

การประเมินและดูแลภาวะแทรกซ้อนจากยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทในผู้ป่วยสารเสพติด (Assessments and Managements for Adverse Events due to Psychotropic Medications)

นพ.ภูมิภาพ สุนสุข พบ. ว.ว.จิตเวชศาสตร์

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychotropic medications) ทำให้การรักษาโรคจิตเวช สารเสพติดเปลี่ยนแปลงไป ซึมเศร้า วิตกกังวล อารมณ์สองขั้ว จิตเภท ได้รับการรักษาด้วยยาเหล่านี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท มีผลข้างเคียงทั้งระยะสั้นและระยะยาว ทั้งไม่อันตรายต่อชีวิตและอันตรายต่อชีวิต[1] เช่น extrapyramidal symptoms (EPS), neuroleptic malignant syndrome (NMS), serotonin syndrome (SS), hyperprolactinemia, anticholinergic effects, cardiac side effects เป็นต้น

วัตถุประสงค์: ทบทวนข้อมูลในเชิงระบาดวิทยา อาการทางคลินิก กลไกการเกิดโรค และแนวทางในการป้องกัน ติดตามและรักษาภาวะแทรกซ้อนจากยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท

วิธีดำเนินการ: ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับ extrapyramidal symptoms (EPS), neuroleptic malignant syndrome (NMS), serotonin syndrome (SS), hyperprolactinemia, anticholinergic effects, cardiac side effects ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ในการรักษาด้วยยาจิตเวช โดยนำข้อมูลจากวรรณกรรมที่มีความน่าเชื่อถือสูง (PubMed, SCOPUS)

สรุป: สาเหตุการเกิด EPS โดยส่วนมากยังไม่สามารถสรุปได้ ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆมักมีกลไกที่ชัดเจน การรู้จักข้อมูลของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทชนิดต่างๆ ทำให้เลือกใช้ได้เหมาะสมกับข้อจำกัดของผู้ป่วยแต่ละราย การเลือกใช้ยารุ่นใหม่หลายขนาน เช่น atypical antipsychotics, selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) ทำให้ลดโอกาสในการเกิดผลข้างเคียงต่างๆ แต่ยารุ่นใหม่ก็อาจมีผลเสียบางประการที่ต้องระมัดระวัง การตระหนักถึงผลข้างเคียงในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา ย่อมมีความสำคัญมากกว่า โดยเฉพาะ akathisia และ tardive dyskinesia ที่มักจะถูกมองข้ามไปในทางคลินิก อย่างไรก็ตามการพัฒนาการรักษาโรคทางจิตเวช ยังคงต้องพัฒนาต่อไป เพื่อให้พัฒนายาที่มีผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆ น้อยที่สุด

บทนำ

เมื่อผู้ป่วยเข้ามาบำบัดรักษาสารเสพติด มักจะได้รับยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทช่วยในการรักษา ผู้ป่วยอาจเกิดอาการข้างเคียงจากยาเหล่านี้ได้ ยาในกลุ่ม psychotropic medications ต่างมีผลข้างเคียงหลากหลาย ซึ่งบุคลากรผู้ประเมินควรแจ้งเฝ้าระวัง และให้การดูแลรักษาอย่างทันการ

ภาวะแทรกซ้อนจากยาที่จะกล่าวถึงในหัวข้อนี้ มีดังนี้

1. extrapyramidal side effects (parkinsonism, akathisia, acute dystonia, tardive dyskinesia)
2. neuroleptic malignant syndrome (NMS) และ serotonin syndrome (SS)
3. psychotropic medications induced hyperprolactinemia
4. anticholinergic side effects
5. ผลของ psychotropic medications ต่อหัวใจ

1. Extrapyramidal Side Effects (EPS)

ผลข้างเคียงชนิดนี้มักเกิดจากการได้รับยาด้านจิต (antipsychotics) โดยเฉพาะยากลุ่ม intermediate to high potency ตัวอย่างเช่น Haloperidol Risperidone Perphenazine Trifluoperazine Pimozide Flupentixol Fluphenazine เป็นต้น ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ได้รับด้วย จากการศึกษาเรื่องระดับของยาที่จับกับตัวรับสัญญาณ D2 (D₂ receptor occupancy) พบว่าเมื่อจับได้ 65% ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา แต่เมื่อจับตัวรับสัญญาณไปถึง 78% พบว่าเกิดผลข้างเคียง EPS โดยหลักการนี้จะใช้ได้ดี ในยาด้านจิตกลุ่มแรก (first-generation or typical antipsychotics) อย่างไรก็ตาม[2] มีข้อยกเว้นในยาด้านจิตรุ่นใหม่ (atypical or second-generation antipsychotics) บางชนิดที่ทำให้เกิด akathisia (อาการแสดงอยู่ในหัวข้อ 1.2) ได้มากกว่า แต่จะเป็นในระยะแรกของการเริ่มใช้ยา เช่น Aripiprazole Brexpiprazole Cariprazine เป็นต้น การใช้ยาแต่ละชนิดควรมีการเฝ้าระวังผลข้างเคียง ให้ยาในขนาดที่เหมาะสม เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ที่อาจเกิดขึ้น[3] ชนิดของยาด้านจิตต่างๆ แบ่งกลุ่มเป็น low หรือ high potency ดังตารางที่ 1

กลไกของการเกิด EPS อธิบายได้โดย dopamine hypothesis ดังรูปที่ 1 มีทั้งหมด 4 วงจร[4] ได้แก่

- Mesolimbic pathway ซึ่งเป็นวงจรที่เกี่ยวข้องกับอาการหูแว่ว หลงผิด พบว่ามีการทำงานของโดปามีนสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีอาการจิตเภท
- Mesocortical pathway เป็นวงจรที่เกี่ยวข้องกับอาการด้านลบ ปริซานปัญหา และอารมณ์เพิกเฉยในผู้ป่วยจิตเภท ซึ่งมีการทำงานของโดปามีนลดลง
- Nigrostriatal pathway ซึ่งเกี่ยวข้องกับควบคุมการเคลื่อนไหว มีความเกี่ยวข้องกับการให้ยาด้านจิต ซึ่งลดการทำงานของโดปามีน และทำให้เกิดอาการ EPS

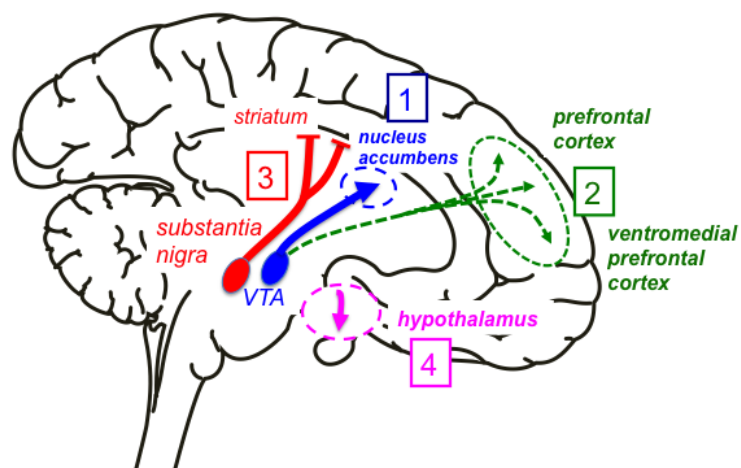
- Tuberohypophyseal pathway จะเกี่ยวข้องกับอาการเกิด hyperprolactinemia เมื่อได้รับยาต้านจิต

ตารางที่ 1 ยาต้านจิต (antipsychotics) ชนิดต่างๆ[1]

first-generation antipsychotics		second-generation antipsychotics
High-potency typical agents	Low-potency typical agents	Atypical agents
Haloperidol	Chlorpromazine	Clozapine
Pimozide	Levomepromazine	Amisulpride
Fluphenazine	Thioridazine	Quetiapine
Trifluoperazine		Ziprasidone
Perphenazine		Cariprazine
Zuclopenthixol		Brexpiprazole
		Aripiprazole
		Olanzapine
		Paliperidone
		Risperidone

1.1) Parkinsonism

ระบาดวิทยาของ parkinsonism ความชุกของโรค (prevalence) น้อยกว่า 22% พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย เกิดขึ้นหลังได้รับยาต้านจิต (antipsychotics) ภายใน 72 วัน ผู้ป่วยที่เกิดอาการมักจะอาการดีขึ้นหลังหยุดยาไป หลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน[5-8] นอกจากนี้ยังมียาชนิดอื่นที่ทำให้เกิด parkinsonism ได้ เช่น ยาแก้คลื่นไส้อาเจียน Metoclopramide หรือยาแก้เวียนศีรษะ Flunarizine เป็นต้น[9] อาการของ parkinsonism มี 4 ประการ ได้แก่



รูปที่ 1 dopamine hypothesis

การเคลื่อนไหวช้าลง (bradykinesia) กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) อาการสั่น (tremor) การทรงตัวไม่มั่นคง (postural instability)[10]

การป้องกัน drug-induced parkinsonism[11-13] มีดังนี้

- ในช่วงเดือนแรกๆของการได้รับการรักษา แพทย์ผู้รักษาควรเฝ้าระวังและตระหนักถึงอาการเหล่านี้
- ผู้ป่วยและครอบครัวช่วยสังเกตอาการสั่น การเดินและการทรงตัวที่เปลี่ยนไป ความไวการเคลื่อนไหวที่เปลี่ยนไป
- การให้ยา anticholinergic medications เช่น Trihexyphenidyl (Artane หรือ Benzhexol) ในการป้องกัน ภาวะนี้ มีการใช้บ้าง แต่ World Health Organization (WHO) ไม่แนะนำแนวทางการรักษา

การรักษา drug-induced parkinsonism มีดังนี้

- ให้ anticholinergic agents เช่น Trihexyphenidyl 5-20 mg ต่อวัน แบ่งเป็น 2-3 ครั้งต่อวัน หรือ Diphenhydramine 25-50 mg ต่อครั้ง วันละ 3 ครั้ง (ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้คือ ทำให้ปรีชาปัญญาแย่ง [cognitive impairment] เกิดภาวะเพื่อสับสน และท้องผูก ดังนั้นควรเริ่มที่ขนาดต่ำกว่าก่อน)[14-16]
- ปรับยาเป็นยาต้านจิตที่มีผลข้างเคียงน้อยลง เช่น Clozapine Quetiapine Olanzapine เป็นต้น[1]

1.2) Akathisia

ระบาศวิตทยาของ akathisia พบความชุกของโรคจากการใช้ยา typical antipsychotics 5-75% ความชุกของโรค จากการใช้ยา atypical antipsychotics พบได้ประมาณ 5.2-8.8% อาการมักเกิดขึ้นในช่วง 10 สัปดาห์แรก หลังจากได้รับยาต้านจิต (ประมาณ 90% ของผู้ป่วย)[17] โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะนี้ได้ง่ายคือ การเพิ่มขนาดยาต้านจิตในช่วงที่ผ่านมา และการเกิดภาวะ drug-induced parkinsonism เนื่องจากพบว่าทั้งสองภาวะแทรกซ้อนนี้ มักเกิดขึ้นในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน[18]

อาการ akathisia ผู้ป่วยจะรู้สึกไม่สามารถนั่งอยู่กับที่ กระสับกระส่ายต้องขยับ ถ้าไม่ขยับจะไม่สบายใจ ยากที่จะอยู่เฉยๆ รู้สึกรบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน อาการแสดงคือ เพิ่มการทำกิจกรรม พยายามจะไม่เคลื่อนไหวแต่มีความอยากขยับตลอด ก่อนเข้านอนรู้สึกนอนไม่ได้ ต้องขยับสักพักจึงจะสามารถนอนพักได้ หรืออาจทำให้นอนไม่หลับเลย[19]

ในปัจจุบันไม่มีวิธีการป้องกัน akathisia แพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยและญาติควรเฝ้าระวังภาวะนี้ด้วย[19]

การรักษา akathisia มีดังนี้

- ยารักษาหลักคือ lipophilic beta-blocker ได้แก่ Propranolol ขนาด 30-120 mg ต่อวัน ให้ยาทุก 8-12 ชั่วโมง ส่วนยากลุ่มอื่นในกลุ่มนี้เช่น Atenolol Metoprolol Nadolol ไม่ได้ผลในการรักษาภาวะนี้ เนื่องจากเป็น non-lipophilic beta-blocker ผลข้างเคียงที่พบจากการใช้ยากลุ่มนี้ เช่น หัวใจเต้นช้า ความดันโลหิตต่ำ

อ่อนแรง ทำให้หอบหืดกำเริบ ทำให้คุมเบาหวานได้แย่ลง และอาจเกิด cardiac conduction block เป็นต้น [20-24]

- ให้อยากลุ่ม benzodiazepines เช่น Diazepam 2-5 mg ต่อครั้ง ให้อยาทุก 12 ชั่วโมง หรือ Clonazepam 0.25-1 mg ต่อครั้ง ให้อยาทุก 12 ชั่วโมง[1, 25]
- ให้อยากลุ่มอื่นที่มีการศึกษาว่าลดอาการ akathisia ได้ เช่น Mianserin Mirtazapine Trazodone Cyproheptadine vitamin B6 เป็นต้น[26, 27]

1.3) Acute dystonia

ระบาดวิทยาของ acute dystonia พบความชุกของโรค ประมาณ 10-30% โดยเฉพาะในวัยรุ่น พบในชายมากกว่าหญิง ประมาณ 50% ผู้ป่วยจะเกิดขึ้นภายใน 2 วันแรก โดยส่วนมากประมาณ 90% เกิดขึ้นในช่วง 5 วันแรก[4, 28]

อาการ acute dystonia มีอาการกล้ามเนื้อหดตัว บิดเกร็งต่อเนื่อง ทำให้เกิดท่าทางที่ผิดปกติ เกิดอาการปวดหรืออาจมีการเคลื่อนไหวซ้ำๆได้ ส่วนมากกล้ามเนื้อที่ศีรษะและคอมักจะมีอาการบ่อยที่สุด อาการที่พบได้ เช่น oculogyric crisis, laryngeal dystonia, blepharospasm, trismus, torticollis เป็นต้น[4, 29]

การป้องกัน acute dystonia มีดังนี้

- แนวทางที่มักปฏิบัติคือ การให้ anticholinergic medications พร้อมกับยาต้านจิต ในช่วง 7 วันแรก ได้แก่ Trihexyphenidyl หรือ Diphenhydramine[30]
- เลือกใช้ยาที่เป็น low-potency หรือยาต้านจิตกลุ่ม atypical[31]
- ไม่แนะนำให้ใช้การป้องกันด้วย anticholinergic medications ในกลุ่มผู้สูงอายุ เนื่องจากอาจทำให้สับสนได้[14]

การรักษา acute dystonia มีดังนี้

- หากมีอาการเพียงเล็กน้อย สามารถสังเกตอาการต่อได้ อาการจะหายไปเอง
- ผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงสามารถให้ยารักษาแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าเส้นเลือด ได้แก่ Diphenhydramine 50-100 mg IM/IV ทุก 8 ชั่วโมง หรือ Benztropine 1-2 mg IV/IM ทุก 24 ชั่วโมง หรือ Diazepam 5-10 mg IV [29, 31]

1.4) Tardive dyskinesia (TD)

ระบาศติวิทยาของ tardive dyskinesia ความชุกของโรคอยู่ที่ 20% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจิตรุ่นแรก (typical antipsychotics) อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (incidence rate) คือ 5% ต่อปี ส่วนยาต้านจิตรุ่นใหม่ (atypical antipsychotics) พบความชุกของโรคประมาณ 16% อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (incidence rate) คือ 2.1% ต่อปี[32] [33] โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด TD ได้แก่ อายุมาก เพศหญิง เชื้อสายแอฟริกันอเมริกัน เกิด extrapyramidal side effects ตั้งแต่เริ่มยาไม่นาน กลุ่มผู้ป่วยเสพติดสุราและสารเสพติดอื่นๆ เป็นต้น เมื่อได้รับการรักษาแล้วผู้ป่วยบางรายอาจจะหายได้ บางรายมีอาการหลงเหลืออยู่ บางรายอาการไม่หายเลย[34-36]

อาการของ TD คือมีการเคลื่อนไหวแบบ chorea หรือ stereotypic ของกล้ามเนื้อที่ปาก ใบหน้าส่วนบน แขนขา ลำตัว โดยอาการที่พบบ่อยคือมีการเคลื่อนไหวของปาก แก้ม กราม ลิ้น (oral-buccal-lingual movements) เช่น เคี้ยวปาก ทำปากจู๋ แลบลิ้น เป็นต้น บางรายอาจมีการเคลื่อนไหวของใบหน้าซ้ๆ เช่น แสยะยิ้ม ยักคิ้ว กระพริบตา เป็นต้น ในรายที่มีอาการที่กล้ามเนื้อแขนขา ลำตัว อาจมีการขยับนิ้วมือ นิ้วเท้าซ้ๆ ขยับแขนขาแบบไม่เป็นจังหวะ[37, 38]

เกณฑ์ในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยน่าจะเป็น TD คือ ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี ที่ได้รับยาต้านจิตมานานเกิน 3 เดือน หรือผู้ป่วยอายุสูงกว่า 60 ปี ที่ได้รับยาต้านจิตมากกว่า 30 วัน[37]

การป้องกัน tardive dyskinesia[39] มีดังนี้

- ยังไม่มีวิธีการป้องกันภาวะนี้ด้วยการใช้ยา
- วิธีการที่ดีที่สุดคือการไม่ใช้ยาต้านจิต หากไม่มีความจำเป็น

การรักษา tardive dyskinesia มีดังนี้

- ลดหรือหยุดขนาดยาต้านจิต เท่าที่สามารถทำได้ โดยประเมินอาการทางจิตและความจำเป็นที่ต้องได้รับยา[40]
- อาการ TD ยิ่งแย่ลง หากผู้ป่วยได้รับ anticholinergic medications ร่วมด้วย ดังนั้นควรหยุดยาในกลุ่มนี้ด้วย [40]
- ปรับยาเป็น Clozapine และ Quetiapine ซึ่งเป็นยาต้านจิตที่เสี่ยงต่อการเกิด TD น้อยที่สุด อาการของภาวะแทรกซ้อนนี้จะค่อยๆทุเลาลงเอง (passive healing)[41, 42]
- ให้ยา Clonazepam 0.5 – 2 mg ต่อวัน วันละ 1-2 ครั้ง[43]
- ยาที่อาจจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนนี้อื่นๆ ได้แก่ Valproate Baclofen Vitamin E เป็นต้น แต่ยังไม่มีการศึกษาที่มีคุณภาพมากพอจะยืนยันประสิทธิภาพได้[44, 45]
- ยาที่มีการศึกษาว่าช่วยลดภาวะแทรกซ้อนนี้อื่นๆ ได้แก่ Valbenazine Tetrabenazine (VMAT2 inhibitors) และ Reserpine (adrenergic antagonist) ในปัจจุบันมียา Valbenazine จำหน่ายในประเทศไทยแล้ว แต่มี

สถานพยาบาลที่มียาชนิดนี้ให้อยู่จำกัด โดยขนาดที่ใช้คือ Valbenazine 40-80 mg ต่อวัน มักให้ยาเวลาก่อนนอน เนื่องจากมีผลข้างเคียงเรื่องง่วงนอน[46-48]

- การฉีด Botulinum Toxin A ที่ตำแหน่งกล้ามเนื้อทำงานผิดปกติ[49]

2. Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) และ Serotonin Syndrome (SS)

NMS และ SS เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรกรรม ที่เกิดจากการได้รับยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท โดย NMS ผู้ป่วยมักจะได้รับยาต้านจิต (antipsychotics) อาการเกิดขึ้นแบบค่อยเป็นค่อยไป ส่วน SS มักเกิดจากการได้รับยา serotonergic agents เช่น ยาต้านเศร้าขนาดสูง หรือได้ยากกลุ่มนี้หลายขนาน รวมไปถึงยาแก้ปวดอย่าง Fentanyl Meperidine Tramadol สามารถเพิ่ม serotonin ให้เกินขนาดได้เช่นกัน โดยอาการของ SS มักเกิดขึ้นรวดเร็ว[50-52]

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด NMS ได้แก่ มีการปรับขนาดยาต้านจิตขึ้น ใช้ยาต้านจิตรุ่นเก่า ได้รับยากกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) ร่วมกับยาต้านจิต อยู่ในสภาพอากาศที่ร้อน มีภาวะขาดน้ำ ถูกผูกมัด (restrain) กลุ่มผู้ป่วยสติปัญญาบกพร่อง มีประวัติญาติเป็น NMS หรือเป็น catatonia[53]

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด SS มักเป็นการได้รับยา serotonergic agents หลายขนานร่วมกัน และอาจจะได้รับในขนาดที่สูง โดยยาที่มีผลต่อสาร serotonin อื่นๆ ที่ไม่ใช่ยาต้านเศร่ากลุ่ม SSRI ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 [54]

ภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายแก่ชีวิตเหล่านี้มีอาการทางคลินิกบางอย่างที่ซ้อนทับกัน และมีความแตกต่างกันในอาการ การดำเนินโรค รวมถึงการดูแลรักษา ดังนั้นการวินิจฉัยแยกภาวะแทรกซ้อนทั้งสองชนิดนี้ออกจากกันได้ จึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง ทำให้สามารถดูแลรักษาได้อย่างถูกต้อง ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4 อย่างไรก็ตามทั้งสองภาวะแทรกซ้อนนี้ มีความจำเป็นต้องมีการวินิจฉัยแยกโรคอื่นด้วย ไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อ โรคทางจิตประสาท ภาวะแทรกซ้อนจากยาชนิดอื่น ภาวะพิษจากโลหะหนัก ภาวะพิษจากยาบางชนิดหรือสารเสพติด ระบบต่อมไร้ท่อที่ผิดปกติ โรคลมแดด (heat stroke) เป็นต้น หากไม่ได้วินิจฉัยแยกโรคเหล่านี้ อาจทำการรักษาไปไม่ถูกต้อง [51, 52]

สำหรับสถานพยาบาลที่ศักยภาพไม่เพียงพอในการดูแล เป้าหมายสำคัญในการเข้าใจภาวะเหล่านี้คือ สามารถสังเกต เฝ้าระวัง วินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ตั้งแต่เริ่มมีอาการไม่รุนแรง ส่งต่อผู้ป่วยไปปรับการรักษาต่อได้อย่างปลอดภัย

ตารางที่ 2 ยาที่มีผลต่อ serotonin[54]

ยา	กลไกการออกฤทธิ์
Fentanyl	} Serotonin reuptake inhibitor
Meperidine	
Dextromethorphan	
Trazodone/ vilazodone	
St. John's wort	Serotonin/norepinephrine/dopamine reuptake inhibitor
Tramadol	Serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor
Bromocriptine/ levodopa	} Indirect serotonin release
Lithium	
Sumatriptan/ triptans	Serotonin receptor agonist
Serotonin receptor agonist	Increased serotonin synthesis
Methylene blue	} Monoamine oxidase inhibitor
Linezolid	

ตารางที่ 3 อาการทางคลินิกและการดำเนินโรคที่ต่างกันของ SS และ NMS[51, 52]

ประวัติและอาการแสดง	SS	NMS
สิ่งกระตุ้น	serotonergic agents	dopamine antagonists
onset	มักเกิดเฉียบพลัน	อาการค่อยเป็นค่อยไป
สัญญาณชีพ	ความดันโลหิตสูง ชีพจรเต้นเร็ว หายใจเร็ว	อุณหภูมิร่างกายสูง (โดยทั่วไปสูงเกิน 40°)
การดำเนินโรค	อาการหายไ้	อาการเป็นนาน
ผิวหนัง	มีเหงื่อออกผิดปกติ	
กล้ามเนื้อ	ความตึงตัวของกล้ามเนื้อมากขึ้น (increased tone) สั่น มีการเคลื่อนไหวแบบ myoclonus หรือ choreathetoid	กล้ามเนื้อแข็งเกร็งไปทั่วตัว ("lead pipe" rigidity)
reflex	reflex ไวขึ้น	reflex ซ้ำลง
pupils	รูม่านตาขยาย	รูม่านตาปกติ
bowel sound	ทำงานมากขึ้น (hyperactive)	ปกติ หรืออาจทำงานน้อยลง

ตารางที่ 4 แนวทางการรักษา neuroleptic malignant syndrome (NMS) และ serotonin syndrome (SS) [52-54]

serotonin syndrome (SS)	neuroleptic malignant syndrome (NMS)
หยุด serotonergic agents	หยุดยาที่เป็นสาเหตุ
ให้การรักษาระดับประคอง เพื่อให้สัญญาณชีพกลับมาปกติ	ให้การรักษาระดับประคอง อาจจำเป็นต้องรักษาใน ICU
ยาที่ใช้รักษา ได้แก่ Cyproheptadine	ยาที่ใช้รักษา ได้แก่ Bromocriptine Dantrolene Amantadine
ในผู้ป่วยที่วุ่นวาย ให้ Benzodiazepine เพื่อให้สงบ	อาจพิจารณารักษาด้วย electroconvulsive therapy (ECT)

3. Psychotropic Medications Induced Hyperprolactinemia

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทมีผลข้างเคียงต่อระบบต่อมไร้ท่อได้ โดยเฉพาะทำให้ระดับ prolactin สูงขึ้น เป็นที่ทราบกันว่ายาต้านจิตเกือบทุกขนาน สามารถทำให้เกิด hyperprolactinemia ได้ ในความเป็นจริงยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทอื่นก็สามารถทำให้เกิดภาวะนี้ได้ด้วย ไม่ว่าจะเป็นยาด้านเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressant (TCA) selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) monoamine oxidase inhibitors (MAOI) ยาควบคุมอารมณ์อย่าง Lithium Valproate ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนอย่าง domperidone metoclopramide ยาลดกรดอย่าง cimetidine ranitidine หรือสารเสพติดกลุ่มโอปิออยด์ ก็สามารถทำให้ระดับ prolactin สูงขึ้นได้[55-58]

แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท สามารถเฝ้าระวังการเกิดภาวะเหล่านี้ได้ โดยการซักถามอาการที่เข้าข่ายว่าจะเป็น psychotropic medications induced hyperprolactinemia โดยผู้ชายและผู้หญิงอาจจะมีอาการที่ไม่เหมือนกัน ดังแสดงไว้ในตารางที่ 5 อย่างไรก็ตามภาวะแทรกซ้อนนี้มีผลเสียที่ทำให้แพทย์ผู้ดูแลต้องตระหนัก คือกระดูกพรุน (osteoporosis) และเกิดก้อนที่ต่อมใต้สมอง (prolactinoma) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่ต้องกังวล

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันวินิจฉัย สามารถทำได้โดยการตรวจดูระดับ prolactin ซึ่งโดยปกติจะมีค่าอยู่ที่ 0-25 ng/ml ในผู้หญิง และ 0-20 ng/ml ในผู้ชาย โดยระดับของ prolactin ที่ทำให้เกิดอาการของภาวะนี้ได้ มักอยู่ที่ 25-100 ng/ml แต่ยาบางชนิดอาจทำให้มีระดับเกิน 200 ng/ml ได้ เช่น Risperidone Paliperidone Amisulpride เป็นต้น เมื่อหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ระดับของ prolactin อาจกลับมาเป็นปกติได้ใน 3 วัน ถึงหลายสัปดาห์ ยกเว้นยาฉีดแบบ long-acting injections อาจต้องใช้เวลาจนถึง 6 เดือนจึงจะกลับมาปกติ โดยภาวะแทรกซ้อนนี้อาการจะเป็นมากร้อยแปรผันตามขนาดของยาที่ได้ด้วย [56, 59]

ตารางที่ 5 อาการทางคลินิกของ hyperprolactinemia[58]

ผู้หญิง	ผู้ชาย
ระดูผิดปกติ - ไข่ไม่ตก - luteal phase สั้นลง - ประจำเดือนมาน้อยลง - ไม่มีประจำเดือน - กระดูกพรุน (osteoporosis) เต้านม - เต้านมคัดตึง - มีน้ำนมไหล - มีก้อนที่เต้านม สมรรถภาพทางเพศผิดปกติ อารมณ์และพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง	hypogonadotropic hypogonadism - อารมณ์ทางเพศลดลง - มวลกล้ามเนื้อลดลง ขนขึ้นตามร่างกายลดลง - กระดูกพรุน (osteoporosis) การแข็งตัวผิดปกติ (erectile dysfunction) หมัน น้ำนมไหล อารมณ์และพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง

การดูแลผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงนี้ สามารถปฏิบัติได้ประมาณ 4 แนวทาง[59-62] ดังนี้

- คงยาที่เป็นสาเหตุไว้ หากมีความจำเป็นต้องคุมอาการของผู้ป่วย ติดตามอาการและตรวจระดับ prolactin
- หากผู้ป่วยอาการทางจิตใจดีขึ้น อาจพิจารณาลดขนาดของยา แล้วติดตามอาการและระดับฮอร์โมน
- ปรับเปลี่ยนใช้ยาชนิดอื่นที่ไม่ส่งผลต่อระดับ prolactin หรือส่งผลน้อย ได้แก่ Aripiprazole Brexpiprazole Cariprazine Clozapine Olanzapine Quetiapine
- ให้อา Aripiprazole หรือ Clozapine เสริม เนื่องจากยาทั้ง 2 ชนิดนี้ พบว่าสามารถลดระดับ prolactin ได้ หากอาการของผู้ป่วยยังไม่สงบ จำเป็นต้องคุมอาการให้ได้ อาจเพิ่มยากลุ่มนี้ เพิ่มลดระดับฮอร์โมนให้ใกล้เคียงปกติได้ โดยยาต้านจิตรุ่นใหม่กับผลต่อระดับ prolactin แสดงไว้ในตารางที่ 6

นอกจากนี้ยังมีกลุ่มยาด้านเศร้าอีกกลุ่ม ที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ แพทย์สามารถเลือกเปลี่ยนยาให้เหมาะกับผู้ป่วยบางราย โดยปกติแล้วยาด้านเศร้าจะไม่ได้เพิ่มระดับ prolactin สูงมากเท่ายาด้านจิต ส่วนมากจะเพิ่มระดับ prolactin เพียงเล็กน้อย ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติอยู่ แต่ผู้ป่วยบางรายที่อาจมี prolactinoma อยู่หรือได้รับยาร่วมกับยารักษาอื่นที่รบกวนฮอร์โมนนี้ได้ อาจเกิดผลกระทบต่อการใช้ยากลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามยังมียาด้านเศร้าบางชนิดที่ไม่รบกวนระดับ prolactin คือ Mirtazapine Bupropion Venlafaxine Trazodone[56, 60]

อย่างไรก็ตาม เมื่อหยุดยาที่เป็นสาเหตุไป ในระยะเวลาที่นานเพียงพอ แต่ยังคงพบอาการทางคลินิก และ/หรือระดับ prolactin ยังไม่กลับสู่ปกติ หรือในกรณีที่อาการทางคลินิกเกิดขึ้นก่อนจะได้รับยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท แนะนำให้ส่งปรึกษาอายุรแพทย์ระบบต่อมไร้ท่อ เพื่อวินิจฉัยโรคอื่นๆ

ตารางที่ 6 ยาด้านจิตรุ่นใหม่กับผลต่อระดับ prolactin[61]

Atypical antipsychotics	Prolactin elevation
Amisulpride	+++
Aripiprazole	0
Clozapine	+
Lurasidone	++
Olanzapine	++
Paliperidone	+++
Quetiapine	+/-
Risperidone	+++
Ziprasidone	++

หมายเหตุ:

- 1) โดย 0 คือไม่พบความเสี่ยง, + คือเสี่ยงน้อยพบในรายที่ใช้เกินขนาด, ++ คือเสี่ยงปานกลาง, +++ คือเสี่ยงสูงมาก, NR คือไม่ได้รายงาน
- 2) กรณีรายงานผู้ป่วย TdP: NR คือไม่มีรายงาน, + คือพบน้อยราย มักใช้ยาหลายขนาน, ++ คือพบน้อยราย แต่ใช้ยาขนานเดียว, +++ คือพบรายงานผู้ป่วยบ่อย

4. Anticholinergic side effects

เมื่อมีการสั่งใช้ยาด้านจิต มักมีการใช้ยากลุ่ม anticholinergic ร่วมด้วยจำนวนมาก ผู้ป่วยจิตเวชและสารเสพติดมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของ anticholinergic อย่างมาก ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่ว่าจะเป็นอาการปากแห้ง รูม่านตาขยาย มองภาพเบลอ ผิวหนังแห้ง ซิพจรเร็ว เพิ่ม cardiac output ลดการเคลือบที่ของลำไส้ หูดที่กระเพาะปัสสาวะหดตัว รบกวนการปัสสาวะ เป็นต้น อย่างไรก็ตามความกังวลในการใช้ยากลุ่มนี้คือมีผลต่อสมอง ทำให้ง่วงซึม สับสน หลงลืม กระสับกระส่าย ประสาทหลอน และเกิดภาวะเพ้อสับสน (delirium) [63-65] ดังนั้นการใช้ยากลุ่มนี้เพื่อลดผลข้างเคียงของยาด้านจิต หรือใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทบางชนิดเพื่อคุมอาการ ต้องระมัดระวังในการใช้ยาให้สมเหตุสมผล เฝ้าระวังอาการข้างเคียงเหล่านี้เสมอ โดยยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่พบว่ามีผล anticholinergic ได้แสดงไว้ในตารางที่ 7

การเลือกใช้ยากลุ่มเหล่านี้ ควรถูกเลือกใช้เมื่อจำเป็นเท่านั้น มีติดตามการรักษาว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนใดขึ้นหรือไม่ และปรับขนาดยาลดลงหากมีความจำเป็นน้อยลง หากไม่จำเป็นต้องใช้ยาเหล่านี้ ควรพยายามลดหรือหยุดยา เพื่อให้เกิด

ตารางที่ 7 ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่มีผล anticholinergic [66]

ชนิดของยา	ตัวอย่างยา
antidepressants	Amitriptyline, Imipramine, Paroxetine, Clomipramine, Nortriptyline
antipsychotics	Chlorpromazine, Thioridazine, Olanzapine, Clozapine, Fluphenazine
antiparkinson	Benztropine, Trihexyphenidyl, Biperiden, Ethopropazine
anxiolytics	Alprazolam, Oxazepam, Flurazepam, Flunitrazepam, Midazolam
antihistamines	Diphenhydramine, Chlorphenamine, Cyproheptadine, Promethazine, Loratadine

ภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด แนวทางการดูแล เมื่อต้องใช้อย่าที่มีฤทธิ์ anticholinergic[66, 67] ได้แก่

- พยายามไม่เลือกยากลุ่มที่มีผลข้างเคียงเหล่านี้ไว้ก่อน ในทุกการรักษา
- หากจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม anticholinergic เริ่มยาด้วยขนาดยาที่น้อย และเพิ่มขนาดยาช้าๆเมื่อมีความจำเป็น
- หยุดยาเหล่านี้ เมื่อพบว่ามีความจำเป็นในการรักษาน้อย หรืออาจไม่มีความจำเป็นเลย
- ลดขนาดให้น้อยที่สุด เท่าที่ควบคุมอาการได้ ในกรณีที่ยังมีความจำเป็นในการรักษาผู้ป่วย
- หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่สูงอายุ มีรอยโรคในสมองเดิม คนไข้ที่เป็นโรคพาร์กินสัน และกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเปราะบางกลุ่มอื่นๆ

5. ผลของ Psychotropic Medications ต่อหัวใจ

ผลข้างเคียงที่ต้องระมัดระวังอีกอย่าง เมื่อมีการจ่ายยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท คือ QTc prolongation โดยหลักการที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ เริ่มต้นตั้งแต่การเลือกยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่เหมาะสม มีผลต่อระบบหลอดเลือดหัวใจน้อย แต่หากจำเป็นต้องใช้ยาบางชนิดที่มีผลต่อ QTc ควรมีการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจไว้ก่อนและหลังได้รับยา เพื่อดูว่ายาทำให้ QTc เปลี่ยนแปลงไป จนอาจเสี่ยงเกิด Torsade de Pointes (TdP) หรือไม่[68, 69] โดยผลของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทต่อ QTc ไม่ว่าจะยาต้านจิต ยาต้านเศร้า หรือยาควบคุมอารมณ์ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 8, 9, 10, 11

ตารางที่ 8 Typical antipsychotics กับผลต่อ QTc prolongation [70]

Typical antipsychotics	QTc prolongation	QTc เปลี่ยนจากแรกเริ่ม (msec)	รายงานผู้ป่วย TdP
Thioridazine	+++	+28 to 36.6	+++
Haloperidol	+	+3.8 to 8.9	+++
Pimozide	+++	+19 to 24	+
Perphenazine	+	-55 to -16.6	+
Fluphenazine	+	NR	+
Flupentixol	+	NR	NR
Chlorpromazine	++	NP	++
Zuclopenthixol	0	-25.5 to 1.1	NR

หมายเหตุ:

- โดย 0 คือไม่พบความเสี่ยง, + คือเสี่ยงน้อยพบในรายที่ใช้เกินขนาด, ++ คือเสี่ยงปานกลาง, +++ คือเสี่ยงสูงมาก, NR คือไม่ได้รายงาน
- กรณีรายงานผู้ป่วย TdP: NR คือไม่มีรายงาน, + คือพบน้อยราย มักใช้ยาหลายขนาน, ++ คือพบน้อยราย แต่ใช้ยาวนานเดียว, +++ คือพบรายงานผู้ป่วยบ่อย

ตารางที่ 9 Atypical antipsychotics กับผลต่อ QTc prolongation [70]

Atypical antipsychotics	QTc prolongation	QTc เปลี่ยนจากแรกเริ่ม (msec)	รายงานผู้ป่วย TdP
Ziprasidone	++	+9.7	+++
Quetiapine	+++	-2 to +19.7	++
Risperidone	++	+2 to 11.6	+
Clozapine	++	+10	+
Paliperidone	0	+1.7 to 3.7	NR
Amisulpride	+	-5.9	++
Olanzapine	++	-4.5 to +8.4	NR
Aripiprazole	0	-4 to -3.5	NR

หมายเหตุ:

- โดย 0 คือไม่พบความเสี่ยง, + คือเสี่ยงน้อยพบในรายที่ใช้เกินขนาด, ++ คือเสี่ยงปานกลาง, +++ คือเสี่ยงสูงมาก, NR คือไม่ได้รายงาน

- 2) กรณีรายงานผู้ป่วย TdP: NR คือไม่มีรายงาน, + คือพบน้อยราย มักใช้ยาหลายขนาน, ++ คือพบน้อยราย แต่ใช้ยาขนานเดียว, +++ คือพบรายงานผู้ป่วยบ่อย

ตารางที่ 10 ยาด้านเศร้าชนิดต่างๆกับผลต่อ QTc prolongation [70]

antidepressants	QTc prolongation	QTc เปลี่ยนจากแรกเริ่ม (msec)	รายงานผู้ป่วย TdP
Tri-and tetrayclic			
Amitriptyline	+++	+1 to 21	++
Doxepin	+++	+8 to 22	++
Imipramine	+++	+4 to 20	+
Clomipramine	++	-1.6 to 14.7	++
Desipramine	+++	+11 to 24	+
Nortriptyline	+++	+7 to 30	NR
Mirtazapine	+	+3.1	+
Mianserin	+	-10.3 to 6.9	+
Trazodone	+	-4 to +7	+
SSRI/SSNRI/SNRI/DNRI			
Venlafaxine	+	+4.7	+
Fluoxetine	++	0 to 10	++
Paroxetine	0	-3.1 to 4.2	++
Sertraline	0	0	NR
Escitalopram	+	NR	NR
Fluvoxamine	0	0	NR
Bupropion	+	-6.4 to -0.3	+
Duloxetine	0	NR	NR

หมายเหตุ:

- 1) โดย 0 คือไม่พบความเสี่ยง, + คือเสี่ยงน้อยพบในรายที่ใช้เกินขนาด, ++ คือเสี่ยงปานกลาง, +++ คือเสี่ยงสูงมาก, NR คือไม่ได้รายงาน
- 2) กรณีรายงานผู้ป่วย TdP: NR คือไม่มีรายงาน, + คือพบน้อยราย มักใช้ยาหลายขนาน, ++ คือพบน้อยราย แต่ใช้ยาขนานเดียว, +++ คือพบรายงานผู้ป่วยบ่อย

ตารางที่ 11 ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทอื่น กับผลต่อ QTc prolongation [70]

Other psychotropics	QTc prolongation	QTc เปลี่ยนจากแรกเริ่ม (msec)	รายงานผู้ป่วย TdP
Lithium	+++	0.7 to 19.4	NR
Buspirone	+	-6.4 to -0.3	NR
Moclobemide	0	-0.3	NR
Methadone	+++	17 ± 5	+++
Methylphenidate	0	NR	NR
Atomoxetine	0	NR	NR
Carbamazepine	0	NR	NR
Valproate	0	NR	NR
Lamotrigine	0	NR	NR
Diazepam	0	NR	NR

หมายเหตุ:

- 1) โดย 0 คือไม่พบความเสี่ยง, + คือเสี่ยงน้อยพบในรายที่ใช้เกินขนาด, ++ คือเสี่ยงปานกลาง, +++ คือเสี่ยงสูงมาก, NR คือไม่ได้รายงาน
- 2) กรณีรายงานผู้ป่วย TdP: NR คือไม่มีรายงาน, + คือพบน้อยราย มักใช้ยาหลายขนาน, ++ คือพบน้อยราย แต่ใช้ยาวนานเดียว, +++ คือพบรายงานผู้ป่วยบ่อย

สรุป

การใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทมีความจำเป็นกับผู้ป่วยจิตเวชและสารเสพติด เพื่อควบคุม บรรเทา รักษา อาการที่ทุกข์ทรมานต่างๆของผู้ป่วย ให้กลับคืนปกติ สามารถกลับไปใช้ชีวิตประจำวันได้ อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้มีผลข้างเคียงหลากหลายชนิด ไม่เพียงต่อระบบประสาทเท่านั้น แต่ยังมีผลต่อหลายระบบของร่างกายอื่น การเลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทจึงมีความจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น รู้จักวิธีการติดตามเฝ้าระวัง ป้องกันไม่ให้เกิดผลข้างเคียง และให้รักษาเมื่อเกิดผลข้างเคียงขึ้น ผลข้างเคียงที่รบกวนการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย อย่าง extrapyramidal side effects, anticholinergic side effects, hyperprolactinemia มักทำให้ผู้ป่วยเสียคุณภาพชีวิตไปจากเดิม หรืออาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพระยะยาวต่อผู้รับยา ความเข้าใจปัญหาเหล่านี้ทำให้ผู้รักษาสสามารถเฝ้าระวัง และให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น ส่วนผลข้างเคียงที่มีอันตรายต่อชีวิต อย่าง neuroleptic malignant syndrome (NMS) serotonin syndrome (SS) และผลต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ เป็นภาวะที่ควรหลีกเลี่ยงและเฝ้าระวังไม่ให้เกิดขึ้น หรือหากเกิดภาวะเหล่านี้ขึ้นมา ผู้รักษาสสามารถตรวจพบได้เร็ว และทำให้ผู้ป่วย

ได้รับการรักษาทันทั่วทั้งที่ ดังนั้นการเข้าใจผลข้างเคียงต่างๆของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทเหล่านี้ จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อบุคลากรการแพทย์ในเวชปฏิบัติ

เอกสารอ้างอิง

1. Dayalu, P. and K.L. Chou, *Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management*. Expert opinion on pharmacotherapy, 2008. **9**(9): p. 1451-1462.
2. Kapur, S., et al., *Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia*. American journal of psychiatry, 2000. **157**(4): p. 514-520.
3. Lieberman, J.A., et al., *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. New England journal of medicine, 2005. **353**(12): p. 1209-1223.
4. Ayd, F.J., *A survey of drug-induced extrapyramidal reactions*. Jama, 1961. **175**(12): p. 1054-1060.
5. Bower, J.H., et al., *Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990*. Neurology, 1999. **52**(6): p. 1214-1214.
6. Barbosa, M.T., et al., *Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambui study)*. Movement Disorders, 2006. **21**(6): p. 800-808.
7. Benito-León, J., et al., *Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain*. Movement Disorders, 2003. **18**(3): p. 267-274.
8. Caligiuri, M.P., J.P. Lacro, and D.V. Jeste, *Incidence and predictors of drug-induced parkinsonism in older psychiatric patients treated with very low doses of neuroleptics*. Journal of clinical psychopharmacology, 1999. **19**(4): p. 322-328.
9. Miller, L.G. and J. Jankovic, *Metoclopramide-induced movement disorders: clinical findings with a review of the literature*. Archives of Internal Medicine, 1989. **149**(11): p. 2486-2492.
10. Marsden, C., R. Mindham, and A. Mackay, *Extrapyramidal movement disorders produced by antipsychotic drugs*, in *The psychopharmacology and treatment of schizophrenia*. 1986, Oxford University Press Oxford. p. 340-402.
11. Friedman, J.H., R. Skeete, and H.H. Fernandez, *Letters to the Editor: Unrecognized Parkinsonism In Acute Care Medical Patients Receiving Neurological Consultations*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2003. **58**(1): p. M94-M95.
12. Pall, H. and A. Williams, *Extrapyramidal disturbances caused by inappropriate prescribing*. British Medical Journal (Clinical research ed.), 1987. **295**(6589): p. 30.
13. Bohacek, N., et al., *Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment: a consensus statement*. British journal of psychiatry (Print), 1990. **156**(MAI): p. 412-412.

14. Avorn, J., et al., *Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: a case-control study*. The American journal of medicine, 1995. **99**(1): p. 48-54.
15. Zemishlany, Z., et al., *Trihexyphenidyl (Artane) abuse in schizophrenic patients*. International clinical psychopharmacology, 1996. **11**(3): p. 199-202.
16. Buhrich, N., A. Weller, and P. Kevans, *Misuse of anticholinergic drugs by people with serious mental illness*. Psychiatric services, 2000. **51**(7): p. 928-929.
17. Sachdev, P., *The epidemiology of drug-induced akathisia: Part I. Acute akathisia*. Schizophrenia bulletin, 1995. **21**(3): p. 431-449.
18. AYD JR, F.J., *High potency neuroleptics and akathisia*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 1984. **4**(4): p. 237.
19. Sachdev, P. and J. Kruk, *Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia*. Archives of General Psychiatry, 1994. **51**(12): p. 963-974.
20. Adler, L.A., et al., *A controlled comparison of the effects of propranolol, benztropine, and placebo on akathisia: an interim analysis*. Psychopharmacology bulletin, 1993.
21. Lipinski Jr, J., et al., *Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia*. The American journal of psychiatry, 1984. **141**(3): p. 412-415.
22. Kramer, M.S., et al., *Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia (NIA) in schizophrenics: a double-blind, placebo-controlled study*. Biological psychiatry, 1988.
23. REITER, S., et al., *Atenolol and propranolol in neuroleptic-induced akathisia*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 1987. **7**(4): p. 279.
24. Wells, B.G., et al., *A placebo-controlled trial of nadolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia*. The Journal of clinical psychiatry, 1991. **52**(6): p. 255-260.
25. Pujalte, D., et al., *A double-blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia*. Clinical neuropharmacology, 1994. **17**(3): p. 236-242.
26. Poyurovsky, M., et al., *Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist mianserin: double-blind, placebo-controlled study*. The British Journal of Psychiatry, 1999. **174**(3): p. 238-242.
27. Poyurovsky, M., et al., *Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo-and propranolol-controlled trial*. Biological psychiatry, 2006. **59**(11): p. 1071-1077.
28. Chakos, M.H., et al., *Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia*. Psychopharmacology bulletin, 1992. **28**(1): p. 81-86.
29. Swett Jr, C., *Drug-induced dystonia*. The American Journal of Psychiatry, 1975. **132**(5): p. 532-534.
30. Keepers, G.A., V.J. Clappison, and D.E. Casey, *Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes*. Archives of General Psychiatry, 1983. **40**(10): p. 1113-1117.
31. van Harten, P.N., H.W. Hoek, and R.S. Kahn, *Acute dystonia induced by drug treatment*. Bmj, 1999. **319**(7210): p. 623-626.

32. Kane, J.M. and J.M. Smith, *Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979*. Archives of General Psychiatry, 1982. **39**(4): p. 473-481.
33. Smith, J.M. and R.J. Baldessarini, *Changes in prevalence, severity, and recovery in tardive dyskinesia with age*. Archives of General Psychiatry, 1980. **37**(12): p. 1368-1373.
34. Tarsy, D. and R.J. Baldessarini, *Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics?* Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2006. **21**(5): p. 589-598.
35. van Harten, P.N., et al., *The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: I*. Schizophrenia research, 1996. **19**(2-3): p. 195-203.
36. Morgenstern, H. and W.M. Glazer, *Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications: results of the Yale Tardive Dyskinesia Study*. Archives of General Psychiatry, 1993. **50**(9): p. 723-733.
37. MUNETZ, M.R. and C.L. CORNES, *Distinguishing akathisia and tardive dyskinesia: a review of the literature*. Journal of clinical psychopharmacology, 1983. **3**(6): p. 343-350.
38. Kahn, E.M., et al., *Akathisia: clinical phenomenology and relationship to tardive dyskinesia*. Comprehensive psychiatry, 1992. **33**(4): p. 233-236.
39. Kennedy, N.J. and J.S. Sanborn, *Disclosure of tardive dyskinesia: effect of written policy on risk disclosure*. Psychopharmacology bulletin, 1992. **28**(1): p. 93-100.
40. Soares-Weiser, K. and J. Rathbone, *Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006(1).
41. Louzã, M.R. and D.P. Bassitt, *Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine: 5 years' follow-up*. Journal of clinical psychopharmacology, 2005. **25**(2): p. 180-182.
42. Emsley, R., et al., *A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia*. The Journal of clinical psychiatry, 2004. **65**(5): p. 19619.
43. Bhoopathi, P.S. and K. Soares-Weiser, *Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006(3).
44. Zhang, X.Y., et al., *The effect of vitamin E treatment on tardive dyskinesia and blood superoxide dismutase: a double-blind placebo-controlled trial*. Journal of clinical psychopharmacology, 2004. **24**(1): p. 83-86.
45. Kaňovský, P., et al., *Treatment of facial and orolingual tardive dystonia by botulinum toxin a: Evidence of a long-lasting effect*. Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 1999. **14**(5): p. 886-888.
46. Huang, C.C., et al., *Reserpine and alpha-methyldopa in the treatment of tardive dyskinesia*. Psychopharmacology, 1981. **73**: p. 359-362.
47. Ondo, W.G., P.A. Hanna, and J. Jankovic, *Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol*. American Journal of Psychiatry, 1999. **156**(8): p. 1279-1281.

48. Jankovic, J., et al., *Tetrabenazine: effective treatment for tardive dyskinesia*. *Mov Disord*, 2004. **19**(suppl 9): p. S73.
49. Tarsy, D., et al., *An open-label study of botulinum toxin A for treatment of tardive dystonia*. *Clinical neuropharmacology*, 1997. **20**(1): p. 90-93.
50. Tormoehlen, L.M. and D.E. Rusyniak, *Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome*. *Handbook of clinical neurology*, 2018. **157**: p. 663-675.
51. Turner, A.H., et al., *Differentiating serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome*. *Curr Psychiatr*, 2019. **18**: p. 30-36.
52. Kateon, H., *Differentiating serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome*. *Mental Health Clinician*, 2013. **3**(3): p. 129-133.
53. Pileggi, D.J. and A.M. Cook, *Neuroleptic malignant syndrome: focus on treatment and rechallenge*. *Annals of Pharmacotherapy*, 2016. **50**(11): p. 973-981.
54. Wang, R.Z., et al., *Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it*. *Cleve Clin J Med*, 2016. **83**(11): p. 810-817.
55. Holt, R.I. and R.C. Peveler, *Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management*. *Clinical endocrinology*, 2011. **74**(2): p. 141-147.
56. Melmed, S., et al., *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. **96**(2): p. 273-288.
57. Bostwick, J.R., S.K. Guthrie, and V.L. Ellingrod, *Antipsychotic -induced hyperprolactinemia*. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2009. **29**(1): p. 64-73.
58. Madhusoodanan, S., S. Parida, and C. Jimenez, *Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review*. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2010. **25**(4): p. 281-297.
59. Coker, F. and D. Taylor, *Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management*. *CNS drugs*, 2010. **24**: p. 563-574.
60. Rusgis, M.M., A.Y. Alabbasi, and L.A. Nelson, *Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option*. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2021. **78**(10): p. 862-871.
61. Peuskens, J., et al., *The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review*. *CNS drugs*, 2014. **28**: p. 421-453.
62. Huhn, M., et al., *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis*. *Focus*, 2020. **18**(4): p. 443-455.
63. Toto, S., et al., *Current use of anticholinergic medications in a large naturalistic sample of psychiatric patients*. *Journal of Neural Transmission*, 2021. **128**: p. 263-272.
64. Ogino, S., et al., *Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function*. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2014. **68**(1): p. 37-49.

65. Penttilä, J., H. Scheinin, and E. Syvälahti, *Measurement of anticholinergic effects of psychotropic drugs in humans*. *Pharmacopsychiatry*, 2005. **38**(05): p. 187-193.
66. Collamati, A., et al., *Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence*. *Aging clinical and experimental research*, 2016. **28**: p. 25-35.
67. Joshi, Y.B., et al., *Anticholinergic medication burden-associated cognitive impairment in schizophrenia*. *American Journal of Psychiatry*, 2021. **178**(9): p. 838-847.
68. Stöllberger, C., J.O. Huber, and J. Finsterer, *Antipsychotic drugs and QT prolongation*. *International clinical psychopharmacology*, 2005. **20**(5): p. 243-251.
69. Behlke, L.M., E.J. Lenze, and R.M. Carney, *The cardiovascular effects of newer antidepressants in older adults and those with or at high risk for cardiovascular diseases*. *CNS drugs*, 2020. **34**: p. 1133-1147.
70. Wenzel-Seifert, K., M. Wittmann, and E. Haen, *QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes*. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2011. **108**(41): p. 687.