มาตรฐานการดูแลทางคลินิกของภาวะเพ้อสับสน (delirium clinical care standard)

ณภัทร์ ศิรินิ่มนวลกุล

บทนำ

ภาวะเพ้อสับสน (delirium) เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของความรู้สึกตัวทั้งในระดับความรู้สึกตัว (level of consciousness) และรายละเอียดของความรู้สึกตัว (content of consciousness) ซึ่งมีอาการแสดงได้หลายรูปแบบ ทั้งทางด้านอารมณ์ ความคิดหรือพฤติกรรมทางร่างกาย โดยมีอาการเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน มีอาการเป็น ๆ หาย ๆ และมีสาเหตุมาจากภาวะทางร่างกาย ซึ่งภาวะเพ้อสับสนนี้มีผลเสียอย่างมากต่อผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วย

ระบาดวิทยาของภาวะเพ้อสับสน

ภาวะเพ้อสับสนเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน มีการศึกษาแบบ meta analysis ในปี พ.ศ. 2563 ซึ่งศึกษาผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่ามีความชุกของภาวะเพ้อสับสนเป็นร้อยละ 23[5] โดยพบในผู้ป่วยหลายรูปแบบ เช่น หลังการผ่าตัด หลังเกิดภาวะความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง (stroke) ผู้ป่วยในระยะวิกฤต ผู้ป่วยระยะสุดท้าย และพบว่าความชุกของภาวะเพ้อสับสนมีความหลากหลายในแต่ละการศึกษาเนื่องจากเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัย ประชากรที่ทำการศึกษา และขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วย เช่น อายุ โรคประจำตัว ภาวะความเจ็บป่วยทางร่างกาย

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีการศึกษาความชุกของภาวะเพ้อสับสนในผู้ป่วยสูงอายุที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากกระดูกสะโพกหัก โดยพบว่าความชุกของของภาวะเพ้อสับสนก่อนและหลังได้รับการผ่าตัดเป็นร้อยละ 23 และร้อยละ 16.4 ตามลำดับ[6] นอกจากนี้การศึกษาภาวะเพ้อสับสนในผู้ป่วยวิกฤตในโรงพยาบาลตติยภูมิแห่งหนึ่งในประเทศไทย พบความชุกในผู้ป่วยโดยรวมร้อยละ 44.4 และในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 62.5[7] และพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเพ้อสับสนมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่าและมีระยะเวลารักษาในโรงพยาบาลนานกว่า

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเพ้อสับสน

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเพ้อสับสนสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเพ้อสับสน (predisposing factors) คือลักษณะพื้นฐานที่ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยง เช่น อายุ โรคประจำตัว และปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเพ้อสับสน (precipitating factors) มีปัจจัยทางคลินิกมากมายที่สามารถเป็นตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดภาวะเพ้อสับสน ทั้งภาวะที่ทำให้ป่วยเกิดปัญหาในปัจจุบันหรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นตามมา โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับของภาวะเพ้อสับสนอาจสรุปเป็นอักษรย่อได้ว่า END ACUTE BRAIN FAILURE ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงปัจจัยที่ทำให้เสี่ยงต่อภาวะเพ้อสับสนและปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเพ้อสับสนโดยสรุปเป็นอักษรย่อว่า END ACUTE BRAIN FAILURE[9]

ชนิดของปัจจัย	ตัวอย่าง
E lectrolyte abnormalities and fluid imbalance	Electrolyte ผิดปกติ เช่น hypo/hypernatremia hypo/hyperkalemia, hypo/hypercalcemia, hypo/hypermagnesemia Hypovolemia เช่น ภาวะขาดสารน้ำ ภาวะที่ทำให้เลือดออก Hypervolemia เช่น ภาวะสารน้ำเกิน ภาวะหัวใจล้มเหลว
N eurological disorders and injuries	โรคทางระบบประสาททั้งหมด เช่น CNS malignancies, infection, stroke, vasculitis, epilepsy, traumatic brain injury
D eficiencies (nutritional)	ภาวะขาดสารอาหาร โรคที่เกี่ยวกับการดูดซึมสารอาหารผิดปกติ ภาวะขาดวิตามิน เช่น วิตามิน B12 วิตามิน B9 (โฟเลท) วิตามิน B3 (ซึ่งทำให้เกิดภาวะ pellagra) วิตามิน B1 (ซึ่งทำให้เกิดภาวะ beriberi และ Wernicke disorder)
A ge and gender	อายุมากกว่า 65 ปี และเพศ (พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง)
C ognitive functioning	ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการรู้คิดอยู่เดิมมีความเสี่ยงจะมีภาวะเพ้อสับสนมากกว่าโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดภาวะเพ้อสับสนหลังการผ่าตัด
U -Tox or acute substance intoxication and withdrawal states	ภาวะเป็นพิษจากสารเสพติด (illicit substance intoxication) เช่น cocaine และสารหลอนประสาท หรือภาวะถอนสารกลุ่มกดประสาท(withdrawal states from CNS depressant agents) เช่น alcohol, opioids และ benzodiazepines
T rauma	การได้รับบาดเจ็บทางร่างกาย ภาวะ heat stroke ภาวะอุณหภูมิร่างกายผิดปกติ (hyperthermia และ hypothermia) รวมถึงหัตถการต่าง ๆ หรือการผ่าตัดที่ผู้ป่วยได้รับ
E ndocrinopathies	ภาวะความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ เช่น การใช้ยาหรือสารที่มี steroid ภาวะ hyper/hypoglycemia หรือภาวะ hyper/hypothyroidism

ชนิดของปัจจัย	ตัวอย่าง
B ehavioral, psychiatric	โรคทางจิตเวช เช่น ภาวะอารมณ์ผิดปกติ ภาวะซึมเศร้า (depression) โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) โรคจิตเภท (schizophrenia) การใช้แอลกอฮอล์หรือสารเสพติดอื่น ๆ
R x: medication use and other toxidromes	การใช้ยาบางกลุ่ม เช่น ยาแก้ปวดกลุ่ม opioid, ยากลุ่ม steroids, ยากระตุ้นระบบประสาท sympathetic, ยาที่เพิ่มระดับ dopamine, ยากดภูมิคุ้มกัน ยาต้านไวรัส ยาแก้แพ้ รวมถึงการใช้ยากลุ่มนี้หลายชนิดร่วมกัน ภาวะเป็นพิษจากการใช้ยาเกินขนาด เช่น serotonin syndrome, neuroleptic malignant syndrome, anticholinergic syndrome, lithium intoxication, anticonvulsants intoxication สารพิษ เช่น โลหะหนัก ยาฆ่าแมลง ยาฆ่าหญ้า พิษจากสัตว์ต่าง ๆ carbon dioxide หรือ monoxide poisoning
A nemia, anoxia, hypoxia, & low perfusion states	ภาวะที่ทำให้ออกซิเจนในเลือดต่ำ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะระบบหายใจล้มเหลว ภาวะความดันต่ำ ภาวะซีด ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด
I nfections	การติดเชื้อในระบบต่าง ๆ การติดเชื้อในกระแสเลือด
N oxious stimuli (pain)	อาการปวดที่ยังควบคุมไม่ได้ แต่การได้รับยาแก้ปวดกลุ่ม opioid ก็ทำให้เกิดภาวะเพ้อสับสนได้
F ailure (organ)	ภาวะระบบหายใจล้มเหลว ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะตับหรือไตวาย
A pache score (severity of illness)	คะแนนจาก Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ที่เพิ่มสูงขึ้น ผู้ป่วยจะเสี่ยงต่อภาวะเพ้อสับสนมากขึ้น
I solation and sensory deprivation	การอยู่ในห้องแยก (social isolation) การรับรู้ผิดปกติ เช่น ปัญหาทางการมองเห็น ปัญหาทางการได้ยิน
L ight, sleep, and circadian rhythm	การถูกรบกวนการนอน การอดนอน การเปลี่ยนแปลงในนาฬิกาชีวิต (circadian rhythm)
U remia and other metabolic disorders	โรคทางเมตาบอลิซึม เช่น acidosis, alkalosis, hyperammonemia รวมถึงปัญหาท้องผูกและปัสสาวะไม่ออก
R estraints and immobility	การผูกยึด (physical restraints) การใช้อุปกรณ์ที่ทำให้ผู้ป่วยขยับไม่ได้ เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจ สายให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ สายสวนปัสสาวะ
E mergence delirium	หลังการได้รับยาระงับประสาทหรือหลังตื่นจากภาวะหมดสติ ซึ่งอาจเกิดจากการภาวะถอนยากดประสาท ภาวะถอนยากลุ่ม opioid

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะเพ้อสับสน

ในปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดภาวะเพ้อสับสนยังไม่สามารถอธิบายการเกิดภาวะนี้ได้ด้วยกลไกใดเพียงกลไกเดียว เนื่องจากแต่ละกลไกมีความเชื่อมโยงและเป็นปัจจัยซึ่งกันและกันและทำให้เกิดการทำงานผิดปกติของระบบประสาท โดยกลไกที่ได้รับการศึกษาอย่างมากคือ กลไกการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสารสื่อประสาท โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเพ้อสับสนมีการลดลงของปริมาณ acetylcholine และ melatonin แต่มีการเพิ่มขึ้นของ dopamine, norepinephrine และ glutamate ส่วนสารสื่อประสาท serotonin (5HT), histamine และ gamma-amino butyric acid (GABA) อาจเพิ่มขึ้นหรือลดลงขึ้นอยู่กับสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะเพ้อสับสน

นอกจากนี้กลไกอื่น ๆ ก็มีผลต่อการเกิดภาวะเพ้อสับสน ยกตัวอย่างเช่น กลไกการเปลี่ยนแปลงของวงจรการหลับและตื่น กลไกการอักเสบซึ่งผ่านการทำงานของ cytokine และ inflammatory mediator

อาการและอาการแสดงของภาวะเพ้อสับสน (รูปที่ 1[9])

ภาวะเพ้อสับสนถ้าเปรียบเทียบกับภาวะอื่น ๆ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) ภาวะระบบหายใจล้มเหลว (respiratory failure) ภาวะไตวาย (renal failure) ที่อวัยวะในระบบนั้นมีการทำงานผิดปกติก็อาจเรียกภาวะเพ้อสับสนได้เป็นภาวะสมองล้มเหลว (brain failure) เช่นกัน

อาการและอาการแสดงของภาวะเพ้อสับสนสามารถแบ่งตามอาการหลักได้เป็น 5 กลุ่มอาการ ได้แก่

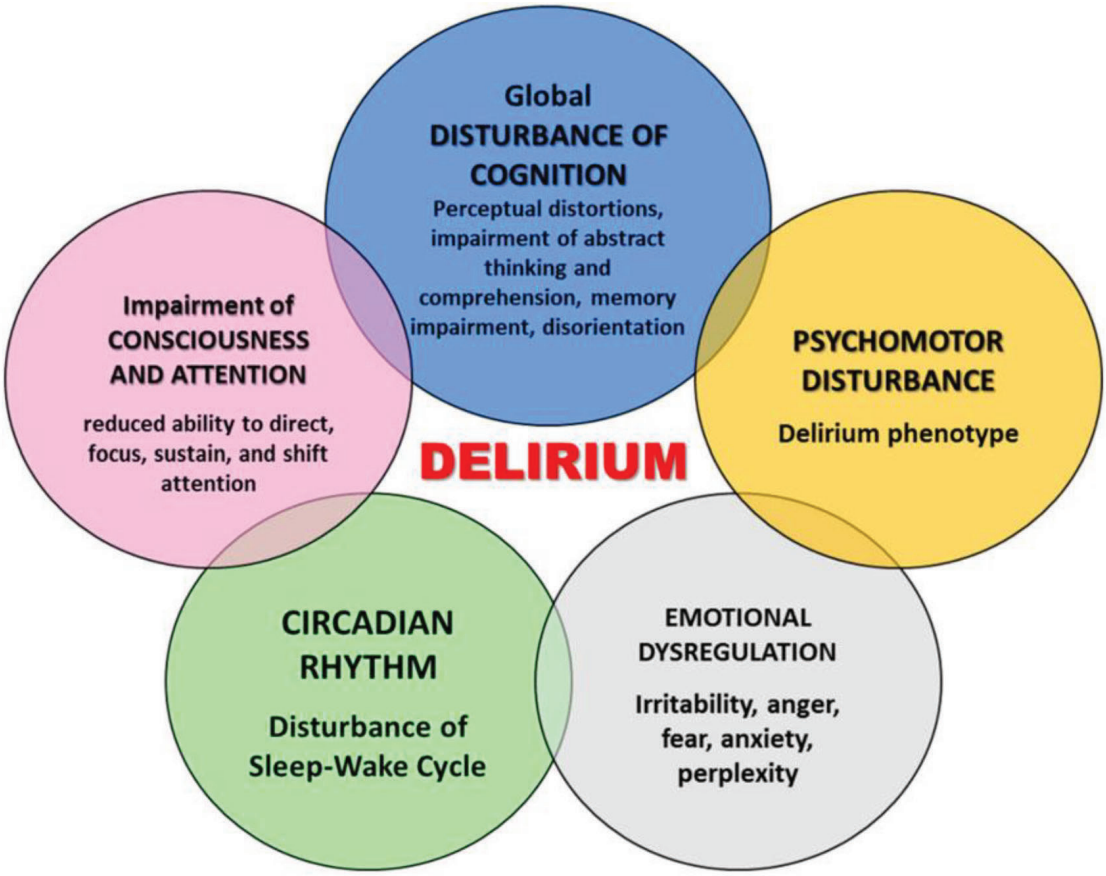
1. การรู้คิดบกพร่อง (cognitive deficit) ซึ่งทำให้เกิดปัญหาทางด้านความจำ (memory impairment) การคิดแบบนามธรรม (abstract thinking) ความสามารถในการบริหารจัดการ (executive dysfunction) ความผิดปกติในการรับรู้ (perceptual distortions) และการรับรู้สภาพแวดล้อมผิดปกติ (disorientation)

2. ความสนใจหรือสมาธิบกพร่อง (attentional deficits) ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของระดับและรายละเอียดของความรู้สึกตัว เช่น ผู้ป่วยไม่สามารถจดจ่อกับสิ่งหนึ่งได้และเปลี่ยนความสนใจไปมา (reduced ability to direct, focus, sustain and shift attention)

3. วงจรนาฬิกาชีวิตผิดปกติ (circadian rhythm dysregulation) ทำให้วงจรการนอนหลับและตื่นผิดปกติไปจากเดิม เช่น ผู้ป่วยตื่นช่วงกลางคืนและนอนหลับช่วงกลางวัน

4. การควบคุมอารมณ์ผิดปกติ (emotional dysregulation) เช่น อารมณ์หงุดหงิดหรือโกรธง่าย ความกังวลหรือกลัวมากผิดปกติ

5. การแสดงออกทางพฤติกรรมผิดปกติ (psychomotor dysregulation) ซึ่งเป็นอาการที่ใช้แยกชนิด (phenotype) ของภาวะเพ้อสับสน โดยผู้ป่วยอาจมีพฤติกรรมการเคลื่อนไหวมากผิดปกติ (hyperactive) หรือมีการเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ (hypoactive) หรืออาจมีอาการทั้งพฤติกรรมการเคลื่อนไหวมากผิดปกติสลับกับเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ (mixed type)



รูปที่ 1. แสดงอาการหลักของภาวะเพ้อสับสน[9]

ผู้ป่วยมักจะมีอาการนำ (prodromal symptoms) ก่อนที่จะมีอาการข้างต้น โดยมักแสดงอาการกระสับกระส่าย (restlessness) วิตกกังวล (anxiety) หงุดหงิดง่าย (irritability) การนอนหลับผิดปกติ (sleep disturbances) ซึ่งมักมีอาการนำมาก่อนอาการหลักอื่น ๆ ในช่วงหลายชั่วโมงหรือหลายวัน ซึ่งหากพบว่าผู้ป่วยมีอาการที่เปลี่ยนแปลงไป แพทย์และทีมที่ดูแลผู้ป่วยควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะเพ้อสับสนและหาสาเหตุเสมอ

ภาวะเพ้อสับสนสามารถแบ่งชนิดตามลักษณะการแสดงออกทางพฤติกรรม (psychomotor activity) ได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ hyperactive, hypoactive และ mixed type[11] โดยจากการศึกษาพบว่า hypoactive delirium เป็นชนิดที่พบได้มากที่สุด (ร้อยละ 65) ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการเจ็บป่วยทางร่างกาย รองลงมา คือ hyperactive delirium (ร้อยละ 25) และ mixed type (ร้อยละ 10)[12] ซึ่ง hypoactive delirium ที่พบมากที่สุด มักจะถูกละเลยและไม่ได้รับการวินิจฉัย ซึ่งส่งผลเสียต่ออาการของผู้ป่วย

แม้ว่าภาวะเพ้อสับสนมักจะเกิดขึ้นแบบเฉียบพลันและมีอาการชั่วคราว ซึ่งอาการจะดีขึ้นได้เมื่อจัดการกับสาเหตุแล้ว ในผู้ป่วยบางกลุ่มอาจพบว่าภาวะเพ้อสับสนมีอาการเป็นแบบเรื้อรัง (chronic or persistent delirium) ได้เช่นกัน ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการรู้คิด (cognitive impairment) อยู่เดิม

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเพ้อสับสนตาม DSM 5 TR

A.	มีความผิดปกติของความสนใจหรือสมาธิ (attention) และความรู้สึกตัวต่อสิ่งแวดล้อม (awareness)
B.	ความผิดปกติเกิดขึ้นในระยะเวลาสั้น (มักเป็นช่วงเวลาหลายชั่วโมงหรือสองถึงสามวัน) เกิดการเปลี่ยนแปลงจากระดับความสนใจและความรู้สึกตัวเดิม ร่วมกับความรุนแรงของอาการมีแนวโน้มขึ้น ๆ ลง ๆ ในแต่ละช่วงของวัน
C.	มีความผิดปกติของการรู้คิด (cognition) เช่น ด้านความจำ (memory deficit) การรับรู้สภาพแวดล้อมผิดปกติ (disorientation) ด้านภาษา ความสามารถด้านมิติสัมพันธ์ (visuospatial ability) หรือการรับรู้ (perception)
D.	ความผิดปกติในข้อ A และ C ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยภาวะสมองเสื่อม (neurocognitive disorder) ที่เป็นอยู่ก่อนหน้า และความผิดปกตินั้นไม่ได้เกิดขึ้นจากกรณีที่ระดับความรู้สึกตัวลดลงอย่างรุนแรง เช่น ภาวะหมดสติ (coma)
E.	มีหลักฐานจากประวัติ การตรวจร่างกาย หรือผลทางห้องปฏิบัติการว่าความผิดปกตินั้นเป็นผลโดยตรงจากภาวะทางร่างกาย ช่วงที่เป็นพิษหรือช่วงถอนของยาหรือสารเสพติด การได้รับสารพิษหรือจากหลายสาเหตุร่วมกัน

ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM 5 TR[4] มีการระบุความจำเพาะเพื่อการวินิจฉัย

1. ตามระยะเวลา เป็น

1.1 Acute คือมีอาการแสดงนานหลายชั่วโมงถึงหลายวัน

1.2 Persistent คือมีอาการแสดงนานหลายสัปดาห์หรือหลายเดือน

2. ตามชนิด เป็น

2.1 Hyperactive ในผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมการเคลื่อนไหวมากผิดปกติหรือมีการแสดงออกทางอารมณ์ผิดปกติ

2.2 Hypoactive ในผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมการเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ

2.3 Mixed level of activity ในผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมการเคลื่อนไหวปกติแต่มีระดับความสนใจและความรู้สึกตัวผิดปกติหรือในผู้ป่วยที่มีอาการทั้งพฤติกรรมการเคลื่อนไหวมากผิดปกติสลับกับเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ

3. ตามสาเหตุ เป็น

3.1 Substance intoxication delirium เช่น จาก alcohol, amphetamine, cannabis, opioid, sedative/hypnotic/anxiolytic agent, stimulant, cocaine หรือจากสารชนิดอื่น ๆ

3.2 Substance withdrawal delirium เช่น จาก alcohol, opioid, sedative/hypnotic/anxiolytic agent หรือจากสารชนิดอื่น ๆ

3.3 Medication-induced delirium เมื่อภาวะเพ้อสับสนมีสาเหตุจากผลของยาที่สั่งให้ผู้ป่วย

3.4 Delirium due to another medical condition เมื่อภาวะเพ้อสับสนมีหลักฐานจากประวัติการตรวจร่างกาย หรือผลทางห้องปฏิบัติการว่าความผิดปกตินั้นเป็นผลโดยตรงจากภาวะทางร่างกายนั้น เช่น delirium due to hepatic encephalopathy

3.5 Delirium due to multiple etiologies เมื่อภาวะเพ้อสับสนมีหลักฐานจากประวัติการตรวจร่างกาย หรือผลทางห้องปฏิบัติการว่าความผิดปกตินั้นเป็นผลมาจากหลายสาเหตุ

การวินิจฉัยแยกโรค

ภาวะเพ้อสับสนเป็นภาวะที่มีอาการและอาการแสดงได้ทุกรูปแบบในทางจิตเวช จึงจำเป็นที่จะต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคในกลุ่มต่าง ๆ ได้แก่ psychotic disorder, mood disorder, anxiety disorder, stress-related disorder, somatic symptom disorder และ neurocognitive disorder ซึ่งการดำเนินโรคของภาวะเพ้อสับสนมักจะมีอาการในระยะเวลาที่รวดเร็ว (acute) มีอาการเป็น ๆ หาย ๆ (fluctuation) ซึ่งแตกต่างจากโรคทางจิตเวชส่วนใหญ่ที่มีระยะเวลาในการดำเนินโรคค่อนข้างนาน

สำหรับภาวะสมองเสื่อม (neurocognitive disorder) เป็นภาวะที่จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคเสมอในการดูแลผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากภาวะสมองเสื่อมมีอาการแสดงได้หลายรูปแบบ จึงทำให้เกิดอาการคล้ายกับภาวะเพ้อสับสนได้ ซึ่งความแตกต่างระหว่างภาวะสมองเสื่อมกับภาวะเพ้อสับสนคือ อาการมักจะค่อยเป็นค่อยไปในระดับหลายเดือนถึงหลายปี มักจะไม่มีความผิดปกติของระดับความรู้สึกตัว (ในผู้ป่วยสมองเสื่อมระยะแรก) และมักไม่มีอาการเป็น ๆ หาย ๆ ในช่วงเวลาของวัน

เครื่องมือในการประเมินภาวะเพ้อสับสน

แม้ว่าภาวะเพ้อสับสนจะเป็นภาวะที่พบได้บ่อย แต่ก็ยังถูกละเลยและไม่ได้รับการจัดการโดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งมักจะเกิดจากอาการที่รุนแรงซึ่งทำให้ประเมินได้ยากในการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM 5 TR นับเป็นเกณฑ์มาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัย จึงมีการพัฒนาเครื่องมือสำหรับช่วยประเมินภาวะเพ้อสับสนและมีการแปลเป็นภาษาไทย เช่น confusion assessment method (cam), confusion assessment method for the ICU (CAM- ICU), mini-mental state examination (MMSE), Thai mental state examination (TMSE), delirium rating scale (DRS) หรือ memorial delirium assessment scale (MDAS) เป็นต้น

Confusion assessment method for the ICU (CAM- ICU) เป็นเครื่องมือคัดกรองภาวะเพ้อสับสนซึ่งพัฒนาโดยอิงตามเกณฑ์ DSM IV TR เป็นเครื่องมือที่ใช้บ่อยที่สุด โดยพัฒนามาเพื่อให้พยาบาลในหอผู้ป่วยวิกฤตสามารถใช้ได้ [14, 15]

Mini-mental state examination (MMSE) และ Thai mental state examination (TMSE) เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินการรู้คิด (cognitive function) ซึ่งใช้ประเมินการเปลี่ยนแปลงของการรู้คิดในแต่ละช่วง มีการศึกษาพบว่าการประเมินในหัวข้อการรับรู้สภาพแวดล้อม (orientation) การสะกดคำถอยหลังและการวาดรูปห้าเหลี่ยม มีความจำเพาะต่อภาวะเพ้อสับสน[16]

การป้องกันการเกิดภาวะเพ้อสับสน

ความเสี่ยงของการเกิดภาวะเพ้อสับสนในผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับหลายปัจจัย ได้แก่ ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเพ้อสับสน (predisposing factors) ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเพ้อสับสน (precipitating factors) ภาวะความผิดปกติทางร่างกายและการรักษารวมถึงหัตถการที่ได้รับ ซึ่งเมื่อพิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ จะมีบางปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้และปัจจัยที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ ดังตัวอย่างในตารางที่ 2[8]

ตารางที่ 2. แสดงปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้และปัจจัยที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะเพ้อสับสน[8]

ปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้	ปัจจัยที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้
ยาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น ยากลุ่ม GABA หรือ opioid ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic การได้รับยาที่มีผลกดประสาทเป็นเวลานาน ภาวะที่ผู้ป่วยไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ และการผูกยึดด้วยอุปกรณ์ ภาวะเป็นพิษและการถอนยาหรือสารเสพติด ภาวะความไม่สมดุลของ electrolyte สารน้ำหรือสารอาหารในร่างกาย ภาวะผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาวะขาดออกซิเจน ความผิดปกติของวงจรการนอนหลับและตื่น อาการปวดที่ยังควบคุมไม่ได้	อายุที่มากขึ้น ปัญหาด้านการรู้คิดที่มีอยู่เดิม (baseline cognitive impairment) ความรุนแรงของโรคประจำตัวทางร่างกาย ปัญหาทางจิตเวชที่มีอยู่เดิม

การป้องกันการเกิดภาวะเพ้อสับสนจึงควรมุ่งเน้นไปที่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะสับสน โดยลดปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดอาการหรือทำให้อาการสับสนแย่ลง เช่น

1. หลีกเลี่ยงการให้ยาที่มีฤทธิ์กดประสาทในการควบคุมพฤติกรรมวุ่นวาย เช่น ยากลุ่ม GABA (benzodiazepine) ยกเว้นในกรณีที่พฤติกรรมวุ่นวายมีสาเหตุมาจากการถอนยาหรือสารเสพติดที่มีฤทธิ์กดประสาท เช่น alcohol, benzodiazepine หรือ barbiturate นอกจากยากลุ่ม GABA ยังควรเลี่ยงยากลุ่ม opioid ด้วยเช่นกันเนื่องจากทำให้อาการสับสนแย่ลงได้

2. ปรับวงจรการนอนหลับและตื่นเพื่อทำให้นาฬิกาชีวิต (circadian rhythm) กลับมาเป็นปกติ โดยการจัดสภาพแวดล้อมในห้องผู้ป่วย ให้มีแสงอาทิตย์เข้าในช่วงกลางวัน ปิดไฟอื่น ๆ ในช่วงเวลากลางคืน จัดการเรื่องเสียงรบกวน เช่น เสียงเครื่องมือหรืออุปกรณ์ในห้องผู้ป่วย รวมถึงเสียงที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการทำงานของบุคลากร

3. เพิ่มการเคลื่อนไหวหรือขยับร่างกายของผู้ป่วย เช่น การนำอุปกรณ์หรือสายที่ไม่จำเป็นที่ยึดติดกับผู้ป่วยออก การทำกายภาพบำบัดเมื่อสภาพร่างกายของผู้ป่วยพร้อม รวมถึงให้ผู้ป่วยใส่อุปกรณ์ที่ช่วยเรื่องการมองเห็นหรือการได้ยิน เช่น แว่นตาหรือเครื่องช่วยฟัง

4. จัดกิจกรรมที่กระตุ้นให้ผู้ป่วยฝึกสมาธิความจำและมีปฏิสัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อม

5. ประเมินและลดอาการปวดของผู้ป่วย โดยพยายามเลี่ยงยากลุ่ม opioid หรือใช้เท่าที่จำเป็น

การรักษาภาวะเพ้อสับสน

สิ่งที่สำคัญที่สุดของการรักษาภาวะเพ้อสับสนคือการหาสาเหตุและแก้ไข ซึ่งภาวะเพ้อสับสนในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีสาเหตุมากกว่าหนึ่งอย่างที่ทำให้เกิดอาการ ผู้รักษาจึงจำเป็นที่จะต้องหาปัจจัยที่สามารถจัดการได้ทั้งหมดและรักษาตามสาเหตุนั้น รวมถึงป้องกันปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลทำให้เกิดอาการเป็นซ้ำด้วย

การรักษาภาวะเพ้อสับสนโดยไม่ใช้ยา

การรักษาโดยไม่ใช้ยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะเพ้อสับสนมีวิธีการเช่นเดียวกับการป้องกัน คือ การปรับวงจรการนอนหลับและตื่น การจัดสภาพแวดล้อมในห้องผู้ป่วยให้มีแสงที่พอเหมาะและลดเสียงรบกวน การเพิ่มการเคลื่อนไหวหรือขยับร่างกายของผู้ป่วยผ่านการทำกายภาพบำบัด การผูกยึดด้วยอุปกรณ์เท่าที่จำเป็น การใส่อุปกรณ์ที่ช่วยเรื่องประสาทสัมผัสโดยเฉพาะด้านการมองเห็นและการได้ยิน การหากิจกรรมที่กระตุ้นให้ผู้ป่วยฝึกสมาธิความจำและมีปฏิสัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อมซึ่งอาจทำโดยบุคลากรที่ทำการรักษาหรือผู้ดูแลผู้ป่วย รวมถึงการระวังเรื่องความปลอดภัย เช่น การล้ม การตกเตียงหรือสิ่งของที่อาจนำมาเป็นอาวุธได้ นอกจากนี้การอธิบายให้ความรู้ญาติหรือผู้ดูแลผู้ป่วยมีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะช่วยให้การรักษาได้ผลดีมากขึ้น เช่น การอธิบายภาวะที่เกิดกับผู้ป่วยว่ามีการทำงานของสมองที่ผิดปกติไปเนื่องจากปัญหาจากความเจ็บป่วย ซึ่งอาการเป็นชั่วคราวมีอาการขึ้น ๆ ลง ๆ และสามารถหายเป็นปกติได้ และควรให้คำแนะนำผู้ดูแลสำหรับการจัดสิ่งแวดล้อมหรือมีกิจกรรมที่กระตุ้นผู้ป่วยในระหว่างวัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการช่วยให้ผู้ป่วยกลับมารับรู้สภาพแวดล้อมตามความเป็นจริง (reorientation) เช่น การบอกผู้ป่วยว่าขณะนี้เป็นช่วงวันเวลาอะไร ผู้ป่วยอยู่ที่ไหน มารักษาอาการเจ็บป่วยอะไร และมีใครเข้ามาเยี่ยมผู้ป่วยบ้าง

การรักษาภาวะเพ้อสับสนโดยการใช้ยา

ปัจจุบันไม่มียาชนิดใดที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (the U.S. food and drug administration) สำหรับใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเพ้อสับสน อย่างไรก็ตามเมื่อรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเพ้อสับสนโดยไม่ใช้ยาแล้วไม่ได้ผลอาจพิจารณาใช้ยา antipsychotic เพื่อควบคุมพฤติกรรมกระวนกระวาย ก้าวร้าว รวมถึงอาการทางจิต เช่น อาการหวาดระแวง หูแว่วหรือภาพหลอน ซึ่งเกิดจากสารสื่อประสาท dopamine ที่มากขึ้นผิดปกติโดยเฉพาะในผู้ป่วยภาวะเพ้อสับสนชนิด hyperactive

Antipsychotic ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและมีการศึกษารองรับ เช่น haloperidol, risperidone, quetiapine, olanzapine และ aripiprazole โดยยาแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพไม่ต่างกันในการรักษา แต่มีคุณสมบัติต่างกันเล็กน้อยในด้านผลข้างเคียง ซึ่งผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ extrapyramidal side effect (EPS) ผลต่อการเต้นของหัวใจ (QTc prolongation และ torsades de pointes) และฤทธิ์ในการช่วยนอน (sedative effect) ดังสรุปได้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. แสดงยา antipsychotics ที่ใช้ในการรักษาภาวะเพ้อสับสน[17-18]

PO: per oral, SL: sublingual, IV: intravenous, IM: intramuscular, SC: subcutaneous,
EPS: extrapyramidal side effect

Antipsychotics	ขนาดยา (มก.ต่อวัน)	วิธีบริหารยา	ข้อควรระวัง	หมายเหตุ
Haloperidol	0.5-10	PO (เม็ด/น้ำ) IV/IM/SC	พบ EPS ได้ขึ้นกับขนาดยา พบ QTc prolongation ได้บ่อยถ้าให้ทาง IV	แนะนำให้เป็นยาลำดับแรกที่ใช้ มีฤทธิ์ต้านอาเจียน (antiemetic effect)
Risperidone	0.25-6	PO (เม็ด/น้ำ)	พบ EPS ได้ขึ้นกับขนาดยา	
Quetiapine	12.5-300	PO (เม็ด)	sedative effect สูง	มีฤทธิ์ลดความกังวล (anxiolytic) มีโอกาสเกิด EPS ต่ำ สามารถใช้ในผู้ป่วย Parkinson's disease ได้
Olanzapine	2.5-20	PO (เม็ด) SL	sedative effect สูง มีฤทธิ์ anticholinergic	มีฤทธิ์ต้านอาเจียน (antiemetic effect) มีการศึกษามากในผู้ป่วยมะเร็ง

Antipsychotics	ขนาดยา (มก.ต่อวัน)	วิธีบริหารยา	ข้อควรระวัง	หมายเหตุ
Aripiprazole	2.5-20	PO (เม็ด/น้ำ)	พบ akathisia ได้บ่อย	มีผลกับ QTc ต่ำที่สุด อาจใช้ได้ในผู้ป่วย hypoactive delirium

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการสับสนหรือวุ่นวายมาก จำเป็นต้องควบคุมอาการทันที อาจให้ haloperidol ขนาด 2.5–5 มก. ทางกล้ามเนื้อ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสงบ ประเมินอาการซ้ำทุก 30 นาที หากอาการไม่ดีขึ้น อาจให้ซ้ำหรือเพิ่มขนาดยาได้ (เช่น เพิ่มจากขนาด 2.5 มก. เป็น 5 มก. หรือ จากขนาด 5 มก. เป็น 10 มก.) หลังจากผู้ป่วยสงบควรเพิ่มยารับประทานร่วมด้วย และปรับขนาดยาจนสามารถคุมอาการได้ เมื่ออาการของผู้ป่วยดีขึ้น สามารถจัดการสาเหตุของภาวะเพ้อสับสนได้จึงค่อย ๆ ลดขนาดยาลงตามอาการ ส่วนในกรณีที่ให้ยาทางกล้ามเนื้อไม่ได้ เช่น ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกผิดปกติ อาจพิจารณาให้ยาทางหลอดเลือดดำแต่ต้องตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่องและเฝ้าระวังภาวะ torsades de pointes ที่อาจเกิดขึ้นได้

ยา antipsychotic มีความสัมพันธ์กับการเกิด QTc prolongation และ torsades de pointes เนื่องจากยาไปมีผลกับ delayed-rectifier potassium channel บนกล้ามเนื้อหัวใจ มีการศึกษาพบว่า haloperidol มีผลกับ QTc prolongation น้อยกว่า olanzapine, risperidone, quetiapine ตามลำดับ[21] ส่วน aripiprazole มีผลน้อยมากกับ QTc[22] ดังแสดงในตารางที่ 4[21]

ตารางที่ 4. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างยา antipsychotics กับค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลง QTc[21]

Antipsychotic	การเปลี่ยนแปลง QTc (มิลลิวินาที)
Haloperidol	4.7
Risperidone	11.6
Quetiapine	14.5
Olanzapine	6.8

เนื่องจากผลข้างเคียงของ antipsychotic ที่มีผลต่อการเต้นของหัวใจ ก่อนการพิจารณาให้ยาจึงแนะนำให้ปฏิบัติดังนี้

1. ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและคำนวณ QTc (รวมถึงหลังจากให้ยาแล้วควรตรวจซ้ำ ถ้าพบว่า QTc เพิ่มสูงขึ้นกว่าเดิมมากกว่าร้อยละ 25 หรือคำนวณแล้วได้ค่ามากกว่า 500 มิลลิวินาที ควรหยุดยา)

2. ตรวจ electrolyte และแก้ไขถ้ามีภาวะ potassium (K) หรือ magnesium (Mg) ผิดปกติ

3. ทบทวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้ทั้งหมด และพิจารณาอันตรกริยาของยา (drug interaction) ที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีผลต่อการเต้นของหัวใจหรือทำให้ QTc prolongation

นอกจาก antipsychotic แล้วปัจจุบันมีการศึกษายากลุ่มอื่นสำหรับการใช้คุมอาการในผู้ป่วย hyperactive delirium ได้แก่

1. Dexmedetomidine และ clonidine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม alpha-2 agonist ซึ่งออกฤทธิ์ป้องกันการทำลายเซลล์ประสาทจากการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาท norepinephrine (NE) หลังการมีภาวะออกซิเจนต่ำลงในเซลล์ประสาท เดิมเป็นยาระงับประสาท (sedative agent) และมีฤทธิ์ลดอาการปวดอีกด้วย ในการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตพบว่า dexmedetomidine สามารถลดความรุนแรงของอาการสับสนได้รวดเร็วกว่า haloperidol และลดระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจได้มากกว่า haloperidol, midazolam และ propofol[23-25]

2. ยากันชัก เช่น valproic acid (VPA), carbamazepine หรือ gabapentin ซึ่งออกฤทธิ์เป็น Glutamate antagonist และ calcium (Ca) channel blocking agent มีการศึกษาและใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเพ้อสับสนซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา antipsychotic ร่วมกับยาระงับประสาทอื่น ๆ อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลจากการศึกษาในยากลุ่มนี้ค่อนข้างน้อย

ในผู้ป่วย hypoactive delirium มีการศึกษาด้านการรักษาด้วยยาค่อนข้างน้อย แต่เมื่อศึกษาจากพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะเพ้อสับสน การใช้ antipsychotic ที่มี sedative effect น้อย เช่น aripiprazole ในขนาดต่ำอาจจะช่วยให้ภาวะเพ้อสับสนดีขึ้นได้ นอกจากนี้มีการศึกษาที่ใช้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นจิตประสาท (psychostimulant) เช่น modafinil หรือ methylphenidate เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยตื่นมากขึ้นและสามารถเคลื่อนไหวได้มากขึ้น และมีการศึกษายาในกลุ่ม NMDA-receptor blocking agent เช่น amantadine หรือ memantine ซึ่งแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoactive delirium จากปัญหาทางระบบประสาท เช่น สมองกระทบกระเทือน (traumatic brain injury, TBI) หรือภาวะหลอดเลือดสมองโดยยากลุ่มนี้ช่วยลดการทำลายเซลล์ประสาทจากการขาดเลือดหรือหลังการเปิดของหลอดเลือดสมองหลังการอุดตัน (reperfusion)[26]

ผลของภาวะเพ้อสับสน

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเพ้อสับสนมีอัตราความพิการหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นสูงกว่า มีอัตราการตายภายใน 1 ปีหลังออกจากโรงพยาบาลสูงกว่า มีระยะเวลาในการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตและโรงพยาบาลนานกว่า และมีระยะเวลาพักฟื้นในสถานดูแลนานกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเพ้อสับสน[27,28]

ภาวะเพ้อสับสนมีผลต่อระดับการรู้คิด (cognitive function) ผู้ป่วย โดยภายหลังผู้ป่วยมีภาวะเพ้อสับสน พบว่ามีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมมากกว่าคนทั่วไป และในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมอยู่แล้วหลังจากมีภาวะเพ้อสับสนมีปัญหาถดถอยด้านการรู้คิด มากกว่าผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่มีภาวะเพ้อสับสน[29]

มีการศึกษาในผู้ป่วยหอวิกฤตพบว่ามีเพียงร้อยละ 14 ของผู้ป่วยก่อนออกจากโรงพยาบาลที่ระดับการรู้คิดกลับมาเท่ากับระดับปกติ[30] ในการศึกษาอื่นพบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 4 ที่ระดับการรู้คิดกลับมาเท่ากับระดับปกติก่อนออกจากโรงพยาบาล ร้อยละ 20.8 กลับมาเป็นปกติในระยะเวลา 3 เดือน และร้อยละ 17.7 กลับมาเป็นปกติในระยะเวลา 6 เดือนหลังออกจากโรงพยาบาล และในผู้ป่วยบางรายมีปัญหาระดับการรู้คิดผิดปกติต่อเนื่องนานกว่า 6 เดือนหลังออกจากโรงพยาบาล ซึ่งมีผลเสียต่อการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย[31]

บทสรุป

ภาวะเพ้อสับสนเป็นภาวะทางจิตประสาทซึ่งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ ความคิดและพฤติกรรมของผู้ป่วย โดยมีสาเหตุจากความผิดปกติทางร่างกาย ซึ่งภาวะเพ้อสับสนนี้เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาล แต่มักจะถูกละเลยและไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม การใช้เครื่องมือ เช่น CAM-ICU จึงมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยอาการของผู้ป่วยเพื่อให้รับการดูแลอย่างเป็นระบบต่อไป

การรักษาภาวะเพ้อสับสนที่สำคัญที่สุดคือ การหาสาเหตุและแก้ไขสาเหตุที่เกิดขึ้น พร้อมไปกับการรักษาโดยไม่ใช้ยาผ่านการปรับสิ่งแวดล้อม อย่างไรก็ตามหากการจัดการสาเหตุและการรักษาโดยไม่ใช้ยายังไม่สามารถควบคุมอาการของผู้ป่วยได้ การใช้ antipsychotic อาจเป็นทางเลือกที่ใช้เพื่อให้ผู้ป่วยสงบลง ลดอาการกระวนกระวายและอาการทางจิตได้ โดย antipsychotic แต่ละชนิดมีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างกัน แต่มีคุณสมบัติและผลข้างเคียงต่างกันเล็กน้อย ซึ่งแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยจำเป็นที่จะต้องพิจารณาผลดีและความเสี่ยงของการให้ยากลุ่มนี้ รวมถึงสื่อสารกับญาติและผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับแผนการรักษาเสมอ

นอกจากนี้การป้องกันการเกิดภาวะเพ้อสับสนก็ยังเป็นสิ่งสำคัญ โดยการหลีกเลี่ยงการใช้ยาบางชนิดร่วมกับการปรับสิ่งแวดล้อมและการลดปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดภาวะเพ้อสับสน เพื่อป้องกันผลเสียที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย เช่น การเพิ่มระยะเวลาที่ผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาล ผลเสียต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ผลเสียต่อภาวะการรู้คิด

เอกสารอ้างอิง

1. Harrison PJ, Cowen P, Burns T, Fazel M. editor. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 7th ed. Oxford University Press; 2017.
2. Boland R, Verduin M, Ruiz P, editor. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 12th, North American ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
3. Stahl SM, editor. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 5th ed. Cambridge University Press; 2021.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision DSM-5-TR. 5th ed. Amer Psychiatric Pub Inc; 2022.

5. Gibb K, Seeley A, Quinn T, Siddiqi N, Shenkin S, Rockwood K, et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study. Age Ageing. 2020;49(3):352-360.
6. Sukhanonsawat S, Thipakorn Y, Thisayakorn P. Incidence of delirium in hip fracture surgery at King Chulalongkorn Memorial Hospital.
7. Limpawattana P, Panitchote A, Tangvoraphonkchai K, Suebsoh N, Eamma W, Chanthonglarng B, et al. Delirium in critical care: a study of incidence, prevalence, and associated factors in the tertiary care hospital of older Thai adults. Aging Ment Health 2016; 20(1),74-80.
8. Maldonado JR. Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium. Crit Care Clin 2017;33(3),461-519.
9. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. Int J Geriatr Psychiatry 2018;33(11),1428-1457.
10. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLullich AM, et al. Delirium. Nat Rev Dis Primers 2020;6(1),1-26.
11. Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. Semin Clin Neuropsychiatry. 2000;5(2):75-85.
12. Khurana V, Gambhir IS, Kishore D. Evaluation of delirium in elderly: a hospital-based study. Geriatr Gerontol Int. 2011;11(4):467-73.
13. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21(12):1190-222.
14. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. Crit Care. 2012;16(4):R115.
15. 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.
16. Fayers PM, Hjermstad MJ, Ranhoff AH, Kaasa S, Skogstad L, Klepstad P, et al. Which mini-mental state exam items can be used to screen for delirium and cognitive impairment? J Pain Symptom Manage. 2005;30(1):41-50.
17. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, et al. Management of delirium in palliative care: a review. Curr Psychiatry Rep. 2015;17(3):550.

18. Meagher DJ, McLoughlin L, Leonard M, Hannon N, Dunne C, O'Regan N. What do we really know about the treatment of delirium with antipsychotics? Ten key issues for delirium pharmacotherapy. Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21(12):1223-38.
19. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. Crit Care Clin. 2008;24(4):657-722.
20. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005594. doi: 10.1002/14651858.CD005594.pub2.
21. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs. 2002;62(11):1649-71.
22. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. Psychosomatics. 2018;59(2):105-122.
23. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. Crit Care. 2009;13(3):R75.
24. Ahmed S, Murugan R. Dexmedetomidine use in the ICU: are we there yet? Crit Care. 2013;17(3):320.
25. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med. 2013;9 Suppl 1:S30-8.
26. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. N Engl J Med 2012;366(9):819-26.
27. 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.
28. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA. 2004;291(14):1753-62.
29. Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. Brain. 2012;135(Pt 9):2809-16.
30. Maldonado JR., Dhami N, Wise L. Clinical implications of the recognition and management

of delirium in general medical and surgical wards. Psychosomatics 2003;44(2);157-158.

31. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, et al. Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. Arch Intern Med. 1992;152(2):334-40.