

ยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 กับ การรักษาภาวะสับสนเฉียบพลัน

จันทร์จิรา ศักดิ์อรุณชัย ภ.บ.*, สุภัทรา ปุญญนิรันดร์ ภ.บ.**

บทคัดย่อ

ภาวะสับสนเฉียบพลัน เป็นภาวะที่พบได้ทั่วไปในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยเป็นความผิดปกติของความคิด ความจำ และพฤติกรรมที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน เนื่องจากความผิดปกติของระบบประสาท ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล นานขึ้นและมีค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาเพิ่มมากขึ้น โดยการรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันในปัจจุบันมักใช้ยาต้านอาการทางจิตเป็นหลัก แต่พบว่ายาดังกล่าวมีผลข้างเคียง เช่น การเคลื่อนไหวร่างกายที่ผิดปกติ, การติดยา รวมถึงการกดการหายใจ จึงมีการนำยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 มาใช้เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันแทนยาต้านอาการทางจิต เนื่องจากมีฤทธิ์สงบระงับและบรรเทาอาการปวด โดยยากลุ่มนี้ไม่มีผลกดการหายใจและยังสามารถปรับลดความดันโลหิตได้ แต่จำเป็นต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ เนื่องจากยาทำให้เกิดความดันโลหิตลดลงและหัวใจเต้นผิดจังหวะได้

คำสำคัญ : ยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2, สับสนเฉียบพลัน, สงบระงับ

Alpha-2 adrenergic receptor agonist with Delirium

Janjira Sakaroonchai B.Pharm.*, Suphatra Punyanirun B.Pharm.**

Abstract

Delirium is a common clinical syndrome was found in in-patients which cause by acute brain dysfunction characterized by cognitive disorder and other behavioral problems. This problem can prolong the length of hospital stays or increase the cost of care. Antipsychotics are the first-line recommendation for delirium treatment, but the usage has been limited because of side effects such as extrapyramidal side effects, drug abuse, and respiratory depression. In another choice, alpha-2 adrenergic receptor agonists have been used as alternative agents for delirium treatment because they have sedative and analgesic effects and may decrease some side effects, especially respiratory suppression and drug abuse. Moreover, they are also able to reduce blood pressure too. However, the patients receiving their agent should be closely followed for hypotension and bradycardia.

Keywords : Alpha-2 adrenergic receptor agonist, Delirium, Sedative

บทนำ

ภาวะสับสนเฉียบพลัน (delirium) เป็นกลุ่มอาการผิดปกติของความคิด ความจำ และพฤติกรรมที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน จากความผิดปกติของระบบประสาท โดยผู้ป่วยจะมีความผิดปกติ คือ ไม่สามารถรับข้อมูลที่เป็นปัจจุบันคิดวางแผนหรือจัดการสิ่งต่าง ๆ ได้ และไม่สามารถระลึกข้อมูลหรือความรู้เดิมที่เคยมีได้^{1,2} อาการของภาวะสับสนเฉียบพลันนั้นแบ่งได้เป็น

3 รูปแบบ คือ 1) ง่วงซึมไม่สนใจสิ่งแวดล้อม (hypoactive) 2) สับสนกระวนกระวาย (hyperactive) และ 3) แบบผสมซึ่งจะมีอาการง่วงซึมสลับกับอาการสับสนกระวนกระวาย (mixed-type delirium)² ซึ่งอาการเหล่านี้มักมีมากขึ้นในช่วงกลางคืน และอาจเกิดขึ้นได้นานเป็นชั่วโมงหรือหลายวัน³

ภาวะสับสนเฉียบพลันนั้นเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในโรงพยาบาล ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม (medical ward)

*, ** ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

*, ** Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

พบอุบัติการณ์ร้อยละ 29-64 ในหอผู้ป่วยศัลยกรรม (surgical ward) พบร้อยละ 11-68 และในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit, ICU) พบร้อยละ 26-82⁴ โดยพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยหลังการผ่าตัด รวมถึงผู้ป่วยระยะสุดท้าย³ และพบว่ากว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยหนักที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator) ใน ICU มีภาวะสับสนเฉียบพลัน² นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยถึงร้อยละ 66 ที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยอย่างถูกต้องว่ามีภาวะสับสนเฉียบพลัน ซึ่งส่งผลทำให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้นและนำมาซึ่งค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาพยาบาลที่เพิ่มมากขึ้นตามมา^{2,3,5}

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะสับสนเฉียบพลัน (predisposing factors)²

1. ผู้สูงอายุ
2. ภาวะสมองเสื่อม มีความผิดปกติทางความคิด ความจำ และมีความผิดปกติทางสมองอื่น ๆ
3. ผู้ที่มีโรคประจำตัวหลายโรค
4. ภาวะเปราะบาง
5. มีประวัติเสพยาเสพติด และ ติดสุรา
6. ภาวะเจ็บป่วยรุนแรง

ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดภาวะสับสนเฉียบพลัน (precipitating factors)²

1. ภาวะผิดปกติของสารน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย
2. ภาวะความดันโลหิตต่ำ
3. ภาวะติดเชื้อ
4. ภาวะเจ็บปวด
5. ใส่เครื่องช่วยหายใจ
6. มีปัญหาการนอนหลับผิดปกติ
7. มีประวัติการใช้ยาในกลุ่ม opioids, benzodiazepines, anticholinergics, steroids
8. การผ่าตัด เช่น การผ่าตัดช่องท้อง หัวใจ หรือ สะโพก

การวินิจฉัยภาวะสับสนเฉียบพลัน

ปัจจุบันใช้เกณฑ์วินิจฉัย Diagnostic Statistical Manual of Mental disorders, fifth edition หรือ DSM V⁶ ของสมาคมจิตแพทย์สหรัฐอเมริกา ซึ่งประกอบไปด้วย

1. เกิดความผิดปกติในด้านความสนใจ เช่น ไม่ใส่ใจ ไม่มีสมาธิ ไม่สามารถควบคุมสมาธิหรือความสนใจให้อยู่กับสิ่งใดสิ่งหนึ่งได้ เสียสมาธิได้ง่าย และไม่ทราบสภาพแวดล้อมรอบตัว
2. มีความผิดปกติในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ อาจนานเป็นชั่วโมง จนถึงสองสามวัน โดยมีการแสดงออกถึงการเปลี่ยนแปลงในทางแย่งของความสนใจและการรับรู้สภาพแวดล้อมรอบตัว
3. เกิดความผิดปกติในด้านความเข้าใจ เช่น ความจำ ภาษา ความสามารถในการรับรู้ระยะและทิศทาง
4. ความผิดปกติในข้อ 1 และ 3 ไม่ได้เกิดจากปัญหาความจำเสื่อมที่มีอยู่เดิม และไม่ได้เกิดขึ้นในขณะที่การรับรู้สติ

ลดลง เช่น ภาวะไม่รู้สึกตัว (coma)

5. มีหลักฐานจากประวัติของผู้ป่วย การตรวจร่างกาย หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผลเนื่องจากโรคทางกายต่าง ๆ การได้รับสารพิษ การหยุดยาบางชนิด หรือจากหลายสาเหตุร่วมกัน

นอกจากนี้ในทางปฏิบัตินิยมนำเกณฑ์การวินิจฉัยของ Confusion Assessment Method หรือ CAM มาใช้เพื่อความสะดวกในการวินิจฉัยภาวะสับสนเฉียบพลันสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และผู้ดูแลที่ไม่ได้เป็นจิตแพทย์ ซึ่งในปัจจุบันมีการนำแบบประเมิน CAM มาดัดแปลงและแปลเป็นหลายภาษา โดยฉบับภาษาไทยนั้นได้มีการแปลและทดสอบความเที่ยงตรง ซึ่งมีความไว (sensitivity) ร้อยละ 91.9 และมีความเฉพาะเจาะจง (specificity) ร้อยละ 100⁷ โดยจะทำการประเมินผู้ป่วย 4 ข้อ คือ การเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลัน การเสียสมาธิ ความคิดไม่เป็นระบบ และระดับความรู้สึกตัวที่เปลี่ยนไป

การรักษาภาวะสับสนเฉียบพลัน

สำหรับการรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันนั้น สามารถทำได้ 2 วิธี คือการรักษาโดยไม่ใช้ยาและการรักษาโดยใช้ยา

การรักษาโดยไม่ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะสับสนเฉียบพลันนั้นควรทำความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษาโดยใช้ยา โดยผู้ดูแลจำเป็นต้องค้นหาและลดปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุกระตุ้นให้ผู้ป่วยเกิดอาการสับสน เช่น ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาด้านการมองเห็นหรือด้านการฟัง ควรจัดหาแว่นตาหรืออุปกรณ์ช่วยฟัง เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสามารถมองเห็น ได้ยินและรับทราบสถานการณ์รอบตัวได้มากขึ้น รวมทั้งผู้ดูแลจำเป็นต้องสังเกตการณ์ได้รับความเจ็บปวด ความไม่สบายทางกายต่าง ๆ ของผู้ป่วย แล้วจัดการกับสาเหตุนั้น ๆ¹

สำหรับการรักษาด้วยยานั้น มักใช้ยาที่ช่วยสงบระงับลดอาการกระวนกระวาย อาละวาด ของผู้ป่วย เช่น ยาด้านอาการทางจิต ในกลุ่ม antipsychotics เนื่องจากออกฤทธิ์เร็วและคุมอาการได้นาน ยาที่ใช้บ่อยได้แก่ haloperidol เนื่องจากมีผลข้างเคียง anticholinergic effect ค่อนข้างน้อย นอกจากนี้ยังมียาในกลุ่ม atypical antipsychotics ซึ่งเป็นยาในกลุ่มใหม่ ได้แก่ risperidone, quetiapine และ olanzapine แต่อย่างไรก็ตาม ยาด้านอาการทางจิตอาจเกิดผลข้างเคียงเรื่องการเคลื่อนไหวของร่างกายที่ผิดปกติ (extrapyramidal side effect, EPS) ซึ่งพบได้บ่อยโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ^{1,3} และการเกิดระยะคิวทียาว (QT prolongation) ได้^{1,2,8} ส่วนยาในกลุ่ม benzodiazepines เช่น midazolam, diazepam และ lorazepam ไม่แนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกแรกในการรักษาภาวะสับสนเฉียบพลัน เนื่องจากอาจทำให้อาการรุนแรงขึ้นได้¹ รวมถึงยังมีปัญหาเรื่องการติดยาและกดการหายใจ⁹ จึงมีการศึกษาจากกลุ่มอื่นเพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาภาวะสับสนเฉียบพลัน โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ายากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 นั้นสามารถรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันได้

ในบทความนี้ได้รับรวมข้อมูลการใช้ยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 ได้แก่ยา clonidine, guanfacine และ dexmedetomidine ซึ่งเป็นยาที่มีการขึ้นทะเบียนเป็นยาลดความดันโลหิต ยารักษาสมาธิสั้น และยาทำให้สงบที่ปัจจุบันถูกนำมาใช้เป็นยาทางเลือกในการลดภาวะสับสนเฉียบพลัน^{8,10} โดยยาในกลุ่มดังกล่าวจะมีฤทธิ์สงบระงับประสาท ลดความวิตกกังวล และยังสามารรถช่วยบรรเทาอาการปวดหลังการผ่าตัดการได้

ข้อมูลทั่วไปของยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

ตัวรับการกระตุ้นประเภทแอดรีเนอร์จิกในร่างกายนั้นแบ่งออกเป็น ตัวรับแอลฟา (alpha, α receptor) และ ตัวรับเบต้า (beta, β receptor) และยังสามารรถแบ่งเป็นชนิดย่อย ๆ ได้แก่ α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 ตัวรับแต่ละ ชนิดจะอยู่ในตำแหน่งที่แตกต่างกันในร่างกายและมีหน้าที่ที่แตกต่างกัน เช่น α_1 receptor มักพบที่กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด (vascular smooth muscle) ทำหน้าที่เกี่ยวกับการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือด ส่วน α_2 receptor มักพบที่ presynaptic cell ทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่ง norepinephrine ออกจาก presynaptic neuron ส่งผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) เหนียวทำให้เกิดอาการง่วงนอนและลดการหลั่ง substance P ทำให้ลดความเจ็บปวดได้^{9,11} β_1 receptor มักพบที่หัวใจ ทำหน้าที่เพิ่มอัตราการเต้นและการบีบตัวของหัวใจ ส่วน β receptor มักพบบริเวณกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือด ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวส่งผลให้เกิดหลอดเลือดขยายตัว และ β_3 receptor มักพบที่เนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ทำหน้าที่เกี่ยวกับการเร่งการสลายไขมัน¹¹

ยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 จะไปกระตุ้น presynaptic α_2 receptor ภายในก้านสมอง ทำให้ขัดขวางปลดปล่อย norepinephrine ซึ่งเป็นการยับยั้งการหลั่ง norepinephrine แบบย้อนกลับ (negative feedback) บริเวณ locus coeruleus ทำให้มีผลต่อระดับความตื่นตัว (arousal) จึงเกิดฤทธิ์ทำให้สงบ (sedation) รวมทั้งยังมีผลลด sympathetic nervous system activity และเพิ่ม parasympathetic nervous system activity จึงส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง^{10,11}

ยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 และการศึกษาทางคลินิกในการรักษาภาวะสับสนเฉียบพลัน

Clonidine

Clonidine เป็นสารประกอบของ imidazoline สามารถกระตุ้น α_2 receptor และสามารถกระตุ้น imidazoline receptor ได้¹² ถูกสังเคราะห์ขึ้นเมื่อปี ค.ศ. 1962 clonidine ถูกขึ้นทะเบียนเป็นยารักษาภาวะความดันโลหิตสูง (antihypertensive) แต่การใช้ยา clonidine ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูง มักพบว่ามีความดันโลหิตสูงกลับมาจากอาการหยุดยาอย่าง

กะทันหัน (rebound hypertension) หลังจากที่ใช้ยามาเป็นระยะเวลานาน เนื่องจากจะมีการหลั่ง norepinephrine เพิ่มขึ้นเมื่อหยุดยา ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น¹¹ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำว่าหากต้องการหยุดยาจำเป็นต้องค่อย ๆ ลดขนาดยาลง ต่อมามีการพัฒนาขนาดความดันโลหิตกลุ่มใหม่ที่มีผลข้างเคียงน้อยลง จึงทำให้ความนิยมในการใช้ clonidine ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงลดลง นอกจากการใช้รักษาภาวะความดันโลหิตสูงแล้ว clonidine ยังถูกนำมาใช้ในนอกข้อบ่งใช้ (off-label) สำหรับรักษาอาการขาดสมาธิ อาการกระวนกระวาย และภาวะสับสนเฉียบพลัน เนื่องจากฤทธิ์ทำให้สงบของยาในกลุ่มนี้ สำหรับการนำ clonidine มาใช้เพื่อรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันนั้นมีข้อดีคือ ไม่เกิดการหายใจ สามารถใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยาตัวอื่นในการทำให้สงบ มีราคาถูก และเป็นยาในรูปแบบรับประทานจึงสามารถบริหารยาได้สะดวก¹³ แต่การใช้ยาดังกล่าวจำเป็นต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงในเรื่องความดันโลหิตลดต่ำลงเป็นสิ่งสำคัญ โดยมีการศึกษาถึงฤทธิ์สงบระงับประสาทของ clonidine ในการรักษาภาวะสับสนเฉียบพลัน ดังตารางที่ 1

Guanfacine

เป็นยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 ที่มีความเฉพาะเจาะจงกับ α_2 receptor มากกว่า clonidine ถึง 10 เท่า¹⁴ และมากกว่า dexmedetomidine 1.65 เท่า¹⁵ เริ่มแรกถูกขึ้นทะเบียนสำหรับรักษาภาวะความดันโลหิตสูง ต่อมาองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration, U.S. FDA) อนุมัติให้ใช้รูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น (extended-release) สำหรับรักษาโรคสมาธิสั้น (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)¹² และมีการนำมาใช้สำหรับรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันแต่มีข้อมูลค่อนข้างน้อยและยาดังกล่าวไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานผู้ป่วย (case report) ในผู้ป่วย 7 ราย ถึงการใช้ guanfacine เป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะสับสนเฉียบพลัน ดังตารางที่ 2

Dexmedetomidine

Dexmedetomidine เป็นสารประกอบของ imidazoline เช่นเดียวกับ clonidine มีความเฉพาะเจาะจงกับ α_2 receptor มากกว่า clonidine 8 เท่า^{10,11} ในปี ค.ศ. 1999 U.S. FDA ขึ้นทะเบียนยา dexmedetomidine เพื่อนำมาใช้ในการทำให้สงบใน ICU และการทำให้สงบก่อนการผ่าตัดการ โดยยาออกฤทธิ์ผ่าน CNS นอกจากนี้ยังไม่มีผลต่อ Gamma aminobutyric acid (GABA) และไม่เกิดการหายใจ^{11,16,17} จึงเป็นทางเลือกในการนำมาใช้เพื่อใช้สงบระงับประสาทใน ICU อาการข้างเคียงที่ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา dexmedetomidine คือ ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ (hypotension) และ หัวใจเต้นช้า (bradycardia)¹⁷ โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์สงบระงับประสาทของยา dexmedetomidine กับยาอื่น ๆ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 1 การศึกษาทางคลินิกของยา clonidine กับภาวะสับสนเฉียบพลัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยาที่ใช้	ศึกษาเทียบกับ	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย*	อ้างอิง
clonidine	prospective randomized double-blind	n=40 (n=27 no drug abuse, n=13 drug abuse)	ผู้ป่วยผู้ใหญ่ใน ICU ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ	clonidine 0.1-0.2 mg ทุก 8 ชั่วโมง (ใช้เป็นยาเสริมกับ midazolam, morphine, propofol)	ยา หลอก	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ clonidine สามารถลดขนาดการใช้ยาสงบระงับประสาทในกลุ่ม opioid ลงได้ถึงวันละ 79.6 mg ($P=0.005$) ในผู้ป่วย drug abuse และลดลงวันละ 143.4 mg ($P<0.001$) ในผู้ป่วยที่ไม่มี drug abuse รวมถึงสามารถลดขนาดยาในกลุ่ม benzodiazepine ลงได้วันละ 5.41 mg ($P=0.05$) ในผู้ป่วย drug abuse และลดลงวันละ 7.9 mg ($P=0.008$) ในผู้ป่วยที่ไม่มี drug abuse	high risk of bias	Farasatinasab และคณะ 2015 ¹⁸
clonidine	prospective randomized	n=30	ผู้ป่วย acute type-A aortic dissection (AAD) ผู้ใหญ่ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ	clonidine loading dose 0.5 μ g/kg, Maintenance dose 1-2 μ g/kg/hr (ใช้เป็นยาเสริมกับ fentanyl, propofol)	ยา หลอก	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ clonidine มีคะแนนประเมินภาวะสับสนเฉียบพลัน (delirium detection score, DDS) น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก (0.6 ± 0.7 และ 1.8 ± 0.8 , $P<0.001$) มีระยะเวลาในการใส่เครื่องช่วยหายใจน้อยกว่า (1.4 ± 0.3 วัน และ 2.2 ± 0.4 วัน, $P<0.001$) รวมถึงมีระยะเวลาในการพักรักษาตัวใน ICU น้อยกว่า (31.4 ± 28 ชั่วโมง และ 35.9 ± 35.4 ชั่วโมง, $P<0.001$)	some concerns	Rubino และคณะ 2009 ¹⁹

ยา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยาที่ใช้	ศึกษาเทียบกับ	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย*	อ้างอิง
clonidine	prospective observational pilot study	n=42	ผู้ป่วยผู้ใหญ่ใน ICU ที่มีการรักษาด้วยยา dexmedetomidine	clonidine 0.2-0.5 mg ทุก 6 ชั่วโมง (ใช้เป็นยาเสริมกับ opioid benzodiazepine propofol)	dexmedetomidine	พบว่าผู้ป่วย 75% สามารถเปลี่ยนจาก dexmedetomidine เป็น clonidine ได้สำเร็จภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยา อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วย CAM-ICU positive ซึ่งบ่งชี้เกี่ยวกับภาวะสับสนเฉียบพลันไม่แตกต่างกันใน 2 กลุ่ม	ดี	Gagnon และคณะ 2015 ²⁰

* งานวิจัยประเภท RCT ใช้แบบประเมิน The Cochrane Collaboration's tool of assessing risk for bias²¹
งานวิจัยประเภท observational ใช้แบบประเมิน Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale²² (ภาคผนวก)

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกของยา guanfacine กับภาวะสับสนเฉียบพลัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยาที่ใช้	ศึกษาเทียบกับ	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย*	อ้างอิง
guanfacine	case report	n=7 case	ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น hyperactive delirium	mild hyperactive = 0.5 mg OD, moderate hyperactive = 0.5 mg BID, severe hyperactive = 1 mg BID (ใช้เป็นยาเสริมกับ dexmedetomidine, quetiapine, risperidone, haloperidol, chlorpromazine)	ไม่มีกลุ่มควบคุม	ผู้ป่วยทุกรายสามารถลดการใช้ยาที่มีฤทธิ์ทำให้สงบชนิดอื่นลงและสามารถควบคุมอาการสับสนกระวนกระวายของผู้ป่วยได้เมื่อใช้เป็นยาเสริม	ปานกลาง	Jiang และคณะ 2020 ¹⁵

* งานวิจัยประเภท RCT ใช้แบบประเมิน The Cochrane Collaboration's tool of assessing risk for bias²¹
งานวิจัยประเภท observational ใช้แบบประเมิน Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale²² (ภาคผนวก)

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกของยา dexmedetomidine กับภาวะสับสนเฉียบพลัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยาที่ใช้	ศึกษาเทียบกับ	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย*	อ้างอิง
dexmedetomidine	prospective randomized double-blind	n=106	ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจมากกว่า 24 ชั่วโมง	dexmedetomidine (0.15-1.5 µg/kg/hr)	Lorazepam (1 - 10 mg/hr)	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dexmedetomidine มีจำนวนวันที่ไม่มีภาวะสับสนเฉียบพลันหรือไม่รู้สึกรู้ตัวมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ lorazepam (7 วัน และ 3 วัน, $P=0.01$) นอกจากนี้ยังพบความชุกของการเกิดภาวะไม่รู้สึกรู้ตัวน้อยกว่า (63% และ 92%, $P<0.001$)	low risk of bias	Pandharipande และคณะ 2007 ²³
dexmedetomidine	prospective randomized double-blind	n=375	ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจไม่เกิน 96 ชั่วโมง	dexmedetomidine (0.2-1.4 µg/kg/hr)	Midazolam (0.02-0.1 mg/kg/hr)	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dexmedetomidine มีความชุกของการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันในระหว่างการรักษาน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ midazolam (54% และ 76.6%, $P<0.001$) และมีค่ามัธยฐานของเวลาในการถอดเครื่องช่วยหายใจสั้นกว่า (3.7 วัน และ 5.6 วัน, $P=0.01$)	low risk of bias	Riker และคณะ 2009 ²⁴
dexmedetomidine	randomized double-blind	n=306	ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ที่ได้รับการผ่าตัดศัลยกรรมหัวใจ	dexmedetomidine (0.1-0.7 µg/kg/hr)	morphine (10-70 µg/kg/hr)	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dexmedetomidine มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ morphine (8.6% และ 15%, $P=0.088$) อย่างไรก็ตาม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dexmedetomidine มีระยะเวลาเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ morphine (2 วัน และ 5 วัน, $P=0.0317$)	some concerns	Shehabi และคณะ 2009 ²⁵

ยา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยาที่ใช้	ศึกษาเทียบกับ	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย*	อ้างอิง
dexmedetomidine	randomized double-blind	n=545	ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อ	dexmedetomidine 0.1 µg/kg/hr	ยาหลอก	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ dexmedetomidine มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก (13.2% และ 28.3%, OR=0.385, 95%CI 0.238-0.624; P<0.0001)	low risk of bias	Xuan และคณะ 2018 ²⁶

* งานวิจัยประเภท RCT ใช้แบบประเมิน The Cochrane Collaboration's tool of assessing risk for bias²¹
งานวิจัยประเภท observational ใช้แบบประเมิน Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale²² (ภาคผนวก)

บทสรุป

ปัจจุบันมีการนำยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 ซึ่งได้แก่ clonidine, guanfacine และ dexmedetomidine มาใช้เป็นทางเลือกในการรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันมากขึ้น เนื่องจากมีฤทธิ์ทำให้สงบและสามารถลดภาวะสับสนเฉียบพลันได้ โดยมีข้อดีคือไม่กดการหายใจและยังสามารถปรับความดันโลหิตให้คงที่ได้ โดยยา clonidine มีการใช้มาเป็นระยะเวลานานจึงมีข้อมูลด้านความปลอดภัยค่อนข้างมาก และเนื่องจากมีรูปแบบยาเม็ดชนิดรับประทานจึงสะดวกต่อการบริหารยาให้กับผู้ป่วย รวมถึงมีราคาถูกจึงเป็นทางเลือกที่ดีสำหรับผู้ป่วยที่สามารถรับประทานได้ที่ต้องการเปลี่ยนจากการใช้ยาในรูปแบบยาฉีดเป็นยาในรูปแบบรับประทาน โดยสามารถใช้ยา clonidine เป็นยาเสริมร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ทำให้สงบชนิดอื่นเพื่อรักษาภาวะสับสนเฉียบพลัน สำหรับยา dexmedetomidine ในประเทศไทยมีในรูปแบบยาฉีด สามารถออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและมีการศึกษาทางคลินิกค่อนข้างมาก สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับทำให้สงบและรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันในหอผู้ป่วย โดยเฉพาะใน ICU ทั้งนี้การใช้ยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 เพื่อรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันนั้น อาจต้องระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ เนื่องจากทั้งยา clonidine และ dexmedetomidine อาจทำให้เกิดความดันโลหิตลดต่ำลงและหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงยา guanfacine ซึ่งเป็น ยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 อีกตัวที่สามารถนำมาใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ทำให้สงบตัวอื่นในการรักษาภาวะ

สับสนเฉียบพลันได้เช่นกัน แต่เนื่องจากยาดังกล่าวยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย และมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในการรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันค่อนข้างจำกัด จึงจำเป็นที่จะต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(4):210-20.
- Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive Care Unit Delirium: a Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Anesthesiology*. 2016;125(6):1229-41.
- Brown TM, Boyle MF. Delirium. *BMJ*. 2002;325(7365):644-7.
- Caplan GA, Kurrle SE, Cumming A. Appropriate care for older people with cognitive impairment in hospital. *Med J Aust*. 2016;205(10):s12-5.
- Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32(4):955-62.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American psychiatric publishing; 2013.

7. Wongpakaran N, Wongpakaran T, Bookamana P, Pinyopompanish M, Maneeton B, Lertrakarnnon P, et al. Diagnosing delirium in elderly Thai patients: utilization of the CAM algorithm. *BMC Fam Pract*. 2011;12:65.
 8. Hipp DM, Ely EW. Pharmacological and nonpharmacological management of delirium in critically ill patients. *Neurotherapeutics*. 2012;9(1):158-75.
 9. Shafiekhani M, Mirjalili M, Vazin A. Psychotropic drug therapy in patients in the intensive care unit - usage, adverse effects, and drug interactions: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1799-812.
 10. Pichot C, Ghignone M, Quintin L. Dexmedetomidine and clonidine: from second- to first-line sedative agents in the critical care setting? *J Intensive Care Med*. 2012;27(4):219-37.
 11. Giovannitti JA, Jr., Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog*. 2015;62(1):31-9.
 12. Strange BC. Once-daily treatment of ADHD with guanfacine: patient implications. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(3):499-506.
 13. Yeo QM, Wiley TL, Smith MN, Hammond DA. Oral agents for the management of agitation and agitated delirium in critically ill patients. *Crit Care Nurs Q*. 2017;40(4):344-62.
 14. Seedat YK. Clonidine and guanfacine—comparison of their effects on haemodynamics in hypertension. *S Afr Med J*. 1985;67(14):557-9.
 15. Jiang S, Czuma R, Cohen-Oram A, Hartney K, Stern TA. Guanfacine for hyperactive delirium: a case series. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2021;62(1):83-8.
 16. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin*. 2009;25(3):451-69.
 17. McLaughlin M, Marik PE. Dexmedetomidine and delirium in the ICU. *Ann Transl Med*. 2016;4(11):224.
 18. Farasatinasab M, Kouchek M, Sistanizad M, Goharani R, Miri M, Solouki M, et al. A randomized placebo-controlled trial of clonidine impact on sedation of mechanically ventilated ICU patients. *Iran J Pharm Res*. 2015;14(1):167-75.
 19. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B, et al. Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(1):58-62.
 20. 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.
 21. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
 22. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.[Internet]. 2019 [cited 2021 May 21]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
 23. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(22):2644-53.
 24. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-99.
 25. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*. 2009;111(5):1075-84.
 26. Xuan Y, Fan R, Chen J, Wang Y, Wu J, Yang J, et al., editors. Effects of dexmedetomidine for postoperative delirium after joint replacement in elderly patients : a randomized , double-blind , and placebo-controlled trial. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(12):13147-57.
-

ภาคผนวก

ตารางแสดงผลการประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย โดยใช้ The Cochrane Collaboration's tool of assessing risk for bias

ประเด็นการประเมินคุณภาพ	Farasatinasab และคณะ 2015	Rubino และคณะ 2009	Pandharipande และคณะ 2007	Riker และคณะ 2009	Shehabi และคณะ 2009	Xuan และคณะ 2018
Domain 1: Bias arising from the randomization process						
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	Y	Y	Y	Y	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	NI	Y	Y	NI	Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	N	N	N	N	N
Risk of bias judgement	Some concerns	Some concerns	Low risk of bias	Low risk of bias	Some concerns	Low risk of bias
Domain 2: Bias due to deviations from intended interventions						
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	NI	NI	N	N	NI	N
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	NI	N	N	N	N	N
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NI	N	NA	NA	N	NA
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NI	NA	NA	NA	NA	NA
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	NA	NA	NA	NA	NA	NA

ประเด็นการประเมินคุณภาพ	Farasatinasab และคณะ 2015	Rubino และคณะ 2009	Pandharipande และคณะ 2007	Riker และคณะ 2009	Shehabi และคณะ 2009	Xuan และคณะ 2018
Risk of bias judgement	Some concerns	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
Domain 3: Bias due to missing outcome data						
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	N	Y	PY	Y	Y	Y
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NI	NA	NA	NA	NA	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	NA	NA	NA	NA	NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y	NA	NA	NA	NA	NA
Risk of bias judgement	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
Domain 4: Bias in measurement of the outcome						
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	N	N	N	N	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	N	N	N	N	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NI	N	N	N	N	N
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NI	NA	NA	NA	NA	NA
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NI	NA	NA	NA	NA	NA

ประเด็นการประเมินคุณภาพ	Farasatinasab และคณะ 2015	Rubino และคณะ 2009	Pandharipande และคณะ 2007	Riker และคณะ 2009	Shehabi และคณะ 2009	Xuan และคณะ 2018
Risk of bias judgement	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
Domain 5: Bias in selection of the reported result						
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Y	Y	Y	Y	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:						
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	N	N	N	N	N
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	N	N	N	N	N
Risk of bias judgement	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
Overall bias						
Risk of bias judgement	High risk of bias	Some concerns	Low risk of bias	Low risk of bias	Some concerns	Low risk of bias

Y=yes PY=probably yes N=no PN=probably no NI=no information NA=not available

ตารางแสดงเกณฑ์การประเมินภาพรวมคุณภาพงานวิจัยโดยใช้ The Cochrane Collaboration's tool of assessing risk for bias

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.

ตารางแสดงผลการประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย โดยใช้ Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale

ประเด็นการประเมินคุณภาพ	Gagnon และคณะ 2015	Jiang และคณะ 2020
1. Representativeness of the exposed cohort การเป็นตัวแทนของกลุ่มที่มีปัจจัย (* = เป็นตัวแทนอย่างแท้จริง/เป็นตัวแทนบางส่วน)	*	*
2. Selection of the non-exposed cohort การคัดเลือกกลุ่มที่ไม่มีปัจจัย (* = มาจากชุมชนเดียวกันกับกลุ่มที่มีปัจจัย)	*	-
3. Ascertainment of exposure การเก็บรวบรวมข้อมูล (* = มีแบบบันทึกการรักษา/มีการสัมภาษณ์แบบมีโครงสร้าง)	*	-
4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study การพิสูจน์ว่าผลลัพธ์ที่สนใจไม่ได้เกิดขึ้นตั้งแต่เริ่มการศึกษา (* = ใช่)	*	*
1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis การเปรียบเทียบกลุ่มศึกษาบนพื้นฐานของการออกแบบหรือการวิเคราะห์ (* = การศึกษามีการควบคุมปัจจัยที่สำคัญที่สุด/มีการควบคุมปัจจัยอื่น ๆ เพิ่มเติม)	*	*
1. Assessment of outcome การประเมินผลลัพธ์ (* = มีการปกปิดอิสระ)	-	-
2. Was follow-up long enough for outcomes to occur มีการติดตามผลลัพธ์นานพอ (* = ใช่)	*	*
3. Adequacy of follow up of cohorts มีความเพียงพอในการติดตามผลประชากรที่ศึกษา (* = การติดตามผลสมบูรณ์/อาสาสมัครสูญหายแต่ไม่น่าจะทำให้เกิดอคติ)	*	*

คุณภาพดี: 3 หรือ 4 ดาวในหัวข้อ selection และ 1 หรือ 2 ดาวในหัวข้อ comparability และ 2 หรือ 3 ดาวในหัวข้อ outcome/exposure, คุณภาพปานกลาง: 2 ดาวในหัวข้อ selection และ 1 หรือ 2 ดาวในหัวข้อ comparability และ 2 หรือ 3 ดาวในหัวข้อ outcome/exposure, คุณภาพต่ำ: 0 หรือ 1 ดาวในหัวข้อ selection หรือ 0 ดาวในหัวข้อ comparability หรือ 0 หรือ 1 ดาว ในหัวข้อ outcome/exposure