

1.5.6.1 Drugs for malignant hyperthermia

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข/เหตุผล
1	Dantrolene	Sterile pwdr	บัญชี ง (ยากำพรั้า) เงื่อนไข ใช้สำหรับ malignant hyperthermia เหตุผล ยามีประสิทธิผล ปลอดภัย และไม่มีทางเลือกอื่นในการรักษา นอกจากนี้ เห็นควรให้ระบุนำข้อบ่งชี้ severe neuroleptic malignant syndrome และ severe serotonin syndrome ไว้ในคู่มือการชื้อยา TNF
2	Bromocriptine mesilate	Tab	บัญชี ค (กลุ่ม 4.9 Drugs used in movement disorders) เงื่อนไข (ไม่ระบุ) บัญชี ค (6.7.1 Bromocriptine and other dopaminergic drugs) เงื่อนไข ใช้สำหรับ prolactinoma , acromegaly, amenorrhea ทั้งที่มีและไม่มี galactorrhea ผลการพิจารณา คงไว้ในบัญชี ค โดยไม่เพิ่มเงื่อนไขบำบัดภาวะ Neuroleptic malignant syndrome แต่ให้ระบุนำข้อบ่งชี้ดังกล่าวไว้ในคู่มือการชื้อยา TNF
3	Cyproheptadine hydrochloride	Tab	บัญชี ข (กลุ่ม 4.7.3.2 Drugs used in the prophylaxis of migraine) เงื่อนไข (ไม่ระบุ) ผลการพิจารณา คงไว้ในบัญชี ก โดยไม่เพิ่มเงื่อนไขบำบัดภาวะ Serotonin syndrome แต่ให้ระบุนำข้อบ่งชี้ดังกล่าวไว้ในคู่มือการชื้อยา TNF

Original table

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3rd	2nd	1st	51	สรุปเหตุผลการคัดเลือกยา
1	Dantrolene	sterile sol	ง	ง	พิษวิทยา ง วิสัญญี ค	x	

ED: -

คทง.พิษวิทยา: คัดเลือกเข้าบัญชี ง (ระบุเงื่อนไข)

เงื่อนไขการสั่งใช้: Neuroleptic malignant syndrome และ Serotonin syndrome

เหตุผล: dantroleneเป็นยาจำเป็นในการช่วยชีวิตผู้ป่วยที่เกิด Neuroleptic malignant syndrome และ Serotonin syndrome ซึ่งไม่มียาอื่นทดแทนได้ขณะนี้จึงจำหน่ายแล้ว

คทง.วิสัยัญญ: คัดเลือกเข้าบัญชี ค (ระบุเงื่อนไข)

เงื่อนไขการสั่งใช้: malignant hyperthermia (MHT)

เหตุผล: ยานี้มีความจำเป็นในการใช้ แต่มีปัญหาขาดแคลน ไม่มีการนำเข้าและจำหน่ายในประเทศไทย อีกทั้งไม่มี Alternative treatment อื่นในการรักษา malignant hyperthermia (MHT) ซึ่งเป็นโรคอันตรายร้ายแรงที่อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

คทง.ประสานผล:

1. คัดเลือกไว้ในบัญชี ง เงื่อนไข malignant hyperthermia

เหตุผล ยามีประสิทธิผล ปลอดภัย และไม่มีทางเลือกอื่นในการรักษา

2. ระบุข้อบ่งใช้ severe neuroleptic malignant syndrome และ severe serotonin syndrome ไว้ในคู่มือการใช้ยา TNF

คณะอนุกรรมการ: เห็นชอบตาม คทง.ประสานผลฯ

2	Bromocriptine mesilate	Tab	(ค)	(ค)	ค	(ค)	
---	------------------------	-----	-----	-----	---	-----	--

ED: ค ในกลุ่มยา 4.9 Drug used in movement disorder และ 6.7.1 bromocriptinemesilate

เงื่อนไขใช้สำหรับ prolactinoma และ amenorrhoea)

คทง.พิษวิทยา: เพิ่มไว้ในหมวด Antidote บัญชี ค (ระบุเงื่อนไข)

เงื่อนไขการสั่งใช้: บำบัดภาวะ Neuroleptic malignant syndrome

เหตุผล: Bromocriptineเป็นยาช่วยชีวิต โดยไม่มีทางเลือกอื่น และใช้ร่วมกับ Dantroleneในการรักษา Neuroleptic malignant syndrome โดยยาทั้งสองมีกลไกในการออกฤทธิ์แตกต่างกัน โดยBromocriptineจะออกฤทธิ์ที่ CNS ส่วน Dantroleneออกฤทธิ์เป็น muscle relaxant

คทง.วิสัยัญญ: ไม่ได้พิจารณา

คทง.ประสานผล: คงไว้ในบัญชี ค โดยไม่เพิ่มเงื่อนไขบำบัดภาวะ Neuroleptic malignant syndrome แต่ให้ระบุข้อบ่งใช้ดังกล่าวไว้ในคู่มือการใช้ยา TNF

คณะอนุกรรมการ: เห็นชอบตาม คทง.ประสานผลฯ

3	Cyproheptadine hydrochloride	Tab	(ก)	(ก)	ก	(ก)	
---	------------------------------	-----	-----	-----	---	-----	--

ED: ก ในกลุ่มยา 4.7.3.2 Drugs used in the prophylaxis of migraine

คทง.พิษวิทยา: เพิ่มไว้ในหมวด Antidote บัญชี ก (ระบุนึ่งเอนไซ)

เงื่อนไขการสงั้งใช้: ใช้บำบัดภาวะ Serotonin syndrome

คทง.วิสัยญญ: ไม่ได้พิจารณา

คทง.ประสานผล: คงไว้ในบัญชี ก โดยไม่เพิ่มเงื่อนไขบำบัดภาวะ Serotonin syndrome แต่ให้ระบุข้อบ่งใช้ดังกล่าวไว้ในคู่มือการใช้ยา TNF

คณะอนุกรรมการ: เห็นชอบตาม คทง.ประสานผลฯ

หมายเหตุ

- 51 = บัญชีย่อยของยา ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ปี 2551;
- 1st = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากคณะทำงานฯ แต่ละสาขา;
- 2nd = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากคณะทำงานประสานผล;
- 3rd = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากอนุกรรมการพัฒนานบัญชียาหลักแห่งชาติ
- ED = สถานะเดิมของยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ
- คทง. = คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา แต่ละสาขา

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

Dantrolene เป็นยาที่ถูกเสนอให้พิจารณาในเงื่อนไข malignant hyperthermia, neuroleptic malignant syndrome และ severe serotonin syndrome โดยมีคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ เกี่ยวข้อง 3 สาขา นอกจากนี้ยังมียาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องในแต่ละเงื่อนไขซึ่งต้องพิจารณาควบคู่ไปด้วย ได้แก่ bromocriptine และ cyproheptadine

1. Malignant hyperthermia เป็นกลุ่มอาการที่รุนแรงและอันตรายถึงชีวิต โดยเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีพันธุกรรมที่ทำให้ตอบสนองอย่างผิดปกติต่อยาระงับความรู้สึกแบบไอระเหย หรือยาหย่อนกล้ามเนื้อแบบ depolarizing muscle relaxant⁽¹⁾ ยา dantrolene เป็นยาที่มีประสิทธิภาพ และเป็นมาตรฐานที่ใช้ในการรักษา⁽²⁾ ซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนายาหลักแห่งชาติได้พิจารณาแล้ว เห็นชอบให้บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ
2. Neuroleptic malignant syndrome (NMS) มีอาการแสดงหลัก ได้แก่ อุณหภูมิสูง กล้ามเนื้อเกร็ง มีระดับ CPK สูงขึ้น และมีประวัติใช้ยาด้านจิตเวช⁽³⁾ อุบัติการณ์ในต่างประเทศในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาจิตเวช ประมาณ 0.02 – 3.23%^(3, 4) และมีอัตราการเสียชีวิตประมาณ 10 – 30%⁽³⁾ การรักษา neuroleptic malignant syndrome เริ่มด้วยการหยุดยาด้านจิตเวชที่ใช้อยู่และให้การรักษาระดับประคอง หากผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น (เช่น ภายใน 2 วัน) อาจพิจารณา ยา เช่น dantrolene, bromocriptine, lorazepam หรือ amantadine ในการรักษา⁽⁴⁻⁷⁾ ข้อมูลจาก Micromedex พบว่า ในข้อบ่งใช้ neuroleptic malignant syndrome ยา dantrolene ได้รับการประเมินว่ามีประสิทธิภาพ ส่วน bromocriptine นั้นไม่สามารถสรุปได้⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตาม หลักฐานที่สนับสนุนการใช้ยา dantrolene ยังมีอยู่จำกัด^(4, 9-14) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ของ dantrolene เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง ท้องร่วง ง่วงซึม ตับอักเสบ ส่วน bromocriptine เช่น คลื่นไส้ เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ปากแห้ง อาการที่รุนแรงเช่น ตาพร่ามัว ปวดศีรษะรุนแรง หัวใจเต้นเร็ว⁽¹⁵⁾ คณะอนุกรรมการฯ พิจารณาแล้วเห็นว่า เงื่อนไขการสั่งใช้อาจยังไม่ผ่านเกณฑ์ off-label เนื่องจากหลักฐานที่สนับสนุนประสิทธิภาพยังมีอยู่จำกัด จึงไม่ระบุเงื่อนไขไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม เห็นควรให้ระบุไว้ในคู่มือการใช้ยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ (Thai National Formulary: TNF)
3. Severe serotonin syndrome ส่วนใหญ่เกิดจากการใช้ยาที่เพิ่มการทำงานของ serotonin อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง ตอบสนองไวกว่าปกติ สับสน อุณหภูมิสูง ไปจนถึง หัวใจหยุดเต้น โคม่า และเสียชีวิตได้^(8, 16) การรักษา serotonin syndrome เริ่มจากการหยุดยาที่ทำให้เกิดอาการ จากนั้นใช้ยาช่วยสงบระบบ เช่น lorazepam ร่วมกับการรักษาระดับประคอง^(5, 16) หากอาการผู้ป่วยไม่ดีขึ้น แนะนำให้ cyproheptadine⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ อย่างไรก็ตาม จากการประเมินยาโดย Micromedex พบว่า ทั้ง dantrolene และ cyproheptadine ไม่สามารถสรุปข้อมูลด้านประสิทธิภาพได้⁽⁸⁾ ส่วนข้อมูลจากฐานข้อมูลอื่นๆ พบว่า cyproheptadine มีข้อมูลสนับสนุนและมีประสบการณ์การใช้มากกว่า dantrolene^(11, 12, 16) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา cyproheptadine ได้แก่ sedation และ hypotension^(11, 29) ส่วน dantrolene มีทั้งกล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึ่งถ้ามีภาวะการหายใจถูกกดอยู่ก่อนแล้ว

จะทำให้อาการเลวลง ท้องเสีย ง่วงซึม ตับอักเสบ อาจรุนแรงถึงตายได้ มักพบในการใช้ยาในระยะยาว⁽¹⁵⁾ คณะอนุกรรมการฯ พิจารณาแล้วเห็นว่า กรณี serotonin syndrome ให้ปฏิบัติในลักษณะเดียวกับกรณี neuroleptic malignant syndrome คือ ไม่ระบุเงื่อนไขไว้ในบัญชี แต่ให้ระบุไว้ในคู่มือการใช้ยาตาม บัญชียาหลักแห่งชาติ

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

Dantrolene ถูกเสนอให้ใช้ในเงื่อนไข malignant hyperthermia, neuroleptic malignant syndrome และ severe serotonin syndrome ซึ่งพิจารณาร่วมกันโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสองสาขา ได้แก่ สาขาเภสัชศาสตร์และพิษวิทยา และสาขาวิสัญญีวิทยาและการระงับปวด โดยเปรียบเทียบกับยาที่มีในบัญชี เช่น bromocriptine และ cyprohepatadine ข้อมูลด้านวิชาการจัดทำโดยเรียงเรียงตาม Health Technology Assessment core model ได้แก่ ปัญหาด้านสุขภาพและแนวทางการรักษา คุณลักษณะของยาที่เสนอ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ราคาและการประเมินความคุ้มค่า รวมไปถึงหัวข้ออื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ร่วมกับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ทั้งสองสาขา

ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

Malignant hyperthermia: Dantrolene

1) Malignant Hyperthermia (MH) เป็นกลุ่มอาการที่เป็นอันตรายอาจถึงแก่ชีวิต พบในกลุ่มคนที่มีพันธุกรรมผิดปกติในการตอบสนองต่อยาระงับความรู้สึกแบบไอระเหย (volatile anesthetics) หรือยาหย่อนกล้ามเนื้อแบบ depolarizing muscle relaxant ได้แก่ succinyl choline ทำให้เมตาโบลิซึมของกล้ามเนื้อลายสูงขึ้นอย่างมากและรวดเร็ว (hypermetabolism) เกิดอาการไข้สูง ภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้ในระยะเวลาอันสั้น ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าภาวะนี้เป็นกลุ่มอาการภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยาระงับความรู้สึกที่ต่อนี้ถึงในประเทศไทย⁽¹⁾

2) ข้อมูลประสิทธิภาพ Dantrolene IV injection เป็นยามาตรฐาน (drug of choice) ในการรักษา fulminant malignant hyperthermia (MHT)⁽²⁾

Malignant hyperthermia

FDA Approval: Adult, yes; Pediatric, yes

Efficacy: Adult, Effective; Pediatric, Effective

Recommendation: Adult, Class I; Pediatric, Class I

Strength of Evidence: Adult, Category B; Pediatric, Category B

Summary:

- Intravenous dantrolene is indicated for the management of malignant hyperthermia crises; a post-crisis follow-up dose is also indicated Prod Info DANTRIUM(R) IV injection, 2007)
- A mean dantrolene dose of 2.5 mg/kg (range, 1 to 7 mg/kg), administered intravenously, significantly reduced mortality compared to no treatment with dantrolene of malignant hyperthermia in 11 patients (5 adult; 6 pediatric) (Kolb et al, 1982).
- In 12 healthy volunteers, intravenous doses of 2.4 mg/kg resulted in a corresponding blood level of 4.2 mcg/mL, maximal muscle depression, and mean twitch depression of 75%. Significant decreases in grip strength were evident up to 20 hr after initial dose (Flewellen et al, 1983).
- Intravenous dantrolene is the drug of choice.

Neuroleptic malignant syndrome (NMS): Dantrolene และ Bromocriptine

1. ปัญหาด้านสุขภาพและวิธีการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน

1.1. อาการทางคลินิก

อาการของ NMS นั้นมีได้หลายรูปแบบ แต่ที่เป็นอาการหลักและบ่งว่าน่าจะเป็น NMS คือ hyperthermia, muscle rigidity, elevated CPK level และมีประวัติใช้ยารักษาโรคจิต⁽³⁾

1.2. อุบัติการณ์

การเกิด NMS ในต่างประเทศมีประมาณ 0.02 – 3.23 % จากผู้ป่วยจิตเวชในรายที่ได้รับยารักษาจิตเภท^(3, 4) พบได้ในผู้ป่วยทุกอายุ แต่พบมากในช่วงอายุ 20 – 50 ปี⁽³⁾ (ซึ่งในช่วงอายุนี้อาจมีปริมาณการใช้ยารักษาโรคจิตมากที่สุด) พบในผู้ชายเป็นสองเท่าของผู้หญิง อัตราการตาย (mortality rate) 10 – 30 %⁽¹⁹⁾

1.3. แนวทางการรักษา

การรักษา neuroleptic malignant syndrome เริ่มด้วยการหยุดยาจิตเวชที่ใช้อยู่และให้การรักษาแบบประคับประคอง หากผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น (เช่น ภายใน 2 วัน) อาจพิจารณา ยา เช่น dantrolene, bromocriptine, lorazepam หรือ amantadine ในการรักษา⁽⁴⁻⁷⁾

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษา neuroleptic malignant syndrome

No.	แหล่งข้อมูล	แนวทางการรักษา
1	Uptodate 19.2 ⁽⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> Patients with significant hyperthermia and rigidity should be admitted to an intensive care unit setting and undergo aggressive supportive care as outlined above, as well as monitoring for potential dysautonomia and other complications. In patients with CK elevations or hyperthermia on presentation, or who do not respond to withdrawal of medication and supportive care within the first day or two, the use of dantrolene, bromocriptine, and/or amantadine should be considered.
2	BMJ Clinical evidence ⁽⁵⁾	<p>1st withdrawal of antipsychotic medication plus supportive therapy</p> <p>Adjunct pharmacological therapy</p> <p>There are no specific recommendations regarding preference of one drug over the other. Often these drugs are used in combination</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oral or intravenous lorazepam may be helpful to treat NMS-associated agitation - Dantrolene may aid resolution of NMS-associated muscular rigidity and hyperthermia. However, some studies show that combination of dantrolene with other drugs for the treatment of NMS is associated with a prolongation of clinical recovery; therefore, use is somewhat controversial - Bromocriptine and amantadine are especially useful if the NMS was caused by withdrawal of anti-Parkinson's medication. They can be administered by nasogastric tube in patients with dysphagia - Dantrolene, bromocriptine, and amantadine are used in the treatment of NMS despite the limited evidence of their effectiveness
3	ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามธิบดี ⁽⁶⁾	<p>การรักษาผู้ป่วย NMS ที่สำคัญคือ รักษาภาวะแทรกซ้อนจาก NMS ได้แก่ ภาวะขาดน้ำ (dehydration), ลดอุณหภูมิของร่างกายขณะมี hyperthermia, รักษา renal failure ร่วมกับการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนจาก autonomic dysfunction ยาที่ใช้ในการรักษา NMS คือ dantrolene ซึ่งเป็น potent muscle relaxant กับ bromocriptine ซึ่งเป็น dopamine agonist แต่ dantrolene ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย คงมีแต่การรักษาแบบประคับประคองร่วมกับ bromocriptine เท่านั้น benzodiazepine อาจนำมาใช้รักษาผู้ป่วยร่วมด้วยได้เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม การรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียวโดยไม่มี bromocriptine ก็สามารลดอัตราการเสียชีวิตได้ระดับหนึ่งทีเดียว</p>

Neuroleptic Malignant Syndrome: Treatment in Psychiatry 2007⁽⁷⁾

Dopaminergic Agents. Several dopaminergic drugs, including bromocriptine and amantadine, may reverse parkinsonism in NMS and have been reported in case reports and meta-analyses (8, 29, 30) to reduce time to recovery and halve mortality rates when used alone or in combination with other treatments. Amantadine is generally initiated at 200–400 mg/day in divided doses administered orally or through a nasogastric tube. The starting dose of bromocriptine is 2.5 mg

orally two or three times a day, increased to a total daily dose of 45 mg if necessary. Bromocriptine can worsen psychosis and hypotension. It also may precipitate vomiting and thus should be used carefully in patients at risk of aspiration. Premature discontinuation of bromocriptine has resulted in rebound symptoms in some cases.

Dantrolene. Because of its efficacy in anesthetic-induced malignant hyperthermia, the muscle relaxant dantrolene has been used in the treatment of NMS. Dantrolene may be useful only in cases of NMS with extreme temperature elevations, rigidity, and true hypermetabolism (8). Generally, rapid reversal of the hyperthermia and rigidity is observed in patients treated with dantrolene, but symptoms may return if treatment is discontinued prematurely. Dantrolene can be combined with benzodiazepines or dopamine agonists, but it should not be coadministered with calcium channel blockers, as cardiovascular collapse can occur. Typical dosing of intravenous dantrolene in the treatment of NMS is 1–2.5 mg/kg body weight administered initially, followed by 1 mg/kg every 6 hours if rapid resolution of the fever and rigidity is observed, with tapering or switching to oral dantrolene after the first few days. Side effects may include impairment of respiratory or hepatic function. In some meta-analyses (8,29, 30), improvement has been reported in approximately 80% of NMS patients treated with dantrolene monotherapy. In addition, time to recovery may be shortened, and mortality is decreased by nearly half compared with supportive care, whether dantrolene is used alone or in combination with other agents. However, other anecdotal reports and a recent meta-analysis of published cases did not support the efficacy of dantrolene in NMS (31).

Pharmacologic Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome

TABLE 2. Proposed Treatment Algorithm for Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) Spectrum-Related Symptoms

Woodbury Stage ^a	Clinical Presentation	Supportive Care	First-Line Interventions	Second-Line Interventions
Stage I: drug-induced parkinsonism	Rigidity; tremor	Reduce or switch antipsychotics	Anticholinergic agents	
Stage II: drug-induced catatonia	Rigidity; mutism; stupor	Discontinue, reduce, or switch antipsychotics	Lorazepam (1–2 mg i.m. or i.v. every 4–6 hr)	
Stage III: mild, early NMS	Mild rigidity; catatonia or confusion; temperature $\leq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F); heart rate ≤ 100 bpm	Discontinue antipsychotics, carefully monitor for progression, correct risk factors	Lorazepam (1–2 mg i.m. or i.v. every 4–6 hr)	
Stage IV: moderate NMS	Moderate rigidity; catatonia or confusion; temperature $38\text{--}40^{\circ}\text{C}$ ($100.4\text{--}104^{\circ}\text{F}$); heart rate 100–120 bpm	Discontinue antipsychotics, manage fluids, initiate cooling measures, correct risk factors, provide intensive care	Lorazepam (1–2 mg i.m. or i.v. every 4–6 hr), bromocriptine (2.5–5 mg p.o. or by nasogastric [NG] tube every 8 hr), or amantadine (100 mg p.o. or by NG tube every 8 hr)	Consider electroconvulsive therapy (6–10 bilateral treatments)
Stage V: severe NMS	Severe rigidity; catatonia or coma; temperature $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (104°F); heart rate ≥ 120 bpm	Discontinue antipsychotics, manage fluids, initiate cooling measures, correct risk factors, provide intensive care	Dantrolene (1–2.5 mg/kg body weight i.v. every 6 hr for 48 hr, tapered), bromocriptine (2.5–5 mg p.o. or by NG tube every 8 hr), or amantadine (100 mg p.o. or by NG tube every 8 hr)	Consider electroconvulsive therapy (6–10 bilateral treatments)

^a Adapted from Woodbury and Woodbury (25).

2. คุณลักษณะของยาที่เสนอ

การขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย

- ปัจจุบันยา Dantrolene เป็นยากำพร้า และไม่มีทะเบียนในไทย องค์การเภสัชกรรมนำเข้ายา Dantrolene injection 20 mg ราคา 3,500 บาท/vial ปัจจุบันยังไม่มีผู้ประกอบการรายใดประสงค์ผลิต/นำเข้ายา หรือไม่มีผู้ผลิตต่างประเทศที่ตกลงจะจัดหาหรือขอขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

- เนื่องจากไม่มีการขึ้นทะเบียนยา Bromocriptine ในข้อบ่งใช้ NMS ดังนั้นจะต้องประเมินตามเกณฑ์ off-label ซึ่งจะเข้าคุณสมบัติตามเกณฑ์ ข้อ ข คือ

ข. ในกรณีที่ไม่สามารถดำเนินการได้ตามข้อ ก หรืออยู่ระหว่างดำเนินการ คณะอนุกรรมการ พัฒนาระบบบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดเกณฑ์ ดังต่อไปนี้ในการพิจารณาข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียน โดยต้องมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ต่อไปนี้ทุกข้อ

- 1) มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าวอย่างชัดเจน
- 2) เป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นที่นิยมในระดับสากลแต่ไม่ได้ขึ้นจดทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนาระบบบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้ความเห็นชอบ

- กรณียา dantrolene ได้ตรวจสอบการขึ้นทะเบียนยาในต่างประเทศจากฐานข้อมูล The electronic Medicines Compendium (eMC) พบว่า ยา Dantrolene ขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ malignant hyperthermia เท่านั้น และ US-FDA ไม่อนุมัติในข้อบ่งใช้ NMS ด้วย ดังนั้นเมื่อประเมินตามเกณฑ์ off-label พบว่าไม่ผ่านเกณฑ์ เนื่องจาก ข้อมูลสนับสนุนประสิทธิผลของยา dantrolene มีอย่างจำกัด และข้อบ่งใช้ดังกล่าวไม่เป็นที่นิยมในระดับสากล

3. ประสิทธิภาพ

3.1. ข้อมูลจาก drug monographs

ข้อมูลจาก Micromedex พบว่า ในข้อบ่งใช้ neuroleptic malignant syndrome ยา dantrolene ได้รับการ ประเมินว่ามีประสิทธิภาพ ส่วน bromocriptine นั้นไม่สามารถสรุปได้⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตาม หลักฐานที่สนับสนุนการใช้ยา dantrolene ยังมีอยู่จำกัด^(4, 9-14)

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลประสิทธิผลของยาที่ใช้ใน neuroleptic malignant syndrome

No.	ฐานข้อมูล	ประสิทธิผล								
		Generic name	FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of Evidence	
			Adult	Child	Adult	Child	Adult	Child	Adult	Child
1	Micromedex ⁽⁸⁾	Dantrolene	No	No	E	-	IIa	-	B	-
		Bromocriptine	No	No	I	-	III	-	B	-
<p>หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series</p>										
2	Uptodate 19.2 ⁽⁴⁾	The use of any of these medications is controversial and largely unsupported. In an animal model of NMS, dantrolene reduced body temperature, CK levels, and an EMG activation measure of								

No.	ฐานข้อมูล	ประสิทธิผล
		<p>rigidity compared with control [24]. A retrospective analysis of published cases indicates that the use of bromocriptine and/or dantrolene appeared to hasten clinical response [58]. Time to complete recovery was reduced from a mean of 15 days (with supportive care alone) to nine days (with dantrolene) and 10 days (with bromocriptine). Another analysis found reduced mortality: 8.6 percent in patients treated with dantrolene, 7.8 percent in patients treated with bromocriptine, and 5.9 percent in patients treated with amantadine compared with 21 percent in those receiving supportive care alone [59].</p> <p>These and similar analyses are of questionable validity because of publication and other biases [1,59]. In contrast, a small prospective study in 20 patients showed that dantrolene and/or bromocriptine use was associated with a more prolonged course (9.9 versus 6.8 days) and a higher incidence of sequel compared with those receiving supportive care alone [60]. However, the findings in this nonrandomized study could be explained by the fact that patients in the treated group were sicker than those not treated.</p> <p><u>While evidence supporting the use of these agents is limited, they are frequently used because of anecdotal evidence of efficacy, lack of other proven treatments, and high morbidity and mortality of the disorder.</u></p>
3	Clinical pharmacology 2011 ⁽²⁰⁾	<p>Dantrolene <u>For the treatment of neuroleptic malignant syndrome†:</u> NOTE: Response to dantrolene in this condition has not always been successful. Intravenous dosage: Adults: 1.25—1.5 mg/kg IV. Elderly: See adult dosage. Insufficient data are available to evaluate the dose-response in elderly patients; initiate dosage cautiously. Monitor clinical response.</p> <p>Bromocriptine <u>For the treatment of symptoms associated with neuroleptic malignant syndrome†:</u> Oral dosage:Adults: Initiate with 2.5 mg PO three times daily; usual dosage range is 5—10 mg PO three times daily. Complete or substantial response is expected within 2—3 days of initiating therapy.[24182] Children: Safety and efficacy have not been established.</p>
4	BNF 61 ⁽²¹⁾	<p><i>Neuroleptic malignant syndrome</i> (hyperthermia, fluctuating level of consciousness, muscle rigidity, and autonomic dysfunction with pallor, tachycardia, labile blood pressure, sweating, and urinary incontinence) is a rare but potentially fatal side-effect of all antipsychotic drugs. <u>Discontinuation of the antipsychotic drug is essential because there is no proven effective treatment, but bromocriptine and dantrolene have been used.</u> The syndrome, which usually lasts for 5–7 days after drug discontinuation, may be unduly prolonged if depot preparations have been used.</p>
5	AHFS 2011 ⁽⁹⁾	<p>Dantrolene Although the manufacturer states that dantrolene currently is not indicated for the management of neuroleptic malignant syndrome†^{109, 108} <u>the drug has been used successfully in a limited number of patients with this syndrome.</u>^{100 101 102 103 104 105} <u>The manufacturer states that fatalities have occurred in patients with neuroleptic malignant syndrome despite therapy with the drug.</u>^{108 109} Further study</p>

No.	ฐานข้อมูล	ประสิทธิผล
		<p>is needed to determine the efficacy and optimum dosage and route of administration of the drug in this condition.^{100 101 102 103 104 105}</p> <p>Bromocriptine</p> <p>Bromocriptine has been used with some success in the treatment of neuroleptic malignant syndrome† (NMS) associated with neuroleptic drug therapy (e.g., haloperidol, fluphenazine). In a limited number of patients, bromocriptine has relieved extrapyramidal reactions, hyperthermia, and hypertension associated with NMS.</p>
6	Emedicine 2011 ⁽¹⁰⁾	<p>Specific drug therapies, such as <u>dantrolene, amantadine, bromocriptine, and electroconvulsive therapy</u>, have an uncertain role in the treatment of neuroleptic malignant syndrome. While they generally are felt to be helpful, they have been found to be deleterious in some studies.</p>
7	สถาบัน พิษวิทยา โรงพยาบาล รามธิบดี ⁽¹⁵⁾	<p>Dantrolene ข้อบ่งใช้</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Malignant hyperthermia ซึ่งเป็นปฏิกิริยาจากการดมยาสลบ 2. ควบคุมภาวะ hyperthermia และ rhabdomyolysis ต้องมีการสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด <p>Bromocriptine ข้อบ่งใช้</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. prolactinoma หรือ hyperprolactinaemia เพื่อยับยั้งการหลั่ง prolactin 2. ใน acromegaly ลดการสร้าง growth hormone 3. parkinsonism ยาจะมี direct action ที่ dopaminergic receptors ใน substantia nigra 4. Neuroleptic Malignant Syndrome เนื่องจากเป็น dopamine agonist
8	Mdconsult ⁽¹¹⁾	<p>Dantrolene is a direct skeletal muscle relaxant; it prevents calcium release from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum by acting on the ryanodine receptor. It has very little effect on smooth and cardiac muscle. <u>It is very effective for MH, but its efficacy in NMS has not been firmly established. Anecdotal experience suggests occasional efficacy, but case control studies have had mixed results.</u></p> <p><u>Dantrolene has not been shown (and would not be expected) to correct a central disorder of thermoregulation.⁹⁸ It should probably be reserved for NMS patients with rigidity who have failed other treatments.</u></p> <p>Bromocriptine has been used at a dose of 2.5 to 15 mg given three times a day. Bromocriptine is a partial dopamine agonist/antagonist. <u>In rat studies, it can reverse the catatonia induced by neuroleptics. Data on its efficacy are mixed; studies have been done showing both benefit and lack thereof (see Chapter 38). Some retrospective studies have demonstrated a significant reduction in mortality from NMS in those patients treated with bromocriptine as compared with supportive care alone.^{99,100} In addition, some patients who were treated with bromocriptine for NMS experienced recurrence of NMS symptoms when this therapy was suddenly discontinued.</u> It has some mild side effects, namely nausea, vomiting, limited vasospasm, dyskinesias, hallucinations, and worsening psychosis. Bromocriptine does have a mild stimulatory effect on 5-HT receptors and does reduce brain serotonin turnover.¹⁰¹ Its indiscriminate use should be tempered with the knowledge that it might theoretically worsen serotonin syndrome.⁵³ <u>It should be strongly considered for treatment of unequivocal cases of NMS.</u></p>

3.2. ข้อมูลจากตำรา

Goldfrank's Toxicologic Emergencies⁽¹²⁾

The editors' and authors' royalties for this edition, as in the case of the previous editions, are being donated to the department to further the efforts of the New York City Poison Center and to help improve the care of poisoned patients.

Benzodiazepines are the most widely used pharmacologic adjuncts for treatment of NMS and are considered first line-therapy. Despite the length of time that they have been available and recommended by many, dantrolene and bromocriptine are not well studied, and their incremental benefit over good supportive care is debated.^{84,89} However, these drugs are associated with relatively little toxicity, and the absence of definitive evidence should not preclude their use, particularly in patients with moderate or severe NMS.

Benzodiazepines are frequently used in the management of patients with NMS because of their rapid onset of action, which is particularly important when patients are agitated or restless. Benzodiazepine actions are nonspecific in nature, but they presumably attenuate the sympathetic hyperactivity that characterizes NMS by facilitating GABA-mediated chloride transport and producing neuronal hyperpolarization in a fashion analogous to their beneficial effects in cocaine toxicity.⁴² The primary disadvantage of benzodiazepines is that they may cloud the assessment of mental status.

Dantrolene reduces skeletal muscle activity by inhibiting ryanodine receptor calcium release channels, thereby interfering with calcium release from the sarcoplasmic reticulum. In theory, this process should reduce body temperature and total oxygen consumption and lessen the risk of myoglobinuric renal failure. Dantrolene may be particularly useful when muscular rigidity is a prominent feature of NMS.¹³ It may be given by mouth (50–100 mg/d) or by IV infusion (2–3 mg/kg/d or 10 mg/kg/d in severe cases), although the latter requires laborious reconstitution. A recent review of 271 published cases of NMS that included information regarding drug treatment found that combination therapy including dantrolene was associated with a prolonged clinical recovery but also found that dantrolene monotherapy was associated with higher mortality rate than other treatment modalities including supportive care.⁸⁴ However, it is extremely difficult to draw meaningful conclusions regarding the effectiveness of dantrolene from this study in light of its design. Dantrolene is a relatively nontoxic drug suggested by some to be a reasonable therapeutic agent in patients with NMS, particularly those with prominent rigidity, although there is inadequate supportive evidence (see Antidote in Depth A22: Dantrolene Sodium).

Bromocriptine is a centrally acting dopamine agonist that is given orally or by nasogastric tube at doses of 2.5 to 10 mg three to four times a day. The rationale for its use rests in the belief that reversal of antipsychotic-related striatal D₂ antagonism will ameliorate the manifestations of NMS. Other dopamine agonists anecdotally associated with success include levodopa^{74,99} and amantadine.^{40,49,103} An important consideration with dopaminergic agents, however, is that their use may be associated with exacerbation of the underlying psychiatric illness. There is no current evidence to support their use at this time.

3.3. ข้อมูลจากรายงานการศึกษาศึกษา

Dantrolene อาจมีประโยชน์โดยเป็นยาเสริมในการรักษา neuroleptic malignant syndrome^(13, 14)

ตารางที่ 3 การสืบค้นรายงานการศึกษาศึกษาของ dantrolene จากฐานข้อมูล Pubmed

No.	Search terms	Results
1	(("Dantrolene"[Mesh]) AND (("Neuroleptic Malignant Syndrome"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb])	1(related 1)
2	(("Dantrolene"[Mesh]) AND "Serotonin Syndrome"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	0
3	(("Dantrolene"[Mesh]) AND "Serotonin Syndrome"[Mesh]) AND "Case Reports" [Publication Type]	79

Systematic reviews

การศึกษาวิธีการรักษา NMS โดยรวบรวม NMS case report ตั้งแต่ปี 1980 - 2006 รวม 271 cases โดยการรักษาสามารถแบ่งเป็น 4 แบบ คือ

- 1) ใช้ยา dantrolene เป็น monotherapy
- 2) ใช้ยา dantrolene ร่วมกับยาอื่น (ได้แก่ bromocriptine, amantadine และ electroconvulsive therapy)
- 3) ใช้ยาอื่นๆ นอกเหนือจากยา dantrolene
- 4) ใช้ supportive treatment เท่านั้น (ไม่ได้ใช้ยา)

ผลการศึกษาดัง **table 1** และ **table 2**

Reulbach, et al., 2007⁽¹³⁾ จากการศึกษานี้ได้สรุปว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา dantrolene ร่วมกับยาอื่น ต้องใช้เวลาในการฟื้นตัวนาน นอกจากนี้การใช้ยา dantrolene เป็น monotherapy นั้น มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าการรักษาแบบอื่นๆ ดังนั้นยา dantrolene อาจจะไม่ใช่วิธีทางเลือกในการรักษา NMS อย่างไรก็ตามยา dantrolene อาจจะมีประโยชน์ หากให้ร่วมกับ neuroleptic monotherapy

Managing an effective treatment for neuroleptic malignant Syndrome

Introduction Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare, but sometimes fatal, adverse reaction to neuroleptics characterized principally by fever and rigor. The aim of this study was to prove the efficacy of different NMS treatment strategies, **focusing on the efficacy of dantrolene**.

Methods Altogether, **271 case reports** from 27 years (from 1980 to 2006) were included. These cases were categorized into four treatment groups and compared to each other according to effectiveness of therapy within 24 hours, mortality, complete time of remission in days, effectiveness due to increase of dosage, relapse on the basis of decrease of dosage, and improvement of symptoms.

Results Between the four treatment groups, the complete time of remission was significantly different (analysis of variance, $F=4.02$; degrees of freedom = 3; $p = 0.008$). In a logistic regression with adjustment for age, gender, and severity code, no significant predictor of the treatment for the complete time of remission (dichotomized by median) could be found. However, if the premedication was a monotherapy with neuroleptics, the complete time of remission was significantly shorter with

dantrolene monotherapy ($t = -2.97$; $p = 0.004$).

Conclusion The treatment of NMS with drugs that are combined with dantrolene is associated with a prolongation of clinical recovery. Furthermore, treatment of NMS with dantrolene as monotherapy seems to be associated with a higher overall mortality. Therefore, dantrolene does not seem to be the evidence-based treatment of choice in cases of NMS but might be useful if premedication consisted of a neuroleptic monotherapy.

Table 1

Efficacy of treatment				
	Effectiveness within 24 hours ^a		Complete remission in days	Mortality
	Yes	No		
Dantrolene monotherapy	23 (76.7%)	7 (23.3%)	9.4 (SD 12.7)	6/37 (16.2%)
Dantrolene with additive medication	30 (44.1%)	38 (55.9%)	19.0 (SD 31.6)	6/82 (7.3%)
Other medication	44 (67.7%)	21 (32.3%)	9.5 (SD 9.8)	9/101 (8.9%)
Only supportive therapy	9 (37.5%)	15 (62.5%)	9.2 (SD 18.4)	1/51 (2.0%)

^aMissing values are due to the lack of detailed information in the reports. SD, standard deviation.

Table 2

	Effectiveness on the basis of increase of dosage	Relapse on the basis of decrease of dosage	Improvement of symptoms			
			Fever	Rigor	Both	Not mentioned
			Dantrolene monotherapy	2/37 (5.4%)	3/37 (8.1%)	9 (24.3%)
Dantrolene with additive medication	5/82 (6.1%)	7/82 (8.5%)	10 (12.2%)	3 (3.7%)	12 (14.6%)	57 (69.5%)
Other medication	4/101 (4.0%)	17/101 (16.8%)	12 (11.9%)	2 (2.0%)	14 (13.9%)	73 (72.3%)
Only supportive therapy	Not applicable	Not applicable	1 (2.0%)	-	1 (2.0%)	49 (96.1%)

ฐานข้อมูลอื่นๆ

IPCS/CEC evaluation of antidotes series⁽¹⁴⁾

Animal Studies

No data

Clinical Studies - Case Reports

In the neuroleptic malignant syndrome, thermogenesis is ultimately due to tonic contraction of skeletal muscles. Thus, the use of dantrolene may be helpful by relaxing skeletal muscle.

Since the initial observations (Bismuth et al., 1982; Boles et al., 1982), there have been many case reports of the use of dantrolene in the neuroleptic malignant syndrome (Ward et al., 1986; Harrison 1988) with no consensus concerning dosage. Single intravenous bolus doses (less than 3 to 10 mg/kg) and repeated oral doses (25 to 600 mg/day) have been used, often in combination with other drugs and supportive treatment. Dantrolene apparently reduces the pyrexia, usually within 12 h of intravenous therapy and over a somewhat longer period with oral dantrolene therapy. Most patients also improve clinically, although this occurs at a later stage. In some cases withdrawal of oral dantrolene therapy has been associated with a deterioration of the patient's condition and an increase in body temperature.

Summary of Evaluation

Dantrolene may be helpful as an adjunct to supportive therapy in neuroleptic malignant syndrome induced by drugs such as dopamine antagonists, particularly the major tranquillizers. There is no report of a controlled trial in this rare illness, and no study comparing dantrolene with bromocriptine, which has also been used in its management.

ตารางที่ 4 การสืบค้นรายงานการศึกษาระบาดวิทยาของ bromocriptine จากฐานข้อมูล Pubmed

No.	Search term	paper
1	((("Bromocriptine "[Mesh]) AND ("Neuroleptic Malignant Syndrome"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb])	0
2	((("Bromocriptine "[Mesh]) AND "Neuroleptic Malignant Syndrome"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	0
3	((("Bromocriptine "[Mesh]) AND ("Neuroleptic Malignant Syndrome"[Mesh])	119
4	((("Bromocriptine "[Mesh]) AND ("Neuroleptic Malignant Syndrome"[Mesh]) AND "Case Reports" [Publication Type]	78

4. ความปลอดภัย

ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี⁽¹⁵⁾

อาการไม่พึงประสงค์ของ Dantrolene

1. กล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึ่งถ้ามีภาวะการหายใจถูกกดอยู่ก่อนแล้ว จะทำให้อาการเลวลง
2. ท้องเสีย ง่วงซึม
3. ตับอักเสบ อาจรุนแรงถึงตายได้ มักพบในการใช้ยาในระยะยาว

อาการไม่พึงประสงค์ของ Bromocriptine

1. คลื่นไส้ เป็นอาการที่พบบ่อยเมื่อเริ่มให้ยา
2. เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ปากแห้ง เชื่องซึม บางรายอาจมี orthostatic hypotension, หรือเป็นลมหน้ามืด
3. ในรายที่มีอาการรุนแรงจะมีตาพร่ามัว ปวดศีรษะอย่างรุนแรง คลื่นไส้และอาเจียนมาก มี chest pain หัวใจเต้นเร็ว หายใจตื้น (shortness breath)

5. ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์

5.1 ราคา

ตารางที่ 5 แสดงราคาขาย bromocriptine

Generic name	รูปแบบ	ความแรง	หน่วย	ราคาที่รพ.สต.จัดซื้อ		ปริมาณผลิตและนำเข้ายา	
				ปี 2553 (บาท)		ปี 2552	
				Original	Generic	Original	Generic
bromocriptine	compressed tablet	2.5 mg	tablet	9.53	7.62	650,040	2,680,200

5.2 การอนุมัติการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

ตารางที่ 6 การอนุมัติการเบิกจ่ายยา Glucagon injection และ Insulin injection ในข้อบ่งใช้ บำบัดพิษที่เกิดจากยาในกลุ่ม Beta-blocker

ประเทศ	อนุมัติการเบิกจ่ายยา	
	Glucagon	Insulin
สก็อตแลนด์ ⁽²²⁾	เบิกไม่ได้	เบิกไม่ได้
ออสเตรเลีย ⁽²³⁾	เบิกไม่ได้	เบิกไม่ได้

6. ความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ

ในการประชุมคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 12/2554 วันที่ 10 สิงหาคม 2554 ที่ประชุมได้ให้ความเห็นว่ากรณียา dantrolene (malignant hyperthermia) และ bromocriptine (neuroleptic) เบิกจ่ายในสก็อตแลนด์และออสเตรเลียไม่ได้ เพราะเป็นระบบเหมาจ่าย แต่หากมีการใช้ โรงพยาบาลก็มีการจ่ายให้ นอกจากนี้ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ มีความเห็นว่าการใช้ยากลุ่มนี้ใช้ด้วยกลไกที่ต่างกัน หากผู้ป่วยเกิด muscle spasm จะใช้ dantrolene แต่ถ้าความผิดปกติเกิดจากระบบประสาทส่วนกลาง จะใช้ bromocriptine

1. ปัญหาด้านสุขภาพและวิธีการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน

1.1 อาการทางคลินิก

Serotonin syndrome ส่วนใหญ่เกิดจากการใช้ยาที่มีผลเพิ่มการทำงานของระบบ serotonin พร้อมกันตั้งแต่สองตัวขึ้นไป ซึ่งโดยมากจะเป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อระบบ serotonin แตกต่างกัน หรืออาจพบได้ในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ยาเกินขนาด อย่างไรก็ตาม รายงานการเกิดภาวะนี้จากการใช้ยาเพียงตัวเดียวก็มีเช่นกัน^(8, 16)

อาการที่พบบ่อยได้แก่ myoclonus, hyperreflexia, muscle rigidity, confusion/disorientation, restlessness/hyperactivity, hyperthermia, diaphoresis มีรายงานอาการรุนแรง ซึ่งพบน้อย ได้แก่ seizure, opisthotonus, disseminated intravascular coagulation, myoglobinuria and renal failure, cardiac arrhythmia, coma และเสียชีวิต^(8, 16)

1.2 อุบัติการณ์

จากการสำรวจของ Toxic Exposure Surveillance System ปี 2004 พบจำนวนผู้ป่วย 48,204 รายที่เสี่ยงจะเกิด serotonin syndrome จากการได้รับ selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) โดยผู้ป่วย 8,187 รายที่เป็น serotonin syndrome ในระดับปานกลางถึงรุนแรง และ 103 รายเสียชีวิต อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์เกิด serotonin syndrome ที่แท้จริงนั้น อาจจะต่ำกว่าตัวเลขที่แสดง⁽¹⁶⁾

In 2004, the Toxic Exposure Surveillance System identified 48,204 exposures to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) that resulted in moderate or major outcomes in 8187 patients and death in 103 patients; the vast majority of these fatalities were associated with coingestants [6]. The true incidence of serotonin syndrome, however, may be under-represented in these figures for a number of reasons.

1.3 แนวทางการรักษา

การรักษา serotonin syndrome เริ่มจากการหยุดยาที่ทำให้เกิดอาการ จากนั้นใช้ยาช่วยสงบระงับ เช่น lorazepam ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง^(5, 16) หากอาการผู้ป่วยไม่ดีขึ้น แนะนำให้ cyproheptadine⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

ตารางที่ 7 แนวทางการรักษา serotonin syndrome

No.	แหล่งข้อมูล	แนวทางการรักษา
1	Uptodate 19.2 ⁽¹⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Discontinue serotonergic agents - Sedate using benzodiazepines (eg, lorazepam 1 to 2 mg IV per dose; 0.02 to 0.04 mg/kg/dose in children): goal is to eliminate agitation, neuromuscular abnormalities (eg, tremor, clonus), and elevations in heart rate and blood pressure; titrate dose to effect - Provide: oxygen (maintain SaO₂ ≥ 94); IV fluids; continuous cardiac monitoring - Anticipate complications; in severe SS vital signs can fluctuate widely and rapidly - <u>If benzodiazepines and supportive care fail to improve agitation and abnormal vital signs, give cyproheptadine</u> (12mg orally or by orogastric tube for initial adult dose; pediatric doses included in main text) <p>Treat patients with temperature >41.1°C with immediate sedation, paralysis, and endotracheal</p>

		intubation; treat hyperthermia with standard measures; avoid antipyretics such as acetaminophen
2	BMJ Clinical evidence ⁽⁵⁾	<p>Mild serotonin toxicity</p> <p><u>No treatment is required in these patients, except possibly ceasing the offending medication(s) or reducing the dose of the medication, if appropriate.</u> [4] Often, simple identification of the serotonergic symptoms may be sufficient, and continuation of the medication can then be decided on based upon the patient's tolerance of these effects and benefits of the treatment.</p> <p>Moderate serotonin toxicity</p> <p>Treatment focuses on symptomatic relief of anxiety and agitation and the distressing effects of neuromuscular excitation. <u>There is no evidence to support best treatment, except the existence of case reports.</u> [1] [2] [3] <u>Benzodiazepines may be used to treat anxiety and also sedate the patient.</u> For patients with neuromuscular excitation and agitation that is distressing or unpleasant, <u>cyproheptadine</u> (a non-specific 5-HT₂ antagonist and antihistamine) may be used. [22] [23] [21] [24] It also has sedative effects that are useful.</p> <p>Severe serotonin toxicity</p> <p>If severe serotonin toxicity is a result of an overdose, then decontamination with a single dose of activated charcoal may be considered if the overdose occurred within the last hour.</p> <p><u>Although there is limited evidence for the use of specific 5-HT antagonists, intravenous chlorpromazine has been anecdotally successful.</u> [20] [21] Repeat doses can be used, and often a dose can be used to sedate the patient rather than using a benzodiazepine. Hypotension due to peripheral alpha-antagonism must be avoided by pre-administration of intravenous fluids.</p>
3	Journal of the Psychiatric Association of Thailand ⁽¹⁷⁾	<p>การรักษาที่สำคัญคือ หยุดยาที่สงสัยว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการ ให้การดูแลแก้ไขภาวะต่างๆ ไปของผู้ป่วย เช่น ให้น้ำเกลือ ลดไข้ และให้ยาเพื่อลด myoclonus และ rigidity เช่น clonazepam, lorazepam, benzotropine, diphenhydramine ซึ่งผลก็ยังไม่ชัดเจนนัก⁷ ช่วงหลังนิยมให้ยาที่ผลต่อระบบ serotonin โดยยาตัวที่มีรายงานว่าได้ผลดีคือ cyproheptadine^{5,17,18} ซึ่งเป็น nonspecific 5-HT₁ และ 5-HT₂-receptor antagonist ให้รับประทานขนาด 4-8 มก. ให้ได้ทุก 2-4 ชั่วโมง ขนาดทั้งหมดไม่เกิน 0.5 มก. /กก./วัน ควรระวังอาการ anticholinergic เนื่องจาก cyproheptadine เป็น antagonist ต่อ muscarinic acetylcholine receptor ด้วย ยาตัวอื่น เช่น propranolol^{17,19,20} ซึ่งมี specific affinity ต่อ 5-HT_{1A}-receptor และ methylsergide²¹ ซึ่งเป็น nonspecific 5-HT₁ และ 5-HT₂-receptor antagonist มีรายงานว่าได้ผลเช่นกัน แม้จะไม่ชัดเจนเท่า cyproheptadine</p>

Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment: MJA 2007⁽¹⁸⁾

Serotonin toxicity may progressively increase over a number of hours after ingestion of implicated drugs. Patients who have moderate serotonin toxicity should be observed for a period of 6 hours; however, if a slow-release formulation has been ingested, such as venlafaxine, observation should be continued for 12 hours. It is appropriate to provide symptomatic treatment for these patients, including benzodiazepine sedatives, antiemetics and specific pharmacological therapy. Most patients will improve within 24 hours of ceasing the serotonergic medication.

There may be a role for specific serotonin antagonists in serotonin toxicity, and animal studies provide data that nonspecific HT₂-antagonists and more selective 5-HT_{2A}-antagonists reverse the lethal effects of serotonin toxicity.⁵ There are numerous case reports of patients improving after being given serotonin antagonists.²⁰⁻²⁴ However, it is difficult to

separate these “responses” from the natural resolution of toxicity. There are no controlled trials demonstrating their effectiveness and further study is required. Cyproheptadine and chlorpromazine are the HT2-antagonists that have been used most extensively,^{20,23,25} and have a long history of safe use for other medical conditions. Oral cyproheptadine (4–12mg) is probably the most useful 5-HT2 antagonist for moderate toxicity. Its main side effect is sedation, which is usually beneficial. However, as cyproheptadine can only be administered orally, it is unlikely to be effective in patients administered activated charcoal, and has limited use in severe toxicity. In severe serotonin toxicity, chlorpromazine may be more appropriate to use for sedation than other routine sedative agents. It can cause hypotension, so patients must receive sufficient volume loading. Other non-selective 5-HT2 antagonists, such as the atypical antipsychotics, may be effective,^{21,22} but there is far less experience with their use.

2. คุณลักษณะของยาที่เสนอ

- เนื่องจากไม่มีการขึ้นทะเบียนยาเม็ด cyproheptadine ในข้อบ่งใช้ serotonin syndrome ดังนั้นจะต้องประเมินตามเกณฑ์ off-label ซึ่งจะเข้าคุณสมบัติตามเกณฑ์ ข้อ ข คือ

ข. ในกรณีที่ไม่สามารถดำเนินการได้ตามข้อ ก หรืออยู่ระหว่างดำเนินการ คณะอนุกรรมการ พัฒนาระบบบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดเกณฑ์ดังต่อไปนี้ ในการพิจารณาข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียน โดยต้องมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ต่อไปนี้ทุกข้อ

- 1) มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าวอย่างชัดเจน
- 2) เป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นที่นิยมในระดับสากลแต่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนาระบบบัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ

- กรณียา dantrolene เนื่องจากไม่มีการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย ฝ่ายเลขานุการฯ จึงตรวจสอบการขึ้นทะเบียนยาในต่างประเทศจากฐานข้อมูล The electronic Medicines Compendium (eMC) พบว่า ยา Dantrolene ขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ malignant hyperthermia เท่านั้น และ US-FDA ไม่อนุมัติในข้อบ่งใช้ serotonin syndrome ดังนั้นเมื่อประเมินตามเกณฑ์ off-label พบว่าไม่ผ่านเกณฑ์ เนื่องจากข้อมูลสนับสนุนประสิทธิผลของยา dantrolene มีอย่างจำกัด และข้อบ่งใช้ดังกล่าวไม่เป็นที่นิยมในระดับสากล

- ปัจจุบันยา Dantrolene เป็นยากำพร้า และไม่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย องค์การเภสัชกรรมจึงนำเข้ายา Dantrolene injection แทน และราคา Dantrolene injection 20 mg ราคา 3,500 บาท/vial เพื่อให้ใช้ในประเทศ ปัจจุบันยานี้ไม่มีผู้ประกอบการรายใดประสงค์นำเข้ายา หรือไม่มีผู้ผลิตต่างประเทศที่ตกลงจะจัดหาหรือขอขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

3. ประสิทธิภาพ

3.1 ข้อมูลจาก drug monographs และฐานข้อมูลยาที่เกี่ยวข้อง

จากการการประเมินยาโดย Micromedex พบว่า ทั้ง dantrolene และ cyproheptadine ไม่สามารถสรุปข้อมูลด้านประสิทธิภาพได้⁽⁶⁾ ส่วนข้อมูลจากฐานข้อมูลอื่นๆ พบว่า cyproheptadine มีข้อมูลสนับสนุนและมีประสิทธิภาพการใช้มากกว่า dantrolene^(11, 12, 16)

ตารางที่ 8 สรุปประสิทธิภาพของยา dantrolene จาก drug monographs และฐานข้อมูลยาที่เกี่ยวข้อง

No.	ฐานข้อมูล	ประสิทธิภาพ								
		Generic name	FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of Evidence	
			Adult	Child	Adult	Child	Adult	Child	Adult	Child
1	Micromedex ⁽⁸⁾	Dantrolene	No	No	I	-	III	-	B	-
		Cyproheptadine	No	No	I	-	III	-	C	-
		<p>หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ที่ขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series</p>								
2	Uptodate 19.2 ⁽¹⁶⁾	<p>Treatment with propranolol, bromocriptine, or dantrolene is NOT recommended. Propranolol has a long duration of action, may cause prolonged hypotension, and can mask tachycardia that can be used to monitor the effectiveness of treatment. Bromocriptine, a serotonin agonist, may exacerbate serotonin syndrome [1]. Dantrolene has no effect on survival in animal models.</p> <p>Cyproheptadine — If benzodiazepines and supportive care fail to improve agitation and correct vital signs, we suggest antidotal therapy be given. Cyproheptadine is the recommended antidote [15]. Cyproheptadine is a histamine-1 receptor antagonist with nonspecific 5-HT1A and 5-HT2A antagonistic properties [15]. It also has weak anticholinergic activity.</p> <p>Cyproheptadine may lead to sedation, but this effect is consistent with the goals of management [1]. Furthermore, as a nonspecific serotonin antagonist, cyproheptadine may produce transient hypotension due to the reversal of serotonin-mediated increases in vascular tone. Such hypotension usually responds to intravenous fluids. Cyproheptadine is rated category B for safety in pregnancy by the US Food and Drug administration (FDA) (table 5) [8].</p> <p>Definitive evidence of cyproheptadine's effectiveness is lacking. A small study used PET scan to assess 5-HT2 blockade in two volunteers after taking cyproheptadine (12 mg and 18 mg per day for six days). At 12 mg/day, there was 85 percent blockade and at 18 mg/day there was over 95 percent blockade of 5-HT2 receptors in the prefrontal cortex [16]. In addition, many reports describe the successful use of cyproheptadine to treat serotonin syndrome [15,17-22]. The majority of these patients received cyproheptadine at an initial dose of 8 mg, while fewer patients responded to as little as 4 mg and some had no response to as much as 16 mg.</p>								
3	Clinical	Dantrolene ไม่พบข้อมูล								

No.	ฐานข้อมูล	ประสิทธิผล
	pharmacology 2011 ⁽²⁰⁾	Cyproheptadine ไม่พบข้อมูล
4	BNF 61 ⁽²¹⁾	Dantrolene และ Cyproheptadine ไม่พบข้อมูล
5	AHFS 2011 ⁽⁹⁾	Dantrolene และ Cyproheptadine ไม่พบข้อมูล
6	Emedicine 2011 ⁽¹⁰⁾	Dantrolene ไม่พบข้อมูล Cyproheptadine A 5HT (2a) antagonist. Has been shown in animal studies and case reports to reduce symptoms of SS. May be helpful in mild-to-moderate cases of serotonin syndrome.
7	สถาบัน พิษวิทยา โรงพยาบาล รามาธิบดี ⁽¹⁵⁾	Dantrolene ข้อบ่งใช้ 1.Malignant hyperthermia ซึ่งเป็นปฏิกิริยาจากการดมยาสลบ 2.ควบคุมภาวะ hyperthermia และ rhabdomyolysis ต้องมีการสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด Cyproheptadine ไม่พบข้อมูล
8	Mdconsult ⁽¹¹⁾	<u>Dantrolene has been used for serotonin syndrome without documented benefit. Dantrolene may cause increased CNS 5-HT tone and, thus, its use is not recommended for treatment of serotonin syndrome.</u> ¹¹⁵ <u>Cyproheptadine, an antihistamine with serotonin antagonist effects, has been effective for the treatment of serotonin syndrome.</u> ^{35,105} <u>There are no randomized, controlled trials that have demonstrated the efficacy of cyproheptadine or other 5-HT2A receptor antagonists (e.g., chlorpromazine, olanzapine, risperidone, methysergide) for the treatment of serotonin syndrome. Efficacy for these pharmacotherapies is difficult to establish since serotonin syndrome is often self-limited and has a relatively short duration.</u> Cyproheptadine is only available as an oral formulation; the usual dose in adults is 4 to 8 mg every 1 to 4 hours, up to a maximum of 32 mg/day. ⁴⁸ For children, the cyproheptadine dose is 1 to 2 mg every 1 to 4 hours, up to a maximum of 12 mg/day. There often is a positive response after a single dose, but larger doses may be necessary for those with serotonin syndrome as a complication of a serotonin agonist overdose. Cyproheptadine has some sedating and anticholinergic side effects, which may become problematic at the higher recommended doses

3.2 ข้อมูลจากตำรา Goldfrank's Toxicologic Emergencies⁽¹²⁾

Treatment of patients with serotonin syndrome begins with supportive care and focuses on decreasing muscle rigidity. Because muscular rigidity is thought to be partly responsible for hyperthermia and death, rapid external cooling in conjunction with aggressive use of benzodiazepines should limit complications and mortality. In severe cases, neuromuscular blockade should be considered to achieve rapid muscle relaxation. The time course of the serotonin syndrome is variable and related to the time required to offending drug effects. In most patients, the serotonin syndrome resolves within 24 hours after the offending drug is removed. However, the serotonin syndrome can be prolonged when it is caused by drugs with long half-lives, protracted duration of effects, or active metabolites.

Animal models indicate that pretreatment with serotonin antagonists can prevent development of the serotonin syndrome.^{77,103,199} Several case reports indicate the successful use of 4 mg oral or intravenous cyproheptadine, an antihistamine with nonspecific antagonist effects at 5-HT1A and 5-HT2A receptors.^{88,123} Current recommendation allows doses at 8–16 mg. Patients who responded typically had mild to moderate symptoms of serotonin syndrome and were not

hyperthermic evidence supports the use of cyproheptadine in this patient group. Further research is warranted to determine the success of higher doses given to gain sufficient 5-HT2A antagonistic effects in more severely affected patients.⁸¹ Other drugs that are anecdotally reported to be successful for treatment of symptoms caused by the serotonin syndrome include methysergide, chlorpromazine, atypical antipsychotics, and propranolol.^{81,82,85,91,181} Because all of these drugs are of unproven utility and can be dangerous, aggressive cooling and sedation with a benzodiazepine remain the basis of therapy.

3.3 รายงานการศึกษา

ตารางที่ 9 การสืบค้นรายงานการศึกษายา Dantrolene จากฐานข้อมูล Pubmed

No.	Search terms	Results
1	("Dantrolene"[Mesh]) AND "Serotonin Syndrome"[Mesh] AND "Systematic"[Sb]	0
2	((("Dantrolene"[Mesh]) AND "Serotonin Syndrome"[Mesh] AND "Systematic"[Sb] AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	0
3	((("Dantrolene"[Mesh]) AND "Serotonin Syndrome"[Mesh] AND "Case Reports" [Publication Type])	2 (related 0)
4	((("Dantrolene"[Mesh]) AND "Serotonin Syndrome"[Mesh])	3 (related 0)

ตารางที่ 10 การสืบค้นรายงานการศึกษายา Cyproheptadine จากฐานข้อมูล Pubmed

No.	Search terms	Results
1	("Cyproheptadine"[Mesh]) AND "Serotonin Syndrome"[Mesh] AND "Systematic"[Sb]	0
2	((("Cyproheptadine"[Mesh]) AND "Serotonin Syndrome"[Mesh] AND "Systematic"[Sb] AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	0
3	((("Cyproheptadine"[Mesh]) AND "Serotonin Syndrome"[Mesh] AND "Case Reports" [Publication Type])	13 (related 6 readable 4)
4	((("Cyproheptadine"[Mesh]) AND "Serotonin Syndrome"[Mesh])	20 (related 7 readable 5)

ตารางที่ 11 สรุปรายงานการสืบค้นรายงานการศึกษานำข้อบ่งใช้ serotonin syndrome

No.	Authors, Years, Countries	Patient group	Study type	Treatments	Results
1	Isenberg, 2008, USA ⁽²⁴⁾	A 54-year-old man on tricyclic antidepressants took an unprescribed dose of buprenorphine/naloxone. He presented signs and symptoms of severe serotonin syndrome including clonus, agitation, and altered	Case reports	Cyproheptadine therapy	cyproheptadine, a serotonin receptor antagonist, was administered with improvement in the patient's symptoms.

No.	Authors, Years, Countries	Patient group	Study type	Treatments	Results
		mental status			
2	Paruchuri, 2006, USA ⁽²⁵⁾	80-year-old woman who presented with serotonin syndrome while on a therapeutic dose of paroxetine.	Case series	Paroxetine was stopped, and aggressive hydration with fluids and treatment with cyproheptadine	remarkable improvement and return to baseline status in 4 days.
3	Munhoz, 2004, Brazil ⁽²⁶⁾	A 62-year-old woman with serotonin syndrome after been induced by a combination of bupropion and SSRIs.	Case reports	Cyproheptadine and clonazepam therapy	cyproheptadine and clonazepam with gradual improvement and complete resolution of symptoms
4	McDaniel, 2001, USA ⁽²⁷⁾	three patients who developed serotonin syndrome after a medication overdose	Case reports	Cyproheptadine therapy	the signs and symptoms of serotonin syndrome remitted and pupils returned to normal size and reactivity,
5	Ma, 2008, USA ⁽²⁸⁾	clorgyline-pretreated rats	Animal study	Clorgyline, Cyproheptadine, Dizocilpine Maleate/ pharmacology	Cyproheptadine can block hyperthermia and death. However, the effects on mortality became poor when the antidotes were injected 60 min after high hyperthermia had been induced

Recognition and treatment of serotonin syndrome⁽²⁹⁾

Dantrolene, a skeletal muscle relaxant used for treatment of NMS, has been reported to improve symptoms of serotonin syndrome in a case series²⁶; however, it has also been implicated in the development of serotonin toxicity and is not generally recommended.^{4,11}

The antihistamine cyproheptadine, which is also a 5-HT_{2A} inhibitor, should be considered in moderate cases and is recommended in severe cases, despite a lack of randomized controlled trial evidence (level II evidence). It is available only as an oral preparation; the initial dose is 12 mg; the dosage is then adjusted to 2 mg every 2 hours until symptoms improve.^{21,22}

The Serotonin Syndrome, current concepts⁽³⁰⁾

Bromocriptine, a dopamine agonist, and dantrolene are not useful therapies; case reports citing their use probably involved a misdiagnosis of another condition as the serotonin syndrome.^{7,35,45}

Bromocriptine has been implicated in the development of the serotonin syndrome, and its use in patients in whom the neuroleptic malignant syndrome is misdiagnosed may worsen serotonergic signs.^{27,50}

According to one report, the administration of bromocriptine and dantrolene to a patient with the serotonin syndrome caused an abrupt increase in temperature, culminating in death.³⁹ This finding is supported by the observation that dantrolene has no effect on survival in animal models.^{34,35}

Antagonist therapy with the use of cyproheptadine and chlorpromazine may have unintended effects. The dosage of cyproheptadine used to treat the serotonin syndrome may cause sedation, but this effect is a goal of therapy and should not deter clinicians from using the drug. Chlorpromazine is an outmoded drug that has been associated with severe orthostatic hypotension and has been thought to aggravate hyperthermia. Patients who require acute parenteral therapy for the serotonin syndrome are often hypertensive and are not ambulatory, so that the risk of orthostatic hypotension is minimized. Hyperthermia in response to neuroleptic administration is an idiopathic response; the normal outcome is hypothermia. Nonetheless, chlorpromazine should not be administered to a patient with hypotension or the neuroleptic malignant syndrome, since the drug could potentially exacerbate clinical findings.

4. ความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา cyproheptadine ได้แก่ sedation และ hypotension^(11, 29)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Dantrolene ได้แก่ กล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึ่งถ้ามีภาวะการหายใจถูกกดอยู่ก่อนแล้ว จะทำให้อาการเลวลง ท้องเสีย ง่วงซึม ตับอักเสบ อาจรุนแรงถึงตายได้ มักพบในการใช้ยาในระยะยาว⁽¹⁵⁾

5. ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์

5.1 ราคายา

ตารางที่ 12 ราคายา cyproheptadine

Generic name	รูปแบบ	ความแรง	หน่วย	ราคาที่รพ.สต.จัดซื้อ		ปริมาณผลิตและนำเข้ายา	
				ปี 2553 (บาท)		ปี 2552 (บาท)	
				Original	Generic	Original	Generic
cyproheptadine	sugar coated tablet	2 mg	tablet	-	0.14	-	20,391,400
cyproheptadine	sugar coated/ compressed tablet	4 mg	tablet	-	0.12	-	211,989,300

5.2 การอนุมัติการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

ตารางที่ 13 การอนุมัติการเบิกจ่ายยา Glucagon injection และ Insulin injection ในข้อบ่งใช้ บำบัดพิษที่เกิดจากยากลุ่ม Beta-blocker

ประเทศ	อนุมัติการเบิกจ่ายยา	
	Glucagon	Insulin
สก็อตแลนด์ ⁽²²⁾	เบิกไม่ได้	เบิกไม่ได้
ออสเตรเลีย ⁽²³⁾	เบิกไม่ได้	เบิกไม่ได้

References:

- สมรัตน์ จารุลักษณะรณันท์. ตำราวิสัญญีวิทยา: การให้ยา ระวังความรู้สึกเพื่อคุณภาพและความปลอดภัย. กรุงเทพมหานคร: วินเพรสโปรดักชั่นเฮาส์; 2548.
- Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 149 expires 9/2011).
- Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv.* 1998;49(9):1163-72.
- Wijdicks EF. Neuroleptic malignant syndrome [online]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2011 [updated 2011 May; cited 2011 Jul 25]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
- BMJ Publishing Group. BMJ clinical evidence [online]. London: BMJ Publishing Group; 2011 [updated 2011 Apr 15; cited 2011 Aug 25]; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>.
- Ramathibodi Poison Center. Neuroleptic malignant syndrome [online]. Bangkok: Ramathibodi Poison Center; 1996 [updated 1996; cited 2011 Jul 22]; Available from: <http://www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/bulletin/bul96/v4n1/Neuro.html>.
- Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome [online]. *Am J Psychiatry.* 2007;164:870-6.
- Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
- McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Mendham NA, Welsh J, Olin H., et al. AHFS drug information [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
- Tonkonogy J, Sholevar DP. Neuroleptic Malignant Syndrome [online]. New York, NY: WebMD LLC; 2011 [updated 2011 Oct 18; cited 2013 Feb 2]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/288482-overview>.
- Akhtar J, Rittenberger JC. Chapter 10 – clinical neurotoxicology. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors. *Shannon: Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose.* 4th ed. St. Louis, MO: W.B. Saunders Company; 2007.
- Nelson LS, Hoffman RS, Lewin NA, Goldfrank LR, Howland MA, Flomenbaum NE. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Antipsychotics.* 9th ed. USA: The McGraw-Hill; 2011.

13. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care*. 2007;11(1):R4.
14. IPCS Inchem. IPCS/CEC evaluation of antidotes series: volume 1: naloxone, flumazenil and dantrolene as antidotes [online]. International Programme on Chemical Safety; 2011 [updated 2011; cited 2011]; Available from: <http://www.inchem.org/documents/antidote/antidote/ant01.htm>.
15. Ramathibodi Poison Center. Antidotes [online]. Bangkok: Ramathibodi Poison Center; 2011 [updated 2011; cited 2011 Jul 22]; Available from: <http://www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/>.
16. Boyer EW. Serotonin syndrome [online]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2011 [updated 2011 May; cited 2011 Jul 25]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
17. Lotrakul M. Serotonin syndrome [online]. Bangkok: the Psychiatric Association of Thailand; 2001 [updated 2001; cited 2011 Jul 22]; Available from: <http://www.ramamental.com/journal/v4127.html>.
18. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust*. 2007;187(6):361-5.
19. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ*. 2003;169(5):439-42.
20. Clinical Pharmacology [database on CD-ROM]. Version 3.10. [cited 16 Sep 2011]. Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2011.
21. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 25]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
22. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary: 4: Central nervous system. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2011.
23. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Sep 2011.
24. Isenberg D, Wong SC, Curtis JA. Serotonin syndrome triggered by a single dose of suboxone. *Am J Emerg Med*. 2008;26(7):840.e3-5.
25. Paruchuri P, Godkar D, Anandacoomarswamy D, Sheth K, Niranjana S. Rare case of serotonin syndrome with therapeutic doses of paroxetine. *Am J Ther*. 2006;13(6):550-2.
26. Munhoz RP. Serotonin syndrome induced by a combination of bupropion and SSRIs. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(5):219-22.
27. McDaniel WW. Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine. *Ann Pharmacother*. 2001;35(7-8):870-3.
28. Ma Z, Zhang G, Jenney C, Krishnamoorthy S, Tao R. Characterization of serotonin-toxicity syndrome (toxicity) elicited by 5-hydroxy-L-tryptophan in clorgyline-pretreated rats. *Eur J Pharmacol*. 2008;588(2-3):198-206.
29. Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician*. 2008;54.
30. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-20.