

Приложение 12. Лекарственно-индуцированный делирий.

Список сокращений.

ГАМК - гамма-аминомасляная кислота

ДИ - доверительный интервал

ЛС - лекарственное (-ые) средство (-а)

ОШ - отношение шансов

Делирий - это острое нарушение внимания, сопровождающееся нарушением сознания, которое нельзя объяснить наличием ранее существовавшего или развивающегося нейрокогнитивного расстройства [1].

Частота развития делирия у пациентов 75 лет и старше в отделении реанимации составляет 7-16% [2]. Среди амбулаторных пациентов распространенность делирия обычно не превышает 0,4-11%. Среди пациентов госпитализированных в стационары терапевтического и хирургического профиля делирий выявляют у 14,8-25% больных [3]. Наличие у пожилого пациента делирия ассоциировано с более длительным периодом госпитализации, снижением когнитивного и функционального статуса, более высоким уровнем госпитализации и смертности [4-8].

Точный патогенез развития делирия неизвестен. Считают, что в его основе лежат нарушения обмена ацетилхолина, дофамина, норадреналина, серотонина, глутамата и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) с превалирующим влиянием ацетилхолина и дофамина [9,10]. По другим данным делирий обусловлен воспалительным процессом и развитием структурных дефектов [11].

Для диагностики делирия разработан ряд инструментов, таких как «Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам» 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM-5), а также диагностический алгоритм САМ (Confusion Assessment Method Diagnostic Algorithm, САМ) [3].

Одними из факторов риска развития делирия являются [3,12] пожилой и старческий возраст, применение лекарственных средств (ЛС) с антихолинергической активностью (антихолинергические средства) и полипрагмазия.

Распространенность лекарственно-индуцированного делирия.

Делирий является полиэтиологичным патологическим состоянием, большинство факторов риска и причин развития которого являются корригируемыми. Среди них,

фармакотерапия и полипрагмазия занимают особое место. Так по данным ряда авторов только ЛС являются причиной 12%–39% всех случаев делирия [13-15]. Иными словами, примерно каждый 3-6 пожилой пациент подвержен риску развития лекарственно-индуцированного делирия. ЛС, применение которых ассоциировано с риском развития делирия, суммированы в таблице 1. Риск развития лекарственно-индуцированного делирия при применении разных ЛС и фармакологических групп различается [16], однако, известно, что полипрагмазия (одновременное назначение пациенту 5 и более ЛС) и применение ЛС с антихолинергическими эффектами, как причины развития делирия, особенно актуальны для лиц пожилого и старческого возраста. Так, полипрагмазия у лиц 60–69 лет встречается в 7,4–28,6 %, а в возрасте 80 лет и старше — в 18,6–51,8 % независимо от пола [12]. Пациентам данных возрастных групп при наличии двух сопутствующих заболеваний одновременно назначается 4–9 ЛС в 20,8 % случаев, 10 и более ЛС — в 1,1% случаев; для пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями эти значения составляют 47,7 и 41,7%, соответственно [12]. При этом, необходимо помнить, что пациенты пожилого и старческого возраста имеют больший риск развития НР, в том числе со стороны ЦНС и делирия вследствие лекарственных взаимодействий и физиологических изменений организма, обусловленных естественным процессом старения [12].

Факторы риска развития лекарственно-индуцированного делирия.

Существуют специфические факторы риска развития лекарственно-индуцированного делирия к которым относят [16]: нарушения кислотно-щелочного состояния; старческий возраст; анемию; нарушения ритма сердца; одновременный прием алкоголя; полипрагмазию; деменцию; пирексию; нарушения водно-электролитного баланса; травмы головы; гипоальбуминемию; гипогликемию; гипоксию; сарушение физической активности; нарушения функции почек и печени; инфекционные заболевания; инфаркт миокарда; новообразования; болевой синдром; болезнь Паркинсона; судорожный синдром; шок; сенсорную депривацию.

Лекарственные средства, повышающие риск развития делирия.

Применение многих ЛС может быть ассоциировано с риском развития делирия (таблица 1), однако, наиболее часто лекарственно-индуцированный делирий возникает на фоне терапии опиатами, бензодиазепинами и ЛС, обладающих антихолинергической активностью [16,17].

Таблица 1. Примеры ЛС, применение которых может приводить к развитию делирия [адаптировано из 16]

Препарат	Частота развития	Уровень доказательности
Антипсихотики		
Клозапин	10%	В
Флуфеназин	Н/И	С
Галоперидол	Н/И	С
Локсапин	Н/И	С
Оланзапин	Н/И	С
Перфеназин	Н/И	С
Кветиапин	Н/И	С
Рисперидон	Н/И	С
Тиоридазин	Н/И	С
Зипрасидон	Н/И	С
Опиаты		
Фентанил	ОШ 1,5; 95% ДИ 0,6-4,2	В
Меперидин	ОР 2,4; 95% ДИ 1,3-4,5	В
Морфин	ОШ 1,2; 95% ДИ 0,6-2,4	В
ГКС		
Преднизон	Н/И	С
Антиаритмики		
Амиодарон	Н/И	С
Лидокаин	Н/И	С
Хинидин	Н/И	С
Метилксантины		
Теofilлин	Н/И	С
Противосудорожные		
Фенитоин	Н/И	С
Ламотриджин	Н/И	С
Прегабалин	Н/И	С
Вальпроевая кислота	4,1/100 человеко-лет	В
Антидепрессанты		
Дезипрамин	Н/И	В
Кломипрамин	Н/И	С
Амитриптилин	Н/И	С
Имипрамин	Н/И	С
Доксепин	Н/И	С
Флуоксетин	Н/И	С
Пароксетин	Н/И	С
Сертралин	Н/И	С
Бупропион	Н/И	С
Венлафаксин	Н/И	С
Миртазапин	Н/И	С
Нормотимики		
Препараты лития	2,8/100 человеко-лет	В
Агонисты дофаминовых рецепторов		
Амантадин	Н/И	С
Леводопа	Н/И	С
Бромокриптин	Н/И	С
Бензодиазепины		

Лоразепам	Н/И	С
Диазепам	Н/И	С
Клоназепам	Н/И	С
Алпразолам	Н/И	С
Триазолам	Н/И	С
НПВП		
Диклофенак	Н/И	С
Ибупрофен	Н/И	С
Кетопрофен	Н/И	С
Сулиндак	Н/И	С
Индометацин	Н/И	С
Салициловая кислота	Н/И	С
Целекоксиб	Н/И	С
иАПФ		
Эналаприл	Н/И	С
Лизиноприл	Н/И	С
Каптоприл	Н/И	С
Антигипертензивные средства центрального действия		
Клонидин	Н/И	С
Метилдопа	Н/И	С
Блокаторы кальциевых каналов		
Нифедипин	Н/И	С
Верапамил	Н/И	С
Бета-адреноблокаторы		
Атенолол	Н/И	С
Метопролол	Н/И	С
Пропранолол	Н/И	С
Антибактериальные ЛС		
Тобрамицин	Н/И	С
Азитромицин	Н/И	С
Кларитромицин	Н/И	С
Цефалексин	Н/И	С
Цефазолин	Н/И	С
Пиперациллин/тазобактам	Н/И	С
Ципрофлоксацин	Н/И	С
Гатифлоксацин	Н/И	С
Офлоксацин	Н/И	С
Левифлоксацин	Н/И	С
Хлорамфеникол	Н/И	С
Триметоприм-сульфаметоксазол	Н/И	С
Линезолид	Н/И	С
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов		
Циметидин	Н/И	С
Ранитидин	Н/И	С
Фамотидин	Н/И	С
Антихолинергические средства		
Атропин	Н/И	С
Скополамин	Н/И	С
Толтеродин	Н/И	С
Сердечные гликозиды		
Дигоксин	Н/И	В

Примечание. ГКС - глюкокортикостероиды, ДИ – доверительный интервал, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛС – лекарственные средства, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОР - относительный риск (relative risk), ОШ - отношение шансов (odds ratio)

Н/И – неизвестно

Уровни доказательности:

А – есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких рандомизированных клинических исследований

В - есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай-контроль», мета-анализов и/или пострегистрационных наблюдательных исследований

С - есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких опубликованных в литературе клинических случаев

Возможные механизмы развития лекарственно-индуцированного делирия.

В настоящий момент, принято считать, что лекарственно-индуцированный делирий, может быть вызван изменением обмена ацетилхолина, дофамина и ряда других биологически активных веществ, но в отличие от гериатрического делирия, он может возникать опосредованно, например, вследствие возникновения фармакологически-индуцированных серотонинового синдрома, злокачественного нейролептического синдрома, а также патологической секреции антидиуретического гормона или развития предрасполагающих факторов (нарушение зрения, запор и др.) [17].

Однако, наиболее часто развитие делирия ассоциировано с блокадой рецепторов к ацетилхолину - эндогенному медиатору, осуществляющему нервно-мышечную передачу, а также являющемуся основным нейромедиатором в парасимпатической нервной системе. Существуют как классические ЛС - М-холиноблокаторы (атропин, ипратропия бромид, тригексифенидил и др.) та и ЛС не классифицируемые как антихолинергические, но обладающие антихолинергическими эффектами (амитриптилин, кветиапин, пароксетин, гидроксизин и др.) [12].

Диагностика лекарственно-индуцированного делирия.

Диагностика лекарственно-индуцированного делирия базируется исключительно на клинической картине и сборе анамнеза, так как в настоящий момент не существует лабораторных и инструментальных методов выявления данной патологии. Во время расспроса пациента рекомендуется обратить особое внимание на прием безрецептурных ЛС, случаи злоупотребления и неправильного применения лекарственных препаратов. Эффективны такие опросники и тесты, как «DSM-5», «СAM» и «MMSE» [3,16].

Профилактика лекарственно-индуцированного делирия .

В медицинской литературе опубликовано ограниченное количество исследований по оценке эффективности мероприятий по профилактике непосредственно лекарственно-индуцированного делирия [18,19], однако, по мнению авторов, мероприятия по профилактике гериатрического делирия, такие как, уменьшение количества факторов риска, отмена/минимизация ЛС, провоцирующих развитие делирия, уменьшение антихолинергической нагрузки, борьба с полипрагмазией, регулярный скрининг когнитивного статуса пациентов могут быть также эффективны и для снижения риска лекарственно-индуцированного делирия. Ключевыми мероприятиями являются оценка антихолинергической нагрузки, а также риска развития лекарственно-индуцированного делирия.

Для оценки антихолинергической нагрузки на сегодняшний день используется два основных метода: путем оценки антихолинергической активности плазмы крови пациента и применением различных шкал, распределяющие ЛС по величине антихолинергической активности с присвоением им определенного количества баллов, суммирование которых может дать представление об антихолинергической нагрузке. Наиболее широко в клинической практике применяется шкала антихолинергической нагрузки «Anticholinergic cognitive burden scale», «АСВ» [12, 20]. Соответственно, чем выше общая антихолинергическая нагрузка фармакотерапии, тем выше вероятность (риск) развития осложнений и лекарственно-индуцированного делирия.

Так, в ретроспективном, кросс-секционном исследовании, проведенном на пожилых людях, госпитализированных в гериатрическое отделение интенсивной терапии San Gerardo Hospital in Monza (Italy) в период с июня 2014 по январь 2015 были получены следующие результаты: из 477 пациентов, вошедших в исследование с помощью теста 4 'A't (4АТ) делирий был диагностирован у 151 (31,7%) больных, 377 из которых (79,0%) получали как минимум 1 препарат, обладающий антихолинергической активностью в соответствии со шкалой «АСВ». У пациентов с делирием антихолинергическая нагрузка была выше, чем у пациентов без делирия ($p < 0,05$). Наибольший риск делирия (повышение в 3-6 раз) была у пациентов с ≥ 3 баллами антихолинергической нагрузки. Была выявлена сильная зависимость между дозой препаратов и делирием в модели, скорректированной на возраст и пол [отношение шансов (ОШ) 5,88, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,10–16,60, $p = 0,00007$], для моделей с коррекцией на деменцию и Mini Nutritional Assessment тест данный тренд был ниже (ОШ 2,73, 95% ДИ 0,85–8,77, $p = 0,12$) [21].

Для оценки величины риска развития лекарственно-индуцированного делирия (особенно при применении антихолинергических ЛС) была предложена шкала «Delirium

Drug Scale (DDS)», которая представляет собой перечень ЛС, каждому из которых присвоен ранк («вес») 1 или 2, который необходимо умножить на «фактор дозы», рассчитываемый по формуле: фактор дозы = доза/доза+минимальная гериатрическая доза [22]. Минимальные гериатрические дозы брались из Geriatric Dosage Handbook [23]. Ранк ЛС, умноженный на фактор дозы называется «взвешенный ранк». Общий риск («лекарственная нагрузка») развития делирия рассчитывается как сумма взвешенных ранков всех ЛС. Ранк («вес») 1 присваивался ЛС в случае, если оно имело слабо выраженную антихолинергическую активность и плохо проникало в центральную нервную систему (ЦНС), слабо выраженную антихолинергическую активность и аффинитет к м-холинорецепторам в ЦНС или слабую связь с риском развития делирия по данным литературы. Лекарственным средствам с выраженной антихолинергической активностью и хорошо проникающим в ЦНС, с выраженной антихолинергической активностью и имеющим аффинитет к м-холинорецепторам в ЦНС или сильную связь с риском развития делирия по данным литературы присваивался ранк 2 [22] (таблица 2).

Таблица 2. Шкала оценки риска развития лекарственно-индуцированного делирия «Delirium Drug Scale (DDS)» [адаптировано из 22]

Лекарственное средство	Ранк	Суточная гериатрическая доза
Ацикловир	1	1000 мг
Алпразолам	1	0,5 мг
Амантадин	1	200 мг
Амитриптилин	2	10 мг
Амфотерицин	1	0,3 мг/кг
Атропин	2	0,5 мг
Баклофен	2	10 мг
Бензтропин	2	1 мг
Бромазепам	1	3 мг
Бупренорфин	1	5 мкг/час
Бупропион	1	100 мг
Хлордiazепоксид	2	10 мг
Хлорфенирамин	1	4 мг
Хлорпромазин	1	10 мг
Циметидин	1	800 мг
Циталопрам	1	10 мг
Литий	1	600 мг
Лоразепам	1	1 мг
Меперидин	2	200 мг
Метилпреднизолон	1	40 мг
Мидазолам	1	5 мг
Миртазапин	1	7,5 мг
Моклобемид	1	300 мг
Морфин	1	20 мг
Нитразепам	1	2,5 мг
Нортриптилин	2	30 мг

Оланзапин	1	5 мг
Оксазепам	1	10 мг
Оксибутинин	2	7,5 мг
Кломипрамин	2	25 мг
Клоназепам	1	0,5 мг
Клонидин	1	0,1 мг
Кодеин	1	60 мг
Кортизон	1	25 мг
Ципрогептадин	1	4 мг
Дезипрамин	2	10 мг
Дексаметазон	1	4 мг
Диазепам	2	2,5 мг
Дименгидринат	1	100 мг
Дифенгидрамин	1	50 мг
Доксепин	2	10 мг
Доксиламин	1	25 мг
Дулоксетин	1	20 мг
Эсциталопрам	1	10 мг
Фентанил (пластырь)	1	12 мкг/час
Флуоксетин	1	20 мг
Флуфеназин	1	1 мг
Флуразепам	2	15 мг
Флувоксамин	1	50 мг
Габапентин	1	300 мг
Гидрокодон	1	10 мг
Гидроморфон	1	4 мг
Гидроксизин	1	50 мг
Имипрамин	2	25 мг
Оксикодон	1	20 мг
Пароксетин	1	10 мг
Перфеназин	1	12 мг
Фенобарбитал	1	30 мг
Прохлорперазин	1	10 мг
Пимозид	1	1 мг
Прамипексол	1	0,375 мг
Преднизон	1	5 мг
Прегабалин	1	150 мг
Прометазин	1	25 мг
Ранитидин	1	150 мг
Скополамин	2	1,5 мг
Солифенацин	1	5 мг
Талентадол	1	100 мг
Темазепам	1	7,5 мг
Тиотиксен	1	2 мг
Тизанидин	1	4 мг
Толтеродин	1	2 мг
Трамадол	1	50 мг
Тразодон	1	25 мг
Триазолам	1	0,125 мг
Тригексифенидил	2	1 мг
Тримипрамин	2	50 мг
Троспий	1	20 мг

Золпидем	1	5 мг
Зопиклон	1	3,75 мг

Существует ряд препаратов, назначения которых рекомендуется избегать или при невозможности их отмены или не назначения – использовать с крайней осторожностью у пациентов пожилого и старческого возраста с высоким риском делирия.

Так в систематическом обзоре Andrew Clegg и John B. Young, 2011 (18,767 исследований выявлено, 14 отвечали критериям включения) было показано, что применение опиатов (отношение шансов (ОШ) 2.5, 95% доверительный интервал (ДИ) 1.2–5.2), бензодиазепинов (3.0, 1.3–6.8), дигидропиридинов (2.4, 1.0–5.8) и блокаторами Н1-гистаминных рецепторов (1.8, 0.7–4.5) ассоциировано с повышенным риском развития делирия. Применение антипсихотиков (0.9, 0.6–1.3) или дигоксина (0.5, 0.3–0.9) не было ассоциировано с повышенным риском развития делирия. Авторами отмечается невозможность полностью исключить связь между приемом антагонистов Н2-гистаминовых рецепторов, трициклических антидепрессантов, противопаркинсонических препаратов, ЛС стероидной структуры, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и блокаторов М-холинорецепторов [24].

Ведение больных с лекарственно-индуцированным делирием.

В случае развития у пациента лекарственно-индуцированного делирия рекомендуется:

- Выявить препарат, который наиболее вероятно привел к развитию делирия (анамнез, шкалы, таблицы, перечни, анализ листа лекарственных назначений, анализ концентрации ЛС в крови и т.д.),
- Отменить/заменить подозреваемый препарат, а в случае невозможности отмены или замены – уменьшить дозу. Так в работе Andrew Clegg и John B. Young, 2011 г. [24] в отношении групп лекарственных препаратов наиболее часто вызывающих рекомендуется следующее: избегать применения бензодиазепинов, а в случае приема – уменьшить дозу или по возможности – отменить; опиаты следует назначать с осторожностью, однако, необходимо обязательно помнить, что выраженный болевой синдром сам по себе может провоцировать возникновение делирия; требуется соблюдать крайнюю осторожность при назначении дигидропиридиновых антагонистов кальция и антагонистов Н1-гистаминовых блокаторов [24],
- Ввести антидот (при наличии),
- Ликвидировать иные потенциальные причины развития делирия,

- Поместить пациента в специально оборудованную делириозную комнату (delirium room) при ее наличии,
- Подвергать пациентов частой реориентировке,
- Использование бихевиористических подходов (в т.ч. поддержка семьи и медицинского персонала),
- Участие в познавательных-стимулирующих мероприятиях,
- Исключение факторов физического ограничения движений пациента (фиксация),
- Извлечение (по возможности) катетеров,
- Ранняя регитратация,
- Коррекция факторов риска и другие мероприятия
- В случае если нефармакологические методы оказались неэффективны или поведение пациента представляет опасность для жизни и здоровья его самого и/или окружающих возможно введение антипсихотических ЛС (галоперидол, атипичные антипсихотики) [3,16,25].

Таким образом, лекарственно-индуцированный делирий является актуальной проблемой современного здравоохранения. Лечащим врачам необходимо постоянно иметь настороженность и помнить о постоянном потенциальном риске развития лекарственно-индуцированный делирия, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, полипрагмазией, нарушенной функцией печени и почек и другими факторами риска. Рекомендуется регулярно проводить скрининг пациентов пожилого и старческого возраста на предмет риска возникновения делирия и оценивать риск его возникновения (особенно в случае лекарственно-индуцированного делирия). В случае развития лекарственно – индуцированного делирия необходимо отменить/заменить подозреваемый препарат, а в случае невозможности отмены или замены – уменьшить дозу, ввести специфический антидот (при его наличии), использовать нефармакологические методы, переходя к назначению антипсихотических ЛС только в случае, когда поведение пациента представляет опасность для жизни и здоровья его самого и/или окружающих. В случае развития лекарственно-индуцированного делирия необходимо произвести депрескрабинг препаратов, которые потенциально могут ухудшать течение или провоцировать возникновение делирия, уменьшить/ликвидировать антихолинергическую нагрузку и провести другие необходимые мероприятия по оптимизации фармакотерапии.

Список литературы.

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: fifth edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. ISBN 978-0890425558
2. Fontova Almató, A., Basurto Oña, X. and Congost Devesa, L. Prevalencia de delirium en un área de monitorización de urgencias. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 2012;47(1): 39-40. DOI: 10.1016/j.regg.2011.06.008
3. Гериатрия: национальное руководство / под ред. Ткачевой ОН, Фроловой ЕВ, Яхно НН. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 608 с. : ил. – (Серия «Национальные руководства») [Geriatrics: national leadership / ed. Tkacheva ON, Frolova EV, Yakhno NN. - M.: GEOTAR-Media, 2018. - 608 p. : il. - (Series "National Guidelines"). In Russian.].
4. Hogan DB, Gage L, Bruto V, Burne D, Chan P, Wiens C, Malach FM, Mokry J. National guidelines for seniors' mental health: the assessment and treatment of delirium. *Canadian Journal of Geriatrics*. 2006; 9 (Suppl.2): S42–S51.
5. 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. doi: 10.1001/jama.2010.1013.
6. Catic, A. G. Identification and management of in-hospital drug-induced delirium in older patients. *Drugs Aging*. 2011;28(9):737-48. doi: 10.2165/11592240-000000000-00000.
7. Kennedy, M., Enander, R. A., Tadiri, S. P., Wolfe, R. E., Shapiro, N. I. and Marcantonio, E. R. Delirium risk prediction, healthcare use and mortality of elderly adults in the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(3):462-9. doi: 10.1111/jgs.12692. Epub 2014 Feb 10.
8. Jackson T. A., Wilson D., Richardson S, Lord JM. Predicting outcome in older hospital patients with delirium: a systematic literature review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(4):392-9. doi: 10.1002/gps.4344. Epub 2015 Aug 24.
9. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):764-772. doi:10.1093/gerona/63.7.764
10. Markowitz JD, Narasimhan M. Delirium and antipsychotics: a systematic review of epidemiology and somatic treatment options. *Psychiatry (Edgmont)*. 5(10):29-36. Epub 2008 Oct. PubMed PMID: 19724721; PubMed Central PMCID: PMC2695757.
11. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(12):1190-1222. doi: 10.1016/j.jagp.2013.09.005.
12. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. 2-издание. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018. 272 с. [Polypharmacy in clinical practice: a problem and solutions. 2nd edition. St. Petersburg: CSC "Profession"; 2018. 272 p. In Russian.].

13. Rudberg M, Pompei P, Foreman M, Ross RE, Cassel CK. The natural history of delirium in older hospitalized patients: a syndrome of heterogeneity. *Age Ageing* 1997;26 (3):169–74. DOI: 10.1093/ageing/26.3.169
14. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994(3);97:278–88.
15. Moore AR, O’Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999;15(1):15–28. DOI:10.2165/00002512-199915010-00002
16. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. Bethesda: American society of health-system pharmacists; 2005. 870 pp; ISBN 1-58528-086-0
17. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J*. 2004;80(945):388–393. doi: 10.1136/pgmj.2003.017236
18. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999;340(9):669-76.
19. Inouye SK, Bogardus ST, Williams CS, Leo-Summers L, Agostini JV. The role of adherence on the effectiveness of nonpharmacologic interventions: evidence from the delirium prevention trial. *Arch Intern Med*. 2003;163(8):958-64. DOI:10.1001/archinte.163.8.958
20. Anticholinergic cognitive burden scale. Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research. 2012 Update. URL: <http://www.pdfdrive.net/anticholinergic-cognitive-burden-scale-drugs-with-e6196386.htm>
21. Pasina L, Colzani L, Cortesi L, Tettamanti M, Zambon A, Nobili A, Mazzone A, Mazzola P, Annoni G, Bellelli G. Relation Between Delirium and Anticholinergic Drug Burden in a Cohort of Hospitalized Older Patients: An Observational Study. *Drugs Aging*. 2019;36(1):85-91. doi: 10.1007/s40266-018-0612-9
22. Viet-Quoc N., Lucie P., Isabelle P., Judith L. Drug Delirium Scale (DDS): A Tool to Evaluate Drugs as a Risk Factor for Delirium. *International Journal of Innovative Research in Medical Science*. 2016;1(06):232 - 237. <https://doi.org/10.23958/ijirms/vol01-i06/02>
23. Semla TP., Beizer JL, Higbee MD. *Geriatric Dosage Handbook: Including Monitoring, Clinical Recommendations, and OBRA Guidelines*. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, 2013. ISBN: 978-1591953524
24. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age and Ageing* 2011; 40(1): 23–29. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq140>

25. Delirium in hospitalized patients: Risks and benefits of antipsychotics. Available at: https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/Document/July-2017/thom_delirium.pdf. (Дата обращения 01.10.2019)