



ภาวะเพ้อสับสนสำหรับแพทย์ ที่ไม่ใช่จิตแพทย์ (delirium for non-psychiatrists)

ญานัน กิพากร

บทนำ

ภาวะเพ้อสับสน (delirium) เป็นภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลันของการตื่นตัว (attention) ความสนใจจดจ่อ (awareness) และความสามารถในการรู้คิด (cognition) ที่ต่างไปจากพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้จากโรคของการรู้คิด (neurocognitive disorder) อื่นที่มีอยู่เดิม และไม่ได้เกิดในสภาวะที่ผู้ป่วยมีการตื่นตัวลดลงอย่างมาก เช่น ภาวะโคม่า โดยภาวะสับสนนั้นจะเกิดจากการมีพยาธิสภาพของระบบอื่น ๆ ในร่างกาย หรืออาจเกิดจากยา สารเสพติด หรือสารพิษอื่น ๆ ก็ได้เช่นกัน⁽¹⁾

ในการทำงานทางคลินิกและในบทความวิชาการปัจจุบัน มีคำที่ใช้ในความหมายใกล้เคียงกับ delirium หลายคำ เช่น acute encephalopathy, altered mental status, acute confusional state หรือ acute brain failure ซึ่งต่างก็มีความซ้ำซ้อนกันและอาจทำให้เกิดความสับสนได้ ปัจจุบันผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้องจึงแนะนำให้ใช้เพียงคำว่า acute encephalopathy เพื่ออธิบายถึงการเกิดกระบวนการของพยาธิสภาพในสมองที่เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว ซึ่งจะทำให้เกิดอาการแสดงเป็นการเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลันของสภาพการรู้คิดและระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วย อาการแสดงดังกล่าวอาจเป็นได้ตั้งแต่ subsyndromal delirium, delirium หรือ coma ก็ได้⁽²⁾ (ตารางที่ 1⁽²⁾)

ตารางที่ 1. คำนิยามของคำที่เกี่ยวข้องกับภาวะเพื่อสับสน⁽²⁾

Subsyndromal delirium ภาวะที่เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลันในความสามารถในการรู้คิดของผู้ป่วย แต่ไม่ตรงตามเกณฑ์การวินิจฉัยทั้งหมด

Delirium ภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลันของการตื่นรู้ตัว (attention) ความสนใจ จดจ่อ (awareness) และความสามารถในการรู้คิด (cognition) ตามเกณฑ์การวินิจฉัย มาตรฐาน เช่น DSM-5 หรือ ICD-11

Coma ภาวะการลดลงของระดับความรู้สึกตัวลงมากตามเกณฑ์ของ Glasgow coma score (GCS) หรือ full outline of unresponsiveness (FOUR) score

ขนาดของปัญหา

ความชุกของภาวะเพื่อสับสนมีความแตกต่างกันได้มากระหว่างงานวิจัย เนื่องจากขึ้นกับลักษณะของประชากรในการศึกษา (ตารางที่ 2) โดยความชุกจะสูงในกลุ่มประชากรสูงอายุ หรือในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยรุนแรง

ตารางที่ 2. ความชุกของภาวะเพื่อสับสนในกลุ่มประชากรต่าง ๆ

ผู้ป่วยระยะท้ายทุกประเภทร้อยละ 42-88⁽³⁾

หอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 31⁽⁴⁾

ผู้สูงอายุ⁽⁵⁾

หอผู้ป่วยอายุรกรรมและผู้สูงอายุร้อยละ 18-35

ห้องฉุกเฉินร้อยละ 8-17

หลังผ่าตัด^(6, 7)

หัวใจ (cardiac surgery) ร้อยละ 51

ช่องท้อง (major abdominal surgery) ร้อยละ 50

หลอดเลือด (vascular surgery) ร้อยละ 5-39

หลอดเลือดแดงใหญ่ (aortic surgery) ร้อยละ 29

โสต ศอ นาสิก ร้อยละ 12

ผลกระทบจากการเกิดภาวะเพื่อสับสน

การเกิดภาวะเพื่อสับสนขณะรับการรักษาในโรงพยาบาล สัมพันธ์กับผลการรักษาที่แย่ลง ในหลายด้าน โดยสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเพื่อสับสน 1.5 เท่าภายใน 1 ปีหลังจากจำหน่ายจากหอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป ในผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนระหว่างอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต จะสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 2-4 เท่า⁽⁸⁾ นอกจากนี้ โอกาสในการติดเชื้อจากโรงพยาบาล (nosocomial infection) เพิ่มขึ้น 3-5 เท่า⁽⁹⁾ และเพิ่มระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่นานมากขึ้น และค่ารักษาพยาบาลที่มากขึ้นอีกด้วย⁽¹⁰⁾

ภาวะเพื่อสับสนอาจส่งผลต่อการทำงานของสมองและคุณภาพชีวิตในระยะยาวได้ด้วย กล่าวคือ พบว่าการมีภาวะเพื่อสับสนสัมพันธ์กับการมีความสามารถในการรู้คิด (cognitive function) ที่แย่ลงหลังเมื่อติดตามผู้ป่วยหลังการจำหน่าย 1 ปี⁽¹¹⁾ และเพิ่มโอกาสการเกิดโรคสมองเสื่อม (dementia) ได้ถึง 12 เท่าหลังติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 5 ปี⁽¹⁰⁾ ในด้านของสมรรถภาพร่างกาย ก็พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนขณะอยู่โรงพยาบาลจะมีการถดถอยมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเพื่อสับสน⁽¹²⁾ ซึ่งหลังการติดตาม 18 เดือนแล้ว ผู้ป่วยที่เคยมีภาวะเพื่อสับสนก็ยังมีสมรรถภาพร่างกายด้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹³⁾

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยที่ก่อให้เกิดการเกิดภาวะเพื่อสับสน แบ่งได้เป็นปัจจัยเสี่ยง (predisposing factors) ซึ่งหมายถึงสภาพเดิมของผู้ป่วยที่ส่งเสริมให้ภาวะเพื่อสับสนเกิดได้ง่าย และปัจจัยกระตุ้น (precipitating factor) ซึ่งหมายถึงการเปลี่ยนแปลงฉับพลันที่เกิดขึ้นในปัจจุบัน ที่กระตุ้นให้มีการแสดงออกของภาวะเพื่อสับสน ความรุนแรงของปัจจัยทั้งสองประเภทนี้ในการก่อให้เกิดภาวะเพื่อสับสนมักจะแปรผกผันกัน กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงปริมาณมาก จะสามารถเกิดภาวะเพื่อสับสนจากการถูกกระตุ้นเพียงเล็กน้อยได้ ส่วนผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงน้อย มักจะเกิดภาวะเพื่อสับสนก็ต่อเมื่อปัจจัยกระตุ้นมีความรุนแรงมาก หรือมีหลายอย่างเกิดขึ้นพร้อมกัน

ปัจจัยเสี่ยง (predisposing factor) ที่สำคัญและมักจะมีผลมาก คือ การมีภาวะสมองเสื่อม (dementia) และอายุที่มากขึ้น โดยความเสี่ยงอาจเพิ่มได้ถึงร้อยละ 2 ต่อปี ตั้งแต่อายุ 65 ปีขึ้นไป⁽¹⁴⁾ ปัจจัยอื่น ๆ เช่น ความรุนแรงของโรคร่วม (comorbidity) สมรรถภาพร่างกายที่ถดถอยลง (functional impairment) การมีความบกพร่องในการได้ยินหรือมองเห็น การมีประวัติว่าเคยมีภาวะเพื่อสับสนมาก่อน ภาวะทุพโภชนาการ ประวัติโรคทางระบบประสาท เช่น โรคหลอดเลือดสมอง หรือลมชัก ประวัติโรคทางจิตเวช เช่น การใช้สุราเรื้อรัง หรือซึมเศร้า นอกจากนี้ยังมีผู้ตั้งสมมติฐานว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของ dopamine receptor, apolipoprotein E, หรือ acetylcholinesterase อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเพื่อสับสนด้วย⁽¹⁵⁾ ส่วนปัจจัยกระตุ้น

(precipitating factor) มีได้หลากหลายมาก อาจแบ่งสาเหตุได้กว้าง ๆ เป็นสี่กลุ่ม คือ

1. ยาและสารเสพติด ยาที่มักจะพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเพื่อสับสนได้แก่ benzodiazepine, sedative และ anticholinergic นอกจากนี้ อาการเป็นพิษหรืออาการถอนจากสารเสพติดต่าง ๆ ก็อาจทำให้เกิดภาวะเพื่อสับสนได้^(9, 16)

2. ความเจ็บป่วยและความปวด ความปวด และความแปรปรวนของระบบร่างกาย (systemic disturbance) หลายชนิดสามารถกระตุ้นภาวะเพื่อสับสนได้ เช่น การติดเชื้อ ความผิดปกติของสมดุลน้ำ อิเล็กโทรไลต์ หรือค่ากรดต่างในเลือด ความผิดปกติของฮอร์โมนต่าง ๆ การล้มเหลวของอวัยวะระบบอื่น ๆ เช่น ตับ ไต หัวใจ หรือระบบการหายใจ ภาวะที่ส่งผลต่อปริมาณออกซิเจนที่สมองได้รับ เช่น ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ เลือดจาง หรือภาวะที่เลือดหมุนเวียนไปสู่สมองได้น้อย (low perfusion states) โดยความรุนแรงของความเจ็บป่วยปัจจุบันที่วัดจากคะแนนประเมินต่าง ๆ เช่น acute physiological and chronic health evaluation (APACHE) II ก็เพิ่มความเสี่ยงได้เช่นกัน⁽¹⁶⁾

3. การจำกัดการเคลื่อนไหว ความเจ็บปวด รวมถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับความปวด และการจำกัดการเคลื่อนไหว เช่น การมีท่อช่วยหายใจ สายสวนปัสสาวะ ก็พบว่าสัมพันธ์กับภาวะเพื่อสับสนได้เช่นกัน^(5, 16) การกระตุ้นให้ผู้ป่วยได้ทำกายภาพบำบัดพบว่าสามารถลดระยะเวลาของการเกิดภาวะเพื่อสับสนได้⁽¹⁷⁾

4. สิ่งแวดล้อม ปัจจัยเกี่ยวกับสภาพแวดล้อมของผู้ป่วย เช่น การอยู่ห้องแยก การห้ามญาติเยี่ยม หรืออยู่ห้องที่ไม่เห็นแสงอาทิตย์ต่างก็เป็นปัจจัยกระตุ้นได้⁽¹⁸⁾ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นทางการรับรู้ หรือวงจรการหลับตื่น⁽¹⁶⁾ การมีเสียงดังรบกวนการนอนก็อาจเป็นปัจจัยกระตุ้นเช่นกัน เนื่องจากพบว่าทำให้ที่อุดหูตอนกลางคืนส่งผลให้ผู้ป่วยนอนได้ดีขึ้นและสับสนน้อยลง⁽¹⁸⁾

พยาธิกำเนิด

กลไกที่ปัจจัยต่าง ๆ จะก่อให้เกิดภาวะเพื่อสับสนนั้น Maldonado ได้ตั้งสมมติฐานว่าปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของผู้ป่วย อาจทำให้เกิดเป็น สภาพตั้งต้นของภาวะเพื่อสับสน (substrates of delirium) ผ่านห้ากลไกคือ

1. เซลล์ประสาทเสื่อมตามอายุ (neuronal ageing hypothesis) เมื่ออายุมากขึ้น สมองจะมีการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้สามารถทนต่อความเครียดและเจ็บป่วยได้น้อยลง

2. มีการอักเสบของระบบประสาท (neuroinflammatory hypothesis) กระบวนการอักเสบของร่างกาย อาจสามารถกระตุ้นให้สมองเกิดกระบวนการสร้าง inflammatory cytokine และ inflammatory mediator ภายในระบบประสาทส่วนกลางได้ นอกจากนี้ ยังทำให้เม็ดเลือดขาวและ cytokine ผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมองได้มากขึ้น

3. เซลล์ประสาทถูกทำลายผ่าน oxidative stress (oxidative stress hypothesis) ภาวะการขาดออกซิเจนที่เพียงพอสำหรับ oxidative metabolism อาจก่อให้เกิดความผิดปกติในการส่งกระแสประสาทและการสร้างสารสื่อประสาท รวมถึงก่อให้เกิด reactive oxygen species มากขึ้นและทำลายได้ลดลง ซึ่งส่งผลให้เซลล์ประสาทถูกทำลายได้

4. สมอญถูกระทบจากการได้รับ glucocorticoid ปริมาณมาก (neuroendocrine hypothesis) ในภาวะเครียดตามปกติ hypothalamic-pituitary-adrenal axis จะถูกกระตุ้นให้มีการสร้าง glucocorticoid เพื่อตอบสนองต่อความเครียด แต่การที่สมอญได้รับ glucocorticoid เป็นเวลานานจะส่งผลให้เซลล์ประสาททำงานผิดปกติผ่านหลายกลไก

5) วงจรการหลับตื่นถูกรบกวน (circadian rhythm dysregulation/melatonin dysregulation hypothesis) เมื่อการนอน หรือการได้รับแสงตามเวลาธรรมชาติถูกรบกวน จะทำให้คุณภาพการนอนแย่ลงและ circadian rhythm ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ซึ่งการนอนที่ไม่เพียงพอ (sleep deprivation) เป็นภาวะเครียดที่สัมพันธ์กับหลายโรค รวมถึงภาวะเพื่อสับสนด้วย นอกจากนี้ melatonin เองก็มีคุณสมบัติที่อาจช่วยป้องกันภาวะเพื่อสับสนได้

เมื่อเกิดสิ่งกระตุ้น (precipitating factor) ในผู้ที่มีสภาพตั้งต้นแล้ว การเกิดภาวะเพื่อสับสนจะเกิดผ่านสองกลไกหลัก คือ ก. ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของการสร้าง การทำงาน และการถูกทำลายของสารสื่อประสาทต่าง ๆ โดยเฉพาะการลดของ acetylcholine และการเพิ่มของ dopamine, norepinephrine และ glutamate และ ข. รบกวนการเชื่อมต่อของเครือข่ายระบบประสาท (neural network) ที่ควรต้องทำงานสอดคล้องกันเพื่อรับรู้ข้อมูลจากประสาทสัมผัส ประมวลผล และตอบสนองอย่างเหมาะสม

กลไกทั้งหมดที่กล่าวมา สามารถเกิดร่วมกันได้ในเวลาเดียวกัน ผู้ป่วยรายหนึ่งอาจมีปัจจัยกระตุ้นได้หลากหลายปัจจัย ซึ่งการเกิดภาวะเพื่อสับสนก็ย่อมขึ้นกับว่าสภาพตั้งต้นของบุคคลนั้นมีพยาธิสภาพเดิมมากน้อยเพียงใด ผลสุดท้าย พยาธิสภาพต่าง ๆ จะส่งผลต่อการทำงานของสารสื่อประสาท และการทำงานของเครือข่ายต่าง ๆ ในสมอง ที่อาศัยการทำงานอย่างสมดุล เพื่อให้สามารถมีการตื่นรู้ตัวอย่างสงบและมีการตอบสนองที่สอดคล้องกับสภาพแวดล้อม ความหลากหลายของปัจจัยกระตุ้นและกลไกที่ถูกกระทบ จะทำให้เกิดพยาธิสภาพของสารสื่อประสาท และเครือข่ายสมองที่แตกต่างกันออกไป ทำให้อาการแสดงของภาวะเพื่อสับสนมีได้หลากหลาย⁽¹⁶⁾

อาการแสดง

อาการแสดงของภาวะเพื่อสับสนจะประกอบด้วย 5 ด้านหลัก⁽¹⁶⁾ ได้แก่

1. ความบกพร่องในการรู้คิด (cognitive deficit) ได้แก่ ความผิดปกติของการรับรู้สัมผัส (perceptual distortion) ความจำ (memory) ความคิดเชิงนามธรรม (abstract thinking) ความเข้าใจ

(comprehension) กระบวนการคิดวางแผน (executive functioning) และความสับสนเรื่องเวลา สถานที่ และบุคคล (disorientation)

2. ความสนใจบกพร่อง (attentional deficits) ซึ่งก็คือ การมีระดับความรู้สึกตัวที่เปลี่ยนแปลง (disturbance of consciousness) และความสามารถในการกำหนดทิศทางและเป้าหมายความสนใจ คงความสนใจ และเปลี่ยนจุดสนใจลดลง (direct, focus, sustain, and shift attention)

3. การเปลี่ยนแปลงในวงจรการหลับตื่น (circadian rhythm dysregulation) ทำให้การหลับตื่นไม่ต่อเนื่อง (fragmentation of sleep-wake cycle)

4. การควบคุมอารมณ์ผิดปกติ (emotional dysregulation) เช่น รู้สึกสับสน กลัว กังวล หงุดหงิด หรือเกรี้ยวกราด

5. การควบคุมการเคลื่อนไหวผิดปกติ (psychomotor dysregulation) ทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณการเคลื่อนไหวที่มากหรือน้อยผิดปกติ

ภาวะเพื่อสับสนนิยมจำแนกตามปริมาณการเคลื่อนไหว (motor subtypes)^(8, 19) ดังต่อไปนี้

1. ภาวะเพื่อสับสนชนิดที่เคลื่อนไหวมากกว่าปกติ (hyperactive delirium) ผู้ป่วยอาจกระสับกระส่ายมากกว่าปกติ วงจรการหลับตื่นผิดปกติ หงุดหงิด อารมณ์แปรปรวน ระแวง ก้าวร้าว หรือถึงขั้นมีการต่อสู้รุนแรงกับบุคคลรอบข้าง ซึ่งเป็นลักษณะของภาวะเพื่อสับสนที่พบได้ง่าย เนื่องจากจะรบกวนการทำงานของบุคลากรและผู้ป่วยอื่นอย่างเห็นได้ชัด

2. ภาวะเพื่อสับสนชนิดที่เคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ (hypoactive delirium) จะสังเกตว่าผู้ป่วยดูซึมลง ตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมน้อยลง เฉื่อยซามากขึ้น จึงอาจดูคล้ายกับผู้ป่วยซึมเศร้า และยังมีความบกพร่องด้านภาษาและความสนใจมากกว่า ชนิดนี้สัมพันธ์กับโอกาสการเสียชีวิตสูงกว่า ซึ่งอาจเป็นเพราะเป็นชนิดที่สังเกตได้ยาก ทำให้การวินิจฉัยและรักษาล่าช้า

3. ภาวะเพื่อสับสนชนิดผสม (mixed delirium) เป็นการที่ผู้ป่วยมีอาการผันผวนระหว่างการเคลื่อนไหวที่มากและน้อยผิดปกติ

อาการเพื่อสับสนส่วนมากจะเป็นอาการที่พบได้ชั่วคราว และจะดีขึ้นเมื่อปัจจัยปัญหาที่ก่อให้เกิดภาวะเพื่อสับสนนั้นคลี่คลายลง แต่ในผู้สูงอายุอาจพบได้ว่า แม้จะอาการดีขึ้นจนสามารถจำหน่ายจากโรงพยาบาลแล้ว ผู้ป่วยส่วนหนึ่งก็还会有อาการเพื่อสับสนต่อเนื่องได้ มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ที่พบว่า ผู้ป่วยในอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปที่มีภาวะเพื่อสับสนขณะอยู่ในโรงพยาบาล จะยังมีอาการเพื่อสับสนในวันจำหน่ายได้ร้อยละ 44.7 [95% confidence interval (CI) 26.7-63.7] แม้ว่าหลังจำหน่าย 1 เดือนสัดส่วนดังกล่าวจะลดเป็นร้อยละ 32.8 แต่ก็ยังมีผู้ป่วยบางส่วน (ร้อยละ 21) ที่มีอาการยาวนานได้ถึง 6 เดือนหลังจำหน่าย⁽²⁰⁾

การวินิจฉัยและเครื่องมือคัดกรอง

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเพื่อสับสนที่เป็นมาตรฐานปัจจุบัน ได้แก่ เกณฑ์ตาม the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5) และ international classification of diseases, tenth edition (ICD-11) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเพื่อสับสนของ DSM-5

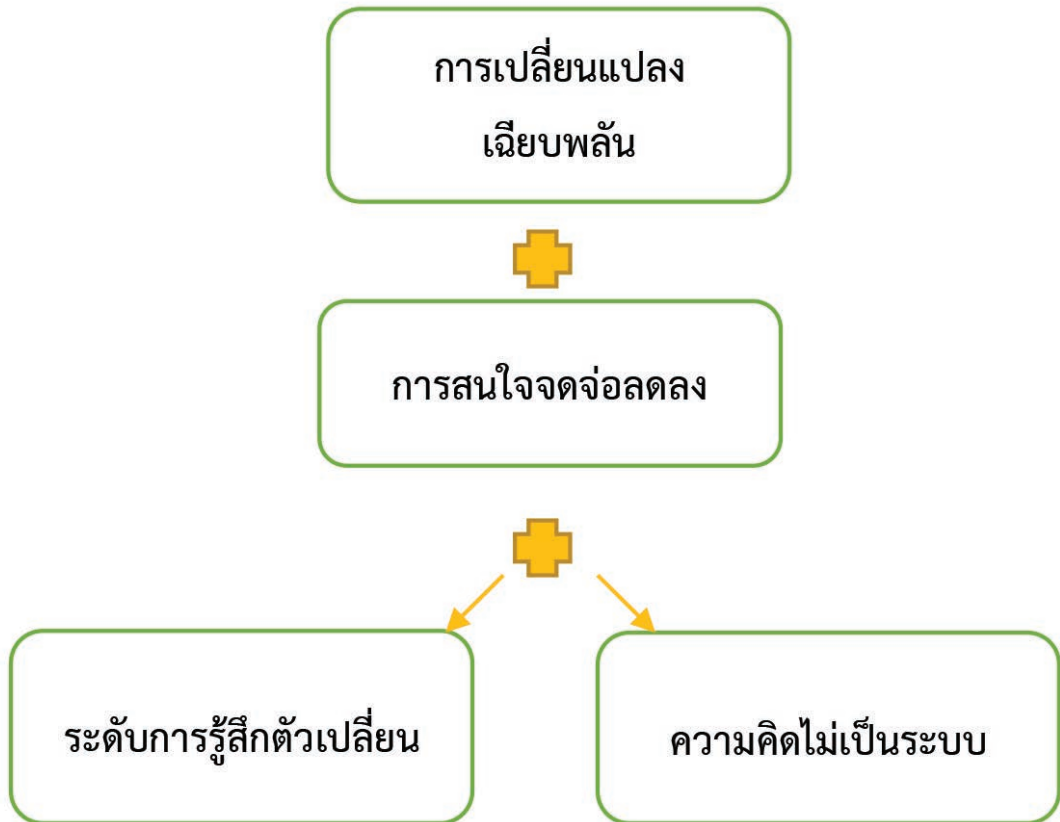
A. มีความผิดปกติในการสนใจจดจ่อ (attention) และความรู้สึกตัว (awareness)
B. เป็นการเปลี่ยนแปลงเฉียบพลัน ต่างไปจากพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย และความรุนแรงมักจะแปรปรวนระหว่างวัน
C. มีความบกพร่องในการรู้คิดด้านอื่น (memory, orientation, language, visuospatial ability, perception) ร่วมด้วย
D. ความผิดปกติดังกล่าวมิได้เกิดจากโรคสมองเสื่อม และมีได้เกิดในภาวะโคมา
E. มีหลักฐานบ่งชี้ว่าความผิดปกติดังกล่าวเกิดจากภาวะทางกายอื่น ๆ การเป็นพิษหรือการถอนจากสารเสพติด การได้รับสารพิษ หรือจากหลายปัจจัยร่วมกัน

นอกจากนี้ยังมีหลักการของ confusion assessment method (CAM)⁽²¹⁾ ซึ่งเป็นเครื่องมือคัดกรองที่เป็นที่นิยมมากที่สุด⁽²²⁾ ปัจจุบันเครื่องมือ CAM ได้มีการพัฒนาต่อยอดเป็นแบบคัดกรองอีกหลายชนิด แต่ทุกประเภทอาศัยการวินิจฉัย delirium จากลักษณะหลัก 4 อย่างร่วมกัน คือ

1. มีการเปลี่ยนแปลงจากเดิมฉับพลันและแปรปรวน (acute and fluctuating course) ซึ่งอาจประเมินได้จากการถามญาติหรือผู้ดูแลถึงความสามารถในการรู้คิดเดิมของผู้ป่วย หรือประเมินจากการสังเกตพฤติกรรมขณะอยู่ในหอผู้ป่วยและขณะสัมภาษณ์ก็ได้
2. มีความผิดปกติในการสนใจจดจ่อ (inattention) นิยมประเมินด้วยการทดสอบ เช่น ให้ผู้ป่วยนับวันหรือเดือนย้อนหลัง ทวนเลขย้อนหลัง สะกดคำย้อนหลัง เป็นต้น
3. ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง (altered consciousness) แนะนำให้ใช้เกณฑ์มาตรฐานในการประเมินระดับความรู้สึกตัว เช่น Richmond agitation sedation scale (RASS)⁽²³⁾

4. ความคิดไม่เป็นระบบ (disorganized thinking) ประเมินจากการสนทนากับผู้ป่วยว่า มีความคิดความปะติดปะต่อและมีเหตุผลหรือไม่

โดยการวินิจฉัยจะต้องมีลักษณะที่ 1 และ 2 ร่วมกับลักษณะที่ 3 หรือ 4 อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือทั้งคู่ก็ได้ (รูปที่ 1⁽²⁴⁾)



รูปที่ 1. แนวคิดในการวินิจฉัยภาวะเพื่อสับสนตาม confusion assessment method ⁽²⁴⁾

การคัดกรองผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อภาวะสับสนด้วยเครื่องมือมาตรฐานเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจาก ภาวะเพื่อสับสนมักจะถูกมองข้าม ผู้ป่วยเพื่อสับสนมากถึงร้อยละ 60-75 ในต่างประเทศ^(25, 26) และร้อยละ 38-59 ในไทย^(27, 28) ไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง มีการศึกษาในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่า ความไวต่อภาวะเพื่อสับสนของแพทย์และพยาบาลหอผู้ป่วยวิกฤตต่ำมาก (แพทย์ร้อยละ 28 พยาบาลร้อยละ 34.8) เมื่อเทียบกับการคัดกรองด้วยเครื่องมือมาตรฐานวันละครั้ง⁽²⁵⁾

เครื่องมือประเมินภาวะเพื่อสับสนมีให้เลือกใช้หลากหลายตามสถานการณ์ทางคลินิก สำหรับหอผู้ป่วยวิกฤตที่ผู้ป่วยมักจะใส่ท่อช่วยหายใจหรือมีภาวะที่ขัดขวางการพูดสื่อสาร สามารถใช้ confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)⁽²⁴⁾ หรือ intensive

care delirium screening checklist (ICDSC)⁽²⁹⁾ สำหรับห้องฉุกเฉินนั้น สมาคมเวชศาสตร์ฉุกเฉินแห่งสหรัฐอเมริกา (american college of emergency physicians) แนะนำให้ใช้ delirium triage screen (DTS)⁽³⁰⁾ ซึ่งใช้เวลาเพียง 20 วินาที ประเมินเพียงระดับความรู้สึกตัวและความสนใจจดจ่อของผู้ป่วย โดยหาก DTS สงสัยภาวะเพื่อสับสนให้ประเมิน brief confusion assessment method (bCAM)⁽³⁰⁾ ร่วมด้วย ในสถานการณ์ทั่วไป สามารถใช้ three-minute diagnostic interview for CAM-defined delirium (3D-CAM) ที่ดัดแปลงจาก CAM เพื่อช่วยให้ผู้ประเมินที่ได้รับการฝึกฝนไม่มากสามารถนำไปใช้อย่างแม่นยำ⁽³¹⁾ อีกเครื่องมือหนึ่งที่สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องอาศัยความชำนาญ คือ 4 'A's test (4AT) ซึ่งสามารถใช้ในประชากรสมองเสื่อมได้ด้วย⁽³²⁾ เครื่องมือบางชนิดนอกจากมีประโยชน์ในการคัดกรองแล้ว ยังสามารถเปรียบเทียบความรุนแรงได้ด้วย เช่น memorial delirium assessment scale (MDAS)⁽³³⁾ หรือ delirium rating scale-revised-98 (DRS-R-98)⁽³⁴⁾ ได้ ทั้งนี้ เครื่องมือที่กล่าวข้างต้น ที่ได้รับการแปลและประเมินคุณภาพในประชากรไทยแล้ว ได้แก่ CAM-ICU⁽³⁵⁾, ICDSC⁽³⁶⁾ 3D-CAM⁽³⁷⁾, 4AT⁽³⁸⁾, MDAS⁽³⁹⁾ และ DRS-R-98⁽⁴⁰⁾

การป้องกัน

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงควรมีมาตรการดูแลเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเพื่อสับสน แนวเวชปฏิบัติของ national institute for health and clinical excellence (NICE) กล่าวว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเพื่อสับสนหมายถึงผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้ากับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ ก. อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ข. บกพร่องด้านการรู้คิด (cognitive impairment) หรือสมองเสื่อม (dementia) ค. กระดูกสะโพกหัก และ ง. มีความเจ็บป่วยรุนแรง⁽⁴¹⁾

ในบริบทของหอผู้ป่วยวิกฤต อาจสามารถประเมินความเสี่ยงได้แม่นยำมากขึ้นด้วยเครื่องมือ PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients)⁽⁴²⁾ ซึ่งอาศัย 10 ปัจจัยในการคำนวณความเสี่ยง คือ อายุ คะแนน acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II ประเภผู้ป่วย (อายุรกรรม ศัลยกรรม อุบัติเหตุ หรือประสาทวิทยา) ความฉุกเฉินของการรับไว้ในโรงพยาบาล การติดเชื้อ ภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) การใช้ยาระงับประสาท การให้มอร์ฟีน และระดับยูเรียในเลือด (urea concentration)

การป้องกันโดยไม่ใช้ยา

โปรแกรมการดูแลเพื่อป้องกันภาวะเพื่อสับสนที่แพร่หลาย คือ hospital elder life program (HELP)⁽⁴³⁾ ซึ่งประกอบด้วยกิจกรรมการดูแลหลายชนิด และอาศัยการทำงานของสหสาขาวิชาชีพเพื่อประสานงานการดูแลผู้ป่วยอย่างรอบด้าน กิจกรรมหลัก (core interventions) มีจุดประสงค์ดังนี้

1. ลดความสับสน ด้วยการบอกวัน เวลา และสถานที่ (orientation) จัดบริเวณให้ผู้ป่วยได้เห็นแสงอาทิตย์ นาฬิกา และปฏิทิน หรือมีกระดานบอกวันที่ปัจจุบัน สถานที่ และบุคลากรผู้ดูแล รวมทั้งเสริมกิจกรรมกระตุ้นความรู้คิด (cognitive stimulation activity)
2. เสริมคุณภาพการนอนหลับ เช่น การลด การรบกวนผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นช่วงกลางคืน ลดแสงและเสียงในห้องผู้ป่วยช่วงกลางคืน หรืออาจใช้ที่อุดหูเพื่อลดเสียงรบกวนได้เช่นกัน⁽¹⁸⁾
3. เสริมการได้ยินและการมองเห็น โดยสนับสนุนให้ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางการได้ยินใช้เครื่องช่วยฟัง กระตุ้นให้ผู้ป่วยใช้แว่นสายตาหากจำเป็น หรือสื่ออื่น ๆ เพื่ออำนวยความสะดวก
4. สนับสนุนการขยับตัว โดยกระตุ้นให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหว (early ambulation) หรืออาจให้ทำกายภาพบำบัด และลดการใช้อุปกรณ์ต่าง ๆ ที่จำกัดการเคลื่อนไหว เช่น การผูกยึด สายสวน ปัสสาวะ สายน้ำเกลือ ให้น้อยที่สุด
5. ดูแลให้ผู้ป่วยได้รับน้ำและสารอาหารอย่างเพียงพอ อาจต้องกระตุ้นการกิน ช่วยป้อนอาหารและน้ำ หรือตรวจสุขภาพฟัน ถ้าจำเป็น

นอกจากนี้ การช่วยเหลืออื่น ๆ ใน HELP ได้แก่ การดูแลภาวะท้องผูก ภาวะออกซิเจนต่ำ และบรรเทาความปวดอย่างเพียงพอ การทบทวนรายการยาผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ งดเว้นยาที่เสี่ยงต่อการกระตุ้นให้เกิดภาวะเพื่อสับสน วางแผนการกลับบ้านล่วงหน้า (discharge planning) เพื่อลดการนอนโรงพยาบาลโดยไม่จำเป็น รวมทั้งให้การศึกษาแก่บุคลากรทางการแพทย์เกี่ยวกับการดูแลผู้สูงอายุ และประสานงานกับชุมชนเพื่อให้กลับบ้านได้อย่างราบรื่นและติดตามอาการต่อเนื่องได้

การวิเคราะห์ห่อหุ้ม (meta-analysis) ของการใช้ HELP พบว่าสามารถลดการเกิดภาวะเพื่อสับสน [Odds Ratio (OR) 0.47, 95% confidence interval (CI) 0.37-0.59] ลดค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วย และยังสามารถลดอัตราการล้มได้อีกด้วย (OR 0.58, 95% CI 0.35-0.95)⁽⁴⁴⁾

นอกจาก HELP ยังมีการศึกษาของโปรแกรมป้องกันภาวะเพื่อสับสนอื่น ๆ ซึ่งมีลักษณะคล้าย HELP คือมีกิจกรรมการดูแลหลายชนิด (multi component interventions) ที่มุ่งเน้นการดูแลปัจจัยเสี่ยงส่วนบุคคลของผู้ป่วย การให้ความรู้บุคลากรเกี่ยวกับภาวะเพื่อสับสน กระตุ้นการรับรู้สิ่งแวดล้อมของผู้ป่วย และกระตุ้นการเคลื่อนไหว ซึ่งโดยรวมแล้วพบว่าสามารถลดการเกิดภาวะเพื่อสับสนได้ดี (OR 0.69, 95% CI 0.59-0.81)⁽⁴⁵⁾

การป้องกันโดยใช้ยา

เมลาโทนิน และยากระตุ้นตัวรับเมลาโทนิน (melatonin agonists: ramelteon) เป็นยาที่ได้รับความสนใจในด้านการป้องกันภาวะเพื่อสับสน เนื่องจากมีกลไกช่วยให้หลับได้ง่ายขึ้น⁽⁴⁶⁾ และมีหลักฐานว่าอาจสามารถเพิ่มคุณภาพการนอนและป้องกันการเกิดภาวะเพื่อสับสนในหอผู้ป่วยวิกฤต⁽⁴⁷⁾

Dexmedetomidine เป็นยาที่มีกลไกเป็น alpha-2 agonist และมีหลักฐานว่าอาจมีบทบาทในกรณีของภาวะเพื่อสับสนในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยการใช้ dexmedetomidine เป็นยาระงับประสาทอาจช่วยป้องกันการเกิดภาวะเพื่อสับสนได้⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ แต่หลักฐานในการใช้รักษาหลังจากเกิดภาวะเพื่อสับสนแล้วนั้นยังไม่ชัดเจน⁽⁵¹⁾ โดย dexmedetomidine เป็นยาที่มีรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น และอาจเกิดผลข้างเคียงคือภาวะหัวใจเต้นช้า และความดันต่ำ^(48, 52) จึงมักต้องอาศัยการติดตามชีพจรและความดันโลหิต ซึ่งเป็นอุปสรรคต่อการใช้นอกหอผู้ป่วยวิกฤต มีการศึกษาว่าการใช้ clonidine ซึ่งเป็น alpha-2 agonist รูปแบบที่กินทางปากได้ เพื่อใช้ในช่วงที่กำลังย้ายผู้ป่วยออกจากหอผู้ป่วยวิกฤตก็ปลอดภัย และลดค่าใช้จ่ายได้⁽⁵³⁾ และช่วยให้ลดการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ได้ แต่ต้องระวังภาวะความดันต่ำเช่นกัน⁽⁵⁴⁾

อีกข้อคำนึงของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต คือ ผู้ป่วยมักจะต้องอาศัยการให้ยาระงับประสาท และยาที่เลือกใช้มีผลต่อภาวะเพื่อสับสนได้ dexmedetomidine ซึ่งมีประโยชน์ในการลดภาวะเพื่อสับสน อาจเป็นทางเลือกที่ดีกว่า midazolam⁽⁵⁵⁾ lorazepam⁽⁵⁶⁾ และ propofol⁽⁵⁷⁾ แนวเวชปฏิบัติของสมาคมเวชศาสตร์วิกฤต (society of critical care medicine) แนะนำให้เลือกใช้ propofol หรือ dexmedetomidine ในการระงับประสาทแทนยาในกลุ่ม benzodiazepines เนื่องจากอาจลดการเกิดภาวะเพื่อสับสนได้⁽⁵⁸⁾

สำหรับผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตนั้น การทบทวนวรรณกรรมของ Cochrane database of systematic reviews ปี 2016⁽⁴⁵⁾ ไม่พบหลักฐานที่สนับสนุนการใช้ cholinesterase inhibitor ยาต้านโรคจิต (antipsychotic) เมลาโทนินหรือยากระตุ้นตัวรับเมลาโทนิน ในการป้องกันภาวะเพื่อสับสน

การดูแลรักษา

การประเมินผู้ป่วย

ภาวะเพื่อสับสนมักเป็นอาการแทรกซ้อนที่เกิดในผู้ที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลัน แต่หลายครั้งก็อาจพบว่า ภาวะเพื่อสับสนเป็นสัญญาณเตือนถึงภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่กำลังจะเกิดขึ้นเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่กำลังรับการรักษา ดังนั้นการประเมินเพื่อค้นหาภาวะที่ยังไม่ได้รับการแก้ไขจึงเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลผู้ป่วยที่มีอาการเพื่อสับสนเฉียบพลัน โดยควรต้องซักประวัติ ตรวจ

ร่างกาย และพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือตรวจทางรังสีวิทยาตามความจำเป็น^(5, 9)

ประวัติ

ประวัติที่สำคัญ คือ ระดับความสามารถในการรู้คิดเดิม และเพื่อให้ทราบว่าการแพ้สับสน เริ่มเกิดขึ้นเมื่อใด และทบทวนประวัติเรื่องความเจ็บป่วยเพื่อระบุสาเหตุที่เป็นไปได้ของอาการแพ้สับสนครั้งนี้ นอกจากนี้ควรต้องทบทวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ รวมถึงอาหารเสริม สมุนไพร ยาพื้นบ้าน และยานอนหลับที่ผู้ป่วยอาจหาซื้อมาเอง ประวัติแอลกอฮอล์และสารเสพติดอื่น ๆ ก็จะช่วยบอกถึงโอกาสเกิดภาวะถอนสารหรือเป็นพิษจากสารเสพติดได้ ประวัติความเจ็บปวด ไม่สบายตัว ปัญหาการถ่ายอุจจาระหรือปัสสาวะก็อาจเป็นสาเหตุได้เช่นกัน

การตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายควรดูสัญญาณชีพ รวมถึงค่าออกซิเจนในเลือด และตรวจหาสัญญาณที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อ การขาดน้ำหรือสารอาหาร หรือภาวะเฉียบพลันอื่น ๆ การตรวจร่างกายทางระบบประสาทก็สำคัญเพื่อบ่งชี้ถึงโรคของระบบประสาทที่อาจเป็นสาเหตุ เช่น โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะเลือดออกในสมอง การติดเชื้อของสมองหรือเยื่อหุ้มสมอง หรือการชัก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรเลือกการตรวจที่สอดคล้องกับประวัติและการตรวจร่างกาย เพื่อค้นหาสาเหตุที่สามารถแก้ไขได้เพิ่มเติม การตรวจพื้นฐานที่อาจพิจารณา เช่น complete blood count, serum electrolyte, serum/blood glucose, blood urea nitrogen, serum creatinine ในผู้ที่มีประวัติหรือการตรวจร่างกายบ่งชี้ว่าอาจตรวจ liver function test, thyroid function test, urinalysis, blood culture, urine culture, serum calcium/magnesium/phosphate, chest X-ray หรือ electrocardiogram หากสงสัยโรคทางระบบประสาท เช่น การติดเชื้อหรืออักเสบของสมองหรือเยื่อหุ้มสมอง หรือโรคหลอดเลือดสมอง อาจพิจารณา lumbar puncture หรือ brain imaging

การใช้ electroencephalogram (EEG) มีบทบาทในการประเมินภาวะแพ้สับสนเพื่อวินิจฉัยแยกโรคจาก non convulsive status epilepticus, focal dyscognitive seizure (complex partial seizure) หรือโรคทางจิตเวชอื่น ๆ⁽⁵⁹⁾ ลักษณะของ EEG ที่พบว่าสัมพันธ์กับภาวะแพ้สับสนเป็นการช้าลงของคลื่นสมอง (generalized theta and delta slowing)⁽⁶⁰⁾ แต่ก็เป็นลักษณะที่พบได้ในโรคทางสมองอื่น ๆ เช่นกัน⁽⁶¹⁾ มีข้อมูลเบื้องต้นว่าการวัดคลื่นไฟฟ้าสมองจะมีความแม่นยำมากกว่าเครื่องมือคัดกรองในผู้ป่วยที่มีโรคสมองเสื่อมร่วมด้วย⁽⁶¹⁾ อย่างไรก็ตาม การใช้ EEG ในการประเมินหรือช่วยวินิจฉัยภาวะแพ้สับสนยังต้องศึกษาเพิ่มเติม

การดูแลรักษาโดยไม่ใช้ยา

สิ่งที่สำคัญในการรักษาภาวะแพ้สับสนคือการระบุสาเหตุและแก้ไขปัจจัยที่ก่อให้เกิดภาวะ

เพื่อสับสน ซึ่งนอกจากภาวะทางร่างกายที่ผิดปกติแล้ว ยังรวมถึงรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ยาที่กระตุ้นภาวะเพื่อสับสนที่พบได้บ่อย ได้แก่ benzodiazepine, antihistamine, anticholinergic, sedative, opioid, tricyclic antidepressant โดยแนะนำให้ใช้วิธีอื่นทดแทนดังนี้

- Benzodiazepine และ sedative-hypnotic เพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะเพื่อสับสน เนื่องจากลดระดับการตื่นตัวของผู้ป่วย การช่วยผู้ป่วยที่นอนไม่หลับในระหว่างการนอนโรงพยาบาลอาจทำได้ด้วยการปรับสิ่งแวดล้อม เช่น ลดปริมาณแสงสว่างและเสียงรบกวนในช่วงกลางคืน และเปิดแสงให้สว่างตอนกลางวัน อาจใช้ผ้าปิดตาหรือที่อุดหูให้ผู้ป่วยใช้ตอนกลางคืนได้ ปรับวงจรการหลับคืนโดยลดการนอนกลางวันให้น้อยที่สุด และพยายามลดกิจกรรมการดูแลผู้ป่วยช่วงกลางวันให้น้อยที่สุด^(62, 63)

- Anticholinergic, antihistamine, และ tricyclic antidepressant ก่อให้เกิดภาวะเพื่อสับสนผ่าน anticholinergic effect จึงควรหลีกเลี่ยงและใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic น้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้⁽⁹⁾

- โอปิอยด์เป็นยาที่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเพื่อสับสน แต่ก็อาจต้องพิจารณาความจำเป็น เนื่องจากความปวดรุนแรงก็สามารถกระตุ้นภาวะเพื่อสับสนได้เช่นกัน มีหลักฐานที่บ่งชี้ว่า pethidine (meperidine) อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเพื่อสับสนมากกว่ายาในกลุ่มโอปิอยด์ชนิดอื่น ๆ อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงของโอปิอยด์ชนิดต่าง ๆ ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม⁽⁶⁴⁾

กิจกรรมการดูแลอื่น ๆ ที่จะรักษาภาวะเพื่อสับสนโดยไม่ใช้ยาประกอบด้วยการดูแลหลายชนิด โดยมีจุดประสงค์เช่นเดียวกับการป้องกันภาวะเพื่อสับสนดังที่ได้กล่าวข้างต้นได้แก่การลดความสับสนด้วยการบอกวัน เวลา และสถานที่ (reorientation) สนับสนุนให้ผู้ป่วยได้มีการขยับตัว ออกกำลังกาย หรือทำกายภาพบำบัด ดูแลให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารและน้ำอย่างพอเพียง ปรับสภาพแวดล้อมให้ผู้ป่วยนอนได้ดีขึ้น เสริมการได้ยินและการมองเห็น⁽⁶⁵⁾

ปัจจัยที่เป็นเหตุกระตุ้นภาวะเพื่อสับสนก็ควรได้รับการแก้ไขควบคู่กัน และอาจต้องระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มเติม เช่น แผลกดทับ การล้ม หรือการสำลักอาหาร บุคลากรและสมาชิกครอบครัวที่ดูแลผู้ป่วยก็ควรได้รับการฝึกฝนเกี่ยวกับวิธีพูดให้ผู้ป่วยสงบลงด้วย⁽⁹⁾

การรักษาด้วยยา

การรักษาด้วยยามีความจำเป็นเมื่อผู้ป่วยหยุดนิ่งก้าวร้าวรุนแรง หรือเห็นภาพหลอน หูแว่ว หวาดระแวง ซึ่งจะก่อให้เกิดความทุกข์ใจทั้งสำหรับผู้ป่วยและผู้ดูแล และอาจเกิดอันตรายต่อตัวผู้ป่วยเอง ผลการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ยาในผู้ป่วยเพื่อสับสนมีทิศทาง

หลากหลาย เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะมีต้นทุนเดิมของสมองที่แตกต่างกัน รวมถึงสาเหตุของภาวะเพื่อสับสนที่ต่างกันออกไป ทำให้มีการตอบสนองต่อยาประเภทต่าง ๆ ได้แตกต่างกันมาก ดังนั้นการเลือกใช้ยาจึงต้องพิจารณาถึงผลประโยชน์ที่คาดหวัง และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละบุคคลด้วย

ยาต้านโรคจิต (antipsychotic) เป็นยาที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง ประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของอาการนั้นขึ้นกับสถานการณ์ทางคลินิก แต่โดยรวมพบว่าไม่ลดระยะเวลาของการเพื่อสับสนหรือลดอัตราการตาย⁽⁶⁶⁾ การใช้ยาต้านโรคจิต อาจเกิดผลข้างเคียงคือการที่ผู้ป่วยหับมากเกินไป extrapyramidal symptom และ QTc prolongation⁽⁶⁷⁾

Haloperidol เป็นยาที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางที่สุด^(51, 68) และเป็นยาที่นิยมใช้ในหอผู้ป่วยวิกฤตเนื่องจากสามารถให้แบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำได้⁽⁶⁹⁾ ในการใช้เพื่อรักษาโรคทางจิตเวชนั้น haloperidol มี risk ต่อการเกิด extrapyramidal symptom (EPS) มากกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotic) (เช่น risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole) และมีผลต่อ QTc ในระดับปานกลาง (10-20 มิลลิวินาที)⁽⁶⁷⁾ อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ห่อถักของการศึกษาที่ใช้ haloperidol ในการรักษาภาวะเพื่อสับสนที่ผ่านมา พบว่ามีความปลอดภัย ไม่เพิ่มอัตราการตาย และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก⁽⁶⁸⁾

ยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่มีการศึกษาและนิยมใช้ในภาวะเพื่อสับสน ได้แก่ risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole ซึ่งมีความเสี่ยงต่อ EPS น้อยกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า (first-generation antipsychotic) (เช่น haloperidol) ทั้งยา risperidone, olanzapine, และ quetiapine มีฤทธิ์ทำให้ง่วง จึงมีประโยชน์ในการทำให้ผู้ป่วยสงบ ประโยชน์ของ olanzapine คือเป็นยาที่มีผลต่อ QTc ในระดับน้อย (<10 มิลลิวินาที)⁽⁶⁷⁾ และมีรูปแบบเม็ดที่อมใต้ลิ้นได้ จึงสามารถใช้ในผู้ป่วยที่ต้องงดการกินน้ำและอาหาร quetiapine เป็นยาที่มีความเสี่ยงต่อ EPS น้อยที่สุด จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด parkinsonism สูง เช่น เป็น idiopathic Parkinson's disease, vascular parkinsonism หรือ Lewy body dementia แต่มีผลต่อ QTc ในระดับปานกลาง (10-20 มิลลิวินาที)⁽⁶⁷⁾ และอาจทำให้ความดันต่ำลงได้ จึงควรระมัดระวังผลข้างเคียงด้วย risperidone มีรูปแบบยาน้ำ จึงอาจมีประโยชน์ในกรณี que ผู้ป่วยไม่ร่วมมือ aripiprazole เป็นยาที่มีฤทธิ์ทำให้ง่วงน้อย และมีผลต่อ QTc ในระดับน้อย อาจเป็นทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะเพื่อสับสนที่มีการเคลื่อนไหวน้อย (hypoactive delirium) ที่มีอาการหุนหันหรือเห็นภาพหลอน มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ akathisia ที่อาจทำให้ผู้ป่วยวุ่นวายมากขึ้นได้^(16, 70)

Alpha-2 agonist เช่น dexmedetomidine และ clonidine ก็เป็นยาที่มีบทบาทในการลดการเกิดภาวะเพื่อสับสน ดังที่ได้กล่าวในหัวข้อการป้องกันด้วยยา สำหรับการรักษาภาวะเพื่อ

สับสนนั้น การใช้ dexmedetomidine ก็มีประโยชน์เช่นกันในผู้ป่วยวิกฤต⁽⁶⁸⁾

Benzodiazepine เป็นยาที่กระตุ้นให้เกิดภาวะเพ้อสับสนได้ จึงเป็นยาที่ควรหลีกเลี่ยงในกรณีทั่วไป กรณีที่ benzodiazepines อาจมีประโยชน์คือเมื่อผู้ป่วยมีภาวะเพ้อสับสนจากการถอนแอลกอฮอล์ (delirium tremen) หรือจากการถอนยากกลุ่ม benzodiazepine^(9, 69) หรือในการดูแลผู้ป่วยระยะท้าย ซึ่งมีภาวะเพ้อสับสนแบบเคลื่อนไหวมากกว่าปกติ (hyperactive delirium) ที่ไม่สามารถแก้ไขสาเหตุได้^(71, 72)

เมลาโทนินเป็นยาที่ได้รับความสนใจสำหรับการรักษาภาวะเพ้อสับสนในผู้ป่วยไวรัสโควิด-19 เนื่องจากมีข้อมูลว่าอาจสามารถลดการอักเสบและช่วยปรับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้^(70, 73) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาภาวะเพ้อสับสนโดยทั่วไปยังไม่ชัดเจน

การใช้ยาทุกประเภทในการรักษาภาวะเพ้อสับสน ควรใช้ยาปริมาณน้อยเท่าที่จำเป็น และปรับปริมาณตามอาการของผู้ป่วย เมื่ออาการดีขึ้นแล้ว สามารถหยุดยาภายในประมาณ 7-10 วัน⁽⁶⁷⁾ (ตารางที่ 4^(67, 74))

ตารางที่ 4. การบริหาร antipsychotic สำหรับภาวะเพื่อสับสน^(67, 74)

ชื่อยา	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาสูงสุดต่อวัน*		ข้อควรระวัง
		วัยผู้ใหญ่	วัยสูงอายุ	
Haloperidol	PO: 0.25-0.5 มก. วันละ 1-2 ครั้ง หรือ ให้เข้าได้ทุก 4-6 ชั่วโมง IM/IV: 0.5-1 มก. อาจให้เพิ่มหลังสังเกต อาการ 30-60 นาที	20 มก.	PO: 10 มก. IM: 5 มก.	- QTc prolongation โดย เฉพาะ ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ - Extrapyrimalidal symptom
Risperidone	PO: 0.25-0.5 มก. วันละ 1-2 ครั้ง	4 มก.	2 มก.	- Extrapyrimalidal symptom หากใช้ในขนาดยาสูง
Quetiapine	PO: 12.5-25 มก. วันละ 1-2 ครั้ง	200 มก.	100 มก.	- ง่วงซึมมากเกินไป - ความดันโลหิตต่ำในขนาดยา ที่สูงเกิน 150 มก. ต่อวันขึ้นไป
Olanzapine	PO/SL: 1.25-2.5 มก. วันละ 1-2 ครั้ง	20 มก.	5 มก.	- ง่วงซึมหากใช้ในขนาดสูง - อาจทำให้ง่วงซึมอย่างรุนแรง ถ้าได้รับยากับ benzodiazepine
Aripiprazole	PO: 1-5 มก. วันละ 1-2 ครั้ง	20 มก.	ไม่มีข้อมูล	- Akathisia

PO: per oral, IV: intravenous, IM: intramuscular, SL: sublingual,

*ขนาดยาสูงสุดเป็นเพียงแนวทางจากข้อมูลการใช้ยาสำหรับโรคทางจิตเวชในผู้ป่วยและผู้สูงอายุและจากประสบการณ์ผู้เขียน ข้อมูลเกี่ยวกับขนาดยาสูงสุดสำหรับภาวะเพื่อสับสนยังมีหลักฐานไม่ชัดเจน ดังนั้นการให้ยาจึงควรปรับขนาดตามอาการและเฝ้าระวังผลข้างเคียงเสมอ

สรุป

ภาวะเพื่อสับสนเป็นอาการแสดงของการทำงานผิดปกติของสมองในการควบคุมการตื่นตัวและการรู้คิด ซึ่งการทำงานที่ผิดปกตินี้เกิดจากความผิดปกติในการทำงานของร่างกาย หรือการได้รับยา สารพิษ หรือสารเสพติดบางประเภท ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีโรคสมองเสื่อมอยู่เดิม มีโรคประจำตัวรุนแรง หรือมีประวัติการติดสารเสพติด จะสามารถเกิดภาวะเพื่อสับสนได้ง่าย

บุคลากรทางการแพทย์ควรมีความตระหนักในภาวะเพื่อสับสนเนื่องจากเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในโรงพยาบาล และมักจะเป็นภาวะที่บ่งบอกถึงปัญหาของร่างกายที่แย่งจับพลัน ดังนั้นเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงในสภาพจิตหรือการรู้คิดที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและต่างไปจากพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยอย่างชัดเจน ควรมีประเมินผู้ป่วยด้วยเครื่องมือคัดกรองมาตรฐาน หรืออาจปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อวินิจฉัยตามเกณฑ์มาตรฐาน เพื่อให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องสามารถนำไปสู่การดูแลผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ไม่ดี และยังสัมพันธ์กับการเกิดภาวะสมองเสื่อมต่อไปในอนาคต ทำให้ความสามารถในการดูแลตนเองลดลง และเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลอีกด้วย ดังนั้น การป้องกันและรักษาอย่างรวดเร็วจึงสำคัญต่อการดูแลผู้ป่วยอย่างรอบด้าน

การป้องกันและรักษาที่มีหลักฐานชัดเจน คือ การป้องกันรักษาที่ไม่ใช้ยา สามารถใช้กิจกรรมการดูแลหลากหลายรูปแบบที่มีจุดมุ่งหมายร่วมกัน คือ การอำนวยความสะดวกให้ผู้ป่วยได้มีคุณภาพชีวิตระหว่างการอยู่โรงพยาบาลที่ตนเอง เช่น การอำนวยความสะดวกให้ผู้ป่วยนอนหลับได้ กินอาหารและน้ำได้เพียงพอ สื่อสารกับผู้อื่นได้ มีการเคลื่อนไหวพอเพียง ลดความปวด ลดยาที่ไม่จำเป็นและหลีกเลี่ยงยาที่เพิ่มความเสี่ยง นอกจากนี้ การรักษาสำคัญที่ต้องทำควบคู่กับกิจกรรมเหล่านี้เสมอ คือ การแก้ไขปัญหาที่ทำให้เกิดภาวะเพื่อสับสน

การรักษาด้วยยามีความจำเป็นในกรณีผู้ป่วยงุนงง ก้าวร้าว มีพฤติกรรมที่เป็นอันตราย หรือมีอาการที่สร้างความเดือดร้อนแก่ตัวผู้ป่วยเองหรือบุคลากรผู้ให้การดูแล ยาต้านโรคจิต (antipsychotics) เป็นยาที่นิยมใช้และมีการศึกษามากที่สุด ประสิทธิภาพยาต่าง ๆ ในกลุ่มนี้ไม่ได้มีความแตกต่างกันชัดเจน แต่สามารถเลือกจากสถานการณ์ทางคลินิก และความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของผู้ป่วยแต่ละคน

ภาวะเพื่อสับสนย่อมทำให้ครอบครัวหรือผู้ดูแลตกใจหรือหวาดกลัว การสื่อสาร และให้ความรู้เกี่ยวกับภาวะนี้จะสามารถช่วยให้ครอบครัวของผู้ป่วยสบายใจขึ้น นอกจากนี้ ญาติที่มีความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะเพื่อสับสนจะสามารถช่วยเหลือในการสังเกตอาการ ให้การดูแล และช่วยให้ผู้ป่วยสงบลงได้ นอกจากนี้ ยังอาจลดเวลาการนอนโรงพยาบาลได้อีกด้วย⁽⁷⁵⁾

เอกสารอ้างอิง

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA2013.
2. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):1020-2.
3. Watt CL, Momoli F, Ansari MT, Sikora L, Bush SH, Hosie A, et al. The incidence and prevalence of delirium across palliative care settings: A systematic review. *Palliat Med.* 2019;33(8):865-77.
4. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018;46(12):2029-35.
5. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet.* 2014;383(9920):911-22.
6. Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2012;26(3):277-87.
7. Aitken SJ, Blyth FM, Naganathan V. Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vasc Med.* 2017;22(5):387-97.
8. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am.* 2018;41(1):1-17.
9. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1456-66.
10. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304(4):443-51.
11. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):213-22.
12. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med.* 2012;367(1):30-9.

13. Hshieh TT, Saczynski J, Gou RY, Marcantonio E, Jones RN, Schmitt E, et al. Trajectory of Functional Recovery After Postoperative Delirium in Elective Surgery. *Ann Surg*. 2017;265(4):647-53.
14. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104(1):21-6.
15. Stoicea N, McVicker S, Quinones A, Agbenyefia P, Bergese SD. Delirium-biomarkers and genetic variance. *Front Pharmacol*. 2014;5:75.
16. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(11):1428-57.
17. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9678):1874-82.
18. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care*. 2012;16(3):R73.
19. Fitzgerald JM. Delirium clinical motor subtypes: a narrative review of the literature and insights from neurobiology. *Aging Ment Health*. 2018;22(4):431-43.
20. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Zhong L. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. *Age Ageing*. 2009;38(1):19-26.
21. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-8.
22. De J, Wand AP. Delirium Screening: A Systematic Review of Delirium Screening Tools in Hospitalized Patients. *Gerontologist*. 2015;55(6):1079-99.
23. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-44.
24. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-10.

25. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med.* 2009;35(7):1276-80.
26. de la Cruz M, Fan J, Yennu S, Tanco K, Shin S, Wu J, et al. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer.* 2015;23(8):2427-33.
27. Sri-on J, Tirrell GP, Vanichkulbodee A, Niruntarai S, Liu SW. The prevalence, risk factors and short-term outcomes of delirium in Thai elderly emergency department patients. *Emerg Med J.* 2016;33(1):17-22.
28. Rungratsamee S AJ, Praditsuwan R, Srinonprasert V. Unrecognized Delirium is Prevalent among Older Patients Admitted to General Medical Wards and Lead to Higher Mortality Rate. *J Med Assoc Thai.* 2016;99(8):904-12.
29. Boettger S, Garcia Nunez D, Meyer R, Richter A, Rudiger A, Schubert M, et al. Screening for delirium with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC): a re-evaluation of the threshold for delirium. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14597.
30. Han JH, Wilson A, Vasilevskis EE, Shintani A, Schnelle JF, Dittus RS, et al. Diagnosing delirium in older emergency department patients: validity and reliability of the delirium triage screen and the brief confusion assessment method. *Ann Emerg Med.* 2013;62(5):457-65.
31. Marcantonio ER, Ngo LH, O'Connor M, Jones RN, Crane PK, Metzger ED, et al. 3D-CAM: derivation and validation of a 3-minute diagnostic interview for CAM-defined delirium: a cross-sectional diagnostic test study. *Ann Intern Med.* 2014;161(8):554-61.
32. Bellelli G, Morandi A, Davis DH, Mazzola P, Turco R, Gentile S, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing.* 2014;43(4):496-502.
33. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(3):128-37.
34. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001;13(2):229-42.
35. Pipanmekaporn T, Wongpakaran N, Mueankwan S, Dendumrongkul P, Chittawatanarat K, Khongpheng N, et al. Validity and reliability of the Thai version of the Confusion

- Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Clin Interv Aging*. 2014;9:879-85.
36. Aiemsopon P, Krairit O, Nakawiro D, Theerawit P. Validity and Reliability of Thai Version of Intensive Care Delirium Screening Checklist (TICDSC). The 36th Annual Meeting The Royal College of Physicians of Thailand, 'Internal Medicine in Disruptive World'; Pattaya, Chonburi, Thailand 2020.
37. Thipakorn Y, Thisayakorn P. Validity and reliability of the Thai 3-Minute Diagnostic Interview for CAM-defined Delirium (Thai 3D-CAM). *Chulalongkorn Medical Journal*. In Press.
38. Kuladee S, Prachason T. Development and validation of the Thai version of the 4 'A's Test for delirium screening in hospitalized elderly patients with acute medical illnesses. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:437-43.
39. Klankluang W, Pukrittayakamee P, Atsariyasing W, Sirussawakul A, Chanthong P, Tongsai S, et al. Validity and Reliability of the Memorial Delirium Assessment Scale-Thai Version (MDAS-T) for Assessment of Delirium in Palliative Care Patients. *Oncologist*. 2020;25(2):e335-e40.
40. Bangpichet A. Reliability and Validity of the Thai version of the Delirium Rating Scale – Revised – 98 (DRS-R-98): Chulalongkorn University; 2008.
41. National Institute for Health and Care Excellence. Delirium: prevention, diagnosis and management 2010 [updated 14 March 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103>.
42. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PH, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ*. 2012;344:e420.
43. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Baker DI, Leo-Summers L, Cooney LM, Jr. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. Hospital Elder Life Program. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(12):1697-706.
44. Hshieh TT, Yang T, Gartaganis SL, Yue J, Inouye SK. Hospital Elder Life Program: Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness. *Am J Geriatr Psychiatry*.

- 2018;26(10):1015-33.
45. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD005563.
46. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol*. 2018;175(16):3190-9.
47. Lewandowska K, Malkiewicz MA, Sieminski M, Cubala WJ, Winklewski PJ, Medrzycka-Dabrowska WA. The role of melatonin and melatonin receptor agonist in the prevention of sleep disturbances and delirium in intensive care unit - a clinical review. *Sleep Med*. 2020;69:127-34.
48. Liu X, Xie G, Zhang K, Song S, Song F, Jin Y, et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2017;38:190-6.
49. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, Mueller A, O’Gara B, Banner-Goodspeed V, et al. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):686-96.
50. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1147-56.
51. Wu YC, Tseng PT, Tu YK, Hsu CY, Liang CS, Yeh TC, et al. Association of Delirium Response and Safety of Pharmacological Interventions for the Management and Prevention of Delirium: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(5):526-35.
52. Ng KT, Shubash CJ, Chong JS. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(3):380-92.
53. Gagnon DJ, Riker RR, Glisic EK, Kelner A, Perrey HM, Fraser GL. Transition from dexmedetomidine to enteral clonidine for ICU sedation: an observational pilot study. *Pharmacotherapy*. 2015;35(3):251-9.
54. Wang JG, Belley-Cote E, Burry L, Duffett M, Karachi T, Perri D, et al. Clonidine for sedation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*.

2017;21(1):75.

55. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-99.
56. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(22):2644-53.
57. Pereira JV, Sanjanwala RM, Mohammed MK, Le ML, Arora RC. Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(2):121-31.
58. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-e73.
59. Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;318(12):1161-74.
60. Kimchi EY, Neelagiri A, Whitt W, Sagi AR, Ryan SL, Gadbois G, et al. Clinical EEG slowing correlates with delirium severity and predicts poor clinical outcomes. *Neurology*. 2019;93(13):e1260-e71.
61. Luo A, Muraida S, Pinchotti D, Richardson E, Ye E, Hollingsworth B, et al. Bispectral Index Monitoring With Density Spectral Array for Delirium Detection. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2021;62(3):318-29.
62. Kamdar BB, King LM, Collop NA, Sakamuri S, Colantuoni E, Neufeld KJ, et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med*. 2013;41(3):800-9.
63. Stewart NH, Arora VM. Sleep in Hospitalized Older Adults. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):127-35.
64. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017;34(6):437-43.

65. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older A. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(1):142-50.
66. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(4):705-14.
67. Taylor D. BTRE, Young A.H. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 13 ed: Wiley Blackwell; 2018.
68. Kim MS, Rhim HC, Park A, Kim H, Han KM, Patkar AA, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological interventions for the treatment and prevention of delirium: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2020;125:164-76.
69. Slooter AJ, Van De Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol.* 2017;141:449-66.
70. Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, Madva E, et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. *Psychosomatics.* 2020;61(6):585-96.
71. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, et al. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(11):1047-56.
72. Hui D. Benzodiazepines for agitation in patients with delirium: selecting the right patient, right time, and right indication. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2018;12(4):489-94.
73. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020;250:117583.
74. Thipakorn Y, Thisayakorn P. Delirium in COVID-19. *Journal of the Psychiatric Association of Thailand.* In Press.
75. McKenzie J, Joy A. Family intervention improves outcomes for patients with delirium: Systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing.* 2020;39(1):21-30.