้เกิดภาวะ hyperthermia ผ่านกลไกที่หลากหลาย โดยอาจแบ่งได้ดังนี้ (ตารางที่ 1)<sup>(3, 6, 7)</sup>

ตารางที่ 1. กลไกการเกิดภาวะ hyperthermia จากยาหรือสารพิษ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3, 6, 7)

| กลไก                                                                                                                                                                                                                                                                      | ตัวอย่างสารพิษ/ภาวะที่เกี่ยวข้อง                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. เพิ่มเมแทบอลิซึมของร่างกาย                                                                                                                                                                                                                                             | Amphetamine and derivatives, cocaine, theophylline, levothyroxine, sibutramine                                                                                                            |
| 2. ทำให้กล้ามเนื้อสลายทำงานมากขึ้นหรือชัก <ul style="list-style-type: none"><li>- ปฏิกิริยาตอบสนองต่อยาผิดปกติ (idiosyncratic reaction)</li><li>- กระตุ้นการทำงานของกล้ามเนื้อสลายหรือทำให้ชัก</li></ul>                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Malignant hyperthermia, NMS</li><li>- Sympathomimetics, serotonergic, strychnine, salicylate, sedative withdrawal</li></ul>                       |
| 3. ลดการระบายความร้อน <ul style="list-style-type: none"><li>- ลดการขับเหงื่อ จากสารที่มีฤทธิ์ anticholinergic</li><li>- ลดการระบายความร้อน จากสารที่มีฤทธิ์ alpha-agonist</li><li>- ลดการระบายความร้อน จากสารที่รบกวนระบบไหลเวียนโลหิต</li><li>- เกิดภาวะขาดน้ำ</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- TCA, atropine, antihistamine</li><li>- Adrenaline, sympathomimetics</li><li>- Calcium channel blocker, beta-blocker</li><li>- Diuretics</li></ul> |
| 4. Uncouple oxidative phosphorylation                                                                                                                                                                                                                                     | Salicylate, chlorophenoxy herbicide, DNP, PCP                                                                                                                                             |
| 5. กลไกอื่น ๆ เช่น <ul style="list-style-type: none"><li>- ผลโดยตรงของสารพิษต่อร่างกาย</li><li>- ภาวะภูมิไวเกินต่อยา (hypersensitivity reaction)</li></ul>                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"><li>- ยาเคมีบำบัดทำลายเซลล์มะเร็ง</li><li>- Jarisch-Herxheimer reaction, drug allergy</li></ul>                                                         |

ตัวย่อ: DNP = 2,4-dinitrophenol, NMS = neuroleptic malignant syndrome, PCP = pentachlorophenol, TCA = tricyclic antidepressant

### 1. เพิ่มเมแทบอลิซึมของร่างกาย

สารกลุ่มนี้มีคุณสมบัติเพิ่มปริมาณสารสื่อประสาท catecholamine หรือกระตุ้นตัวรับของระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic) หรือที่เรียกว่า adrenergic receptor ผลลัพธ์คือ ผู้ป่วยมีอาการสับสน กระวนกระวาย กล้ามเนื้อทำงานเพิ่มมากขึ้น หลอดเลือดส่วนปลายหดตัว และอาจรวมถึงการปรับ thermoregulatory set point ใน ไฮโปทาลามัสให้สูงขึ้น<sup>(6)</sup>

### 2. กระตุ้นการทำงานของกล้ามเนื้อลายหรือทำให้ชัก

การทำงานของกล้ามเนื้อลายเป็นกลไกสำคัญในการสร้างความร้อนของร่างกาย<sup>(8)</sup> เช่น อาการสั่นที่เกิดขึ้นเมื่ออุณหภูมิสิ่งแวดล้อมต่ำลงหรือเมื่อผู้ป่วยมีไข้ แต่สารพิษจะกระตุ้นการทำงานของกล้ามเนื้อลายมากกว่าการตอบสนองในภาวะปกติอย่างมาก และสารพิษบางชนิดอาจก่อให้เกิดอาการชัก ซึ่งมักเป็นลักษณะ ชักเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic) หากเป็นการชักที่ไม่สามารถควบคุมได้ หรือเป็นการชักต่อเนื่อง (status epilepticus) อาจทำให้อุณหภูมิร่างกายสูงเกินการควบคุมได้

### 3. ลดการระบายความร้อน

กลไกการระบายความร้อนเกิดจากการทำงานของระบบประสาท sympathetic เป็นหลัก โดยอาศัยการพาความร้อนจากการขยายตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย (จากฤทธิ์  $\alpha$  (α)-receptor antagonist) และการระเหยของเหงื่อผ่านการหลั่งเหงื่อ (จากฤทธิ์ muscarinic receptor agonist) ร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ เช่น ปริมาณสารน้ำในร่างกาย การทำงานของระบบไหลเวียนโลหิต เป็นต้น หากสารพิษรบกวนระบบดังกล่าว ก็จะทำให้การระบายความร้อนผิดปกติได้

### 4. Uncouple oxidative phosphorylation

การส่งต่ออิเล็กตรอนผ่านไซโทโครม (electron transport chain) จะสิ้นสุดด้วยการอาศัยโมเลกุลออกซิเจนเป็นตัวรับอิเล็กตรอนดังกล่าว (เรียกว่ากระบวนการ oxidation) และขณะเดียวกันจะเกิด proton gradient ขึ้นในเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียไปด้วย พลังงานที่เกิดจาก gradient นี้จะถูกเปลี่ยนเป็นพลังงานที่สะสมในรูปของ adenosyl triphosphate (ATP) เมื่อโปรตอนไหลผ่านเอนไซม์ ATP synthase (เรียกว่ากระบวนการ phosphorylation) สารพิษบางชนิดทำให้ proton gradient ไม่สามารถไหลผ่านหรือผ่านเอนไซม์นี้ลดลง จึงทำให้พลังงานถูกเปลี่ยนไปเป็นรูปของความร้อนแทน ผู้ป่วยจึงมีอุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น ซึ่งมักพบร่วมกับภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติก เพราะเซลล์ไม่สามารถสร้างพลังงานได้ ตัวอย่างสารกลุ่มนี้ได้แก่ salicylate, สารฆ่าวัชพืชกลุ่ม chlorophenoxy, หรือสารเคมีทางอุตสาหกรรมที่ชื่อ dinitrophenol ที่มักถูกนำมาใช้ผสมเป็นยาลดน้ำหนักเนื่องจากเชื่อว่าเพิ่มระบบเผาผลาญของร่างกาย

การชักประวัตีผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperthermia จากยาหรือสารพิษอาจเป็นไปได้ยากในทางปฏิบัติ เพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถให้ประวัติได้ เพราะอยู่ในภาวะวุ่นวาย หรือหมดสติ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมักแสดงอาการผิดปกติของระบบประสาทกลาง (central nervous system, CNS) ระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system, ANS) และระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular) ซึ่งสามารถจัดเป็นกลุ่มอาการ (toxidrome) เพื่อช่วยในการวินิจฉัยของแพทย์ได้ อย่างไรก็ตาม แพทย์ควรคำนึงถึงการวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญ โดยเฉพาะการติดเชื้อและความผิดปกติทางระบบอื่น ๆ ด้วย (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2.** การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มีอุณหภูมิร่างกายสูง ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4, 9)

|             |                                                                                 |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Infection   | Sepsis, meningitis, encephalopathy, malaria, typhoid, tetanus                   |
| Endocrine   | Thyroid storm, pheochromocytoma, diabetic ketoacidosis                          |
| Neurologic  | Hypothalamic disease, cerebrovascular accident, status epilepticus, heat stroke |
| Psychogenic | Malignant catatonia                                                             |

ในบทนี้ จะเน้นสาเหตุของ hyperthermia จากยาหรือสารพิษที่มีอาการแสดงเป็นกลุ่มอาการที่ชัดเจน และพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ได้แก่

- Serotonin toxicity
- Neuroleptic malignant syndrome
- Sympathomimetic toxidrome (adrenergic fever)
- Anticholinergic toxidrome
- Malignant hyperthermia

1. Serotonin toxicity

Serotonin toxicity (หรืออาจเรียกว่า serotonin syndrome) เป็นภาวะพิษที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ serotonin ในระบบประสาทกลางมากเกินไป และเป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อย เนื่องจากยาหรือสารพิษหลายชนิดมีคุณสมบัติที่เพิ่มระดับ serotonin ได้ เช่น ยาด้านเศร้า ยาแก้ไอ ยาแก้คลื่นไส้ เป็นต้น ซึ่งเป็นยาที่ผู้ป่วยเข้าถึงได้ง่าย และมีการสั่งจ่ายยาบ่อย (ตารางที่ 3) อาการส่วนใหญ่เป็นผลจากการได้รับยาเกินขนาด หรือเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา (drug interaction)

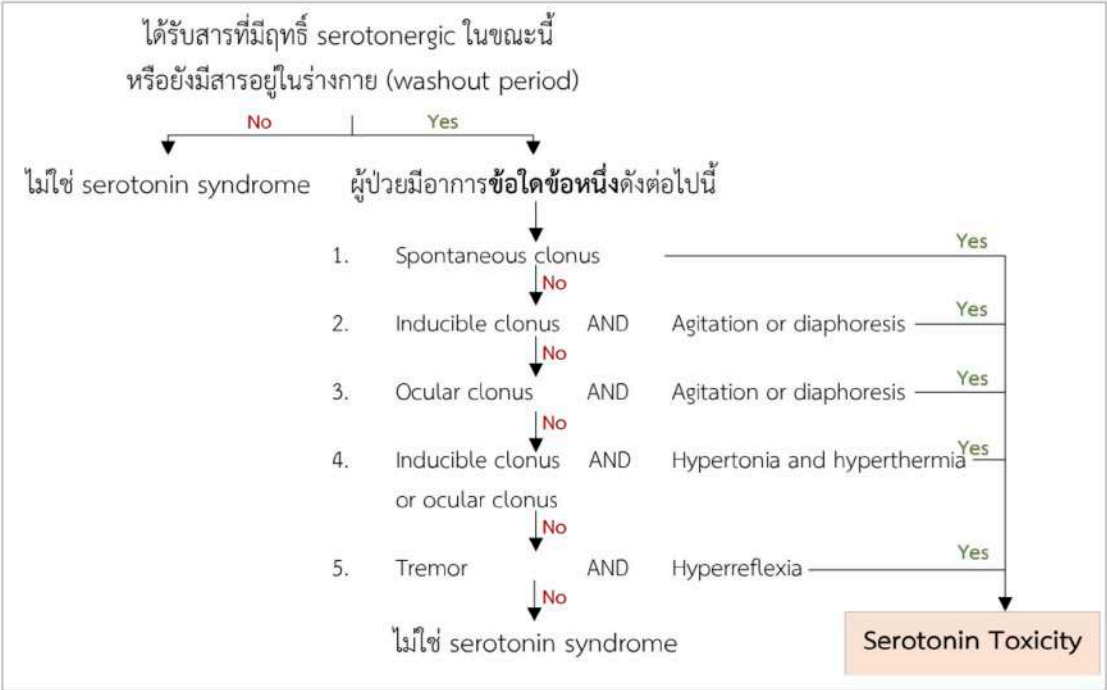
**ตารางที่ 3.** สารที่มีคุณสมบัติ serotonergic (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10, 11)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidepressant <ul style="list-style-type: none"> <li>- SSRI, SNRI, other antidepressants</li> <li>- Cyclic antidepressants, MAOI</li> </ul> Opioid <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dextromethorphan</li> <li>- Fentanyl</li> <li>- Meperidine</li> <li>- Tramadol</li> </ul> Stimulants/hallucinogens <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amphetamines</li> <li>- MDMA (ecstasy)</li> <li>- Cocaine</li> <li>- Lysergic acid diethylamide (LSD)</li> </ul> | Others <ul style="list-style-type: none"> <li>- Buspirone</li> <li>- Levodopa</li> <li>- Linezolid</li> <li>- Lithium</li> <li>- St. John's wort</li> <li>- Sumatriptan and related triptans</li> <li>- Metoclopramide</li> <li>- Tryptophan</li> </ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

ตัวย่อ: MAOI = monoamine oxidase inhibitor, MDMA = 3,4-methylenedioxymethamphetamine, SNRI = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor

อาการของ serotonin toxicity มักเกิดขึ้นภายในหลักชั่วโมงหลังได้รับยาที่เป็นสาเหตุ ประกอบด้วย 4 กลุ่มอาการหลัก (tetrad) ได้แก่ hyperthermia, การเปลี่ยนแปลงของ ANS, การเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว, และ ความตึงตัวของกล้ามเนื้อ (muscle tone) ผิดปกติ อาการแสดงที่เด่นคือ hyperreflexia และกล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus) ซึ่งมักพบที่รยางค์ส่วนล่าง ในบางรายอาจพบการกระตุกของกล้ามเนื้อรอบดวงตา (ocular myoclonus หรือ opsoclonus) ซึ่งเป็นการสั่นของตาที่ไม่มี fast-slow phase ไม่มีทิศทางเฉพาะ และเป็นอาการที่ค่อนข้างจำเพาะกับ serotonin toxicity อาการอื่นที่อาจพบได้ ได้แก่ เหงื่อออกมาก เนื่องจาก serotonin เป็น catecholamine ที่สามารถกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ได้ หรืออาการท้องเสียจากการกระตุ้น serotonin receptor ในทางเดินอาหารโดยตรง ความรุนแรงของ serotonin toxicity เป็นได้ตั้งแต่เล็กน้อยถึงมาก และอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ โดยหากเริ่มตรวจพบ core temperature สูงขึ้น หรือผู้ป่วยมีอาการกระสับกระส่าย อยู่ไม่สุข มักเป็นความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป หากอาการอยู่ในระดับรุนแรง จะตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพอย่างมาก และไม่คงที่ core temperature อาจสูงเกิน 40°C โดยอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นจะสอดคล้องกับการทำงานของกล้ามเนื้อลายกล้ามเนื้อสันหรือกระดูกรุนแรง ผู้ป่วยกระสับกระส่ายมากขึ้น และอาจเพ้อคลั่ง หรือชักได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจพบภาวะกล้ามเนื้อสลาย ไตวาย ภาวะเลือดเป็นกรด เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการที่เป็นมาตรฐานเฉพาะสำหรับภาวะนี้<sup>(10)</sup>

ผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง อาจรู้สึกกระวนกระวาย สับสน หรืออาจตรวจพบเพียงไข้ หัวใจเต้นเร็ว หรือ hyperreflexia ซึ่งเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ การวินิจฉัยจึงต้องอาศัยการกำจัดสาเหตุอื่น ร่วมกับการใช้เกณฑ์ที่มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ที่ดีต่อภาวะ serotonin toxicity โดยปัจจุบันนิยมใช้ Hunter Serotonin Toxicity Criteria<sup>(12)</sup> (รูปที่ 1) ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้



รูปที่ 1. Hunter Serotonin Toxicity Criteria (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 12)

การรักษาหลักของภาวะนี้ คือ หยุดยาที่เป็นสาเหตุ และรักษาตามอาการ อาการมักดีขึ้นหลังจากหยุดยาประมาณ 24-48 ชั่วโมง กรณีอาการไม่รุนแรง

2. Neuroleptic malignant syndrome (NMS)

NMS เป็นปฏิกิริยาตอบสนองที่ผิดปกติ (idiosyncratic reaction) ต่อยาที่มีฤทธิ์ต้านตัวรับ dopamine (dopamine antagonist) สามารถเกิดขึ้นได้กับการใช้ยาทุกขนาด และเกิดขึ้นระยะเวลาล่วงหลังรับยาเมื่อใดก็ได้ (โดยเฉลี่ยประมาณสัปดาห์ถึงเดือน) กลไกเชื่อว่าเกิดจากการลดระดับ dopamine ในระบบประสาทกลาง ตัวอย่างยาที่มีคุณสมบัติดังกล่าว ได้แก่ ยาต้านอาการทางจิตเวช (antipsychotic) ทั้งชนิด typical และ atypical และ domperidone เป็นต้น อุบัติการณ์ของ NMS จะเพิ่มขึ้นหากผู้ป่วยได้รับ antipsychotic ที่มีความแรงสูง (high potency) เพราะสามารถจับกับ dopaminergic receptor ได้ดี เช่น haloperidol, risperidone, เริ่มยา antipsychotic ใหม่, ปรับเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็ว, ได้รับ antipsychotics หลายชนิดร่วมกัน, ได้รับ antipsychotic ที่มีความแรงสูงหรือออกฤทธิ์นาน, ได้รับยาทางจิตเวชร่วมกันหลายชนิด, ผู้ป่วยจิตเวชที่มีประวัติรุนแรงมาก่อน, มีประวัติได้รับความบาดเจ็บทางสมอง, หรือมีภาวะขาดน้ำ<sup>(13)</sup> แต่ภาวะ NMS มักไม่เกิดจากการได้รับยาเกินขนาด<sup>(14)</sup> นอกจากนี้ ภาวะ NMS อาจเกิดจากการถอนยา (withdrawal) ที่มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ dopamine (dopamine agonist) เช่น levodopa, bromocriptine เป็นต้น (ตารางที่ 4)

#### ตารางที่ 4. ยาที่ทำให้เกิด NMS (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

|                  |                                            |
|------------------|--------------------------------------------|
| Antipsychotics   | Other drugs with antidopaminergic activity |
| Typical          | - Metoclopramide                           |
| - Haloperidol    | - Promethazine                             |
| - Fluphenazine   | - Amoxapine                                |
| - Chlorpromazine | Withdrawal of dopaminergic drugs           |
| - Perphenazine   | - Levodopa                                 |
| Atypical         | - Amantadine                               |
| - Clozapine      | - Bromocriptine                            |
| - Olanzapine     | Others                                     |
| - Quetiapine     | - Lithium                                  |
| - Risperidone    | - Carbamazepine                            |

อาการของภาวะ NMS มีลักษณะเป็น **tetrad คล้ายกับ serotonin toxicity ได้แก่ hyperthermia, การเปลี่ยนแปลงของ ANS, การเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว, และ muscle tone ผิดปกติ** โดยมักตรวจพบลักษณะ lead-pipe หรือ cogwheel rigidity อาการจะเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ ในหลักวันหรือสัปดาห์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว เช่น ซึม ไม่พูด (mutism) นำมาก่อนอาการแข็งเกร็งและไข้ อาจตรวจพบภาวะ **hyperthermia ที่ไม่สัมพันธ์กับการทำงานของกล้ามเนื้อได้ ซึ่งแตกต่างจาก serotonin toxicity** กล่าวคือ อาจพบอุณหภูมิสูงแม้ผู้ป่วยมีการเกร็งของกล้ามเนื้อเพิ่มเพียงเล็กน้อยได้ โดยเชื่อว่าเกิดจากการรบกวนตัวรับ dopamine ที่มีมากในศูนย์ควบคุมอุณหภูมิในสมองส่วนไฮโปทาลามัส ผู้ป่วยที่มีอาการน้อยอาจหายได้เองอย่างช้า ๆ ในเวลา 7-10 วัน แต่หากอาการรุนแรงและไม่ได้รับการรักษาทันที่อาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ rhabdomyolysis ไตวาย และอาจมีปอดอักเสบจากการสำลักจากอาการซึมลง

การวินิจฉัยต้องกำจัดสาเหตุอื่นออก และอาจใช้เกณฑ์ของ International consensus diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome<sup>(15)</sup> (ตารางที่ 5) หรือ DSM-IV-text revision criteria<sup>(16)</sup> เพื่อช่วยในการวินิจฉัย โดยทั่วไป หากมียาที่อธิบายได้ ร่วมกับอาการไข้ กล้ามเนื้อเกร็ง และหลักฐานการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ ก็มักวินิจฉัยภาวะนี้ได้

ตารางที่ 5. แนวทางการวินิจฉัย neuroleptic malignant syndrome ด้วย international consensus (อ้างอิงจากเอกสารอ้างอิงที่ 15)

| Criterion                                                                                                                                                                                                                                                                                       | *คะแนน |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Exposure to DA antagonist or withdrawal of DA agonist in previous 72 hours                                                                                                                                                                                                                      | 20     |
| Hyperthermia (>38°C, orally) ≥2 times                                                                                                                                                                                                                                                           | 18     |
| Rigidity                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 17     |
| Mental status alteration (reduced or fluctuating)                                                                                                                                                                                                                                               | 13     |
| Creatine kinase elevation (≥4x upper normal limits)                                                                                                                                                                                                                                             | 10     |
| Sympathetic nervous system liability (≥2 of the following): <ul style="list-style-type: none"><li>- Blood pressure elevation (SBP or DBP ≥25% above baseline)</li><li>- Blood pressure fluctuation (≥20% DBP or ≥25% SBP change)</li><li>- Diaphoresis</li><li>- Urinary incontinence</li></ul> | 10     |
| Hypermetabolic state <ul style="list-style-type: none"><li>- Heart rate elevation (≥25% above baseline) +</li><li>- Respiratory rate elevation (≥50% baseline)</li></ul>                                                                                                                        | 5      |
| Negative workup for other toxic, metabolic, infectious, or neurologic cause                                                                                                                                                                                                                     | 7      |

\*เมื่อเทียบกับการวินิจฉัยด้วยเกณฑ์ DSM-IV-TR หากใช้คะแนนรวมในการวินิจฉัยที่ 74 คะแนน จะมี sensitivity และ specificity ในการวินิจฉัยภาวะ NMS 69.6% และ 90.7% ตามลำดับ<sup>(16)</sup>

ตัวย่อ: DA = dopamine, DBP = diastolic blood pressure, SBP = systolic blood pressure

- การวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญของภาวะ NMS ได้แก่
- Extrapyrimalidal syndrome: เป็นการเคลื่อนไหวหรือ muscle tone ที่ผิดปกติซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากการพร่อง dopamine ในระบบประสาทเช่นเดียวกับภาวะ NMS อาการแสดงสามารถแบ่งตามรูปแบบการเคลื่อนไหวได้เป็น dystonia, akathisia, parkinsonism และ tardive dyskinesia โดย parkinsonism จะตรวจร่างกายพบ bradykinesia และ cogwheel rigidity คล้าย NMS ได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ไข้ หรือการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว
  - Serotonin toxicity: เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย tetrad เช่นกัน แต่แตกต่างที่ serotonin toxicity มักทำให้เกิด hyperkinesia ร่วมกับ agitation ในขณะที่ภาวะ NMS มักมีอาการ hypokinesia ร่วมกับ mutism หรือความรู้สึกตัวลดลง และอาการของ serotonin toxicity มักเกิดขึ้นเร็วและหายได้เร็วกว่า
  - Malignant/lethal catatonia: เป็นอาการแสดงของภาวะทางจิตเวชที่รุนแรง โดยผู้ป่วยจะมีอาการทางจิตเวชนำมาก่อนชัดเจน และตามด้วยอาการตัวแข็งเกร็ง (catatonia) ปฏิเสธน้ำและอาหาร จนท้ายสุด



เกิด hyperthermia, rhabdomyolysis และ ไตวายตามมา<sup>(17)</sup> ประวัติของผู้ป่วยมีความแตกต่างจากภาวะ NMS คือผู้ป่วยมักจะไม่ได้รับการรักษาด้วยยา antipsychotic ในขณะที่ภาวะ NMS เป็นผลข้างเคียงจากการรักษา catatonia คือการให้ยา antipsychotic เพื่อรักษาอาการทางจิตเวช benzodiazepine เพื่อควบคุมอาการเกร็ง หรืออาจใช้ electroconvulsive therapy (ECT) ร่วมด้วย

- Baclofen withdrawal: baclofen เป็นยาคลายกล้ามเนื้อ กลุ่ม GABA-B agonist การถอนยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับ baclofen เป็นระยะเวลานาน เช่น ผู้ป่วย cerebral palsy ที่ได้รับยา baclofen ผ่านทางไขสันหลัง (intrathecal route) จะทำให้มีอาการ sympathomimetic คล้ายกับการถอนเหล้า ร่วมกับอาการกล้ามเนื้อเกร็งได้ อาการถอนจะเกิดขึ้นภายใน 1-3 วันหลังหยุดยา การรักษาคือการให้ยา baclofen กลับเข้าไปอีกครั้ง<sup>(18)</sup>

การรักษาหลักของภาวะ NMS คือ การหยุดยา dopamine antagonist (หรือเริ่มยา dopamine agonist ในกรณี withdrawal) และรักษาประคับประคองอาการ อาจพิจารณาให้ยา dopamine agonist, neuromuscular blocking agent หรือ dantrolene<sup>(19)</sup> นอกจากนี้ สามารถรักษาด้วยวิธี ECT ได้เช่นเดียวกับ catatonia

### 3. Sympathomimetic toxidrome (Adrenergic fever)

สารที่มีฤทธิ์ sympathomimetic มักเป็นสารที่เพิ่มปริมาณสารสื่อประสาท catecholamine เช่น adrenaline, noradrenaline หรือเป็นสารที่กระตุ้น adrenergic receptor ซึ่งมีสองชนิด ได้แก่ alpha ( $\alpha$ ) และ beta ( $\beta$ ) บางกรณีอาจรวมถึงสารที่เพิ่มปริมาณ dopamine หรือ serotonin ด้วย (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6. สารที่มีฤทธิ์ sympathomimetic (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 20)

| *Direct acting                                                                                                                                                                                      | **Indirect acting                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alpha ( $\alpha$ ) adrenergic receptor agonist <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\alpha_1</math> - Phenylephrine</li> <li>- <math>\alpha_2</math> - Clonidine</li> </ul>               | Catecholamine releaser <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amphetamine</li> </ul>                                                                   |
| Beta ( $\beta$ ) adrenergic receptor agonist <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\beta_1</math> - Dobutamine</li> <li>- <math>\beta_2</math> - Methylxanthine, bronchodilator</li> </ul> | Catecholamine reuptake inhibitor <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amphetamine, cocaine</li> <li>- Bupropion, tricyclic antidepressant</li> </ul> |
| Mixed adrenergic receptor agonist <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epinephrine, norepinephrine, dopamine</li> </ul>                                                                         | Block metabolizing enzyme <ul style="list-style-type: none"> <li>- MAOI - rasagiline, selegiline</li> <li>- COMT inhibitor - entacapone</li> </ul>       |

\*Direct acting คือสารที่กระตุ้นตัวรับได้โดยตรง

\*\*Indirect acting คือสารที่กระตุ้นตัวรับโดยอ้อม เช่น เพิ่มหรือลดการกำจัดสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้อง

ตัวย่อ: COMT = catechol-O-methyltransferase, MAOI = monoamine oxidase inhibitor

อาการแสดงของ sympathomimetic ขึ้นกับชนิดและตำแหน่งของ adrenergic receptor กล่าวคือ การกระตุ้น  $\alpha$ -adrenergic receptor ทำให้ความดันโลหิตสูงจากการหดตัวของหลอดเลือดปลาย, การกระตุ้น  $\beta$ -adrenergic receptor ทำให้หัวใจเต้นเร็วจาก inotropic effect ต่อหัวใจ, การเพิ่มปริมาณ catecholamine ทำให้แสดงอาการของทั้ง  $\alpha$  และ  $\beta$  receptor

อย่างไรก็ตาม ตัวรับแต่ละชนิดยังมีการแบ่ง subclass ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการแสดงไม่เข้ากับ toxidrome ได้ เช่น การกระตุ้น  $\alpha_2$  receptor อาจทำให้ความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นช้าจากการกดระบบประสาทกลาง, การกระตุ้น  $\beta_2$  receptor อาจทำให้ความดันโลหิตต่ำจากการขยายตัวของหลอดเลือดปลาย จะพบว่าอาการเหล่านี้ไม่ใช่อาการแสดงโดยทั่วไปของ sympathomimetic toxidrome

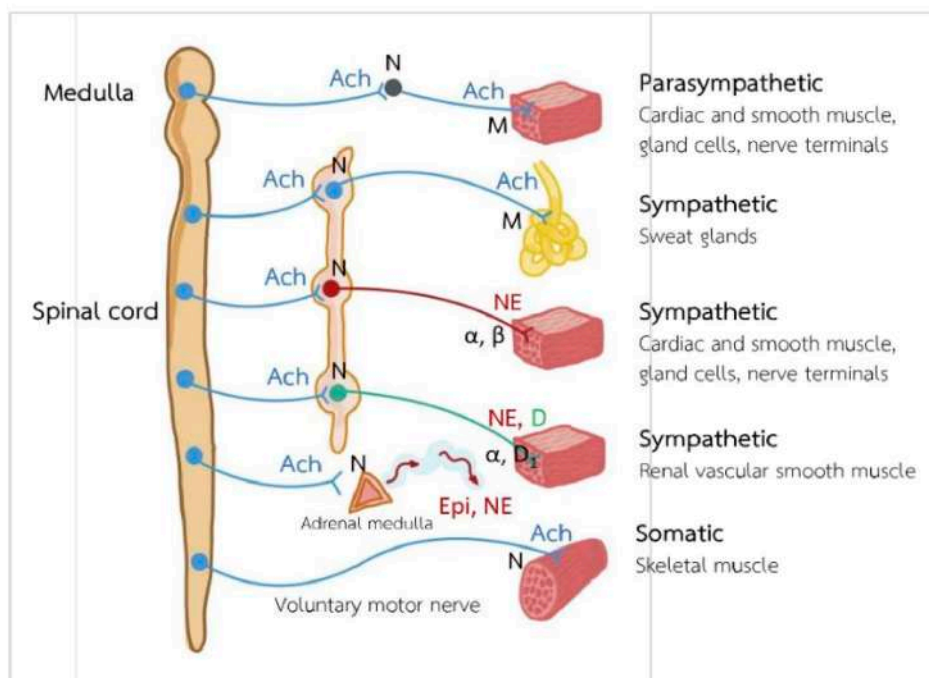
อาการอื่น ๆ ที่อาจพบได้จากยาในกลุ่มนี้คือ ม่านตาขยาย กระวนกระวาย ประสาทหลอน หรือ ชัก สำหรับภาวะ hyperthermia มักพบในผู้ป่วยที่อาการรุนแรง โดยเกิดจากกล้ามเนื้อลายที่ทำงานมากขึ้นและสารบางชนิดยังรบกวนศูนย์ควบคุมอุณหภูมิในสมอง (central dysregulation) อีกด้วย<sup>(21)</sup>

นอกจากการได้รับสารกลุ่ม sympathomimetic แล้ว toxidrome นี้ยังอาจเกิดจากการถอนยากกลุ่ม sedative ได้ เช่น การถอนเหล้า ยานอนหลับ หรือ opioid เป็นต้น กลไกเกิดจากเมื่อผู้ป่วยได้รับยากกลุ่มนี้เป็นเวลานาน จะมีการทำงานเพิ่มขึ้น (upregulation) ของ  $\alpha/\beta$  receptor และ การทำงานลดลง (downregulation) ของ inhibitory receptor ในระบบประสาทกลาง เมื่อไม่มียา sedative แล้ว ผู้ป่วยจึงมีอาการ sympathomimetic ที่เด่นชัดขึ้น

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของ sympathomimetic toxidrome คือภาวะแทรกซ้อนทางระบบไหลเวียนโลหิตและระบบประสาท เช่น ภาวะหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) ภาวะเส้นเลือดในสมองแตก เป็นต้น

4. Anticholinergic toxidrome

Cholinergic receptor แบ่งเป็นสองชนิด ได้แก่ muscarinic และ nicotinic acetylcholine receptor (mAChR และ nAChR ตามลำดับ) อาการแสดงขึ้นกับชนิดของตัวรับและอวัยวะที่มีตัวรับนั้น ๆ การกระตุ้น mAChR จะทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการ parasympathetic เด่น ในขณะที่การกระตุ้น nAChR จะทำให้แสดงอาการทาง neuromuscular และอาการ sympathetic เด่น (เนื่องจากอยู่ใน sympathetic ganglion ด้วย)<sup>(22)</sup> (รูปที่ 2)



รูปที่ 2. ตำแหน่งของ acetylcholine receptor ชนิดต่าง ๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 22)

ตัวย่อ Ach = acetylcholine, D = dopamine, E = epinephrine, M = muscarinic acetylcholine receptor, N = nicotinic acetylcholine receptor, NE = norepinephrine

สารที่มีฤทธิ์ anticholinergic มักถูกเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า antimuscarinic เนื่องจากอาการแสดงชัดเจนกว่า antinicotinic และพบได้บ่อยกว่า หากได้รับสารในปริมาณสูง จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการคล้าย sympathomimetic toxidrome เนื่องจากมี parasympathetic tone ที่ลดลง แต่มีข้อแตกต่างที่สำคัญ คือ **anticholinergic toxidrome จะไม่มีเหงื่อ** เนื่องจากต่อมเหงื่อมีตัวรับคือ mAChR การยับยั้งตัวรับนี้จึงทำให้การหลั่งเหงื่อลดลง นอกจากนี้ อาจตรวจพบ urinary retention, decreased bowel sound หรือ anticholinergic delirium ซึ่งเกิดจากฤทธิ์ anticholinergic ในสมอง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหลอน กระวนกระวาย สับสน และชักได้ แพทย์อาจจำกลุ่มอาการนี้ว่า **hot** (hyperthermia เนื่องจากร่างกายไม่สามารถระบายความร้อนผ่านเหงื่อได้), **dry** (ไม่มีเหงื่อ), **red** (flushing), **blind** (mydriasis), **mad** (delirium)

ยาหลายชนิดที่ใช้ในปัจจุบันมีฤทธิ์ anticholinergic เช่น ยารักษา extrapyramidal syndrome (trihexyphenidyl), antihistamine, ยากันชัก เช่น carbamazepine, ยา antipsychotic เช่น clozapine, และอาจพบในธรรมชาติได้ เช่น ต้นและดอกลำโพง เห็ดเกล็ดดาว<sup>(23)</sup> (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7. ยาและสารพิษที่มีฤทธิ์ anticholinergic (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 23)

| Class and subclass        | ตัวอย่างสารที่เกี่ยวข้อง                                                                             |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cyclic antidepressants    | Amitriptyline, nortriptyline                                                                         |
| Antihistamines            | Chlorpheniramine, diphenhydramine, dimenhydrinate, loratadine, promethazine                          |
| Antiparkinson             | Benztropine, trihexyphenidyl                                                                         |
| Antipsychotics            | Chlorpromazine, thioridazine, perphenazine<br>Clozapine, olanzapine, molindone, loxapine, quetiapine |
| Antispasmodics            | Hyoscyamine                                                                                          |
| Belladonna alkaloids      | Atropine, scopolamine, glycopyrrolate                                                                |
| Mydriatics                | Tropicamide, cyclopentolate                                                                          |
| Skeletal muscle relaxants | Cyclobenzaprine, orphenadrine                                                                        |
| Plants                    | <i>Datura</i> spp., <i>Mandragora</i> spp., <i>Brugmansia</i> spp.                                   |
| Mushroom                  | <i>Amanita muscaria</i> , <i>Amanita pantherine</i>                                                  |

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของ anticholinergic toxidrome คือ ภาวะ hyperthermia และ rhabdomyolysis ที่อาจตามมาด้วยเกล็ดเลือดผิดปกติ ไตวาย หรือ multi-organ failure ได้

5. Malignant hyperthermia (MH)<sup>(24)</sup>

ภาวะนี้เกิดจากความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเซลล์กล้ามเนื้อลาย โดยเฉพาะตำแหน่งที่เกี่ยวกับ ryanodine receptor เมื่อผู้ป่วยได้รับยา succinylcholine หรือยาดมสลบบางชนิด sarcoplasmic reticulum ของกล้ามเนื้อลายจะปล่อยแคลเซียมปริมาณมากออกมา และกระตุ้นการทำงานของ actin-myosin complex ผู้ป่วยจึงแสดงอาการกล้ามเนื้อลายหดเกร็งอย่างรุนแรง อาการมักเริ่มจากการตรวจพบ end-tidal carbon dioxide สูงมากขึ้นทันที, หัวใจเต้นเร็ว, ความดันโลหิตสูง ร่วมกับมี muscle rigidity โดยเฉพาะบริเวณกราม (masseter spasm) ส่วนภาวะ hyperthermia มักตามมาหลังสุด และบ่งถึงอาการที่รุนแรง อาการส่วนใหญ่เกิดในหลักรนาที่ถึงครึ่งชั่วโมงหลังได้รับยา จึงมักพบขณะผ่าตัดหรือขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในห้องพักฟื้น ภาวะนี้อาจมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 80 จากภาวะแทรกซ้อน หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม แต่หากได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว ร่วมกับได้รับยา dantrolene ซึ่งเป็นยาต้านพิษอย่างทันทั่วทั้งที่ อัตราการเสียชีวิตอาจลดเหลือเพียงร้อยละ 1-5<sup>(24)</sup>

แพทย์จะเห็นได้ว่าภาวะ hyperthermia ที่เกิดจากยาหรือสารพิษนั้น หากสังเกตอาการที่เด่น ๆ จะสามารถจัดเป็น toxidrome ได้ ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัยสารพิษที่เป็นสาเหตุได้แม่นยำขึ้น และแนะแนวทางการรักษาที่เหมาะสมได้ สามารถสรุป toxidrome ที่ทำให้เกิดภาวะ hyperthermia ได้ดังนี้ (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 8. กลุ่มอาการ hyperthermia ที่เกิดจากยาหรือสารพิษ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3, 7, 21)

| Syndrome                   | SS                                                                     | NMS                                                      | Anticholinergic                | Sympathomimetic                                                                  | MH                                      |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Trigger                    | Serotonergic agent                                                     | DA antagonist<br>DA agonist withdrawal                   | Anticholinergics               | Sympathomimetics                                                                 | Volatile anesthetic,<br>succinylcholine |
| Onset                      | Within 24 hours                                                        | Days-weeks                                               | Within 12 hours                | Within 12 hours                                                                  | Minutes                                 |
| Vital signs                | Body temperature ↑, heart rate ↑, blood pressure ↑, respiratory rate ↑ |                                                          |                                |                                                                                  |                                         |
| Mental status              | Agitation, seizure, coma                                               | Mutism, staring, coma                                    | Agitation/delirium,<br>seizure | Agitation, seizure, coma                                                         | -                                       |
| Pupils                     | Mydriasis, opsoclonus                                                  | Miosis/normal                                            | Mydriasis                      | Mydriasis                                                                        | Normal                                  |
| Skin                       | Sweaty                                                                 | Sweaty                                                   | Hot, red, dry                  | Sweaty                                                                           | Normal                                  |
| Bowel sound                | Hyperactive                                                            | Normal                                                   | Absent                         | Varied                                                                           | Normal                                  |
| Muscle rigidity            | Hyperreflexia<br>Rigidity (legs)<br>Myoclonus, tremor                  | Bradyreflexia<br>Lead pipe rigidity<br>Cogwheel rigidity | Normal                         | Normal หรือ อาจมี<br>abnormal movement<br>Rigidity (กรณี baclofen<br>withdrawal) | Masseter spasm                          |
| Distinguishing<br>features | Diarrhea                                                               | Bradyreflexia and<br>bradykinesia                        | Urinary retention              | -                                                                                | Patient's history and<br>family history |
| Antidote                   | BZP, serotonin<br>antagonist                                           | BZP, bromocriptine,<br>dantrolene                        | BZP, physostigmine             | BZP                                                                              | Dantrolene                              |

ตัวย่อ: BZP = benzodiazepine, DA = dopamine, MH = malignant hyperthermia, NMS = neuroleptic malignant syndrome, SS = serotonin syndrome  
เครื่องหมาย: ↑ เพิ่มขึ้น

การรักษา

การรักษาภาวะ hyperthermia ที่เกิดจากยาหรือสารพิษ ควรเริ่มจากการประเมินและรักษา ภาวะฉุกเฉิน เช่น การดูแลทางเดินหายใจ การประคับประคองระบบไหลเวียนโลหิต เป็นต้น, หยุดยาที่เป็น สาเหตุ (หรือเริ่มยาในกรณี dopamine withdrawal ใน NMS), และรักษาประคับประคอง ในบางภาวะอาจ มีการรักษาจำเพาะเพิ่มเติม

การรักษาประคับประคอง

- ดูแลทางเดินหายใจและช่วยหายใจหากมีข้อบ่งชี้ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีระดับความรู้สึกตัว ที่ลดลง หรือกล้ามเนื้อเกร็งมากทำให้ไม่สามารถหายใจเองได้
- ให้สารน้ำอย่างเพียงพอและเหมาะสมเพื่อประคับประคองระบบไหลเวียนโลหิต เนื่องจากผู้ป่วยมัก สูญเสียน้ำมากจากอุณหภูมิร่างกายที่สูงขึ้นหรือได้รับยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดส่วนปลาย และพิจารณาให้ ยากระตุ้นความดันโลหิตหากมีข้อบ่งชี้
- ลดอุณหภูมิร่างกายอย่างมีประสิทธิภาพและทันที่ โดยเฉพาะเมื่อ core temperature สูง มากกว่า 38-39°C<sup>(4)</sup> การลดอุณหภูมิอาศัยการเพิ่มการระเหยของเหงื่อหรือนำความร้อนเป็นหลัก เนื่องจา การให้ยาลดไข้สำหรับภาวะ hyperthermia นั้นไม่มีประโยชน์ วิธีที่นิยมใช้ ได้แก่ I) external cooling เช่น การพ่นน้ำ เป่าพัดลม ประคบน้ำแข็ง โดยเฉพาะบริเวณข้อพับต่าง ๆ ของผู้ป่วย หากไม่ได้ผลอาจพิจารณาวิธี ที่ invasive มากขึ้น คือ II) Internal cooling เช่น การให้น้ำเกลืออุณหภูมิต่ำประมาณ 4°C ทางหลอดเลือดดำ (cold saline infusion), การสวนล้างกระเพาะอาหารหรือกระเพาะปัสสาวะ (gastric or bladder irri- gation) หรือ การใช้ extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) เป็นต้น โดยมีเป้าหมายคือการ ลด core temperature ให้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 38-39°C<sup>(4)</sup>
- ควบคุมอาการรุนแรงหรือสับสน โดยการให้ยา benzodiazepine หรือ antipsychotic (อย่าง ระมัดระวัง) ซึ่งจะสามารถช่วยลดอุณหภูมิร่างกายได้ด้วย
- ควบคุมอาการชัก หรือกล้ามเนื้อเกร็ง โดยการให้ยา benzodiazepine หากกล้ามเนื้อเกร็งมากอาจ ใช้ยา non-depolarizing neuromuscular blocking agent เช่น rocuronium เป็นต้น
- ติดตามภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะภาวะ rhabdomyolysis, ไตวาย, DIC และปอด อักเสบจากการสำลัก เนื่องจากผู้ป่วยที่อาการรุนแรงมักมีระดับความรู้สึกตัวผิดปกติ

การรักษาจำเพาะ

- บางภาวะของ hyperthermia มีการใช้ยารักษาจำเพาะ คือ ยาด้านพิษ (antidote) ได้แก่
- Serotonin toxicity: พิจารณาใช้ serotonin antagonist เช่น cyproheptadine หรือ chlor- promazine ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงระดับปานกลางหรือมาก
- NMS: พิจารณาใช้ dopamine agonist เช่น bromocriptine หรือ amantadine ในผู้ป่วยที่มี อาการรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป และใช้ยา dantrolene กรณีอาการรุนแรงหรือกล้ามเนื้อเกร็งมาก อย่างไรก็ตาม การใช้ยา dantrolene ยังมีข้อถกเถียงเรื่องประสิทธิภาพอยู่ เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ไม่ตรงกับพยาธิ สรีรวิทยาการเกิดโรค<sup>(19)</sup>

- Anticholinergic delirium: มีการใช้ยา physostigmine ที่เป็น quaternary acetylcholinesterase inhibitor เพื่อเพิ่มระดับ acetylcholine ใน CNS เนื่องจากผ่านตัวกั้นระหว่างหลอดเลือดกับสมองได้ดี ข้อควรระวังคือยาอาจมีผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น ชัก หรือหัวใจหยุดเต้น หากใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับ anticholinergic ร่วมกับ cyclic antidepressant อย่างไรก็ตาม ยาชนิดนี้ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

- MH: พิจารณาให้ยา dantrolene เมื่อสงสัยหรือวินิจฉัยภาวะ malignant hyperthermia โดยยาจะออกฤทธิ์ยับยั้ง ryanodine receptor ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคโดยตรง

## การจำหน่ายผู้ป่วย

สามารถจำหน่ายผู้ป่วยได้เมื่อไข้ลดลงแล้วและอาการอื่น ๆ กลับเป็นปกติ หาก hyperthermia เกิดจากการได้รับยาเกินขนาดหรือมี drug-drug interaction ควรพิจารณาหยุดยาที่เป็นสาเหตุระยะเวลาอย่างน้อย 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของสารหรือเมทาบอลไลต์ที่ออกฤทธิ์ของสารพิษนั้น ๆ หากเป็น idiosyncratic reaction เช่น NMS หรือ MH ควรพิจารณาใช้ยาชนิดอื่นแทน

## การป้องกัน

แพทย์ควรประเมินสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาหรือสารพิษที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ hyperthermia โดยมีจุดประสงค์หลักเพื่อไม่ให้เกิดเหตุการณ์ซ้ำอีก เช่น ประเมินสภาพจิตใจของผู้ป่วยหากได้รับสารเกินขนาดจากการตั้งใจทำร้ายตนเอง ประเมินการเลี้ยงดูหรือสภาพสังคมหากเป็นผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาโดยไม่ตั้งใจ หรือ ประเมินการสั่งยาเพราะอาจเกิดจากการให้ยาที่ไม่ถูกต้อง (medication error)

## สรุป

ยาหรือสารพิษหลายชนิดสามารถทำให้เกิดภาวะ hyperthermia ได้ ไม่ว่าจะจากการได้รับเกินขนาดหรือเป็นผลข้างเคียงจากสารเอง ซึ่งหากอุณหภูมิร่างกายสูงมากเกินไปอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนได้ ดังนั้นการตระหนักถึงสาเหตุจากสารพิษหรือยา ร่วมกับการจัดกลุ่มอาการของผู้ป่วย จะช่วยให้แพทย์วินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม การรักษาหลักของภาวะนี้คือการหยุดยาที่สงสัยและการรักษาตามอาการ

เอกสารอ้างอิง

1. Arbo MJ, Fine MJ, Hanusa BH, Sefcik T, Kapoor WN. Fever of nosocomial origin: etiology, risk factors, and outcomes. *Am J Med.* 1993;95(5):505-12. doi:10.1016/0002-9343(93)90333-k
2. Dinarello CA, Porat R. Fever. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th ed. McGraw-Hill Education; 2018:102-5.
3. Olson KR, Vohra R. Emergency evaluation and treatment. In: Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, et al., eds. *Poisoning & Drug Overdose*, 7th ed. McGraw-Hill Education; 2018:1-61.
4. LoVecchio F. Heat Emergencies. In: Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, et al., eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 9th ed. McGraw-Hill Education; 2020:1345-50.
5. Miyake Y. Pathophysiology of heat illness: Thermoregulation, risk factors, and indicators of aggravation. *Jpn Med Assoc J.* 2013;56(3):167-73.
6. Eyer F, Zilker T. Bench-to-bedside review: mechanisms and management of hyperthermia due to toxicity. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(6):236. doi:10.1186/cc6177
7. Nickson C. Hyperthermia-associated toxidromes. *Life in the fast lane.* Published November 3, 2020. Accessed September 3, 2021. <https://litfl.com/hyperthermia-associated-toxidromes/>
8. Dao CK, Nowinski SM, Mills EM. The heat is on: Molecular mechanisms of drug-induced hyperthermia. *Temp Austin Tex.* 2014;1(3):183-91. doi:10.4161/23328940.2014.985953
9. Danzl DF. Heat-Related Illnesses. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th ed. McGraw-Hill Education; 2018:3343-46.
10. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1112-20. doi:10.1056/NEJMra041867. (published correction appears in *N Engl J Med.* 2007;356(23):2437. and *N Engl J Med.* 2009;361(17):1714.)
11. LoVecchio F, Mattison EG. Atypical and Serotonergic Antidepressants. In: Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, et al., eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 9th ed. McGraw-Hill Education; 2020:1199-204.
12. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM Int J Med.* 2003;96(9):635-42. doi:10.1093/qjmed/hcg109
13. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist.* 2011;1(1):41-7. doi:10.1177/1941875210386491
14. Levine M, LoVecchio F. Antipsychotics. In: Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, et al., eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 9th ed. McGraw-Hill Education; 2020. Accessed September 10, 2021:1208-12.
15. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(9):1222-1228. doi:10.4088/JCP.10m06438
16. Gurrera RJ, Mortillaro G, Velamoor V, Caroff SN. A Validation Study of the International Consensus Diagnostic Criteria for Neuroleptic Malignant Syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(1):67-71. doi:10.1097/JCP.0000000000000640
17. Castillo E, Rubin RT, Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1989;146(3):324-328. doi:10.1176/ajp.146.3.324
18. McAllen KJ, Schwartz DR. Adverse drug reactions resulting in hyperthermia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010;38(6 Suppl):S244-252. doi:10.1097/CCM.0b013e3181dda0d4
19. N. Juurlink D. Antipsychotics. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 11th ed. McGraw-Hill Education; 2019:1032-43.



20. Curry SC, O'Connor AD, Graeme KA, Min Kang A. Neurotransmitters and Neuromodulators. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 11th ed. McGraw-Hill Education; 2019:203-35.
21. Jamshidi N, Dawson A. The hot patient: acute drug-induced hyperthermia. *Aust Prescr*. 2019;42(1):24-28. doi:10.18773/austprescr.2019.006
22. Katzung BG. Introduction to Autonomic Pharmacology. In: Katzung BG, Vanderah TW, eds. *Basic & Clinical Pharmacology*, 15th ed. McGraw-Hill; 2021:93-110.
23. LoVecchio F. Anticholinergics. In: Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, et al., eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 9th ed. McGraw-Hill Education; 2020:1309-12.
24. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:93. doi:10.1186/s13023-015-0310-1