

# 加護病房病患譫妄之成因與治療

彰化基督教醫院藥劑部藥師 李佳玟、徐麗珍、謝艷玉、簡素玉

## 摘要

照護重症病人除了治療危及生命之疾病外，如何維持在極大壓力下的精神安定亦為一大難題，臨床上常見的「加護病房症候群」(ICU psychosis)為加護病房患者出現類精神病的狀態，如譫妄、震顫、憂鬱(depression)等，其中又以譫妄發生機率最高。譫妄會造成加護病房住院天數及藥物使用的增加，更會導致死亡率的升高，因此本文將針對加護病房病患譫妄發生的危險因子、處置與臨床藥物治療進行介紹與探討。

**關鍵字：**加護病房、譫妄、haloperidol、benzodiazepines

## 壹、介紹

譫妄(delirium)為一種急性或突發性的意識障礙或認知改變。根據統計，78-87%的加護病房患者可能會出現譫妄的症狀，特別是使用人工呼吸器或術後病人。譫妄不僅會增加藥物的使用、造成加護病房住院天數及醫護人力等醫療費用的增加，更因其延長病人的住院天數而提高了併發院內感染的機率<sup>1</sup>，因此發生譫妄症狀的重症病人較無譫妄症狀的重症病患其死亡率高出三倍之多，不幸的是，仍有三分之二重症病人的譫妄症狀會被忽略<sup>2</sup>。

## 貳、臨床表徵

DSM-IV定義四種譫妄的典型特徵如下：一、急性或突然發生情緒起伏改變；二、無法集中注意力；三、妄想或不合邏輯的思考；四、意識的改變。若包含第一、二項症狀合併有第三或第四項，則可診斷為譫妄發作。另外依照精神行為可分為高活動力型(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)；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<sup>2</sup>。譫妄的發作程度差異大，持續的時間可能小於一個星期，也可能長達數月之久。發作時間越長預後越差，老年人或低活動力型譫妄的預後亦較差。

### 參、致病機轉

目前譫妄的致病機轉尚未明確，但多認為非由單一因素所引起。其中較為熟知的機轉有二種，其一為皮質(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，可做為與原發性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。另一機轉為受到創傷、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，證據顯示給予一般成人或老年人抗膽鹼素藥物容易引起譫妄症狀，此外新的研究亦發現氧化壓力除了使膽鹼素過低(hypocholenergia)也會造成多巴胺分泌過高(hyperdopaminergia)，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<sup>3</sup>。

### 肆、危險因子及預防

預防譫妄發生的基本原則為瞭解病人是否具有相關危險因子，可先給予治療或避免可能造成或加重的情形。危險因子可區分為兩方面探討。一是內在生理方面，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、癲癇重積症、中風、腦損傷及手術等皆可能導致譫妄的發生。表一為引起譫妄之常見危險因子<sup>4</sup>。另一方面則為外物所引起，研究顯示老年人的譫妄有40%是由藥物所引起，除了之前所提的抗膽鹼素藥物外，加護病房病患使用benzodiazepine類與鴉片類(opioids)藥物會明顯增加譫妄的發生<sup>5</sup>，表二列舉引起譫妄之常見藥物<sup>4</sup>。

表一 引起譫妄之常見危險因子<sup>4</sup>

<b>感染</b>
敗血症
全身性感染或發燒
<b>代謝性疾病</b>
電解質不平衡(過高或過低)：鈉、鈣、鎂、磷
內分泌失調(過高或過低)：甲狀腺、副甲狀腺、胰臟、腦垂體、腎上腺
高血糖症或低血糖症
體內高滲透壓或低滲透壓狀態
血氧過低
先天罕見疾病如紫質症、威爾森氏症等
疾病引起之營養失調，如Wernicke's腦病變、維生素B12缺乏、葉酸及菸鹼酸缺乏
<b>腦部疾病</b>
中樞神經感染，如腦炎、腦膜炎、腦部或硬腦膜上膿瘍
癲癇發作，特別是非抽搐性重積癲癇
頭部外傷

高血壓性腦病變  
 精神疾病  
 系統性器官衰竭  
 心衰竭  
 血液系統：血小板增多、嗜伊性紅血球增多症、白血病急性轉化期, 紅血球增多症  
 急、慢性肝衰竭  
 肺臟疾病所導致的血氧過低或血中二氧化碳過高  
 急、慢性腎衰竭  
 生理疾病  
 燒燙傷  
 觸電傷  
 體溫過高或過低  
 外傷合併全身性發炎反應症候群或脂肪栓塞

### 伍、實驗室檢查

實驗室檢查亦可排除其他易混淆的疾病，提供確實的診斷。例如基礎理學檢查、血清電解質、生化檢查、尿液分析及肝腎功能、脊髓液檢查等，有助於瞭解是否有潛在疾病，如中樞神經感染、甲狀腺功能失調或維生素B12缺乏等<sup>6</sup>；而影像醫學如電腦斷層、腦波等可提供較快速的診斷。若是懷疑使用藥物引起的譫妄，則可檢驗藥物的血中濃度，例如抗癲癇藥物，及早確診可做即時的治療，降低併發症。

表二 引起譫妄之常見藥物<sup>4</sup>

Substances	Cardiovascular agents
alcohol (withdrawal)	digitalis
cocaine	angiotensin-converting enzyme inhibitor
<b>Antimicrobial agents</b>	$\beta$ -blockers
Antibiotics	antidysrhythmics
aminoglycosides	<b>CNS agents</b>
penicillin (high-dose)	anticholinergics (atropine)
cephalosporins	anticonvulsants (e. g., phenytoin)
trimethoprim-sulfamethoxazole	benzodiazepines
isoniazid	tricyclic antidepressants
metronidazole	NSAIDs (e. g., ibuprofen)
Antifungal agents	opioids (especially meperidine)
amphotericin	<b>Miscellaneous</b>
Antiviral agents	H2-blockers (e. g., cimetidine, ranitidine)
acyclovir	corticosteroids (high-dose)
<b>Herbal</b> (e. g., St. John's Wort)	local anesthetics (e. g., lidocaine)
	metoclopramide
	baclofen

### 陸、治療與注意事項

當病人發生譫妄時必須審視其基本資料、病史、用藥史、毒酒癮與完整的心理、生理評估，瞭解導致譫妄的原因，以避免譫妄症狀的再發生，如給予脫水的病人足夠的輸液補充。另外尚可給予患者支持性療法(supportive care)，如給予安寧的環境、維持正常睡眠週期、家屬的鼓勵等，皆能達到一定的效果。

譫妄的藥物治療一直是臨床上爭議的議題，尤其是對於重症病人，多重藥物治療常伴隨著交互作用或不良反應的發生，因此必須依照不同的臨床考量而進行不同的治療。值得注意的是，目前美國食品藥品管理局(Food and Drug Administration; FDA)並未核准治療譫妄之藥物，故現行治療藥物皆屬於核准適應症外的使用(off label use)。以下為目前臨床上用於治療譫妄的藥物介紹。

#### 一、抗精神病藥物(antipsychotics)

加護病房或術後患者發生譫妄症狀的首選藥品為haloperidol (0.5-2 mg PO or IV every 4-6 hours as needed)，屬於典型抗精神病藥，能有效降低譫妄發生的嚴重度與持續時間，但高劑量的haloperidol (>4.5 mg/day)發生錐體外路徑副作用(extrapyramidal adverse effects)及類巴金森氏症(parkinsonian)的機率較高，特別是老年人族群，此外有巴金森氏症病人也應避免使用<sup>7</sup>。儘管FDA核准haloperidol的途徑僅肌肉注射，但臨床上仍常見靜脈注射用於治療急性症狀。FDA及衛生署在2007年分別發佈haloperidol針劑之藥物安全警訊，警告靜脈注射(intravenous, IV)或是治療劑量高於建議劑量時可能會導致心臟毒性而造成QT-prolongation、Torsades de Pointes，甚至猝死之嚴重不良反應，尤其是屬於高危險群的病人例如電解質不平衡(特別是低血鉀和低血鎂)、本身有甲狀腺功能低下、心臟功能異常的疾病或家族史、同時服用會造成QT-prolongation的藥物的病人，其發生機率更高，故臨床使用上需特別注意<sup>8</sup>。

2007年發表於Cochrane Reviews的研究顯示非典型抗精神病藥(如risperidone及olanzapine)，對譫妄的療效與小劑量的haloperidol (<3.5 mg/day)相同，且錐體外路徑副作用較少，但多具有抗膽鹼作用，且非典型抗精神病藥藥價昂貴，是否具有cost-effective仍待更進一步的研究<sup>7</sup>。

## 二、Benzodiazepines (BZD)

雖然2009年發表於Cochrane Reviews的研究顯示BZD用於非酒精戒斷症狀所引起之譫妄與haloperidol相比，療效較差<sup>9</sup>。但譫妄病人伴隨有酒精戒斷症狀時，則優先以BZD治療，反而不建議使用haloperidol，因其可能加重譫妄之惡化<sup>10</sup>。此外，當病人使用haloperidol無效或無法忍受副作用時，可選擇BZD給予病人鎮靜作用，其作用較抗精神病藥物快。BZD類藥品如midazolam、lorazepam常做為加護病房的鎮靜劑或治療震顫(agitation)，但研究顯示使用BZD可能會惡化加護病房患者譫妄或意識混亂的症狀，因此需小心使用。部分BZD藥物具有活性代謝物會使排出半衰期延長，例如diazepam因具有活性代謝物desmethyldiazepam，排出半衰期大於60小時，在老年人更可達200小時，因此必須考慮發生譫妄症狀的病人是否有長期使用BZD藥物的可能性，或BZD長期用藥者也必須注意譫妄的發生。老年人或高危險群病人可以考慮使用無活性代謝物、半衰期短的lorazepam，避免藥物不良反應，也應避免過長時間(>1 week)或過量的使用而導致停藥時戒斷症狀的發生。

## 三、其他

由於體內乙醯膽鹼的減少會增加譫妄的發生率，因此有研究利用膽鹼酯酶抑制劑donepezil治療譫妄症狀，但因試驗人數過少，並沒有足夠證據顯示具有療效<sup>11</sup>。其他

如propofol雖然也是做為手術病人預防與譫妄相關的震顫症狀治療，但同樣缺乏大型臨床試驗證據支持其療效。Dexmedetomidine為alpha-2-adrenergic receptor agonist，根據文獻顯示與lorazepam相比反而會增加譫妄的發生或延長，因此臨床上不建議使用於譫妄的治療。

### 柒、臨床案例

患者為63歲男性，因急性心肌梗塞(acute myocardial infarction)入心臟內科加護病房治療，實驗室檢查數據顯示肝腎功能正常，無電解質不平衡情形，意識清楚。住院期間發生胸痛、呼吸急促，立即給予硝酸甘油舌下錠3次後仍無法緩解疼痛，給予morphine靜脈注射5 mg兩次，間隔10分鐘。給予morphine 30分鐘後胸痛症狀改善，但此時患者口中念念有詞，意識混亂，並產生認為自己正在辦公室工作的幻覺，病人過去並無精神疾病相關病史，檢視目前用藥包括aspirin (100 mg) 1# QD、valsartan 80 mg 1# QD、MgO 250 mg 1# TID、sennoside 12 mg 2# HS口服及70% N. P. H. /30% Insulin皮下注射早上30 IU、晚上15 IU。經醫師診察懷疑是由morphine所引起之譫妄症狀。考量患者為心肌梗塞的病人，若給予haloperidol靜脈注射，可能有導致QT波延長(QT-prolongation)的危險，因此選擇lorazepam 2 mg Q12H靜脈注射，病人於用藥12小時後，譫妄狀況漸有改善，意識逐漸清楚，因此給予lorazepam 2次劑量後即停藥。

### 捌、結論

加護病房患者發生譫妄的機率高，且容易造成住院時間延長、死亡率增加，是必須重視的課題。臨床上治療必須先治療潛在的疾病並避免危險因子造成症狀的加重。藥物治療方面以haloperidol為首選，但必須注意錐體外路徑副作用、高劑量與靜脈注射可能引起的心臟毒性。用於酒癮戒斷治療可選擇BZD類藥物，但必須注意老年人需選擇半衰期較短者且使用期間不可過長。

### 參考資料：

1. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29: 1370-79.
2. 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.
3. Fricchione GL, Nejad SH, Esses JA, et al. Postoperative delirium. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 803-12.
4. Paul L. Marino: *The ICU Book*. 3rd ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 913-5.
5. Dubois MJ; Bergeron N; Dumont M, et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27(8): 1297-304.
6. Francis, J. Drug-induced delirium: Diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 1996; 5: 103-14.
7. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg L. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2007; 2: Art. No.

- CD005594.
8. O'Brien JM, Rockwood RP, Suh KI. Haloperidol-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1046-50.
  9. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A, et al. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 1: Art. No.: CD006379.
  10. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Eng J Med* 2003; 348: 1786-95.
  11. Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1: Art. No.: CD005317.

