

2018台灣重症加護病房譫妄治療指引介紹

許順裕 程思偉

一. 前言

為了幫助臨床醫護團隊能更有效地治療病人，國內相關學會制定了各種臨床診療指引。2015年，中華民國重症醫學會和急救加護醫學會(以下簡稱兩會)參考了2013年美國重症醫學會的疼痛躁動譫妄處置的臨床指引，並根據台灣臨床醫療情況，訂定出2016台灣成人重症疼痛(Pain)、躁動(Agitation)以及譫妄(Delirium)治療指引(以下簡稱PAD)，主要是針對病人在病程中所感到的PAD併發症給予適當的處置。

近年來重症醫學界陸續發表了不少關於重症加護的新知，由於2013年美國PAD治療指引參考文獻是援引自2010年以前的論文資料，因此，兩會都感受到更新重症PAD的急迫性；適逢美國重症醫學會也在2018年發表了最新版本的臨床指引，除了

先前提到的疼痛、躁動、譫妄照顧的重要性，也新增了兩項與重症加護息息相關的領域：制動(Immobility)和睡眠紊亂(Sleep Disruption)，以協助病人配合復健與提升睡眠品質。兩會除了參考美國2018年新版指引，也借鏡了2015 German Medical Science (GMS)、2014 The New England Journal of Medicine (NEJM)以及近期研究文獻，考量到台灣醫療環境、設備、族群、人力等差異，更新了2018台灣成人重症PADIS治療的中文版指引共識。

本文主要著重在重症加護病房譫妄的診斷，和了解其致病機轉與危險因子，並依「2018台灣成人重症PADIS治療中文共識」，介紹譫妄的臨床指引。

二. 加護病房(Intensive Care Units, ICU)譫妄介紹

譫妄(delirium)為一種急性或突發性的意識障礙或認知改變。依照精神表現可分為高活動力型(hyperactive & hyperalert form)、低活動力型(hypoactive & hypoalert form)與混合型(mixed type)。高活動力型通常會有病態思考、注意力無法集中、胡言亂語、激動不安，且常伴隨著視幻覺(visual hallucination)，這類病人最危險的情勢是自拔身上管路、延長住院天數及醫護人力等

等醫療費用的增加；低活動力型最常見於老年人，主要的症狀是嗜睡、疲倦或表情淡漠，易被忽視而延遲診斷或誤診；混合型的病人則呈現時而鎮靜時而神志混亂的情形^[1]。

目前在臨床上並不容易被診斷出，在加護病房的評估工具有加護病房混亂評估方法(The Confusion Assessment Method for Intensive Care Units, CAM-ICU)

及加護病房譫妄檢查表 (Intensive Care Delirium Screening Checklist, ICDSC) , CAM-ICU 及 ICDSC 這兩個工具經過專業評估, 都具備良好的信度和效度, 適合於加護病房中使用^[2]。目前在加護病房主要使用CAM-ICU, 有以下四大特徵, 當病人同時符合特徵一和二, 再加上特徵三或四其中一項時, 就可以診斷為譫妄(表一)^[3]。

譫妄的致病機轉尚未明確, 但多認為由多重因素所引起。其中較為熟知的機轉有二種, 第一為皮質(cortical)與皮質下(subcortical)功能產生病變, 腦波檢查(electroencephalography, EEG)發現背景頻率(background rhythm)呈現瀰漫性慢波(diffuse slowing)的特徵, 可做為與精神疾病的鑑別診斷之一。此外, 根據此項特徵亦認為若病患有皮質下腦中風(subcortical strokes)或基底核病變(如巴金森氏症)則為發生譫妄的高危險群; 其次, 可能的原因是當病人受到創傷、發病、重大手術或其他身心壓力時, 體內氧化自由基的生成與抗氧化防禦作用之間失衡而形成氧化壓力, 進而導致神經元的損傷及神經傳遞物質的分泌失調

, 其中又以乙醯膽鹼(acetylcholine)扮演主要的角色, 所以抗膽鹼酶抑制劑(例如: physostigmine)對於治療譫妄有幫助, 而抗膽鹼藥物(如Atropine)則可能導致譫妄發生; 由於多巴胺(dopamine)會影響乙醯膽鹼的分泌, 所以多巴胺過多也可能會造成譫妄的產生; 相反的, 抗多巴胺的藥物(例如: 抗精神病用藥)則可以治療譫妄。研究亦發現其他如組織胺(histamine)、麩氨酸鹽(glutamate)或血清素(serotonin)分泌失調都是可能是引起譫妄的因素^[4], 許多病理機轉都有可能是引發譫妄的原因。發生譫妄的危險因子可區分為內在和外因素, 內在因素與病人潛在或本身疾病相關, 例如中樞神經病變、甲狀腺疾病、失智的病史等, 或是任何可能引起代謝性腦病變的疾病, 及加護病房患者常見疾病如感染、敗血症、癲癇、中風、腦損傷及手術等皆可能導致譫妄的發生。外在因素則是指由藥物所引起的譫妄, 除了之前所提的抗膽鹼藥物外, 加護病房病患使用benzodiazepine (BZD)類與鴉片類(opioids)藥物, 甚至是輸血, 也會明顯增加譫妄的發生^{[5][6]}。

表一、加護病房病人譫妄的診斷標準

同時符合下列條件	符合前項並符合下列之一
特徵一：意識狀態的急性改變或反覆波動(acute onset and fluctuating)。 及	特徵三：思維紊亂 (disorganized thinking)。 或
特徵二：注意力缺損 (inattention, distractibility)。 	特徵四：意識清晰度的改變(altered consciousness)。

三. 臨床治療指引

根據「2018台灣成人重症PADIS治療中文共識」指引，目前的證據不支持使用haloperidol、非典型抗精神病藥物、dexmedetomidine、 β -Hydroxyl β -methylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) 或ketamine來”預防”譫妄，使用這些藥物可能會有相關的藥物副作用[7][8][9][10]，但使用呼吸器的病人因躁動而妨礙脫離呼吸器或拔管，可考慮用dexmedetomidine來治療[11]。若病人有下列譫妄相關的嚴重症狀，如焦慮、恐懼、妄想、躁動，可能傷害病人自身或醫護人員時，可使用haloperidol 或非典型抗精神病藥物如risperidone、olanzapine

或quetiapine來治療[12][13]。表二為常見的譫妄治療藥物整理，對於有發生多型性心室心搏過速(Torsades de pointes)高風險的病人(例如:心電圖QT波延長、同時使用其他會造成QT波延長的藥物或曾發生過多形性心室心搏過速等)，不建議使用haloperidol和抗精神病藥物[12][13][14]：沒有嚴重譫妄症狀的病人可考慮先用非藥物方式來治療，而非例行性使用藥物，相關做法包括減少譫妄的可改變危險因子、改善認知功能、促進睡眠、早期活動、避免噪音、使用眼鏡或眼罩等方式[15]。

表二、常見的譫妄治療藥物

種類及藥物	劑量	副作用	注意事項
Antipsychotic Haloperidol	0.5-1.0mg 口服一天兩次，需要時每4小時投與(最大藥效4-6小時) 0.5-1.0mg 肌肉注射，在30-60分鐘後觀察是否再次投與(最大藥效20-40分鐘)	QT波延長、錐體外症狀 在劑量>3mg/天時有較高的機率發生 避免靜脈注射因為作用時間短，副作用大	通常的首選藥物 帕金森氏症患者禁用。 有肝腎疾病、心臟血管疾病、甲狀腺功能亢進、癲癇病史的患者,請告知醫生
Atypical antipsychotic Risperidone Olanzapine Quetiapine	Risperidone: 0.5 mg 一天兩次 Olanzapine: 2.5-5.0 mg 一天一次 Quetiapine: 25 mg 一天兩次	比起haloperidol，錐體外副作用比較少一些 注意心電圖是否有QT波延長	失智的老年人會增加死亡率

表二(續)、常見的譫妄治療藥物

<p>Benzodiazepine Lorazepam</p>	<p>0.5-1.0 mg 口服, 需要時每4小時投與(靜脈注射保留在急性期使用)</p>	<p>似是而非的興奮、呼吸抑制、過度鎮靜</p>	<p>1.二線用藥 2.在臨床試驗會延長並惡化譫妄的症狀 3.只保守的用於本身有鎮靜及酒精戒斷、巴金森氏症及本身有抗精神病藥物惡性症候群的病人</p>
<p>α2 agonist Dexmedetomidine</p>	<p>起始劑量1 μg/kg 靜脈注射10分鐘 維持劑量 0.2-0.7 mcg/kg/hr</p>	<p>心搏徐緩、口乾、噁心嗜睡</p>	<p>對於患有嚴重的心臟阻斷及/或嚴重心室功能不全的患者，應小心使用</p>

四. 結語

譫妄與轉出加護病後3個月和12個月的認知障礙以及較長的住院天數有關，若病人的譫妄可以快速恢復，代表引起譫妄的原因是快速可逆的，相對傷害較輕，預後與未經歷譫妄的病人相似。在ICU盡早例行性使用有效度的客觀評估工具來診斷病人是否有發生譫妄，一方面可以早期發現早期處置，及時找出和矯正可能病因，改善病人的癒後，一方面可以減少因發生譫妄而衍生的相關後續醫療照護問題，無論是對病人或是醫護人員都有好處。在譫妄的

藥物治療方面，以haloperidol為首選，但必須錐體外副作用、高劑量與靜脈注射可能引起的QT prolong；其他非典型抗精神病藥物也可做為考量；用於酒癮戒斷治療可選擇短效型BZD類藥物如Lorazepam。Dexmedetomidine的藥理機轉則是獨樹一格，適合用於嘗試脫離呼吸器的患者，避免其他鎮靜類藥物的呼吸抑制作用。基於「2018台灣成人重症PADIS 治療中文共識」的指引更新，提醒醫療同仁應確實落實對於ICU的相關醫療照護。

五. 參考資料

1. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit JAMA 2004; 291: 1753-62.
2. Neto AS, Nassar AP, Jr., Cardoso SO, et al. Delirium screening in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2012;40:1946-1951
3. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. Nat Rev Neurol 2009; 5: 210-20.
4. Fricchione GL, Nejad SH, Esses JA, et al. Postoperative delirium. Am J Psychiatry 2008; 165: 803-12.
5. Paul L. Marino: The ICU Book. 4th ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 758-60.
6. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, 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 Sep;46(9):e825-e873.
7. Wang W1, Li HL, Wang DX, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial*. Crit Care Med. 2012 Mar;40(3):731-9.
8. Prakanrattana U and Prapaitrakool S. Anaesth. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. Intensive Care 2007 Oct;35(5):714-9.
9. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018 May 1;197(9):1147-1156.

10. Gambrinus M, Bolliger D, Lurati Buse GA, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1762-8.
11. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016 Apr 12;315(14):1460-8.
12. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2):428-37.
13. Page VJ, Ely EW, Gates S, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Med.* 2013 Sep;1(7):515-23.
14. Joseph Francis, Jr, MD, MPH, Michael J Aminoff, et al. Delirium and acute confusional states: Prevention, treatment, and prognosis. *UpToDate* 2019
15. ICU Liberation, Society of Critical Care Medicine. Available at: <https://www.sccm.org/ICULiberation/ABCDEF-Bundles>.