

**Молдовская Ангелина Алексеевна**

*главный врач*

*ГУ «Рыбницкая центральная районная больница»*

**Moldovskaya Angelina**

*Chief Physician*

*State Institution "Rybnitsa Central District Hospital"*

## **ДЕЛИРИЙ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

### **DELIRIUM IN PATIENTS IN CRITICAL CONDITIONS**

**Аннотация.** Делирий – это острый обратимый органический психический синдром, характеризующийся нарушением внимания и когнитивной функции, повышенной или сниженной психомоторной активностью и нарушением цикла сна и бодрствования. Делирий повышает летальность пациентов в ОРИТ, увеличивает продолжительность госпитализации и стоимость лечения. Делирий – это серьезная, сложная проблема, которая связана с неблагоприятными исходами, в том числе ростом летальности в медицинских стационарах. Учитывая масштаб проблемы, ее решение должно стать приоритетной задачей для клиницистов и исследователей.

**Ключевые слова:** делирий, критические состояния, лечение делирия.

**Summary.** Delirium is an acute, reversible organic mental syndrome characterized by disturbance of attention and cognitive function, increased or decreased psychomotor activity and a violation of the cycle of sleep and wakefulness. Delirium is a serious, complex problem that is associated with adverse outcomes, including an increase of mortality in medical hospitals. Given the scale of the problem, the solution should be a priority for clinicians and

*researchers. Delirium increases mortality in patients of ICU, duration of hospitalization, the cost of treatment and the risk of developing cognitive impairment.*

**Key words:** *delirium, critical conditions, treatment of delirium.*

**Введение.** Нарушение сознания пациента, находящегося в критическом состоянии достаточно распространено в клинике любого профиля. Послеоперационный период у больных, перенесших хирургические вмешательства, нередко осложняется церебральными нарушениями. Спектр их варьирует от *послеоперационной когнитивной дисфункции* (ПОКД) до возникновения делирия [1, с. 5]. Классическое описание двух фаз травматического шока, выполненное Н. И. Пироговым в середине XIX века, не утратило своей актуальности, в значительной степени это касается психического состояния пациента. В первой, эректильной, фазе шока у пациента развивается простое психомоторное возбуждение (пациент возбужден, беспокоен, мечется, кричит). Во второй, торпидной, фазе отмечаются вялость, апатия, безразличие, крайняя пассивность. Следует отметить, что и в той и другой фазе шока пациент, как правило, не осознает, где он находится и что с ним происходит, т. е. он дезориентирован, его сознание спутано [2, с. 15].

Развитие и течение заболевания определяется сочетанием предрасполагающих и провоцирующих факторов риска развития делирия [3, с. 854]. Одним из ведущих факторов риска считается пожилой возраст, кроме того, часто данное состояние возникает на фоне полиморбидности и деменции. Делирий имеет высокую распространенность, особенно среди госпитализированных пожилых людей. Общий показатель распространенности у пожилых пациентов колеблется от 29% до 64% [4, с. 915]. Для сравнения, необходимо отметить, что в общей медицинской практике частота возникновения делирия составляет от 11% до 42% [5, с.

356]. Среди пожилых пациентов, находящихся в хирургических отделениях, цифры достигают 50 – 80% [6, с. 551]. Послеоперационный делирий развивается у 15 – 53% пациентов в возрасте старше 65 лет [8, с.304]. Частота возникновения делирия у пожилых пациентов в отделении реанимации достигает 70 – 87% [9, с. 730]. Делирий повышает риск смертности в терапевтических и хирургических подразделениях в 1,5 раза [11, с. 280], а в отделении реанимации -от 2-х до 4-х раз [12, с. 255]. Данное обстоятельство приводит к увеличению длительности пребывания пациента в стационаре увеличению финансовых затрат на лечение. При этом делирий часто не диагностируется [13, с. 134], что связано с низким уровнем знаний медперсонала по данной проблеме и отсутствием в настоящее время во многих медицинских учреждениях программы профилактики делирия.

### **Причины терминологической путаницы delirium**

Delirium является клиническим проявлением острой дисфункции головного мозга [14, с. 203]. Другими словами, delirium – это проявление острой органной церебральной недостаточности, точно так же, как повышение уровня креатинина в сочетании с олигоанурией является клиническим проявлением острой почечной недостаточности (ОПН). Однако в отличие от ОПН, которую все врачи во всех странах мира и при любой клинической ситуации вне зависимости от причины ее вызвавшей, всегда называют ОПН и никак иначе, delirium в разных клинических ситуациях, в разных странах называют по-разному [15, с. 405]. Вот только несколько синонимов делирия: "острая энцефалопатия", "острый мозговой синдром", "острая когнитивная недостаточность", "обратимая деменция", "экзогенный психоз", "острая церебральная недостаточность", "токсическая энцефалопатия", "метаболическая энцефалопатия", "септическая энцефалопатия", "алкогольный делирий", "реанимационный психоз" и др.

Основная причина терминологической путаницы заключается в том, что в течение длительного времени реаниматологи были лишены

возможности прикроватной диагностики остро развившихся нарушений психического статуса у пациента реанимационного отделения. С появлением САМ-ICU и ICDSC реаниматологи имеют возможность унифицировать свои диагностические подходы к больным, у которых развились изменения уровня сознания и психические нарушения в отделении реанимации. Однако поиск мониторинговых систем или методов нейровизуализации, которые позволяли бы диагностировать delirium и дифференцировать его различную выраженность, является актуальной медико-инженерной задачей [14, с. 208]. В условиях отсутствия унифицированного подхода к диагностике изменений психического статуса, естественно, происходила попытка привязать эти изменения к этиологическому фактору. Так появились "токсическая энцефалопатия", "метаболическая энцефалопатия", "септическая энцефалопатия", "алкогольный делирий".

Еще одной причиной наличия такого разнообразия названий острого изменения сознания являются междисциплинарные различия в понимании медико-биологических явлений. Так, неврологи до сих пор предпочитают использовать термин "энцефалопатия" в сочетании с указанием этиологического фактора. Тогда как психиатры и реаниматологи чаще использовали понятие delirium. И наконец, существует языковая специфика восприятия понятия делирий. Так, в одних странах под делирием чаще понимали алкогольный делирий, проявляющийся психомоторным возбуждением и ажитацией, а в других понимали извращенное восприятие действительности, часто сопровождающееся галлюцинациями и иллюзиями [16, с. 907], или изменения сознания и психического статуса, развивающиеся в послеоперационном или посттравматическом периоде [15, с. 307]. Переход на единый язык, по всей видимости, является делом будущего.

## **Факторы риска**

Факторы риска развития делирия разделяют на несколько групп.

- Данные анамнеза: возраст, сопутствующие заболевания (гипертензия, сердечная недостаточность, инсульт, эпилепсия, депрессия, деменция, ВИЧ-инфекция, повреждение почек, печеночная недостаточность, проблемы со зрением или слухом);
- Социальные факторы: курение, алкогольная болезнь, недостаточное питание;
- Условия пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ): фиксация пациента, интубационная трубка, мочевого катетер, центральный венозный катетер, депривация сна;
- Текущее состояние пациента: тяжесть заболевания, метаболические расстройства (заболевания щитовидной железы, гликемический контроль, гипер/гипонатриемия, почечная дисфункция), терморегуляция (гипотермия при поступлении в ОИТ или палату пробуждения), сепсис, гипоксемия, беспокойство, неадекватное поведение;
- Медикаменты: опиаты, бензодиазепины, пропофол, антихолинергические препараты;
- Интраоперационные факторы: вид операции, величина кровопотери, продолжительность вмешательства [17, с. 201].

Следует отметить, что у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, делирий может развиваться в послеоперационном периоде, даже если перед операцией не отмечалось периода злоупотребления алкоголем, сам же делирий при этом может быть спровоцирован обострением хронического соматического заболевания [18, с. 173].

## **Алгоритм диагностики делирия у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии**

Диагностика делирия в настоящее время не требует специфических лабораторных и инструментальных методов исследования. Наиболее важными критериями являются резкое изменение состояния сознания, внимания и мышления пациентов. Для оценки данных показателей было предложено множество тестов, но на данный момент общепринятой и наиболее адаптированной для пациентов ОРИТ является шкала САМ-ICU (Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit patient), разработанная в 1990 году для проведения оценки психического статуса тяжелых пациентов врачами, без помощи психиатров [19, с. 197].

Данная шкала представляет из себя простые и легко воспроизводимые тесты, направленные на выявление как количественных, так и качественных нарушений сознания, в том числе, и для пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких.

В исследовании, проведенном на 472 пациентах госпитализированных в ОРИТ была показана высокая чувствительность (93%) и специфичность (98%) шкалы САМ-ICU для диагностики делирия. Средняя продолжительность оценки пациента по данной шкале составила 2 минуты [20, с.176]. Шкала ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) показала свою валидность и специфичность при рутинном использовании, в том числе, средним медицинским персоналом. Между тем, данная шкала не предназначена для диагностики делирия у интубированных пациентов.

Для количественной оценки нарушений сознания пациентов в ОРИТ с 2001 года используется Ричмондская шкала возбуждения и седации (RASS) [21, с. 507]. В 2010 году для более точного мониторинга состояния пациентов в ОРИТ было предложено сочетанное применение

шкал CAM-ICU и RASS [22, с. 139]. Диагностическими критериями делирия, по шкале CAM-ICU, являются:

- резкое изменение или неустойчивость психического статуса в течение 24 часов;
- снижение внимания;
- измененный уровень сознания в настоящий момент (любое значение RASS, отличное от 0);
- дезорганизованное мышление.

Достоверным критерием купирования делирия является дважды отрицательный тест CAM-ICU в течение 24 часов. Таким образом, на основании результатов тестирования пациентов по шкалам, можно выстроить план диагностики, определить оптимальный метод и уровень седации. Данный подход отвечает современным тенденциям мониторинга состояния пациента и позволяет планировать проведение интенсивной терапии.

### **Методы лечения делирия**

На современном этапе существует два взаимодополняющих подхода к лечению делирия. Во-первых, это как можно более раннее выявление предикторов развития делирия и их незамедлительная коррекция. Все предикторы подразделяются на модифицируемые и не модифицируемые. К не модифицируемым можно отнести такие факторы, как возраст и наличие деменции. К модифицируемым факторам риска относятся нарушения кислотно-щелочного и водно-электролитного балансов, болевой синдром и ятрогенные факторы. Необходимо тщательно обдумывать необходимость физического стеснения пациента в рамках постели. Посещение пациента родственниками, так же снижает необходимость физического стеснения.

Назогастральный зонд, уретральный и центральный венозный катетеры должны быть удалены сразу после стабилизации состояния пациента. Пациенту необходимо предоставить возможность пользоваться

своими предметами быта (слуховыми приборами, очками и т.д.) при нахождении в реанимации. Наличие рядом с пациентом часов и календаря с отметкой сегодняшней даты снижает риск дезориентации [23, с.207]. Поддержание физиологического ритма сон-бодрствование является крайне важным. Для этого в вечерние и ночные часы освещение в отделении реанимации должно быть приглушенным. Все плановые лечебные манипуляции и мероприятия по уходу за пациентом должны проводиться в утренние и дневные часы. Как можно раньше необходимо начинать реабилитационные мероприятия, которые должны проходить днем и в наиболее ранние часы [24, с. 201]. Данными методами крайне нежелательно пренебрегать, поскольку они могут значительно улучшить ситуацию, однако эти методы направлены скорее на профилактику делирия, чем на его целенаправленную коррекцию.

Второй частью лечения делирия являются фармакологические методы. Согласно рекомендациям 2013 года Society of Critical Care Medicine, стандартом лекарственного лечения делирия в ОРИТ является галоперидол [25, с. 272]. К частым и опасными побочными эффектами галоперидола относятся экстрапирамидные нарушения, аритмии и злокачественный нейролептический синдром. В то же время при отмене галоперидола экстрапирамидные нарушения регрессируют. Однако в ряде клинических ситуаций, особенно часто у пациентов с органическими поражениями головного мозга, могут развиваться острые дистонии, в том числе, акатизия, синдром Куленкамфа-Тарнова, окулогирные кризы (эпизоды содружественной девиации глаз). Данные побочные эффекты могут сохраняться от нескольких часов до нескольких суток. При длительном применении галоперидола возможно развитие паркинсоноподобных расстройств. У пациентов с удлинённым интервалом QT галоперидол может вызвать мультиформную желудочковую

тахикардию по типу «torsades de pointes», которая может переходить в фибрилляцию желудочков [26, с.23].

Злокачественный нейролептический синдром является опасным осложнением, летальность при его развитии составляет 10%. Это идиосинкратическая реакция при введении галоперидола, характеризующаяся гипертермией, ригидностью мышц и лабильностью вегетативной нервной системы, что приводит к нарастанию метаболического ацидоза и повышению уровня креатининфосфокиназы. Имеются данные о развитии синдрома внезапной смерти при применении галоперидола [27, с. 96].

За все продолжительное время использования галоперидола, отсутствуют рандомизированные многоцентровые исследования, посвященные его применению у пациентов с делирием. В исследовании, посвященном назначению галоперидола пациентам, находившимся на ИВЛ более 48 часов, было обнаружено, что у пациентов, которым вводили галоперидол, достоверно снижалась летальность (21%) в сравнении с больными, которым галоперидол не назначался (36%). Это вероятно объясняется тем, что применение галоперидола снижает потребность в седативных и наркотических препаратах. Так же галоперидол уменьшает выброс цитокинов, что снижает степень вторичного повреждения ЦНС на фоне делирия [28, с. 303].

Вместе с тем, опубликованные данные исследования «RCD MIND-USA», проведенного на большой выборке пациентов (n = 1183), продемонстрировали, что по сравнению с плацебо галоперидол (в максимальной дозе 20 мг в день) значительно не сокращал продолжительность делирия. Кроме того, не было выявлено никаких существенных различий в показателях 30- и 90- дневной летальности, а также длительности госпитализации в ОРИТ и стационаре [29, с. 38].

В ряде других крупных рандомизированных контролируемых исследований было так же продемонстрировано, что низкие дозы галоперидола не влияли на длительность и тяжесть делирия даже когда антипсихотическое средство сочеталось с другими стратегиями, такими как снижение воздействия антихолинергических препаратов или использование бензодиазепинов. Так же в рекомендациях Society of Critical Care Medicine много внимания уделяется группе атипичных нейролептиков [28, с. 308]. Наиболее популярными препаратами этой группы являются кветиапин, рисперидон, оланзапин. В основе механизма действия данной группы препаратов лежит воздействие на гистаминовые, серотониновые, норадреналинергические рецепторы и более избирательное действие на дофаминовые рецепторы, тем самым снижается риск развития выраженных экстрапирамидных расстройств. Кроме этого, имеются исследования показывающие, что атипичные нейролептики при сравнении с галоперидолом в меньшей степени вызывают нарушения в когнитивной сфере. К минусам данных препаратов относится преимущественно энтеральный путь введения, исключением является оланзапин [30, с. 76]. Вместе с тем, при применении атипичных нейролептиков, также, как и галоперидола, сохраняется риск развития жизнеугрожающих аритмий и синдрома внезапной смерти.

В последние годы появляется все больше исследований, показывающих, что применение атипичных нейролептиков не влияет на летальность, а также на длительность госпитализации в ОРИТ и стационаре [31, с.102]. Кроме этого, имеется ряд работ, показывающих, что применение галоперидола и рисперидона уменьшает степень возбуждения у пациентов с делирием в сравнении с плацебо, однако при этом значительно увеличивается показатель летальности [32, с. 398]. Все больше исследователей приходят к выводу о необходимости отказа от применения как типичных, так и атипичных нейролептиков, ввиду наличия у данных

групп препаратов тяжелых побочных эффектов и сомнительного влияния на прогноз для жизни пациентов. Нет доказательств в пользу бензодиазепинов для лечения случаев делирия, не связанных с употреблением алкоголя. Более того, данные препараты имеют потенциальный делириогенный эффект, что увеличивает частоту возникновения делирия в ОРИТ.

Ряд препаратов, а именно  $\alpha_2$ -агонисты (в частности, дексмедетомидин) показали многообещающие результаты как в эффективности, так и в безопасности при лечении делирия в ОРИТ [33]. Все чаще появляются научные работы, показывающие эффективность применения дексмедетомидина в сравнении с другими психотропными препаратами [34, с. 406].

Таким образом, делирий остается не до конца изученной сложной патологией головного мозга, которая до сих пор часто не диагностируется в отделениях реанимации. Но вместе с тем, диагностика делирия на данный момент может носить рутинный характер за счет введения в клиническую практику таких шкал, как CAM-ICU и RASS. Эффективная профилактика развития делирия может осуществляться только за счет мультимодального подхода включающего в себя нефармакологические методы коррекции (ранняя реабилитация и мобилизация, ограничение физического стеснения и т.д.) и фармакологические стратегии анальгоседации. Несмотря на наличие большого количества клинических исследований, вопрос выбора адекватной терапии остается до конца не ясным. Эффективность галоперидола, используемого до настоящего времени в лечении делирия, остается сомнительной, а наличие серьезных побочных эффектов заставляет задумываться о его применении.

Активное применение атипичных нейролептиков объясняется отсутствием экстрапирамидных нарушений, однако до сих пор нет убедительных клинических исследований, посвященных их эффективности

при лечении делирия у реанимационных пациентов. Безусловно, для повышения эффективности стратегий профилактики и улучшения отдаленных результатов лечения пациентов ОРИТ, необходимо учитывать все факторы риска, ориентированные как на особенности самого пациента, так и на специфику ОРИТ, и учитывать это уже на ранних этапах интенсивной терапии. Исходные и предрасполагающие факторы риска не редко являются уникальными для каждого пациента, вместе с тем, поиск унифицированных подходов продолжается. Учитывая многофакторную природу делирия и взаимозависимость факторов риска, связанных с лечением в ОРИТ, неудивительно, что многокомпонентные стратегии на уровне отделения реанимации имели больший успех в сокращении продолжительности делирия по сравнению с изолированными фармакологическими стратегиями, которые учитывают лишь несколько факторов риска. Вместе с тем, и поиск более эффективных фармакологических стратегий в комплексной терапии делирия, продолжается.

Появляется все больше публикаций об эффективном применении дексмететомидина, однако, роль и эффекты данного препарата изучены далеко не во всех областях медицины. Это является основанием для поиска новых фармакологических подходов к лечению делирия у пациентов ОРИТ в разных клинических ситуациях.

**Заключение.** Проведенный обзор литературы наглядно показал, что нарушения сознания являются актуальной проблемой у пациентов реанимационных отделений. Нарушенное сознание в сочетании с полиорганной дисфункцией ухудшает исход основного заболевания. Длительное время отсутствовал единый подход к описанию нарушенного сознания у реанимационного пациента. В результате возникло большое количество синонимов, описывающих нарушенное сознание, но акцентирующих внимание на отдельных этиологических, патогенетических

или клинических составляющих этого синдрома. Внедрение в клиническую практику шкал CAM-ICU или ICDSC позволило унифицировать диагностический подход. В результате большинство авторов нарушения сознания у реанимационных пациентов стали называть delirium. Это вошло в определенные классификационные и терминологические противоречия с представлениями отечественной психиатрической школы, но у реаниматолога появился практичный диагностический инструмент, позволяющий своевременно выявлять у пациентов нарушенное сознание. В результате стало возможно внедрение в повседневную клиническую практику широкого спектра целенаправленных мероприятий, направленных на профилактику и лечение delirium у реанимационных пациентов.

Таким образом, широкое внедрение в отечественную практику подходов к диагностике, профилактике и лечению delirium у реанимационных пациентов является целесообразным.

### **Литература**

1. Пасечник И.Н., Махлай А.В., Теплякова А.Н., Губайдуллин Р.Р., Сальников П.С., Борисов А.Ю., Березенко М.Н. Послеоперационный делирий: новый подход к лечению. М., 2015.
2. Полунина А.Г., Бегачев А.В., Шапочкина Ф.И., Брюн Е.А. Делирии и расстройства сознания у пожилых людей, часть I: диагностика, эпидемиология, диагностика и обследование больных // Пожилой пациент. 2009. №1. С. 14-19.
3. Inouye S.K., Charpentier P.A. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability // JAMA. 1996. V. 275. P. 852-857.
4. Inouye S.K., Westendorp R.G., Saczynski J.S. Delirium in elderly people // Lancet. 2014. V. 383. P. 911–922.

5. Siddiqi N., House A.O., Holmes J.D. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review // *Age Ageing*. 2006. V. 35(4). P. 350-364.
6. Setters B., Solberg L.M. Delirium / *Prim. Care*. 2017. V. 44(3). P. 541-559.
7. Van den Boogaard M., Schoonhoven L., van der Hoeven L.G. et al. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study / *Int. J. Nurs Stud*. 2012. V.49. P. 775–783.
8. Inouye S.K. Delirium in older persons / *N. Engl. J. Med*. 2006. V.16ю 354 (11).
9. Pisani M.A., McNicoll L., Inouye S.K. Cognitive impairment in the intensive care unit // *Clin. Chest. Med*. 2003. V.24. P.727-737.
10. Morandi A., Jackson J.C. Delirium in the intensive care unit: a review // *Neurol. Clin*. 2011. V.29(4). P. 749-763.
11. Ely E.W., Shintani A., Truman B. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit // *JAMA*. 2004. V. 291.
12. Jones R.N., Kiely D.K., Marcantonio E.R. Prevalence of delirium on admission to post-acute care is associated with higher number of nursing home deficiencies / *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2010. V.11(4). P. 253–256.
13. Collins N., Blanchard M.R., Tookman A. et al. Detection of delirium in the acute hospital // *Age ageing*. 2010. V. 39. P. 131–135.
14. Page V., Ely E. W. *Delirium in critical care*. Cambridge. 2011.
15. Morandi A., Pandharipande P., Trabucchi M. et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients // *Intensive Care Med*. 2008.
16. McGuire B. E., Basten C. J., Ryan C. J., Gallagher J. Intensive care unit syndrome: a dangerous misnomer // *Arch. Intern. Med*. 2000. N 160. P. 906-909.

17. Weiss B., Spies C.D. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017. N 34. P. 192-214.
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению абстинентного состояния с делирием, вызванного употреблением психоактивных веществ Российское общество психиатров. 2014 г.
19. Лихванцев В.В., Улиткина О.Н., Резепов Н.А. Послеоперационный делирий: что нового предлагает нам новое руководство ESA-2017, Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. N 14 (2). P. 41-47.
20. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) / E. W. Ely, S. K. Inouye, G. R. Bernard [et al.] // *JAMA.* 2001. Vol. 286 (21).
21. Diagnostic test accuracy of informant-based tools to diagnose dementia in older hospital patients with delirium: a prospective cohort study / T. A. Jackson, A. M. MacLulich, J. R. Gladman [et al.] // *Age Ageing.* 2016. Vol. 45.
22. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective / P. P. Pandharipande, E. W. Ely, R. C. Arora [et al.] // *Intensive Care Med.* 2017. Vol. 43.
23. Rivosecchi R. M. The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium / R. M. Rivosecchi, S. L. Kane-Gill, S. Svec // *J Crit Care.* 2016. Vol. 31(1).
24. Martinez F. Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature / F. Martinez, C. Tobar, N. Hill // *Age Ageing.* 2015. Vol. 44 (2).
25. American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the

- intensive care unit / J. Barr, G. L. Fraser, K. Puntillo [et al.] // *Crit Care Med.* 2013. Vol. P. 41, 263-306.
26. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? / C. Meyer-Masseti, C. M. Cheng, B. A. Sharpe [et al.] // *J Hosp Med.* 2010. Vol. 5. P. E8-16.
27. Latronico N. Haloperidol and delirium in the ICU: the finger pointing to the moon / N. Latronico // *Intensive Care Med.* 2018. Vol. 44. P. 1346.
28. Strik JJMH. Prophylactic Haloperidol for Critically Ill Adults / Strik JJMH, Schieveld JNM // *JAMA.* 2018. Vol. 320. P. 303.
29. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial / P. P. Pandharipande, R. D. Sanders, T. D. Girard [et al.] // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14. P. 38.
30. Prommer E. Olanzapine: palliative medicine update / E. Prommer // *Am J Hosp Palliat Care.* 2013. Vol. 30. P. 75-82.
31. Bush S. H. Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting / S. H. Bush, S. Tierney, P. G. Lawlor // *Drugs.* 2017. Vol. 77.
32. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly / W. V. Vieweg, M. A. Wood, A. Fernandez [et al.] // *Drugs Aging.* 2009. Vol. 26. P. 997-1012.
33. Rosenzweig A. B. A new approach to the prevention and treatment of delirium in elderly patients in the intensive care unit / A. B. Rosenzweig, C. D. Sittambalam // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2015. Vol. 5.
34. Turunen H. Dexmedetomidine versus standard sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation / H. Turunen, S. M. Jakob, E. Ruokonen // *Crit Care.* 2015. Vol. 19. P. 67.