



# ภาวะเพื่อสับสนในโรคโควิด-19

## Delirium in COVID-19

ญาณิน ทิพยากร\*, พร ทิสยากร\*\*

Yanin Thipakorn\*, Paul Thisyakorn\*\*

\* ฝ่ายจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

\* Department of Psychiatry, King Chulalongkorn Memorial Hospital and the Thai Red Cross Society

\*\* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์** เพื่อทบทวนองค์ความรู้ปัจจุบันเกี่ยวกับภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยโรคโควิด-19 เกี่ยวกับอาการแสดง กลไกการเกิดโรค ปัจจัยเสี่ยง ความสัมพันธ์กับผลการรักษาโรคโควิด-19 วิธีการตรวจวินิจฉัย การป้องกัน และการรักษา

**วิธีการศึกษา** ได้สืบค้นบทความโดยใช้คำสำคัญคือ ภาวะเพื่อสับสน โรคโควิด-19 ผ่านฐานข้อมูล MEDLINE/PubMed ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2549-2564 ได้บทความทั้งหมด 114 เรื่อง นำมาทบทวนและสังเคราะห์ สรุปประเด็นสำคัญ และเรียบเรียงเป็นบทความภาษาไทย

**ผลการศึกษา** ภาวะเพื่อสับสนเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยโควิด-19 และเป็นอาการแสดงนำของการติดเชื้อโควิด-19 ได้ กลไกการเกิดภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19 อาจเป็นทั้งจากภาวะความเจ็บป่วยของร่างกายอย่างรุนแรง จากผลกระทบของไวรัสต่อระบบประสาทโดยตรง หรือจากสภาพแวดล้อมขณะดูแลผู้ป่วยการเกิดภาวะเพื่อสับสนนั้นส่งผลเสียได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงได้แก่ผู้ที่มีอาการของโควิด-19 รุนแรง อายุมาก หรือประวัติโรคสมองเสื่อม ดังนั้นจึงควรติดตามผู้มีความเสี่ยงด้วยเครื่องมือมาตรฐาน รวมทั้งจัดสภาพแวดล้อมดูแลความเจ็บปวด ทำกายภาพบำบัด และเปิดโอกาสให้พูดคุยกับญาติผ่านอุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ เพื่อช่วยป้องกันภาวะเพื่อสับสน หากจำเป็นต้องให้ยาเพื่อให้ผู้ป่วยสงบ ควรพิจารณาถึงผลข้างเคียง รวมทั้งอันตรายเกี่ยวกับยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยได้รับด้วย

**สรุป** ภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19 และสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ไม่ดี ซึ่งสามารถป้องกันได้ด้วยการจัดการดูแลปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสับสน การประเมินผู้มีความเสี่ยงจะช่วยให้สามารถตรวจพบและรักษาได้อย่างเหมาะสมและรวดเร็ว

**คำสำคัญ** ภาวะเพื่อสับสน โควิด-19 ไวรัส SARS-CoV-2 จิตเวชการรับปรึกษาในผู้ป่วยทางกาย

Corresponding author: พร ทิสยากร

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2564; 66(4): 469-488

## ABSTRACT

**Objectives** : To review current literature relevant to delirium in COVID-19 patients including the signs and symptoms, pathophysiology, risk factors, treatment outcomes, diagnosis, prevention, and treatment.

**Methods** : 114 Articles relevant to delirium, COVID-19, and delirium/confusion in COVID-19 published between 1946-2021 were searched from the MEDLINE/PubMed database. Narrative review was conducted and synthesis.

**Results** : Delirium is a common complication of COVID-19 patients and may also be a presenting symptom. The pathophysiology of delirium in COVID19 infection may be due to severe infection and illness as well as necessary treatments, due to direct neuroinvasion of the SARS-CoV-2 virus and may also be precipitated by environmental challenges designed for preventing viral transmission. Delirium is associated with adverse treatment outcomes as well as long-term deterioration of function. Patients with severe illness, advanced age, or history of neurological diseases are at higher risk, and may benefit from screening with validated tools. Adequate pain control, physical therapy and rehabilitation, and family engagement are part of effective prevention strategies. Despite restrictions on family visitation, virtual communication with family members can still be protective. Pharmacological management may be necessary and drug interactions with other COVID treatments should be monitored.

**Conclusion:** Delirium is a preventable condition of COVID-19 patients and is related to worse outcomes. Close monitoring of high-risk patients can lead to prompt and proper treatment of delirium, therefore improving outcomes of hospitalization.

**Keywords** : Delirium, COVID-19, SARS-CoV-2, Consultation-liaison psychiatry

---

Corresponding author: Paul Thisayakorn

J Psychiatr Assoc Thailand 2021; 66(4): 469-488

## บทนำ

นับตั้งแต่สถานการณ์การระบาดของโรคโควิด-19 ในประเทศไทยครั้งแรกตั้งแต่เดือนมกราคมปี พ.ศ. 2563 นั้น ปัจจุบันประเทศไทยมีผู้ป่วยติดเชื้อสะสมแล้ว 99,145 ราย โดยเป็นผู้มีอาการรุนแรง 1,234 ราย การขยายวงของผู้ติดเชื้อระลอกปัจจุบัน ที่เริ่มขึ้นในเดือนเมษายน 2564 นั้นนับได้ว่ามีความรุนแรงมากที่สุด โดยหากนับจำนวนผู้ป่วยสะสมเฉพาะตั้งแต่ 1-12 เม.ย. 2564 จะมีผู้ป่วยสะสมทั้งหมดถึง 59,725 ราย<sup>1</sup>

ภาวะเพ้อสับสน (delirium) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยทางกาย มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น โดยมีปัจจัยเสี่ยงเช่นการติดเชื้อ ภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) ความเจ็บป่วยที่มีความรุนแรงสูง อายุที่มากขึ้น หรือการอยู่ห้องแยกจากผู้อื่น<sup>2</sup> สภาวะต่างๆ เหล่านี้ย่อมเกิดได้ในการติดเชื้อโควิด-19 ซึ่งเป็นไวรัสที่ส่งผลต่อระบบทางเดินหายใจ อาจทำให้มีการเจ็บป่วยรุนแรงถึงขั้นวิกฤตได้ และผู้ป่วยทุกคนต้องพักในห้องแยกเพื่อให้มีการสัมผัสและแพร่กระจายเชื้อน้อยที่สุด นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่าไวรัส SARS-CoV-2 ที่ทำให้เกิดโรคโควิด-19 นั้นยังส่งผลต่อระบบประสาทโดยตรง และทำให้มีอาการทางระบบประสาท รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้ตัวเช่นกัน<sup>3</sup>

ความชุกของภาวะเพ้อสับสนที่รายงานในผู้ป่วยโควิด-19 จะต่างกันได้มากขึ้นกับกลุ่มประชากรในแต่ละงานวิจัย ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (Intensive Care Unit; ICU) ผู้ป่วย ICU จะมีความชุกสูงถึงร้อยละ 45.4-84.3 และในผู้ป่วยสูงอายุจะพบได้ร้อยละ 26.4-52.4<sup>4</sup> การศึกษาที่พบว่าอัตราการเกิดภาวะเพ้อสับสนจะแตกต่างกันตามความรุนแรง กล่าวคือ ผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงจะมีสัดส่วนการเกิดภาวะเพ้อสับสนเฉียบพลัน (acute confusional state) มากกว่าผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง (ร้อยละ 14.9 เทียบกับร้อยละ 3.9 ตามลำดับ Odds Ratio (OR) 4.31, 95% Confidence Interval (CI) 2.5-7.4)<sup>3</sup>

ผู้ป่วยโควิด-19 สามารถมีอาการแสดงเป็นอาการทางระบบประสาทได้และพบว่าความผิดปกติของระดับความรู้สึกตัว (disorders of consciousness) พบได้ถึงร้อยละ 19.6 และเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด<sup>3</sup> การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในด้วยอาการทางระบบประสาทนั้น พบว่าผู้ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 จะเกิดภาวะเพ้อสับสนมากกว่าผู้ที่ไม่มีการติดเชื่อดังกล่าว (ร้อยละ 26.8 เทียบกับร้อยละ 7.7)<sup>5</sup>

นอกจากภาวะเพ้อสับสนจะเป็นภาวะแทรกซ้อนขณะอยู่ในโรงพยาบาลแล้ว ยังเป็นหนึ่งในอาการแสดงในช่วงแรกของโรคโควิด-19 ได้โดยเฉพาะในวัยผู้ใหญ่ตอนปลายและสูงอายุ โดยพบว่าในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่อายุมากกว่า 50 ปีจะมีภาวะเพ้อสับสนตั้งแต่แรกพบได้มากถึงร้อยละ 12-28<sup>7, 8</sup> นอกจากนี้ภาวะเพ้อสับสนยังอาจเป็นอาการแสดงหลักที่ทำให้ผู้สูงอายุต้องมาห้องฉุกเฉินได้ โดยร้อยละ 37 ของผู้ป่วยโควิด-19 สูงอายุที่มีภาวะเพ้อสับสน ไม่มีอาการไข้หรือหอบเหนื่อยซึ่งทำให้สงสัยการติดเชื้อทางเดินหายใจแต่อย่างใด<sup>9</sup> จึงทำให้องค์การอนามัยโลกได้ยอมรับ “การเปลี่ยนแปลงของสภาพจิต (altered mental status)” เป็นอาการหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคโควิด-19 ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563 เป็นต้นมา<sup>9</sup>

จากการศึกษาในต่างประเทศข้างต้นจะเห็นว่าภาวะเพ้อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19 น่าจะเป็นปัญหาทางการแพทย์อีกปัญหาหนึ่งที่มีความสำคัญและพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ และเป็นไปได้ว่าระหว่างการแพร่ระบาดที่รุนแรงในประเทศไทย ก็อาจพบปัญหาได้ในลักษณะเดียวกัน ดังนั้นผู้เขียนจึงเรียบเรียงการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบันเกี่ยวกับภาวะเพ้อสับสนและโรคโควิด-19 ในบทความนี้ เพื่อให้เข้าใจถึงอาการ พยาธิกำเนิด ปัจจัยเสี่ยง การตรวจวินิจฉัย การป้องกัน และการรักษาภาวะเพ้อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19

## วิธีการศึกษา

สืบค้นบทความที่เกี่ยวข้องโดยใช้คำสืบค้นคือ ภาวะ สับสนบทความที่เกี่ยวข้องโดยใช้คำสืบค้นคือ ภาวะเพื่อสับสน โรคโควิด-19 จากฐานข้อมูล MEDLINE/PubMed ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2549-2564 ได้บทความทั้งหมด 114 เรื่อง นำมาทบทวน สังเคราะห์ สรุปประเด็นสำคัญ และเรียบเรียงเป็นบทความภาษาไทย

## ผลการศึกษา

### อาการแสดงของภาวะเพื่อสับสน

ภาวะเพื่อสับสน เป็นกลุ่มอาการทางจิตประสาทที่เกิดขึ้นเฉียบพลันหรือกึ่งเฉียบพลัน (acute to subacute) โดยมีลักษณะเด่นคือการเปลี่ยนแปลงของความสนใจจดจ่อและความรู้สึกตัว (attention and awareness) ที่ต่างไปจากระดับความรู้คิดเดิมของผู้ป่วย (baseline cognitive functioning) ซึ่งสาเหตุเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของร่างกายที่รบกวนสมดุลการทำงานตามปกติของสมอง<sup>2</sup>

อาการแสดงที่ตรวจพบได้ ได้แก่ 5 ด้านหลัก กล่าวคือ 1. ความบกพร่องในการรู้คิด (cognitive deficits) ซึ่งรวมถึงความบกพร่องเรื่องความจำ ความเข้าใจ การสับสนเวลาและสถานที่ และการรับรู้สัมผัสที่เปลี่ยนไปด้วย (perceptual distortions) 2. ความบกพร่องในความสนใจจดจ่อ (attentional deficits) 3. การเปลี่ยนแปลงในวงจรการหลับตื่น (circadian rhythm dysregulation) 4. การควบคุมอารมณ์ผิดปกติ (emotional dysregulation) และ 5. การควบคุมการเคลื่อนไหวผิดปกติ (psychomotor dysregulation) ซึ่งสามารถใช้จำแนกภาวะเพื่อสับสนตามปริมาณการเคลื่อนไหว (motor subtypes) ออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่ 1. ภาวะเพื่อสับสนชนิดเคลื่อนไหวมากกว่าปกติ (hyperactive) ซึ่งสัมพันธ์กับอาการกระสับกระส่าย หงุดหงิด หรือก้าวร้าว 2. ภาวะเพื่อสับสนชนิดเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ (hypoactive) ซึ่งสัมพันธ์กับอาการซึมตอสนองน้อย อาจดูคล้ายภาวะซึมเศร้า และ 3. ภาวะ

เพื่อสับสนชนิดผสม (mixed) ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการสลับระหว่างการเคลื่อนไหวมากและน้อยผิดปกติ<sup>2</sup>

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 อาจมีลักษณะของภาวะเพื่อสับสนต่างจากผู้ป่วยภาวะเพื่อสับสนที่พบในสาเหตุอื่นๆ โดยในการรายงานกลุ่มผู้ป่วย (case series) ในช่วงต้นของการระบาดพบผู้ป่วย 3 ราย ที่พูดน้อยลง (alogia) ซึ่งเป็นมากขึ้นจนเกือบจะไม่พูดเลยภายในเวลาไม่กี่วัน นอกจากนี้ยังมีการขยับตัวน้อยลง มีกล้ามเนื้อเกร็งมากขึ้น ไม่กินอาหาร และมีอาการของ abulia ซึ่งแพทย์ผู้รักษาประเมินว่ารุนแรงกว่าอาการที่พบใน ภาวะเพื่อสับสนชนิดเคลื่อนไหวน้อยโดยทั่วไป ทั้งนี้อาจเป็นอาการของภาวะคาตาโทเนีย (catatonia) หรือ akinetic mutism ซึ่งทั้งสองภาวะนี้ต่างก็สัมพันธ์กับการทำงานของสมองที่ผิดปกติ<sup>10</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานของผู้ป่วย (case reports) อีก 3 ราย ที่มีสภาพจิตเปลี่ยนแปลงฉับพลัน ได้แก่ หวาดระแวง (paranoid ideation) หงุดหงิดกล้ามเนื้อเกร็ง มีการพูดตาม (echolalia) และมีท่าทางผิดปกติ (posturing) ซึ่งเข้าได้กับภาวะคาตาโทเนียอย่างชัดเจน<sup>11-13</sup> อาการของ catatonia พบร่วมกับภาวะเพื่อสับสนได้ และเป็นอาการที่วินิจฉัยยากหากแพทย์ไม่ตระหนักถึง<sup>14</sup> ด้วยเหตุนี้แพทย์ผู้รักษาจึงควรเฝ้าระวังอาการของภาวะคาตาโทเนียในผู้ป่วยโควิด-19

### กลไกการเกิดภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19

1) ภาวะเพื่อสับสนจากสภาวะร่างกายที่มีความเจ็บป่วยรุนแรง

ไวรัส SARS-CoV-2 ที่ก่อให้เกิดโรคโควิด-19 อยู่ในกลุ่มของ coronavirus ซึ่งเป็นกลุ่มเดียวกับ SARS-CoV และ MERS-CoV ที่ทำให้เกิดโรคระบาดของการติดเชื้อทางเดินหายใจรุนแรงก่อนหน้านี้ ผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 มักมีไข้ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อย ปวดศีรษะ ร่วมกับอาการของการติดเชื้อในทางเดินหายใจเช่นการไอ หอบเหนื่อย เจ็บคอ มีเสมหะ และอาจปอดอักเสบรุนแรง จนเกิดเป็นภาวะ acute respiratory distress syndrome (ARDS) ได้ นอกจากนี้ SARS-CoV-2 อาศัย angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) เป็นตัวรับ

(receptor) หลักในการก่อโรค ซึ่งเมื่อไวรัสจับตัวกับ ACE2 จะสามารถกระตุ้นให้เกิดการอักเสบและการทำลายเนื้อเยื่อได้ นอกจากนี้ ไวรัส SARS-CoV-2 ยังมีอีกกลไกการเกิดโรคหลักคือการกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง inflammatory cytokines เช่น IL-6, IL-2, IL-5, และ TNF- $\alpha$  ปริมาณมากจนเกิด cytokine storm ซึ่งทำให้อวัยวะต่างๆ ในร่างกายทำงานล้มเหลว (multiple organ failure)<sup>15, 16</sup>

ภาวะแทรกซ้อนที่พบในโรคโควิด-19 รุนแรง เช่น ARDS, shock, multiple organ failure ต่างก็ส่งผลต่อ metabolism ของร่างกาย และทำให้เกิดภาวะการอักเสบอย่างรุนแรง อันเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเพื่อสับสน นอกจากนี้ การรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ เช่นการใส่ท่อช่วยหายใจ ให้ยาระงับประสาท ยาคลายกล้ามเนื้อ หรือการผูกมัด (restraint) ก็เป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะเพื่อสับสนได้<sup>4, 17</sup>

## 2) ภาวะเพื่อสับสนจากผลกระทบโดยตรงของไวรัสต่อระบบประสาท

เนื่องจาก SARS-CoV-2 มีพันธุกรรมเหมือนกับ SARS-CoV ร้อยละ 79 และเหมือนกับ MERS-CoV ร้อยละ 50<sup>18</sup> และทั้ง SARS-CoV-2 และ SARS-CoV ต่างก็อาศัย angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) เป็นตัวรับหลักในการก่อโรค<sup>19</sup> จึงเป็นที่คาดการณ์ว่าการติดเชื้อทั้งสองชนิดจะมีกลไกการเกิดโรคที่คล้ายกัน การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า coronavirus สามารถรุกรานเข้าสู่ระบบประสาทได้ (neuroinvasive capability) โดยอาจผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางผ่านทางเลือด (hematogenous spread) ผ่าน anterograde และ retrograde transport จากปลายเส้นประสาท (neuronal transport) หรืออาจผ่าน cribriform plate เข้าสู่โพรงประสาทเข้าสมองโดยตรง<sup>15</sup> หลักฐานที่สนับสนุนการรุกรานเข้าสู่ระบบประสาทโดยตรงของ SARS-CoV-2 มีทั้งการพบเชื้อในสมองในการชันสูตรหลังเสียชีวิต และการพบเชื้อในน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) ในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาท<sup>20</sup>

ผลกระทบต่อระบบประสาทจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 นั้นมีได้หลากหลายรูปแบบ อาทิ ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากไวรัส (viral meningitis) ภาวะสมองอักเสบจากไวรัส (viral encephalitis) ภาวะสูญเสียการได้กลิ่น (anosmia) หรือการรับรส (dysgeusia) จากการอักเสบของเส้นประสาทโดยตรง<sup>15</sup> และโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) ซึ่งคาดว่าเกิดจาก sepsis-induced coagulopathy หรือการที่ไวรัสจับกับ ACE2 แล้วทำให้เกิด endothelial dysfunction<sup>21</sup> ดังนั้นจะเห็นว่า การเป็นโรคโควิด-19 สามารถทำให้เกิดความเสียหายต่อสมองโดยตรง ซึ่งอาจเป็นอีกกลไกหนึ่งที่น่ามาสู่ภาวะเพื่อสับสนได้

## 3) ภาวะเพื่อสับสนจากบริบทการรักษา

การรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ย่อมต้องอยู่ในห้องแยกเพื่อป้องกันการแพร่ของเชื้อโรค และบุคลากรที่จะเข้าทำการตรวจรักษาต้องใส่ personal protective equipment (PPE) เพื่อป้องกันการติดเชื้อจากผู้ป่วย ผู้ป่วยจึงมีโอกาสปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่นน้อยซึ่งทำให้สมองถูกกระตุ้นน้อย (low intellectual stimulation) อันเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของภาวะเพื่อสับสน<sup>2</sup> นอกจากนี้ การศึกษายังพบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในห้องแยกจะได้รับการดูแลจากบุคลากรทางการแพทย์น้อยกว่าปกติ<sup>22</sup> ซึ่งรวมถึงการดูแลที่สามารถป้องกันการเกิดภาวะเพื่อสับสน เช่น การกายภาพบำบัด การกระตุ้นให้ขยับตัว การตรวจรักษาอาการปวด และการคัดกรองภาวะเพื่อสับสนอย่างเหมาะสม นอกจากนี้สภาพแวดล้อมที่ไม่คุ้นเคย และการที่บุคลากรทางการแพทย์ถูกบังคับให้สวมหน้ากาก PPE ก็อาจกระตุ้นความกลัวและกังวล อีกทั้งยังสามารถกระตุ้นให้เกิดภาพลวงตา (illusions) หรืออาการหลงผิด (delusions) ได้ง่ายขึ้น<sup>17</sup>

## ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19

ในการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบสหสถาบัน (multicenter cohort study) เกี่ยวกับภาวะเพื่อสับสนในหอผู้ป่วยวิกฤติพบว่าปัจจัยที่เพิ่มโอกาสในการเกิด

ภาวะเพื่อสับสนในวันรุ่งขึ้นได้แก่การได้รับยาระงับประสาททางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (sedative benzodiazepine infusion) (OR 1.59 [1.33-1.91]) การได้รับยาต้านโรคจิต (antipsychotics) (OR 1.59 [CI 1.36-1.85]) การใส่ท่อช่วยหายใจ (invasive mechanical ventilation) (OR 1.48 [CI 1.1.7-1.87]) การได้รับยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (continuous opioid infusion) (OR 1.39 [CI 1.21-1.60]) ประวัติไข้หรือหรือสุรา (OR 1.37 [CI 1.13-1.67]), การผูกมัด (OR 1.32 [CI 1.16-1.50]) และปัจจัยอื่นๆ ที่มีนัยสำคัญแต่ effect size น้อยรองลงมา เช่น การได้รับยาเพิ่มความดัน (vasopressors) อายุที่มากขึ้น และการมีคะแนนความรุนแรงของโรคสูง (simplified acute physiologic score (SAPS) II สูง) โดยปัจจัยป้องกันได้แก่ การที่มีญาติเยี่ยม ไม่ว่าจะเป็นการเยี่ยมข้างเตียง หรือ การเยี่ยมผ่านการสื่อสารทางไกล (OR 0.73 [CI 0.63-0.84])<sup>23</sup>

สำหรับบริบทของห้องฉุกเฉิน มีการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบสหสถาบัน (multicenter cohort study) ที่ศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่อายุ 65 ปีขึ้นไป พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดภาวะเพื่อสับสน อย่างมีนัยสำคัญได้แก่ ความบกพร่องทางทรงมองเห็น (adjusted RR 1.98 [CI 1.54-2.54]), โรคพาร์กินสัน (adjusted RR 1.88 [CI 1.30-2.58]) อายุมากกว่า 75 ปี (adjusted RR 1.51 [CI 1.17-1.95]) ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (adjusted RR 1.47 [CI 1.15-1.88]) และประวัติใช้ยาทางจิตเวช (adjusted RR 1.42 [CI 1.11-1.81])<sup>8</sup>

#### ความสัมพันธ์ของภาวะเพื่อสับสนกับผลการรักษา

การศึกษาในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีภาวะเพื่อสับสนร่วมด้วยพบว่าจะมีโอกาสเสียชีวิตในโรงพยาบาลมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเพื่อสับสน 1.75 เท่า (adjusted OR 1.75 [CI 1.15-2.66]) สัมพันธ์กับการอยู่โรงพยาบาลที่นานขึ้น (adjusted incidence rate ratio 1.36 [CI

1.24-1.50]) มีโอกาสต้องรับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตมากขึ้น (adjusted OR 3.32 [CI 2.11-5.23]) และโอกาสต้องใช้เครื่องช่วยหายใจมากขึ้น (adjusted OR 1.99 [CI 1.30-3.05])<sup>7</sup> นอกจากนี้ ในวันจำหน่ายจากโรงพยาบาล มีหลักฐานว่าการมีภาวะเพื่อสับสนสัมพันธ์กับการมีสมรรถภาพทางการรู้คิดและทางร่างกายลดลง (cognitive or physical decline) อีกด้วย<sup>6</sup> สอดคล้องกับการศึกษาเกี่ยวกับภาวะเพื่อสับสนจากโรคอื่น<sup>17, 24</sup>

เมื่อติดตามผู้ป่วยภาวะเพื่อสับสนในระยะยาว พบว่าสมรรถภาพทางสมองและความสามารถในการดูแลตนเองจะถดถอยลง กล่าวคือ การศึกษาผู้ที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวหรือช็อคในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่าผู้ที่มีภาวะเพื่อสับสนจะมีความสามารถในการรู้คิด (cognitive function) ถดถอยลงในช่วง 1 ปีหลังการจำหน่าย<sup>25</sup> นอกจากนี้ยังมีภาวะวิเคราะห่อภิมาน (meta-analysis) ของผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี พบว่าการมีภาวะเพื่อสับสนเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะสมองเสื่อม (dementia) ได้ถึง 12 เท่าหลังติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 5 ปี<sup>24</sup> และโอกาสที่ต้องรับการดูแลต่อในศูนย์พักพิงมากขึ้น<sup>24</sup> แม้ว่าจะข้อมูลการติดตามระยะยาวของผู้ป่วยที่เป็นโรคโควิด-19 ที่มีภาวะเพื่อสับสนยังมีจำกัด แต่จากการติดตามของผู้ป่วยโควิด-19 โดยรวมพบว่า พบว่าผู้ป่วยมีสมรรถภาพการรู้คิดลดลงได้ แม้จะอายุน้อย อาการขณะป่วยเป็นโควิด-19 ไม่รุนแรงและฟื้นตัวอย่างเต็มที่แล้วก็ตาม<sup>26, 27</sup> จึงเป็นไปได้ว่าการมีภาวะเพื่อสับสนอาจยิ่งเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยโควิด-19 จะมีปัญหาด้านการรู้คิดหลังจากฟื้นตัวจากอาการทางกาย

#### การคัดกรองและการวินิจฉัยภาวะเพื่อสับสน

แพทย์ควรคำนึงถึงภาวะเพื่อสับสนเมื่อใดก็ตามที่ผู้ป่วยมีการรู้คิด พฤติกรรม หรือความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมอย่างฉับพลัน เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเพื่อสับสนที่เป็นมาตรฐานปัจจุบันได้แก่ เกณฑ์ตาม Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) และ International Classification of Diseases, Tenth Edition (ICD-10)

**ตารางที่ 1** เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเพื่อสับสนของ DSM-5ดัดแปลงจาก Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, 2013

- A. มีความผิดปกติในการสนใจจดจ่อ (กล่าวคือ ความสามารถในการเลือกฟังจุดสนใจ คงไว้ซึ่งความสนใจ และเปลี่ยนจุดสนใจ ลดลง) และความรู้สึกตัว (ความสามารถในการรับรู้สิ่งแวดล้อมลดลง)
- B. ความผิดปกติเกิดขึ้นภายในเวลาอันสั้น (ในเวลาไม่กี่วันถึงไม่กี่ชั่วโมง) มีความสามารถในการสนใจจดจ่อและระดับความรู้สึกตัวต่างไปจากเดิม และความรุนแรงมักจะแปรปรวนระหว่างวัน
- C. มีความสามารถในการรู้คิดด้านอื่นผิดปกติร่วมด้วย (ได้แก่ปัญหาความจำ การรับรู้สิ่งแวดล้อม การใช้ภาษา ทักษะด้านมิติสัมพันธ์ หรือการรับรู้ผิดปกติ)
- D. ความผิดปกติในเกณฑ์ข้อ A และ C มิได้เกิดจากโรคสมองเสื่อม และมีได้เกิดในภาวะที่ความตื่นตัวลดลงอย่างมาก เช่น โคม่า
- E. จากประวัติ การตรวจร่างกาย หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบหลักฐานบ่งชี้ว่าความผิดปกติดังกล่าวเกิดจากภาวะทางกายอื่นๆ การเป็นพิษหรือการถอนจากสารเสพติด การได้รับสารพิษ หรือจากหลายปัจจัยร่วมกัน

แม้ว่าองค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับภาวะเพื่อสับสนจะมียุ่อยู่มากในปัจจุบัน แต่ผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนยังไม่ได้รับการวินิจฉัยมากถึงร้อยละ 60-75<sup>28, 29</sup> โดยหากให้วินิจฉัยจาก 'clinical impression' อย่างเดียว ความเที่ยงตรงจะต่ำมาก (แพทย์ sensitivity ร้อยละ 28, specificity ร้อยละ 100 และพยาบาลหอผู้ป่วยวิกฤต sensitivity ร้อยละ 34.8, specificity ร้อยละ 98.3)<sup>28</sup> การศึกษาในประเทศไทยเองก็พบว่า อัตราการตรวจพบภาวะเพื่อสับสนในห้องฉุกเฉินเป็นร้อยละ 41<sup>30</sup> ส่วนในหอผู้ป่วยอายุรกรรมเป็นร้อยละ 57-62<sup>31</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยเพื่อสับสนที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องยังมีอัตราการตายสูงขึ้นด้วย<sup>31</sup> ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้มีการคัดกรองด้วยเครื่องมือมาตรฐานวันละสองครั้งในหอผู้ป่วยวิกฤตหรือในการดูแลผู้ป่วย<sup>32, 33</sup>

หนึ่งในเครื่องมือคัดกรองภาวะเพื่อสับสนที่มีการใช้แพร่หลายที่สุดคือ confusion assessment method (CAM) ซึ่งอาศัยหลักการวินิจฉัยจากอาการแสดงหลักของภาวะเพื่อสับสนได้แก่ การดำเนินโรคที่เปลี่ยนแปลงจากเดิมฉับพลันและผันผวน (acute and fluctuating course) ความสนใจในสิ่งแวดล้อมที่ลดลง (inattention) ความคิดที่ไม่เป็นระบบ (disorganized thinking) และระดับความรู้สึกตัวที่เปลี่ยนแปลงไป (altered consciousness)<sup>34, 35</sup> ซึ่งในเวลาต่อมาได้มีการพัฒนา

เครื่องมืออื่นๆ เพื่อใช้ในสถานการณ์ที่หลากหลาย ซึ่งเครื่องมือหลายชิ้นได้รับการแปลเป็นภาษาไทย อาทิ confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) เพื่อใช้ในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ หรือ มีภาวะที่ขัดขวางการพูดสื่อสาร<sup>36, 37</sup> Three-minute diagnostic interview for CAM-defined delirium (3D-CAM) ที่เพิ่มคำถามเพื่อเพิ่มความชัดเจนในวิธีประเมิน ซึ่งจะช่วยให้ผู้ประเมินที่ได้รับการฝึกฝนไม่มากสามารถนำไปใช้ได้ด้วย<sup>38</sup> และยังมีเครื่องมืออื่นๆ นอกเหนือจากเครื่องมือที่พัฒนามาจาก CAM ที่มีการแปลเป็นภาษาไทยแล้วเช่น delirium rating scale-revised-98 (DRS-R-98)<sup>39</sup> และ memorial delirium assessment scale<sup>40, 41</sup> สามารถประเมินระดับความรุนแรงได้ ส่วน 4As Test (4AT)<sup>42, 43</sup> นั้นพบว่าใช้ได้ดีในประชากรที่มีภาวะสมองเสื่อม ทางทีมผู้ดูแลผู้ป่วยโควิด-19 อาจพิจารณาเลือกใช้เครื่องมือเหล่านี้ให้เหมาะสมกับลักษณะผู้ป่วยและสภาพแวดล้อมของการทำงานในประเทศไทย

การคัดกรองภาวะเพื่อสับสนอย่างมีประสิทธิภาพและเป็นระบบจะช่วยให้จัดการและรักษาได้รวดเร็ว อีกทั้งช่วยป้องกันและรักษาการเกิดภาวะเพื่อสับสน<sup>44</sup> และให้ผลการรักษาดีขึ้นได้ในหลายด้าน<sup>44</sup> ในสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 ผู้ป่วยกลุ่ม

เสี่ยง เช่น ผู้ป่วยอายุมาก มีประวัติปัญหาเกี่ยวกับความจำ หรือผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงควรได้รับการคัดกรองหาภาวะเพื่อสืบสน ทั้งนี้หากบุคลากรมีจำนวนจำกัดสามารถเลือกใช้เครื่องมือที่สั้นและใช้เวลาให้น้อยที่สุด (เช่น CAM-ICU ใช้เวลาดำกว่า 2 นาที) และฝึกบุคลากรกลุ่มอื่นๆ นอกจากแพทย์และพยาบาลผู้เชี่ยวชาญให้ใช้เครื่องมือเหล่านี้ได้ การอำนวยความสะดวกให้ญาติช่วยร่วมสื่อสารผ่านเครื่องมือสื่อสารทางไกลต่างๆ ก็อาจช่วยให้บุคลากรประเมินผู้ป่วยที่มีปัญหาความจำและการสื่อสารได้ดีขึ้น<sup>44</sup>

#### การป้องกันภาวะเพื่อสืบสนในผู้ป่วยโควิด-19

ผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการของโรคและเข้ารับการรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลล้วนมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเพื่อสืบสน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ป่วยรุนแรงที่เข้ารับรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต<sup>23</sup> การป้องกันการเกิดภาวะเพื่อสืบสนเป็นสิ่งสำคัญที่สุดสำหรับกลุ่มอาการทางระบบประสาทนี้ ซึ่งมีข้อจำกัดทางการแพทย์และการพยาบาล ร่วมกับข้อจำกัดด้านสิ่งแวดล้อมดังที่กล่าวไว้ข้างต้น<sup>45</sup> นอกจากนี้ ปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับวิธีป้องกันและรักษาภาวะเพื่อสืบสนจากการศึกษาในผู้ป่วยโควิด-19 โดยตรงยังมีจำกัด ดังนั้นคำแนะนำทางการแพทย์ส่วนใหญ่สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจถูกขยายความมาจากการศึกษาเรื่องภาวะเพื่อสืบสนในผู้ป่วยโรคอื่น ๆ

การระบุปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเพื่อสืบสนในผู้ป่วยโควิด-19 แต่ละราย มีประโยชน์ต่อการป้องกันที่จำเพาะและวินิจฉัยคัดกรองภาวะเพื่อสืบสนได้เร็วขึ้น<sup>46</sup> ผู้สูงอายุที่มีโรคสมองเสื่อม หรือโรคทางสมองอื่นๆ เช่น อัมพาต พาร์กินสัน หรือมีรอยโรคอื่นๆ ของสมอง ล้วนมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะเพื่อสืบสนขณะอยู่ในโรงพยาบาล<sup>47, 48</sup> นอกจากนั้นผู้ป่วยที่มีประวัติโรคทางจิตเวชและผู้ป่วยที่มีปัญหาการมองเห็นและการได้ยิน ก็เสี่ยงต่อภาวะเพื่อสืบสนเช่นกัน<sup>49</sup>

ทีมแพทย์และเภสัชกรพึงสอบถามข้อมูลยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ก่อนเข้าโรงพยาบาลเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาอย่างต่อเนื่อง เพราะการหยุดยาบางกลุ่มทันที เช่น ยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ยารักษาโรคสมองเสื่อมกลุ่ม cholinesterase inhibitor ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นหรือลดสารโดปามีน หรือ ยาจิตเวชอื่นๆ อาจทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเพื่อสืบสนเฉียบพลันมากขึ้น<sup>50-52</sup> ขณะเดียวกันก็พึงระวังการเริ่มยาในโรงพยาบาลบางชนิดที่สามารถกระตุ้นภาวะเพื่อสืบสนได้บ่อย เช่นยากกลุ่ม benzodiazepines หรือ zolpidem ยาที่มีฤทธิ์ต้าน cholinergic receptor ยาแก้แพ้กลุ่มเก่า (first-generation antihistamines) เป็นต้น<sup>53, 54</sup> ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะเพื่อสืบสนจากการถอนสุรา (delirium tremens) หรือสารเสพติดอื่นๆ (substance withdrawal delirium) เช่น ยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์<sup>55, 56</sup> ขณะเข้ารับรักษาอาการโควิด-19 ในโรงพยาบาล ซึ่งนอกจากอาการเพื่อสืบสนแล้ว ยังต้องเฝ้าระวังการชัก หรือ สัญญาณชีพแปรปรวนในผู้ป่วยกลุ่มนี้อีกด้วย

ท่ามกลางข้อจำกัดด้านการจัดการสิ่งแวดล้อมของโรงพยาบาลในสถานการณ์โควิด-19 มาตรการที่อาจช่วยกระตุ้นการรู้คิด ได้แก่ การพยายามจัดให้มีแสงสว่างให้สอดคล้องกับช่วงเวลาของวัน<sup>57</sup> มีการถ่ายเทอากาศที่ดี<sup>58</sup> ควรจัดให้ผู้ป่วยใส่แว่นและเครื่องช่วยฟังอยู่ตลอดเวลาที่มีใช้อยู่เดิม<sup>59</sup> มีกิจกรรมสนทนาการเปิดเพลง เปิดโทรทัศน์ ร่วมกับการพูดคุยสื่อสารกับผู้ป่วยเกี่ยวกับสถานการณ์ความเจ็บป่วย บอกวันเวลาและสถานที่ รวมถึงเรื่องทั่วไปอื่นๆ รอบตัวด้วยความเมตตาเท่าที่สถานการณ์จะเอื้ออำนวย ซึ่งอาจช่วยบรรเทาความทุกข์ของผู้ป่วยได้บ้าง<sup>60</sup> การติดต่อสื่อสารทางโทรศัพท์ หรือ สื่อสังคมออนไลน์ (social media) ต่างๆ อาจช่วยผู้ป่วยโควิด-19 ที่เผชิญหน้ากับความเจ็บป่วยอย่างรุนแรงและโดดเดี่ยว ให้สามารถสื่อสารและรับกำลังใจจากครอบครัวได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยระยะท้าย<sup>61</sup>



กลุ่มวิธี ABCDEF อาจมีประโยชน์ในการป้องกันภาวะเพื่อสับสนสำหรับผู้ป่วยโควิด-19 ที่เข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต<sup>62, 63</sup> ผู้รักษาสสามารถปรับกระบวนการที่ใช้อยู่เป็นประจำเหล่านี้ ให้เหมาะสมกับสถานการณ์ของโรคโควิด-19

- A (assess, prevent, and manage pain) คือการประเมินความเจ็บปวด ซึ่งในผู้ป่วยโควิด-19 แม้จะไม่มีบาดแผลผ่าตัด แต่อาจมีความปวดหรือความไม่สุขสบายต่างๆ ทั้งร่างกายและจิตใจ ไม่ว่าจะ เป็นจากการอักเสบ การนอนท่าคว่ำ การผูกยึด รวมถึงความเจ็บปวดทางจิตใจจากความโดดเดี่ยว การเผชิญหน้ากับความเจ็บป่วยรุนแรงและความตาย ดังนั้นการประเมินและให้การดูแลรักษาความเจ็บปวดองค์รวมอย่างพอเพียง อาจช่วยป้องกันการเกิดภาวะเพื่อสับสนและบรรเทาความทุกข์ทรมานของผู้ป่วยได้<sup>64</sup>

- B (both spontaneous awakening trials and spontaneous breathing trials) การปรับลดยาาระงับประสาทและปรับการช่วยหายใจ ซึ่งขอไม่กล่าวถึงรายละเอียดในบทความนี้

- C (choice of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade) หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะเพื่อสับสน dexmedetomidine อาจเป็นตัวเลือกที่เหมาะสมในการระงับความรู้สึกในหอผู้ป่วยวิกฤต เนื่องจากมีหลักฐานในการป้องกันภาวะเพื่อสับสนพอสมควร ช่วยบรรเทาอาการปวดและวิตกกังวลโดยไม่รบกวนการหายใจและอาจมีกลไกที่ช่วยบรรเทาการอักเสบของร่างกายอีกด้วย<sup>65</sup> แพทย์ผู้ให้การรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม benzodiazepines เช่น midazolam หรือ diazepam ซึ่งอาจกระตุ้นให้เกิดความสับสนมากขึ้นรวมถึงมีฤทธิ์กดการหายใจ<sup>66</sup>

- D (delirium: assess, prevent, and manage) การประเมินคัดกรองภาวะเพื่อสับสนอย่างสม่ำเสมอ ช่วยให้อาการป้องกันและรักษาภาวะเพื่อสับสนได้อย่างรวดเร็วยิ่งขึ้น

- E (early mobility and exercise) มีหลักฐานมากมายที่แสดงว่าการเคลื่อนไหวและกายภาพบำบัดในหอผู้ป่วยวิกฤตสามารถช่วยป้องกันภาวะเพื่อสับสนได้<sup>67</sup> จึงควรส่งเสริมให้ผู้ป่วยโควิดที่อาการไม่รุนแรงลุกจากเตียงและมีการเคลื่อนไหวเป็นประจำเท่าที่สถานที่ จะเอื้ออำนวยเพื่อช่วยป้องกันภาวะเพื่อสับสน มีข้อเสนอแนะจากกลุ่มเวชศาสตร์ฟื้นฟูที่เริ่มให้ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวของร่างกาย มีการบริหารทรวงอกและระบบอื่นๆ เริ่มทำกายภาพบำบัดอย่างรวดเร็วตั้งแต่อยู่ในโรงพยาบาล เพื่อช่วยเสริมการฟื้นฟูจากความเจ็บป่วย<sup>68</sup>

- F (family engagement and empowerment) หากเป็นไปได้ควรสนับสนุนให้ผู้ป่วยทุกรายมีโทรศัพท์หรือเครื่องมือสื่อสารอิเล็กทรอนิกส์อื่นๆ อยู่ใกล้ตัว เช่น โทรศัพท์ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถติดต่อสื่อสารกับครอบครัวได้เป็นระยะ ซึ่งบางครั้งอาจต้องการความช่วยเหลือจากบุคลากรทางการแพทย์ในการสื่อสารกับคนรักมีคุณค่าอย่างมากต่อผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเข้าสู่ระยะท้ายของชีวิต<sup>61, 69</sup>

นอกจากยา dexmedetomidine ที่กล่าวมาแล้ว ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ทางจิตประสาทอื่นๆ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19 ยกเว้นเมลาโทนิน (melatonin) ที่มีผู้เชี่ยวชาญหลายกลุ่มแนะนำว่าสามารถนำมาใช้ได้ และกำลังดำเนินการศึกษาประสิทธิผลของยาตัวนี้<sup>70, 71</sup> การนอนหลับอย่างพอเพียงในผู้ป่วยสูงอายุช่วยป้องกันภาวะเพื่อสับสนได้ รวมทั้งอาจมีกลไกป้องกันการอักเสบและมีผลข้างเคียงต่ำ<sup>70, 72</sup> ดังนั้นเมลาโทนินจึงอาจเป็นทางเลือกอันดับแรกที่แพทย์สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่เสี่ยงต่อภาวะเพื่อสับสน

#### การรักษาภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19

หลักการรักษาที่สำคัญที่สุดสำหรับภาวะเพื่อสับสนคือค้นหาและให้การรักษาความเจ็บป่วยทางร่างกาย อาทิ การติดเชื้อและการอักเสบจากไวรัสโควิด-19 โดยตรง หรือ การติดเชื้อชนิดอื่นแทรกซ้อน

ทั้งในปอดและอวัยวะต่างๆ ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ และการหายใจล้มเหลว ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะเส้นเลือดสมองตีบ/แตก ภาวะกรดต่างของเลือดผิดปกติ แร่ธาตุผิดปกติ การได้ยาสเตียรอยด์ หรือ ยากลุ่ม benzodiazepine และการถูกผูกมัด<sup>48, 73, 74</sup>

เมื่อเกิดภาวะเพื่อสับสนขึ้นแล้ว ควรปรับสิ่งแวดล้อมและการพยาบาลผู้ป่วยดังที่กล่าวไว้ในขั้นตอนของการป้องกันควรนำมาใช้กับผู้ป่วยต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยโควิด-19 เกิดมีภาวะเพื่อสับสนรุนแรง โดยเฉพาะชนิดที่มีการเคลื่อนไหวมาก (hyperactive delirium) หรือ มีการเคลื่อนไหวชนิดผสม (mixed delirium) มีอาการโรคจิต (psychotic symptoms) หรือ อาการทางอารมณ์ที่รุนแรง แพทย์ผู้ดูแลอาจพิจารณาให้ยาเพื่อช่วยควบคุมอาการของภาวะเพื่อสับสนนี้<sup>75</sup> แม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาจิตเวชแบบผสมและมีกลุ่มควบคุมเพื่อควบคุมอาการเพื่อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19 แต่ก็มีข้อมูลแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญหลายกลุ่มที่ปรับการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยทั่วไปให้เข้ากับผู้ป่วยโควิด-19

กลุ่มจิตแพทย์รับปรึกษาในผู้ป่วยทางกายในประเทศสหรัฐอเมริกาได้เสนอแนวทางเบื้องต้นของการใช้ยาต้านโรคจิตในผู้ป่วยโควิด-19 โดยอ้างอิงจากข้อมูลการรักษาผู้ป่วยโควิด-19 จำนวนหนึ่ง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคซาร์ส (severe acute respiratory syndrome; SARS) ผู้ป่วยโรคไวรัสทางเดินหายใจตะวันออกกลาง (middle east respiratory syndrome corona virus disease; MERS) โดยให้ความเห็นว่า ควรเลือกใช้ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่โดยเฉพาะตัวที่มีฤทธิ์ต้านโดปามีนต่ำ (low potency atypical antipsychotic) เช่น aripiprazole หรือ quetiapine โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีลักษณะคล้ายคาตาโทเนีย<sup>10, 76</sup> นอกจากนั้นยังแนะนำถึงประโยชน์ของการใช้ยาเมลาโทนิน หรือ ยากลุ่ม alpha-2 adrenergic receptor agonist เป็นยาตัวแรกๆ ในการรักษาภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19 เมื่อ

พิจารณาด้านความปลอดภัยจากผลข้างเคียงยา<sup>77</sup>

haloperidol เป็นยาต้านโรคจิตที่มีหลักฐานมากที่สุดในการใช้ควบคุมอาการภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยทั่วไป<sup>78</sup> มีการทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่า haloperidol อาจมีคุณสมบัติต้านการติดเชื้อโควิด-19 และต้านการอักเสบที่รุนแรงของร่างกาย<sup>79</sup> นอกจากนี้จากการศึกษาเชิงสังเกตในผู้ป่วยโควิด-19 ในประเทศฝรั่งเศสไม่พบว่าผู้ป่วยที่ได้ haloperidol มีความเสี่ยงของการใส่ท่อช่วยหายใจ หรือ เสียชีวิตแตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาแต่อย่างใด<sup>80</sup> ข้อเด่นอีกประการของ haloperidol คือมีวิธีการบริหารยาที่หลากหลาย รวมถึงการนำ haloperidol มารักษาผู้ป่วยที่มีอาการสับสนรุนแรงอย่างรุนแรง โดยผสม haloperidol ใน 5% D/W เพื่อหยดเข้าหลอดเลือดดำ ช้าๆ ในอัตรา 1 ถึง 5 มิลลิกรัมใน 24 ชั่วโมง หรือ 0.5 ถึง 2 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง เข้าทางเส้นเลือดดำในผู้ป่วยที่มีอาการสับสนรุนแรงมาก<sup>81, 82</sup> ข้อควรระวังในผู้ป่วยโควิด-19 ที่ได้รับยา haloperidol คือผลข้างเคียงด้านการเคลื่อนไหว (extrapyramidal side effect) และมีรายงานการเกิด QTc prolongation และภาวะ Torsade de Pointes ของหัวใจมากกว่าตัวอื่น<sup>83, 84</sup> จึงควรต้องเฝ้าสังเกตผลข้างเคียงเหล่านี้

ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่มีประสิทธิภาพที่ดีและมีผลข้างเคียงด้านการเคลื่อนไหวต่ำกว่า haloperidol จึงอาจเป็นตัวเลือกที่เหมาะสมในผู้ป่วยโควิด-19<sup>85, 86</sup> risperidone มีประสิทธิภาพในการควบคุมภาวะเพื่อสับสน มีกลไกการออกฤทธิ์คล้าย haloperidol ในขนาดสูง จึงพบมีอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อได้บ้าง<sup>87</sup> ส่วน quetiapine ควรพิจารณาเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาอนอนไม่หลับอย่างรุนแรง หรือมีประวัติโรคพาร์กินสัน<sup>88</sup> นอกจากนั้น aripiprazole เป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ที่มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะเพื่อสับสนชนิดที่มีการขยับตัวน้อยกว่าปกติ<sup>89</sup> หรือ มี QTc prolongation<sup>90</sup> หรือ มีภาวะเพื่อสับสนร่วมกับ

คาตาโทเนีย<sup>91</sup> และมีรายงานการใช้ aripiprazole แบบฉีดในผู้ป่วยโควิด-19 16 รายในประเทศอิตาลี พบว่าสามารถควบคุมอาการของภาวะเพื่อสับสน โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยาได้ดี<sup>92</sup> อย่างไรก็ตาม aripiprazole แบบฉีดที่ออกฤทธิ์ในระยะสั้นนั้นยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย olanzapine อาจนำมาใช้ในผู้ป่วยที่กลืนลำบากเพราะมีรูปแบบของยาเม็ดที่ละลายในปากและสามารถดูดซึมได้ในคอหอยส่วนปากและหลอดอาหาร<sup>93</sup> นอกจากนี้ olanzapine ยังอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีภาวะเพื่อสับสน อาการโรคจิต หรือ อาการเมเนียร์รุนแรงที่เกิดจากยาในกลุ่มสเตียรอยด์<sup>94, 95</sup>

จากที่กล่าวไปในส่วนการป้องกันภาวะเพื่อสับสนว่าเมลาโทนินมีคุณสมบัติต้านการอักเสบและลด oxidative stress ในระบบประสาทซึ่งอาจส่งผลดีในผู้ป่วยโควิด-19 รวมถึงตัวยาที่มีผลข้างเคียงต่ำมาก<sup>96</sup> มีหลักฐานการใช้เมลาโทนินควบคุมอาการเพื่อสับสนในผู้ป่วยทั่วไปมากพอสมควร<sup>97, 98</sup> จึงมีความเหมาะสมในการนำมาใช้ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่นอนไม่หลับ เริ่มแสดงอาการนำของภาวะเพื่อสับสน (prodromal delirium) และในผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของวงจรการหลับตื่นอย่างรุนแรง<sup>72, 76, 99</sup>

dexmedetomidine เป็นยาในกลุ่ม alpha-2 adrenergic receptor agonist ที่มีหลักฐานช่วยป้องกันบรรเทาอาการและลดระยะเวลาของภาวะเพื่อสับสนในหอผู้ป่วยวิกฤต<sup>100, 101</sup> นอกจากนั้นยังมีคุณสมบัติช่วยบรรเทาอาการวิตกกังวล นอนไม่หลับ และอาการปวดโดยไม่รบกวนระบบการหายใจ<sup>102</sup> จึงมีข้อแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญหลายกลุ่มในการนำยา dexmedetomidine มาใช้เสริมกับยาลดระดับความรู้สึกตัวอื่นๆ ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีความเสี่ยง หรือ มีอาการเพื่อสับสนในหอผู้ป่วยวิกฤต<sup>75, 76</sup> นอกจากนั้นยังมีรายงานว่ายาตัวนี้มีประโยชน์ในสถานการณ์ที่ผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการปวดอักเสบแล้วต้องนอนท่าคว่ำพร้อมกับการรักษาด้วยออกซิเจน<sup>103, 104</sup> หากผู้ป่วยตอบสนองดีต่อ

dexmedetomidine แล้วต้องย้ายออกไปหอผู้ป่วยทั่วไป การลดปริมาณ dexmedetomidine แล้วเปลี่ยนและเพิ่มระดับยา clonidine (cross-titration) ซึ่งออกฤทธิ์เป็น alpha-2 adrenergic receptor agonist เหมือนกัน แต่เป็นยารับประทานและให้ในหอผู้ป่วยทั่วไปได้ อาจช่วยทำให้สามารถควบคุมอาการเพื่อสับสนได้อย่างต่อเนื่อง<sup>105, 106</sup> อย่างไรก็ตามควรเฝ้าติดตามและระมัดระวังภาวะความดันต่ำและหัวใจเต้นช้าในผู้ป่วยโควิด-19 ที่ได้รับยากลุ่มนี้<sup>107</sup>

ยากลุ่ม benzodiazepines มักทำให้อาการของภาวะเพื่อสับสนเลวลง<sup>108</sup> แต่อาจมีที่ใช้ในภาวะเพื่อสับสนอยู่บ้างในสถานการณ์ทางคลินิกที่จำเพาะ เช่น ภาวะเพื่อสับสนที่เกิดจากถอนสุรา (delirium tremens) และการถอนยากลุ่ม benzodiazepine ภาวะเพื่อสับสนร่วมกับภาวะคาตาโทเนีย หรือ ภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยระยะท้าย (terminal delirium)<sup>13, 91, 109</sup> โดยยาที่จัดแพทย์เลือกใช้อาจเป็น lorazepam ซึ่งสามารถใช้ได้ในผู้สูงอายุ และผู้ป่วยโรคตับชนิดไม่รุนแรง<sup>110</sup> และ diazepam ในผู้ป่วยที่ต้องให้ยาทางหลอดเลือดดำ ส่วนยา midazolam ควรส่งวนไว้ให้แพทย์เวชศาสตร์วิกฤตหรือแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยระยะท้ายใช้ในสถานการณ์ทางคลินิกที่จำเพาะของวิชาชีพนั้นๆ

ประเด็นสุดท้ายของการใช้ยารักษาภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19 คืออันตรกิริยา (drug interaction) ระหว่างยาจิตเวชและยารักษาโรคโควิด-19 ที่ใช้บ่อย lopinavir/ritonavir มีคุณสมบัติเป็น cytochrome P450 2D6, 3A4 inhibitor อย่างแรงทำให้ระดับของ haloperidol aripiprazole quetiapine และ risperidone ซึ่งเป็นสารตั้งต้น (substrate) ที่ถูกทำลายผ่านระบบนี้มีระดับสูงขึ้น จึงควรเฝ้าสังเกตผลข้างเคียงและพิจารณาลดระดับยาจิตเวชทั้งสองอย่างน้อยครั้งหนึ่งหากใช้ร่วมกับยาด้านไวรัส ritonavir มีคุณสมบัติเป็น cytochrome P450 1A2 inducer จึงสามารถลดระดับของ olanzapine ลงได้<sup>111</sup> มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่าง lopinavir/

ritonavir กับอาการเกิด QTc prolongation และ Torsade de Pointes จึงควรระมัดระวัง หรือ หลีกเลี่ยงการให้ยารักษาโรคจิตที่มักก่อให้เกิด QTc prolongation เช่นกัน เช่น haloperidol ในรูปแบบฉีด ziprasidone หรือ chlorpromazine<sup>66, 112</sup> ส่วน favipiravir นั้น แม้จะมีคุณสมบัติเป็น cytochrome P450 inhibitor อย่างอ่อน แต่ไม่มีรายงานว่าส่งผลต่อระดับของยารักษาโรคจิตใน

ทางคลินิกอย่างชัดเจน จึงสามารถให้ยาสองตัวนี้ร่วมกันได้ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการเพื่อสับสน แต่ก็ควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาต้านโรคจิตที่ให้ร่วมด้วย<sup>113</sup> หนึ่งไม่มีรายงานของอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ระหว่างยา remdesivir และ tocilizumab กับยารักษาโรคจิต<sup>114</sup>

ตารางที่ 2 ยาทางจิตเวชสำหรับควบคุมอาการเพื่อสับสนในผู้ป่วยโควิด-19

ชื่อยา	ขนาดยาต่อครั้ง	ขนาดยาสูงสุดต่อวัน		วิธีการบริหารยา	รูปแบบยาที่มีในประเทศไทย	ข้อควรระวัง
		วัยผู้ใหญ่	วัยสูงอายุ			
Haloperidol	0.25-5 mg วันละ 1-2 ครั้ง หรือ ให้ได้ทุก 4-6 ชั่วโมงหากมีอาการรุนแรง	20 mg	3 mg	PO/IV/IM/SC	ยาเม็ด ยาน้ำ ยาฉีด	- สัมพันธ์กับ QTc prolongation โดยเฉพาะในรูปแบบฉีด - extrapyramidal symptom
Risperidone	0.25-2 mg วันละ 1-2 ครั้ง	6 mg	3 mg	PO	ยาเม็ด ยาน้ำ	- extrapyramidal symptom หากใช้ในขนาดยาสูง
Quetiapine	12.5-50 mg วันละ 1-2 ครั้ง	300 mg	50 mg	PO	ยาเม็ด	- ง่วงซึมมากเกินไป - ความดันโลหิตต่ำในขนาดยาที่สูงเกิน 150 mg ต่อวันขึ้นไป
Olanzapine	1.25-5 mg วันละ 1-2 ครั้ง	20 mg	20 mg	PO/SL	ยาเม็ดแข็ง ยาเม็ดละลายในปาก	- ง่วงซึมหากใช้ในขนาดสูง - อาจทำให้ง่วงซึมอย่างรุนแรงถ้าได้รับยากับ benzodiazepine
Aripiprazole	1-5 mg วันละ 1-2 ครั้ง	20 mg	ไม่มีข้อมูล	PO (ยาเม็ด หรือ ยาน้ำ)	ยาเม็ด ยาน้ำ	- akathisia
Melatonin prolonged release	2 mg เวลา 18.00 น. (ประมาณ 2 ชั่วโมงก่อนเข้านอน)	10 mg	5 mg	PO	ยาเม็ด	- อาจทำให้ง่วงซึมในตอนเช้า

หมายเหตุ: PO (per oral) หมายถึง กินทางปาก IV (intravenous) หมายถึง ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ IM (intramuscular) หมายถึง ฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ SC (subcutaneous) หมายถึง ฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง SL (sublingual) หมายถึง อมใต้ลิ้น

## สรุป

ภาวะเพื่อสับสนเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยโควิด-19 และสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ไม่ดีทั้งในระยะสั้นและระยะยาว เป็นโรคที่สามารถป้องกันได้ด้วยการจัดการดูแลปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ต่อการเกิดภาวะสับสน การประเมินผู้ที่มีความเสี่ยงจะช่วยให้สามารถคัดกรองและรักษาตั้งแต่เริ่มแรก การเปิดโอกาสให้ญาติติดต่อกับทางไกลเป็นปัจจัยป้องกันอย่างหนึ่งของภาวะเพื่อสับสนเมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยาให้ผู้ป่วยสงบ สามารถเลือกได้ยาได้หลายชนิด โดยควรระวังอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยได้รับ สถานการณ์โควิดก่อให้เกิดข้อจำกัดหลายอย่างต่อการดูแลและการจัดการสภาพแวดล้อม แต่การพูดคุยเกี่ยวกับความเจ็บป่วย บอกวันเวลาและสถานที่ หรือพูดคุยเรื่องอื่นๆ ด้วยความเมตตา ก็ยังสามารถช่วยกระตุ้นการรู้คิดและบรรเทาความทุกข์ทางจิตใจของผู้ป่วยได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Department of Disease Control MoPH. COVID-19 Situation in Thailand 2021 [cited May 15, 2021]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/>.
2. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018; 33(11): 1428-57.
3. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, Sanchez-Larsen A, Layos-Romero A, Garcia-Garcia J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020; 95(8): e1060-e70.
4. Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, Rajaratnam T, Ravindran M, Gosse P, et al. A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosom Res* 2021; 141: 110350.
5. Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology* 2020; 95(7): e910-e20.
6. Knopp P, Miles A, Webb TE, McLoughlin BC, Mannan I, Raja N, et al. Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. *Eur Geriatr Med* 2020; 11(6): 1089-94.
7. Garcez FB, Aliberti MJR, Poco PCE, Hiratsuka M, Takahashi SF, Coelho VA, et al. Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68(11): 2440-6.
8. Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY, Gartaganis SL, Webb M, Moccia JM, et al. Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11): e2029540.
9. Organization WH. Public Health Surveillance for COVID-19: Interim guidance, 2020.
10. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 65: 47-53.
11. Caan MP, Lim CT, Howard M. A Case of Catatonia in a Man With COVID-19. *Psychosomatics* 2020; 61(5): 556-60.
12. Zain SM, Muthukanagaraj P, Rahman N. Excited Catatonia - A Delayed Neuropsychiatric Complication of COVID-19 Infection. *Cureus* 2021; 13(3): e13891.

13. Gouse BM, Spears WE, Nieves Archibald A, Montalvo C. Catatonia in a hospitalized patient with COVID-19 and proposed immune-mediated mechanism. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 529-30.
14. Cooper JJ, Ross DA. COVID-19 Catatonia-Would We Even Know? *Biol Psychiatry* 2020; 88(5): e19-e21.
15. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol* 2020; 11: 518.
16. Lotfi M, Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences. *J Med Virol* 2020; 92(10): 1864-74.
17. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson J, Pun B, Ely EW, Jezowska I, et al. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesia Intensive Ther* 2020; 52(2): 132-8.
18. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224): 565-74.
19. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013; 503(7477): 535-8.
20. Baig AM, Sanders EC. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J Med Virol* 2020; 92(10): 1845-57.
21. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020; 11(3): 322-5.
22. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *J Hosp Infect* 2010; 76(2): 97-102.
23. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021; 9(3): 239-50.
24. 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.
25. 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.
26. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res* 2020; 129: 98-102.
27. Woo MS, Malsy J, Pottgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun* 2020; 2(2): fcaa205.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Berian JR, Rosenthal RA, Baker TL, Coleman J, Finlayson E, Katlic MR, et al. Hospital Standards to Promote Optimal Surgical Care of the Older Adult: A Report From the Coalition for Quality in Geriatric Surgery. *Ann Surg* 2018; 267(2): 280-90.
34. 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.
35. Charoensak S, Thunmanurukkit A, Sittironnarit G, Sartra T. Validity and reliability of the Thai version of the confusion assessment method. *J Med Assoc Thai* 2014; 97(1): 113-7.
36. 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.
37. Pipanmekaporn T, Wongpakaran N, Mueankwan S, Dendumrongkul P, Chittawatnarat 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Klankluang W, Pukrittayakamee P, Atsariyasing W, Siriussawakul A, Chanthong P, Tongchai 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.
42. 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.
  43. 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.
  44. Duggan MC, Van J, Ely EW. Delirium Assessment in Critically Ill Older Adults: Considerations During the COVID-19 Pandemic. *Crit Care Clin* 2021; 37(1): 175-90.
  45. LaHue SC, James TC, Newman JC, Esmaili AM, Ormseth CH, Ely EW. Collaborative Delirium Prevention in the Age of COVID-19. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68(5): 947-9.
  46. Ho MH, Shen SH. Application of the delirium risk prediction model in the TED ICU smart intensive care system during the current COVID-19 pandemic. *Intensive Crit Care Nurs*. 2021; 63: 103007.
  47. Quispel-Aggenbach DWP, Schep-de Ruiter EPR, van Bergen W, Bolling JR, Zuidema SU, Luijendijk HJ. Prevalence and risk factors of delirium in psychogeriatric outpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021; 36(1): 190-6.
  48. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1456-66.
  49. 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.
  50. Omichi C, Ayani N, Oya N, Matsumoto Y, Tanaka M, Morimoto T, et al. Association between discontinuation of benzodiazepine receptor agonists and post-operative delirium among inpatients with liaison intervention: A retrospective cohort study. *Compr Psychiatry* 2021; 104: 152216.
  51. Grover S, Mattoo SK, Gupta N. Usefulness of atypical antipsychotics and choline esterase inhibitors in delirium: a review. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44(2): 43-54.
  52. Madden K, Burns MM, Tasker RC. Differentiating Delirium From Sedative/Hypnotic-Related Iatrogenic Withdrawal Syndrome: Lack of Specificity in Pediatric Critical Care Assessment Tools. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18(6): 580-8.
  53. Garpestad E, Devlin JW. Polypharmacy and Delirium in Critically Ill Older Adults: Recognition and Prevention. *Clin Geriatr Med* 2017; 33(2): 189-203.
  54. Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Roughead EE. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatr* 2017; 17(1): 298.
  55. Aggarwal A, Choudhary S, Jiloha RC. Opioid withdrawal delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23(4): E37.
  56. Narasimha VL, Shukla L, Mukherjee D, Menon J, Huddar S, Panda UK, et al. Complicated Alcohol Withdrawal-An Unintended Consequence of COVID-19 Lockdown. *Alcohol Alcohol* 2020; 55(4): 350-3.



57. Madrid-Navarro CJ, Sanchez-Galvez R, Martinez-Nicolas A, Marina R, Garcia JA, Madrid JA, et al. Disruption of Circadian Rhythms and Delirium, Sleep Impairment and Sepsis in Critically ill Patients. Potential Therapeutic Implications for Increased Light-Dark Contrast and Melatonin Therapy in an ICU Environment. *Curr Pharm Des* 2015; 21(24): 3453-68.
58. Yu S, Sun K, Xing X, Zhong Y, Yan X, Qiu W, et al. Fan Therapy for the Relief of Dyspnea in Adults with Advanced Disease and Terminal Illness: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Palliat Med* 2019; 22(12): 1603-9.
59. Zhou Q, Faure Walker N. Promoting vision and hearing aids use in an intensive care unit. *BMJ Qual Improv Rep* 2015;4(1): u206276.w2702.
60. O'Hanlon S, Inouye SK. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing* 2020; 49(4): 497-8.
61. Martin-Khan M, Bail K, Yates MW, Thompson J, Graham F, Cognitive I, et al. Interim guidance for health-care professionals and administrators providing hospital care to adult patients with cognitive impairment, in the context of COVID-19 pandemic. *Australas J Ageing* 2020; 39(3): 283-6.
62. Devlin JW, O'Neal HR Jr, Thomas C, Barnes Daly MA, Stollings JL, Janz DR, et al. Strategies to Optimize ICU Liberation (A to F) Bundle Performance in Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor* 2020; 2(6): e0139.
63. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care* 2020; 24(1): 176.
64. Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gelinas C, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med* 2020; 46(12): 2342-56.
65. Serafim RB, Bozza FA, Soares M, do Brasil PE, Tura BR, Ely EW, et al. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. *J Crit Care* 2015; 30(4): 799-807.
66. Bilbul M, Paparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics* 2020; 61(5): 411-27.
67. Haley MN, Casey P, Kane RY, Darzins P, Lawler K. Delirium management: Let's get physical? A systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing* 2019; 38(4): 231-41.
68. Eggmann S, Kindler A, Perren A, Ott N, Johannes F, Vollenweider R, et al. Early Physical Therapist Interventions for Patients With COVID-19 in the Acute Care Hospital: A Case Report Series. *Phys Ther* 2021; 101(1): pzaa194. doi: 10.1093/ptj/pzaa194.
69. Kuntz JG, Kavalieratos D, Esper GJ, Ogbu N, Jr., Mitchell J, Ellis CM, et al. Feasibility and Acceptability of Inpatient Palliative Care E-Family Meetings During COVID-19 Pandemic. *J Pain Symptom Manage* 2020; 60(3): e28-e32.
70. Ziaei A, Davoodian P, Dadvand H, Safa O, Hassanipour S, Omidi M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of Melatonin in moderately ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21(1): 882.

71. Ameri A, Asadi MF, Kamali M, Vatankhah M, Ziaei A, Safa O, et al. Evaluation of the effect of melatonin in patients with COVID-19-induced pneumonia admitted to the Intensive Care Unit: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2021; 22(1): 194.
72. Zambrelli E, Canevini M, Gambini O, D'Agostino A. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? *Sleep Med* 2020; 70: 111.
73. Mendes A, Herrmann FR, Perivier S, Gold G, Graf CE, Zekry D. Delirium in older patients with COVID-19: prevalence, risk factors and clinical relevance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021; 76(8):e142-e146. doi: 10.1093/gerona/ghab039.
74. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurol Int* 2021; 13(1): 102-19.
75. Ostuzzi G, Gastaldon C, Papola D, Fagiolini A, Dursun S, Taylor D, et al. Pharmacological treatment of hyperactive delirium in people with COVID-19: rethinking conventional approaches. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 2045125320942703.
76. 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.
77. Sher Y, Rabkin B, Maldonado JR, Mohabir P. COVID-19-Associated Hyperactive Intensive Care Unit Delirium With Proposed Pathophysiology and Treatment: A Case Report. *Psychosomatics* 2020; 61(5): 544-50.
78. Shen YZ, Peng K, Zhang J, Meng XW, Ji FH. Effects of Haloperidol on Delirium in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Princ Pract* 2018; 27(3): 250-9.
79. Pandey P, Prasad K, Prakash A, Kumar V. Insights into the biased activity of dextromethorphan and haloperidol towards SARS-CoV-2 NSP6: in silico binding mechanistic analysis. *J Mol Med (Berl)* 2020; 98(12): 1659-73.
80. Hoertel N, Sanchez-Rico M, Vernet R, Jannot AS, Neuraz A, Blanco C, et al. Observational study of haloperidol in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One* 2021; 16(2): e0247122.
81. Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994; 22(3): 433-40.
82. 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.
83. 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): 105-22.
84. Beach SR, Gross AF, Hartney KE, Taylor JB, Rundell JR. Intravenous haloperidol: A systematic review of side effects and recommendations for clinical use. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 67: 42-50.
85. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care* 2015; 13(4): 1079-85.

86. Riviere J, van der Mast RC, Vandenberghe J, Van Den Eede F. Efficacy and Tolerability of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Delirium: A Systematic Review of the Literature. *Psychosomatics* 2019; 60(1): 18-26.
87. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res* 2011; 71(4): 277-81.
88. Ebersbach G, Ip CW, Klebe S, Koschel J, Lorenzl S, Schrader C, et al. Management of delirium in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126(7): 905-12.
89. Boettger S, Friedlander M, Breitbart W, Passik S. Aripiprazole and haloperidol in the treatment of delirium. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45(6): 477-82.
90. Ries R, Sayadipour A. Management of psychosis and agitation in medical-surgical patients who have or are at risk for prolonged QT interval. *J Psychiatr Pract* 2014; 20(5): 338-44.
91. Beach SR, Gomez-Bernal F, Huffman JC, Fricchione GL. Alternative treatment strategies for catatonia: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2017; 48: 1-19.
92. Martinotti G, Barlati S, Prestia D, Palumbo C, Giordani M, Cuomo A, et al. Psychomotor agitation and hyperactive delirium in COVID-19 patients treated with aripiprazole 9.75 mg/1.3 ml immediate release. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; 237(11): 3497-501.
93. Levenson JL, Ferrandon SJ. *Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill, Second Edition*. American Psychiatric Pub, 2016; 2016.
94. Jain R, Arun P, Sidana A, Sachdev A. Comparison of efficacy of haloperidol and olanzapine in the treatment of delirium. *Indian J Psychiatry* 2017; 59(4): 451-6.
95. Brown ES, Chamberlain W, Dhanani N, Paranjpe P, Carmody TJ, Sargeant M. An open-label trial of olanzapine for corticosteroid-induced mood symptoms. *J Affect Disord* 2004; 83(2-3): 277-81.
96. Andersen LP, Gogenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig* 2016; 36(3): 169-75.
97. Mo Y, Scheer CE, Abdallah GT. Emerging Role of Melatonin and Melatonin Receptor Agonists in Sleep and Delirium in Intensive Care Unit Patients. *J Intensive Care Med* 2016; 31(7): 451-5.
98. Choy SW, Yeoh AC, Lee ZZ, Srikanth V, Moran C. Melatonin and the Prevention and Management of Delirium: A Scoping Study. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 242.
99. El-Missiry MA, El-Missiry ZMA, Othman AI. Melatonin is a potential adjuvant to improve clinical outcomes in individuals with obesity and diabetes with coexistence of Covid-19. *Eur J Pharmacol* 2020; 882: 173329.
100. Duan X, Coburn M, Rossaint R, Sanders RD, Waesberghe JV, Kowark A. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth* 2018; 121(2): 384-97.
101. 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.

102. Weerink MAS, Struys M, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(8): 893-913.
103. Cruz Salcedo EM, Rodriguez LM, Patel J, Seevaratnam AR. Use of Dexmedetomidine in Early Prone Positioning Combined With High-Flow Nasal Cannula and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation in a COVID-19 Positive Patient. *Cureus* 2020; 12(9): e10430.
104. Taboada M, Baluja A, Santos LD, Gonzalez I, Veiras S, Caruezo V, et al. Effectiveness of dexmedetomidine combined with high flow nasal oxygen and long periods of awake prone positioning in moderate or severe COVID-19 pneumonia. *J Clin Anesth* 2021; 72: 110261.
105. Glaess SS, Attridge RL, Christina Gutierrez G. Clonidine as a strategy for discontinuing dexmedetomidine sedation in critically ill patients: A narrative review. *Am J Health Syst Pharm* 2020; 77(7): 515-22.
106. 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.
107. Xie W, Zhong Z, Li G, Hou G, Huang K, Yu Z. [A comparative study on clinical effects of dexmedetomidine and midazolam on patients with severe coronavirus disease 2019 on non-invasive ventilation]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2020; 32(6): 677-80.
108. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg PM, van der Kooi AW, Ong DS, et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2015; 41(12): 2130-7.
109. 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.
110. Grover S, Ghosh A. Delirium Tremens: Assessment and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8(4): 460-70.
111. Mohebbi N, Talebi A, Moghadamnia M, Nazari Taloki Z, Shakiba A. Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications. *Basic Clin Neurosci* 2020; 11(2): 185-200.
112. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc* 2020; 95(6): 1213-21.
113. Plasencia-Garcia BO, Rodriguez-Menendez G, Rico-Rangel MI, Rubio-Garcia A, Torello-Iserte J, Crespo-Facorro B. Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)* 2021; 238(2): 329-40.
114. Bishara D, Kalafatis C, Taylor D. Emerging and experimental treatments for COVID-19 and drug interactions with psychotropic agents. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 2045125320935306.