



## ความก้าวหน้าในการป้องกันและรักษาภาวะสับสนเฉียบพลัน An update in the prevention and treatment of delirium

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-005-11-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 30 พฤศจิกายน 2566

วันที่หมดอายุ 29 พฤศจิกายน 2567

โดย ภญ. พวงเพชร พันธุ์สวัสดิ์<sup>1</sup>, ผศ.ภก.ทวนธน บุญลือ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ จ.อุบลราชธานี

<sup>2</sup>กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

\*ติดต่อผู้พิมพ์ tuanthon.b@ubu.ac.th คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

85 ถ.สกลมาร্ক ต.เมืองศรีไค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 E-mail: tuanthon.b@ubu.ac.th

### วัตถุประสงค์

1. อธิบายได้ถึงเกณฑ์การวินิจฉัย delirium และพยาธิสรีรวิทยา
2. ทราบถึงแนวทางการรักษา delirium ด้วยวิธีใช้ยาและไม่ใช้ยา
3. ทราบถึงแนวทางการใช้ยาต้านอาการทางจิต ข้อควรระวัง ผลข้างเคียง ในการจัดการ delirium

### บทคัดย่อ

Delirium หรือภาวะสับสนเฉียบพลัน คือ ความผิดปกติของระดับความรู้สึกตัว (consciousness) ความคิด (thinking) และ พฤติกรรม (behavior) ที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงหรือเป็นวัน ผู้ป่วยจะมีระดับความรู้สึกตัว การคงความสนใจบกพร่องไป ขาดความใส่ใจต่อตนเองและสภาพแวดล้อม โดยอาการแสดงจะไม่สามารถรับข้อมูลที่ เป็นปัจจุบัน คิดวางแผนจัดการสิ่งต่างๆไม่ได้และระลึกข้อมูลหรือความรู้เดิมที่เคยมีไม่ได้ อาการเปลี่ยนแปลงสลับกัน ระหว่างดีและไม่ดีในระหว่างวัน พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะ delirium ยังไม่ทราบแน่ชัด ทฤษฎีหลักที่ใช้อธิบายเชื่อว่าเกิดจาก การมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นที่สมอง หรือสารสื่อประสาทขาดความสมดุล เช่น dopamine เพิ่มขึ้น หรือ acetylcholine ลดลง ชนิดของ delirium สามารถแบ่งออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่ hypoactive delirium (ง่วงซึมสับสน) hyperactive delirium (กระวนกระวายผิดปกติ) และ mixed delirium (แบบผสมผสาน) มีอาการทั้ง hypoactive สลับกับ hyperactive ในระหว่างวัน เกณฑ์การวินิจฉัยมาตรฐานของภาวะ delirium ใช้เกณฑ์ของ DSM-V หรือใช้แบบประเมินที่มีความแม่นยำและเป็นที่ยอมรับ คือ CAM-ICU, RASS การจัดการภาวะ delirium มี 2 วิธี คือการจัดการวิธีไม่ใช้ยา (non-pharmacological management) และการจัดการวิธีใช้ยา (pharmacological management) ยาที่มีการศึกษาใช้ในการป้องกันภาวะ delirium ได้แก่ กลุ่ม cholinesterase inhibitors, melatonin, antipsychotics agents, dexmedetomidine, analgesics แต่หลักฐานปัจจุบันไม่สนับสนุนการใช้ยาเพื่อป้องกัน ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะ delirium ได้แก่ antipsychotics agents, cholinesterase inhibitors, benzodiazepines, sedative agents โดยยากลุ่ม antipsychotics



agents ใช้ในการรักษาอาการกระวนกระวาย (agitation) ใน hyperactive delirium ยา haloperidol เป็นยาตัวแรกที่เวชปฏิบัติของสมาคมแพทย์วิกฤตแห่งสหรัฐอเมริกา หรือ PADIS guideline แนะนำให้ใช้ในการรักษา delirium ตั้งแต่ปี 2002 ต่อมามีการใช้ atypical antipsychotics เช่น risperidone, olanzapine, ziprasidone, quetiapine, aripiprazole ข้อมูลในด้านประสิทธิภาพพบว่ายังมีความคลุมเครือ มีการศึกษาส่วนหนึ่งพบว่าการใช้ antipsychotics ในการป้องกันและจัดการ delirium ในผู้ป่วยกลุ่มผู้ป่วย high-risk ที่อยู่ในหอผู้ป่วยศัลยกรรม มีประโยชน์ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด delirium และลดระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจ แต่ก็มีการศึกษาส่วนหนึ่งที่ไม่สนับสนุนการใช้ antipsychotics เนื่องจากผลในการป้องกันหรือลดความรุนแรงไม่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการไม่ใช้ยา ดังนั้นคำแนะนำในปัจจุบันและในทางปฏิบัติแนะนำการจัดการ delirium ด้วยวิธี non-pharmacological management ก่อน หากไม่ได้ผลค่อยใช้ยา โดยแนะนำให้ใช้ antipsychotics ในผู้ป่วยที่มีอาการทางพฤติกรรมที่รุนแรง (severe agitation) เสี่ยงจะเกิดอันตรายต่อตนเองและผู้อื่น และการใช้ควรใช้ระยะสั้นเมื่ออาการดีขึ้นควรหยุดยา

**คำสำคัญ** ภาวะสับสนเฉียบพลัน ยาต้านอาการทางจิต การจัดการวิธีใช้ยา การจัดการวิธีไม่ใช้ยา  
กระวนกระวาย

## Abstract

Delirium or acute confusion is an abnormality in the level of consciousness, thoughts and behavior that occur acutely within a period of hours or days. The patient will have a level of consciousness. Maintaining attention is impaired Lack of concern for oneself and the environment Symptoms include not being able to receive current information. Can't plan and manage things and can't remember information or previous knowledge that was previously there. Symptoms change alternately between good and bad during the day. Pathophysiology of delirium remains unclear. The main theory used to explain it is believed to be caused by the presence of pathological conditions in the brain or neurotransmitters are out of balance, such as increased dopamine or decreased acetylcholine. Delirium can be divided into three types: hypoactive delirium (drowsiness and confusion), hyperactive delirium (unusually agitated) and mixed delirium. Symptoms are alternating between hypoactive and hyperactive during the day. Standard diagnostic criteria for delirium are used. DSM-V criteria or use more accurate and commonly use assessment tools: CAM-ICU, RASS. Management of delirium divide into non-pharmacological management and pharmacological management. Medications that have been studied for prevention of delirium include cholinesterase inhibitors, melatonin, antipsychotics, dexmedetomidine, and analgesics, but current evidence does not support the use of medications for prevention of delirium. Medications used to treat delirium include antipsychotics agents, cholinesterase inhibitors, benzodiazepines, and sedative agents. Antipsychotics agents are used to treat agitation in hyperactive delirium. Haloperidol was the first drug prescribed by the Society of Critical Care Physicians. The US PADIS guideline has recommended its use for the treatment of delirium since 2002. Atypical antipsychotics such



as risperidone, olanzapine, ziprasidone, quetiapine, aripiprazole have been used. Their effectiveness is uncertain. Some studies have found that the use of antipsychotics to prevent and manage delirium in high-risk patients in surgical wards. It is useful in reducing the incidence of delirium and reducing the time required to use a ventilator. But there are some studies that do not support its use, because the effect of preventing or reducing violence is not significantly different from usual care. Therefore, current practice recommends providing non-pharmacological management of delirium first. If that does not work, then use pharmacological management. Suggest for the use of antipsychotics in patients with severe behavioral symptoms (severe agitation), there is a risk of harm to themselves and others, the use should be short-term and stop the drug after symptoms improve.

**Keywords** delirium, antipsychotics, non-pharmacological management, pharmacological management, agitation

## บทนำ

ภาวะสับสนเฉียบพลัน (delirium) ตามเกณฑ์วินิจฉัยของสมาคมจิตแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 5 (DSM-V) ประกอบด้วยอาการสำคัญ ดังต่อไปนี้ มีความผิดปกติในการคงความสนใจ (attention) และการรับรู้ (awareness) ต่อสภาพแวดล้อม ความผิดปกติเกิดขึ้นในช่วงเวลาสั้นๆ (มักเป็นหลายชั่วโมงหรือไม่กี่วัน) แสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงระดับความสนใจ (attention) และระดับการรับรู้ (awareness) เปลี่ยนไปจากระดับปกติ และมักจะเปลี่ยนแปลงขึ้นๆลงๆในรอบวัน (fluctuation) กระบวนการเรียนรู้ (cognition) แย่ลง เช่น ความจำบกพร่อง สับสนในวัน เวลา สถานที่ ภาษา การรับรู้ (perception) โดยที่ความผิดปกติของการรับรู้ และความคิดความจำบกพร่องไม่ได้เกิดจาก neurocognitive disorder อื่น และมีหลักฐานจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย หรือ ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการที่ระบุความผิดปกติเป็นผลมาจากภาวะทางกาย ยา ยาเสพติด หรือ สารพิษ [1]

ความชุก (prevalence) ของการเกิดภาวะ delirium ที่มีการศึกษาในโรงพยาบาล พบว่าส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุ ความชุกของภาวะ delirium มีความหลากหลายแตกต่างกันในสถานที่ที่ผู้ป่วยรักษาตัวอยู่ หอผู้ป่วยอายุรกรรมพบประมาณร้อยละ 30 ส่วนหอผู้ป่วยศัลยกรรมพบได้มากกว่าประมาณร้อยละ 10-50 ตัวเลขสูงอาจสัมพันธ์กับสภาวะของร่างกายหลังจากการผ่าตัด นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีสภาวะเจ็บป่วยเจ็บป่วยเฉียบพลันสามารถพบ delirium ได้เช่นกัน ในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care units) จะพบอัตราการเกิดสูงถึงร้อยละ 70 แผนกฉุกเฉิน (emergency department) พบได้ร้อยละ 10 ผู้ป่วยในระยะสุดท้าย (palliative) พบได้ร้อยละ 42 หอผู้ป่วยหลังพ้นระยะวิกฤต (post-acute care) พบร้อยละ 16 [2-4]



## พยาธิสรีรวิทยาของการเกิด delirium

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิด delirium ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด พยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญที่อธิบายประกอบไปด้วย 2 ส่วนหลัก คือ 1. การอยู่ในภาวะตื่นตัว ซึ่งควบคุมโดย reticular activating system (RAS) ที่อยู่บริเวณก้านสมอง และ 2. การมีสมาธิ รับรู้ รับทราบต่อสภาพแวดล้อมและสิ่งเร้ารวมทั้งมีความคิด ความจำ รู้วิธีตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่เข้ามาได้อย่างเหมาะสม [5] ซึ่งควบคุมโดย cerebral cortex หากมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นกับก้านสมอง จะทำให้ผู้ป่วยซึม และ coma ดังนั้นในภาวะ delirium ผู้ป่วยจึงยังต้องตื่นรู้ตัวดีในระดับหนึ่ง จนกระทั่งประเมินพบความผิดปกติของการทำงานของ cerebral cortex ได้ โดยเฉพาะการเสียสมาธิหรือขาดความสนใจต่อสิ่งเร้า สมองส่วนที่ควบคุมการมีสมาธิและความคิดความสามารถในการทำงานขั้นสูงคือ prefrontal cortex ทั้งสองด้านทำงานเชื่อมต่อกับสมองอีกหลายส่วนได้แก่ temporal cortex, limbic, thalamus และก้านสมองส่วนบน หากมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นที่สมองส่วนต่างๆ ส่งผลให้เกิด delirium ได้ และสารสื่อประสาท (neurotransmitters) หลักที่มีผลต่อการเกิด delirium คือ acetylcholine และ dopamine ดังนั้นยาจิตเวชและระบบประสาท ที่ลดฤทธิ์หรือเสริมฤทธิ์ของสารสื่อประสาททั้งสองชนิด จึงเป็นสาเหตุของ delirium ได้ นอกจากนี้ยังมีสารสื่อประสาทชนิดอื่นที่มีส่วนให้เกิด delirium ได้เช่นกัน เช่น serotonin, glutamate และ histamine เป็นต้น กรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม ผลของความผิดปกตินี้รบกวนการทำงานของเซลล์สมอง สามารถทำให้เกิด delirium [6-7]

## ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยง (Risk factors) ในการเกิด delirium [8]

Risk factors	Example
Prescription medications	opioids, sedative-hypnotics, antipsychotics, muscle relaxants, polypharmacy
Nonprescription medications	antihistamines
Drugs of abuse	ethanol, heroin, hallucinogens, nonmedicinal use of prescription medications
Withdrawal states	ethanol, benzodiazepines
Medication side effects	hyperammonemia form valproic acid, confusion form quinolones, serotonin syndrome
Poisons	Alcohols (ethylene glycol, methanol), Inhaled toxins (carbon monoxide, cyanide, hydrogen sulfide)
Infections	sepsis, systemic infections
Metabolic derangements	electrolyte disturbance, endocrine diseases, hypercarbia, hyperglycemia/hypoglycemia Hyper-osmolar/hypo-osmolar, hypoxemia, inborn errors of metabolism: porphyria, Wilson disease, nutritional: Wernicke encephalopathy, vitB12 deficiency, folate and niacin deficiencies
Brain disorders	CNS infections, epilepsy, head injury, psychiatric disorders
Systemic organ failure	cardiac failure, hematologic diseases, liver failure, pulmonary disease, renal failure
Physical disorders	burns, electrocution, hyperthermia, hypothermia, trauma



## ประเภทของ delirium

แบ่งออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่

1. ว่างซึมสับสน (hypoactive delirium) พบมากเป็นอันดับที่ 2 โดยมีอาการว่างซึม ระดับความรู้สึกตัวลดลง สับสน ไม่สนใจสิ่งแวดล้อม ตอบสนองต่อการกระตุ้นลดลง ไม่มีกิจกรรมหรือการเคลื่อนไหว พบมากในผู้สูงอายุ มีการพยากรณ์โรคไม่ดี เพิ่มระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้ร้อยละ 8.7 [9]
2. กระวนกระวาย (hyperactive delirium) มีอาการกระวนกระวาย สับสน กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ พยายามดึงสายน้ำเกลือ ปีนเตียง เสี่ยงต่อการเกิดอุบัติเหตุเป็นอันตรายต่อตัวเองหรือเป็นอันตรายต่อบุคลากร ซึ่งชนิดนี้พบได้ค่อนข้างน้อย [10]
3. แบบผสมผสาน (mixed delirium) โดยมีอาการผสมผสานกันทั้ง 2 ชนิดคือ hypoactive สลับ hyperactive อาการจะมีความผันผวนหรือขึ้นๆลงๆ (fluctuation) กระวนกระวาย กระสับกระส่าย ตื่นตัว ผิดปกติ นอนไม่หลับ สลับกับ อาการว่างซึม สับสน ไม่มีการตอบสนอง ชนิดนี้พบได้มากที่สุดประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ [11]

## การประเมินและแบบประเมินภาวะ delirium

อาการของ delirium จะแตกต่างจากอาการของภาวะสมองเสื่อม (dementia) โดยอาการของภาวะสมองเสื่อมจะมีลักษณะอาการค่อยเป็นค่อยไป ใช้เวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน หรือเป็นปี แต่ภาวะ delirium อาการจะเป็นอย่างเฉียบพลันกะทันหัน

เครื่องมือที่ใช้ประเมินมีหลายชนิด แต่ที่เป็นที่ยอมรับ มีความเที่ยงตรงมาก และนิยมใช้คือ “The Confusion Assessment Method of the ICU ; CAM-ICU” [12] โดยประเมินร่วมกับแบบประเมินภาวะว่างซึม กระวนกระวายคือ “Richmond Agitation Sedation Scale; RASS” [13] การประเมินภาวะ delirium แบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอน คือ

ขั้นที่ 1. ประเมินภาวะว่างซึม กระวนกระวาย โดยใช้แบบประเมิน RASS

ขั้นที่ 2. ประเมินลักษณะเฉพาะ 4 ด้านของภาวะ delirium ด้วย CAM-ICU

ลักษณะเฉพาะ 4 ด้าน ได้แก่

ด้านที่ 1 การเปลี่ยนแปลงด้านจิตใจอารมณ์ และมีพฤติกรรมขึ้นๆลงๆ

ด้านที่ 2 สมาธิต่อสิ่งหนึ่งสิ่งใดลดลง

ด้านที่ 3 ระบบความคิดผิดปกติก

ด้านที่ 4 ระดับความรู้สึกตัวลดลง

หากประเมินพบผลบวกด้านใดด้านหนึ่งจากทั้งหมด 4 ด้าน แสดงว่ามีภาวะ delirium [14]



## การจัดการภาวะ delirium

ในทางปฏิบัติสมาคมแพทย์วิกฤติแห่งสหรัฐอเมริกา (society of critical care medicine) ได้ออกเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ pain agitation delirium immobility and sleep disruption in the ICU หรือ PADIS guideline ล่าสุดปี 2018 ได้แนะนำการจัดการ delirium โดยเริ่มต้นจากการรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological management) ก่อน หากมีอาการ severe agitation หรือ severe psychotics and behavior ที่เสี่ยงเป็นอันตรายต่อตนเองและผู้อื่น แนะนำให้ใช้ antipsychotics แต่ควรใช้ช่วงสั้นๆ หากอาการดีขึ้นแล้วควรหยุดยา เนื่องจากหลักฐานในปัจจุบันพบว่าการใช้ antipsychotics ไม่ได้ป้องกันหรือลดอาการ หรือลดระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล ตลอดจนไม่ได้ลดอัตราการตาย (mortality) การจัดการภาวะ delirium มี 2 วิธี ได้แก่

**1. การจัดการภาวะ delirium โดยวิธีไม่ใช้ยา (non-pharmacological management)** โดยการหาสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นและรักษาหรือจัดการกับสาเหตุของอาการสับสนก่อน การลดสิ่งกระตุ้นจากภายนอก เช่น การจัดสภาพแวดล้อมให้เงียบสงบ ลดการใช้เสียง ลดแสงสว่างที่มากเกินไปหรือ ใช้แสงสว่างจากธรรมชาติในเวลากลางวัน และรักษาโรคทางกายให้ฟื้นสภาพโดยเร็ว นอกจากนี้มีการนำการดูแลแบบผสมผสาน (multicomponent interventions) โดยสหสาขาวิชาชีพ มาป้องกันและลดปัจจัยเสี่ยง พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดภาวะสับสน ลดความรุนแรงของอาการ ลดระยะเวลาการเกิดให้สั้นลง ตลอดจนลดระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล วิธีการดูแลแบบ multicomponent interventions ได้แก่

1.1 ประเมินระดับอาการของภาวะ delirium อย่างสม่ำเสมอ โดยใช้แบบประเมิน เช่น CAM-ICU, RASS และประเมินเกี่ยวกับการใช้ยาที่ใช้รักษาความเจ็บปวด (pain) และการนอนหลับ (sleep wake cycle)

1.2 จัดสภาพแวดล้อมที่เหมาะสม เช่น ปรับอุณหภูมิห้องให้พอเหมาะ ปรับแสงสว่างให้เหมาะสมกับกลางวันหรือกลางคืน เพื่อส่งเสริมการนอนหลับและลดภาวะสับสน ประเมินเสียง หากเสียงดังอาจใช้ที่ปิดหู หลีกเลี่ยงการผูกมัด ช่วยเหลือให้มีการเคลื่อนไหว กระตุ้นการรับรู้ การสัมผัส การสื่อสารรูปแบบต่างๆ เช่น การพูดคุย การเขียน การให้ข้อมูลเกี่ยวกับวัน เวลา สถานที่ จัดหาปฏิทินและนาฬิกาตั้งโต๊ะ เพื่อลดการสับสน

1.3 ให้ข้อมูลอย่างสม่ำเสมอถ้าให้ข้อมูลไม่ชัดเจนจะทำให้เกิดความกลัว ทำให้ delirium มากขึ้น

1.4 ป้องกันและดูแลรักษาภาวะขาดสารน้ำหรือสารอาหาร

1.5 ทำกายภาพบำบัด ช่วยเหลือให้มีการเคลื่อนไหว ไม่ผูกมัด

1.6 จัดการความปวดอย่างมีประสิทธิภาพ และส่งเสริมการนอนหลับอย่างพอเพียง ดูแลการใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างมีประสิทธิภาพเพื่อให้สามารถหย่าเครื่องช่วยหายใจได้เร็วขึ้น

1.7 ดูแลการขับถ่ายอุจจาระและปัสสาวะ เพื่อป้องกันการติดเชื้อที่จะเป็นสาเหตุของ delirium

1.8 หลีกเลี่ยงการใช้ยานอนหลับหรือยาที่มีฤทธิ์วังซิมที่จะทำให้ภาวะ delirium เป็นมากขึ้น

1.9 การจัดการเรื่องการนอน ให้ผู้ป่วยได้นอนหลับและตื่นในเวลาปกติ โดยหลีกเลี่ยงการนอนหลับกลางวัน และให้นอนหลับในเวลากลางคืน [15]



## 2. การจัดการภาวะ delirium โดยวิธีใช้ยา (pharmacological management)

การจัดการภาวะ delirium ที่ดีที่สุดคือการค้นหาสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงและจัดการที่สาเหตุ กรณีที่จัดการด้วยวิธีไม่ใช้ยา (non-pharmacological management) แล้วไม่ได้ผล ค่อยพิจารณาการจัดการด้วยวิธีใช้ยา (pharmacological management) แบ่งเป็น 2 กรณี ดังนี้

### 2.1 การใช้ยาเพื่อป้องกัน delirium

จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันไม่สนับสนุนการใช้ยาเพื่อป้องกัน delirium ในผู้ป่วย acute care, critically ill [16] แต่ยังคงมีการศึกษาต่อไปข้างหน้าเพื่อดูประสิทธิภาพหรือประโยชน์ของยาที่ใช้ในป้องกัน delirium ได้แก่

กลุ่ม cholinesterase inhibitors เช่น rivastigmine, donepezil มีการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุที่มีหรือไม่มีโรคสมองเสื่อม พบว่ายาในกลุ่มนี้ไม่ได้ป้องกันหรือลดอุบัติการณ์การเกิด delirium และมีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา [17]

กลุ่ม antipsychotic การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ปี 2013 พบว่ายาในกลุ่ม antipsychotics ลดอุบัติการณ์ของ delirium แต่ไม่ได้ลดความรุนแรงหรือระยะเวลาที่มีอาการ นอกจากนี้ยารักษาโรคจิตรุ่นใหม่ (atypical antipsychotics) ได้แก่ olanzapine, risperidone เหนือกว่ายารักษาโรคจิตรุ่นแรกคือ haloperidol [18] แต่การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ปี 2017 พบว่าการใช้ antipsychotics ทั้ง haloperidol และ atypical antipsychotics ไม่ได้ลดอุบัติการณ์หรือลดความรุนแรงหรือลดระยะเวลาเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา [19] การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ปี 2021 ที่รวบรวมการศึกษาเฉพาะ haloperidol พบว่ายาไม่ได้ป้องกันหรือลดความรุนแรงหรือลดระยะเวลาที่มีอาการตลอดจนระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล [20] แต่การศึกษารูปแบบวิจัยเชิงทดลองมีกลุ่มเปรียบเทียบให้ผลตรงกันข้าม พบว่า haloperidol และ atypical antipsychotics ได้แก่ quetiapine และ aripiprazole ในขนาดต่ำ มีประโยชน์ในการป้องกัน delirium และลดระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator) ในหอผู้ป่วยศัลยกรรม (surgical ward) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบคือ extrapyramidal symptoms ซึ่งพบน้อยและขึ้นกับขนาดยา โดย atypical antipsychotics จะพบน้อยกว่า haloperidol [21-22]

Dexmedetomidine เป็นยาในกลุ่ม selective alpha-2 agonist มีฤทธิ์สงบระงับ (sedatives) แต่ไม่กดการหายใจ การศึกษาการใช้ยาในการรักษาและป้องกัน delirium ในการดูแลหลังผ่าตัดพบว่า delirium หลังผ่าตัดลดลง อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ หัวใจเต้นช้าและความดันโลหิตต่ำขึ้นอยู่กัขนาดยา แต่ข้อมูลยังไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนให้ใช้ในการป้องกัน delirium [23]

Melatonin agonist ถูกนำมาใช้ในการป้องกันภาวะ delirium เนื่องจากภาวะ delirium เกี่ยวข้องกับการมี sleep-wake cycle ที่ผิดปกติ ผลการศึกษาการใช้ ramelteon พบว่ายังมีความขัดแย้งกันคือมีทั้งลดและไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด delirium ประโยชน์ของการใช้ melatonin เพื่อการป้องกัน delirium ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป [24]

ยาแก้ปวด (Analgesics) การใช้ยาในกลุ่มนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุมอาการปวดซึ่งจะสามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะ delirium ได้ ไม่ควรเลือกยาที่ไม่มีความจำเพาะในการลดปวด ยาที่มีการศึกษาในการนำมาใช้ป้องกัน delirium คือ ketamine ซึ่งสามารถลด postoperative delirium แต่ก็พบว่าการศึกษาเชิงทดลองมีกลุ่มเปรียบเทียบศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดที่แตกต่างกันพบว่าการลดอุบัติการณ์ delirium ไม่แตกต่างกัน และการได้รับ ketamine อาจเกิดผลข้างเคียง hallucinations และ nightmares ได้มากกว่าคนที่ไม่ได้รับยา [25]



## 2.2 การใช้ยาเพื่อรักษาภาวะ delirium

จากข้อมูลที่มีอยู่ปัจจุบันยังไม่มียา antipsychotics ตัวใดได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ให้ใช้สำหรับรักษา delirium โดยยาที่มีการศึกษาและใช้อยู่ในปัจจุบัน มีดังนี้

Antipsychotic หรือยารักษาโรคจิตมีการใช้ในการรักษาอาการ severe agitation ใน hyperactive delirium มาเป็นระยะเวลาานาน ข้อมูลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ปี 2013 พบว่าการใช้ haloperidol หรือ atypical antipsychotics ได้แก่ risperidone, olanzapine ไม่ได้ลดความรุนแรงหรือระยะเวลาที่มีอาการหรือจำนวนวันรักษาตัวในโรงพยาบาลแตกต่างกับการไม่ได้รับยาหรือ non-pharmacologic management [26] และข้อมูลการวิเคราะห์ห่อภิมาณปี 2023 ที่รวบรวมการศึกษาของยา olanzapine เปรียบเทียบกับ antipsychotics ตัวอื่น พบว่า olanzapine ไม่ได้ลดความรุนแรงของอาการหรือลดระยะเวลาที่มีอาการหรือจำนวนวันรักษาตัวในโรงพยาบาล [27] ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านั้นคือ ไม่สนับสนุนการใช้ antipsychotics ในการรักษา delirium แต่การศึกษาเชิงทดลองมีกลุ่มเปรียบเทียบปี 2011 ศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง haloperidol, olanzapine, risperidone พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา delirium และในระหว่างยาทั้ง 3 ตัวมีประสิทธิภาพเท่ากันผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน แต่เป็นการศึกษาในหอผู้ป่วยศัลยกรรม แนะนำการใช้ haloperidol ขนาดต่ำครั้งละ 0.5-1 mg และให้ซ้ำได้ทุก 5-20 นาที ในการควบคุมอาการ moderate-severe agitation หรือ psychotic symptoms ขนาดสูงสุดไม่เกิน 5 mg/day ไม่แนะนำการให้ต่อเนื่องเพื่อเป็นการป้องกัน การบริหารยาอาจให้เป็นรูปแบบรับประทาน หรือการฉีด IV หรือ IM หากไม่สามารถรับประทานได้ แต่การฉีด IV อาจเพิ่มความเสี่ยง QT prolongation [28]

เริ่มมีการศึกษาใน atypical antipsychotics เพิ่มขึ้น พบว่า quetiapine และ aripiprazole มีประสิทธิภาพในการรักษา severe agitation หรือ behavior disturbance ได้ไม่แตกต่างกับ haloperidol ในกลุ่มที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยศัลยกรรม และ quetiapine เหนือกว่า haloperidol เล็กน้อยในการลดระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล อาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่ม antipsychotics คือ extrapyramidal symptoms (EPS) โดยพบว่า haloperidol ในขนาดสูง > 4.5 mg/day จะพบ EPS ได้มากขึ้น แต่ใน atypical antipsychotics จะเกิด EPS ได้น้อยกว่า [29-30] นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่า การใช้ antipsychotics ในระยะยาวในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรค dementia อาจสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการตาย และเสี่ยงต่อ stroke [31]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่มอื่นในการรักษา delirium ได้แก่ กลุ่ม benzodiazepines แนะนำการใช้ในผู้ป่วย delirium ที่เกิดจากภาวะถอนพิษสุรา (alcohol withdrawal) ที่แนะนำจะมีเฉพาะ Lorazepam 0.5-1 mg เนื่องจากยาอื่น ๆ ทำให้สับสนและง่วงซึมได้นานมากขึ้น [32] ส่วน cholinesterase inhibitors เช่น rivastigmine, donepezil ข้อมูลปัจจุบันไม่สนับสนุนการใช้เพื่อรักษา delirium เนื่องจากมีการศึกษาเปรียบเทียบกับ haloperidol พบว่ากลุ่มที่ได้ rivastigmine ต้องหยุดการศึกษาไปก่อนเนื่องจากพบอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น [33] ส่วนการใช้ sedative agents เช่น dexmedetomidine, propofol, ketamine ส่วนใหญ่จะใช้เพื่อจัดการอาการปวด (pain) หรือวิตกกังวล (anxiety) ในผู้ป่วยที่อยู่ใน ICU เพื่อป้องกันการเกิด delirium ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพโดยตรงในการรักษา delirium [34]





## บทสรุป

จากข้อมูลที่มีในปัจจุบันและในทางเวชปฏิบัติ ไม่แนะนำการใช้ antipsychotics เป็นลำดับแรกในการป้องกันหรือรักษาภาวะ delirium เนื่องจากข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ การลดอุบัติการณ์ในการเกิด delirium การลดระยะเวลา ความรุนแรงของอาการ การลดจำนวนวันที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือใน ICU ไม่ได้แตกต่างกับวิธีการไม่ใช้ยา (non-pharmacological management) แต่พบว่าการใช้ antipsychotics อาจได้ประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดในแผนกศัลยกรรม การให้ antipsychotics ในช่วงแรกเพื่อเป็นการป้องกัน delirium หลังการผ่าตัด พบว่าช่วยป้องกันการเกิด delirium ที่รุนแรง ลดระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล ลดระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจ การใช้ antipsychotics ได้แก่ haloperidol หรือกลุ่ม atypical antipsychotics เช่น quetiapine, olanzapine, aripiprazole พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาอาการ severe agitation, psychosis and behavioral delirium ไม่แตกต่างกัน แต่ atypical antipsychotics จะพบอาการไม่พึงประสงค์ EPS, QT prolongation ที่น้อยกว่า haloperidol การใช้ยาควรใช้ในช่วงระยะสั้น เมื่ออาการ delirium ดีขึ้นแล้วควรหยุดยา เนื่องจากมีข้อมูลพบว่าการใช้ในระยะเวลาไม่ได้มีประโยชน์ในการป้องกัน delirium แต่เพิ่มความเสี่ยงอัตราการตาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคประจำตัวร่วมด้วย

## เอกสารอ้างอิง

- [1] APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.). 2013
- [2] Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, et al. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med* 1998; 13:234.
- [3] Francis J. Delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:829.
- [4] Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995; 155:461.
- [5] Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994; 35:374.
- [6] Golinger RC, Peet T, Tune LE. Association of elevated plasma anticholinergic activity with delirium in surgical patients. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1218.
- [7] Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009; 4:225.
- [8] Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998; 13:204.
- [9] Platt MM, Breitbart W, Smith M, et al. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6:66.
- [10] Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:479.



- [11] Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:850.
- [12] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al.; American College of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2018.
- [13] Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation–Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Nov 15;166(10):1344.
- [14] กุลธิดา เมธาวศิน. ภาวะสับสนเฉียบพลัน การวินิจฉัย แบบประเมินและแนวทางการรักษา. วารสารประสาทวิทยาศาสตร์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 2561;13:24.
- [15] สุนันทา ครอบงุมท. การจัดการภาวะสับสนเฉียบพลันของผู้ป่วยไอซียู. วารสารคณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา 2558;23:5-6.
- [16] McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, et al. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:591.
- [17] Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD005317.
- [18] Hirota T, Kishi T. Prophylactic antipsychotic use for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:e1136.
- [19] S Fukata, Y Kawabata, K Fujishiro. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today* (2017) 47:815–826.
- [20] A. Marra, M. Vargas, P. Buonanno, C. Iacovazzo, K. Kotfis, G. Servillo. A. MARRA1, Haloperidol for preventing delirium in ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2021;25:1591.
- [21] Matthew P. Abraham a, Melisande Hinds b. Quetiapine for delirium prophylaxis in high risk critically ill patients. *Surgeon* 2021; Apr;19(2):65-71.
- [22] M Mokhtari, M Farasatinasab, M J Machian. Aripiprazole for prevention of delirium in the neurosurgical intensive care unit: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76(4):491-499.
- [23] Deiner S, Luo X, Lin HM, et al. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2017; 152:e171505.
- [24] De Jonghe A, van Munster BC, Goslings JC, et al. Effect of melatonin on incidence of



delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2014; 186:E547.

[25] Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017; 390:267.

[26] Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, et al. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med* 1998; 13:234.

[27] Si Bo Liu, Shan Liu, Kai Gao. Olanzapine for the treatment of ICU delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2023;13:1-16.

[28] S Grover, V Kumar, S Chakrabarti. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res.* 2011 Oct;71(4):277-81.

[29] Neufeld, K.J., Yue, J., Robinson, T.N., Inouye, S.K., Needham, D.M., 2016. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatric Society* 64 (4), 705-714

[30] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294:1934.

[31] Kiely DK, Bergmann MA, Murphy KM, et al. Delirium among newly admitted postacute facility patients: prevalence, symptoms, and severity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:M441.

[32] Carnes M, Howell T, Rosenberg M, et al. Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:234.

[33] van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1829.

[34] Lee C, Lee CH, Lee G, et al. The effect of the timing and dose of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients after laparoscopic major non-cardiac surgery: A double blind randomized controlled study. *J Clin Anesth* 2018; 47:27.