



The Effect of Antipsychotics in the Prevention and Treatment of Delirium in the Elderly Admitted to Intensive Care Units: A Systematic Review

Samimi M¹, Bahramnezhad F^{2*}

1-Student, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- School of Nursing & Midwifery, Nursing and Midwifery Care Research Center, Spiritual Health Group, Research Center of Quran, Hadith and Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Corresponding Author: Bahramnezhad F, School of Nursing & Midwifery, Nursing and Midwifery Care Research Center, Spiritual Health Group, Research Center of Quran, Hadith and Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email: bahramnezhad@sina.tums.ac.ir

Received: 21 Sep 2021

Accepted: 11 Sep 2022

Abstract

Introduction: The present study reviews published studies on the effects of antipsychotic use in the treatment of delirium in the elderly in order to determine the effect of antipsychotic drugs on the prevention and treatment of delirium in the elderly admitted to the intensive care unit and the possible side effects of these drugs in this group of patients.

Methods: The present review article was conducted in the year 1399-1400 by searching relevant keywords in English and Persian in national and international databases. 70 studies were included in the study in the first phase. After deleting duplicate and unrelated studies, 48 studies remained, and finally 19 studies were excluded due to problems such as the lack of eligible criteria for this study, and the remaining 29 studies in this article were reviewed.

Results: Haloperidol, dexmedetomidine, risperidone, olanzapine, quetiapine, promazine, and clozapine are some of the common antipsychotic drugs used to treat delirium in the elderly. Although in some cases the use of these drugs can reduce the symptoms of delirium, but it can also cause side effects that include increased cerebrovascular complications, increased blood pressure and heart rate, dizziness, myocardial infarction, increased QT interval, tachycardia sinus, T-wave reversal, increased ST-segment elevation, ventricular atrial block, metabolic problems, sodium deficiency, hyperglycemia, pneumonia, and deep vein thrombosis.

Conclusions: According to the evidence obtained from the articles, the use of antipsychotics in the prevention and treatment of delirium in the elderly is not recommended, and in some cases it seems that the risk of using antipsychotics in the treatment of delirium in the elderly outweighs the benefits of using it. Therefore, due to the lack of sufficient evidence for the beneficial role of these drugs in the prevention and treatment of delirium in the elderly, it is recommended to pay more attention to preventive measures against delirium in this group of patients.

Key words: Elderly, Delirium, Intensive care.



تأثیر آنتی‌سایکوتیک‌ها در پیشگیری و درمان دلیریوم سالمندان بستری در بخش‌های مراقبت ویژه: مطالعه‌ی مروری نظامند

محدثه صمیمی^۱، فاطمه بهرام نژاد^{۲*}

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه، دانشکده پرستاری و مامایی تهران، تهران، ایران.
۲- استادیار مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران / گروه سلامت معنوی، مرکز تحقیقات علوم قرآن، حدیث و طب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

نویسنده مسئول: فاطمه بهرام نژاد، استادیار مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران / گروه سلامت معنوی، مرکز تحقیقات علوم قرآن، حدیث و طب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
ایمیل: bahramnezhad@sina.tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۲۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۶/۳۰

چکیده

مقدمه: مطالعه‌ی حاضر به منظور تعیین تأثیر داروهای آنتی‌سایکوتیک در پیشگیری و درمان دلیریوم در سالمندان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه به بررسی مطالعات منتشر شده در مورد اثرات استفاده از آنتی‌سایکوتیک‌ها در درمان دلیریوم سالمندان می‌پردازد.

روش کار: مطالعه‌ی مروری حاضر در سال ۱۳۹۹-۱۴۰۰ از طریق جستجوی اینترنتی در پایگاه‌های ملی و بین‌المللی توسط کلیدواژه‌های مربوطه به انگلیسی و فارسی انجام شد. ۷۰ مطالعه در مرحله اول وارد مطالعه شدند. پس از حذف مطالعات تکراری و غیرمرتبط، ۴۸ مطالعه باقی ماند که در نهایت ۱۹ مطالعه به دلیل مشکلاتی همچون عدم وجود معیارهای واجد شرایط مورد نظر این مطالعه از مطالعه خارج شدند و ۲۹ مطالعه باقی مانده در این مقاله بررسی گردیدند.

یافته‌ها: هالوپریدول، دکسمتومیدین، ریسپریدون، اولانزاپین، کوتیپاین، پرومازین و کلوزاپین از داروهای رایج آنتی‌سایکوتیک مورد استفاده در درمان دلیریوم سالمندان می‌باشند. اگرچه در برخی موارد استفاده از این داروها می‌تواند موجب کاهش علائم دلیریوم شود ولی با این حال موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای نیز می‌شوند که از این عوارض می‌توان به افزایش عوارض مغزی عروقی، افزایش فشارخون و ضربان قلب، احساس گیجی، سکتی قلبی، افزایش فاصله‌ی QT، سینوس تاکی-کاردی، معکوس شدن موج T، افزایش ارتفاع قطعه‌ی ST، بلوک دهلیزی بطنی، مشکلات متابولیکی، نقصان سدیم، افزایش قندخون، پنومونی و ترومبوز وریدهای عمقی، اشاره کرد.

نتیجه‌گیری: با توجه به شواهد به دست آمده از مقالات، استفاده از آنتی‌سایکوتیک‌ها در پیشگیری و درمان دلیریوم سالمندان توصیه نمی‌شود و در برخی موارد به نظر می‌رسد حتی خطر استفاده از آنتی‌سایکوتیک‌ها در درمان دلیریوم سالمندان بیشتر از فواید استفاده از آن است. از این رو با توجه به نبود شواهد کافی به منظور نقش مفید استفاده از این داروها در پیشگیری و درمان دلیریوم سالمندان، پیشنهاد می‌شود توجه بیشتری به انجام اقدامات پیشگیرانه از بروز دلیریوم در این دسته از بیماران صورت گیرد.

کلیدواژه‌ها: سالمندان، دلیریوم، مراقبت‌های ویژه.

مقدمه

مراقبت در بخش مراقبت های ویژه برای بسیاری از بیماران می تواند به معنای نجات جان باشد (۱). علیرغم اهمیت بخش مراقبت ویژه در حفظ حیات انسان، اما بستری در بخش مراقبت ویژه می تواند با عوارض جسمی و روانی نیز همراه باشد. از مهمترین عوارض روانی که حتی می تواند منجر به طولانی شدن فرایند بستری و در مواردی سایکوز ICU و مرگ فرد شود می توان به دلیریوم اشاره کرد (۲).

دلیریوم، سندرم بالینی شایع، تهدیدکننده زندگی می باشد. اما این اختلال به طور بالقوه قابل پیشگیری است (۷-۱۲). شیوع دلیریوم در همه افراد بستری در بخش مراقبت ویژه بالاست اما در سالمندان بالای ۶۵ سال این سندرم در ۷۰ تا ۸۷ درصد مشاهده شده است (۱۳).

مطالعات آینده نگر به ارتباط مستقیم دلیریوم با افزایش مرگ و میر (۱۴-۱۶)، نیاز به مراقبت مداوم، اقامت طولانی تر در بیمارستان (۱۰، ۱۲، ۱۵، ۱۷)، کاهش قدرت عملکرد (۱۲، ۱۸)، زوال عقل (۱۶، ۱۹)، افزایش هزینه های درمان و افزایش مراقبت های اجتماعی (۱۹)، اشاره دارند. برآوردهای فعلی حاکی از آن است که دلیریوم موجب ایجاد مشکلاتی در طول مدت زمان بستری بیش از ۲/۳ میلیون فرد سالخورده در سال می شود که این مشکلات شامل افزایش کل مدت زمان بستری در بیمارستان به میزان ۱۷/۵ میلیون روز و تحمیل حدود ۴ بیلیون دلار هزینه ی اضافی سالانه به سیستم درمان می شود. تأثیر دلیریوم بر افزایش هزینه ی مراقبت های بهداشتی و پیامدهای ذکر شده ی ناشی از این مشکل، نشاندهنده ی ضرورت ایجاد اقدامات متعددی به منظور جلوگیری از بروز یا کاهش مدت زمان آن می باشد (۲۰). شناخت علت اصلی و کاهش عوامل خطر ایجاد دلیریوم اولین گام در مدیریت این مشکل است. مرحله ی بعد اغلب درمان دارویی به خصوص تجویز آنتی سایکوتیکها است (۲۱). علی رغم نبود دستورالعملهای حرفه ای در حمایت از تجویز داروهای آنتی سایکوتیک به منظور پیشگیری یا درمان دلیریوم و نگرانی های اساسی در مورد ایمنی این دسته از داروها حتی در استفاده کوتاه مدت، داروهای آنتی سایکوتیک به طور رایج (۷۷٪-۶۶) - در بخش های مراقبت ویژه و سایر بخش ها توسط تیم درمان برای بیماران دچار دلیریوم یا حتی مشکوک به دلیریوم استفاده می شوند (۲۱-۳۶). تا به امروز نقش بهینه استفاده از داروهای آنتی سایکوتیک در سالمندان بستری دچار دلیریوم به روشنی مشخص نشده است (۳۷، ۳۸) و

به دلیل عوارض جانبی شدید، استفاده از داروهای آنتی سایکوتیک در سالمندان با خطر بسیار روبرو است (۳۹). در سال های اخیر، به دلیل نگرانی در مورد ایمنی این دسته از داروها در درمان اختلالات رفتاری در بیماران سالخورده و خطرات احتمالی مانند سکنه مغزی و مرگ ناگهانی، استفاده از داروهای آنتی سایکوتیک اعم از رایج (conventional) و غیر رایج (atypical)، مورد بحث و تبادل نظر قرار گرفته است (۳۳، ۳۶، ۴۰، ۴۱).

البته تا به امروز جمع بندی مشخصی از مطالعات انجام شده مبنی بر بیشتر بودن منفعت یا ضرر تجویز آنتی سایکوتیک ها در سالمندان صورت نگرفته و به درستی مشخص نیست که آیا استفاده از آنتی سایکوتیک ها در پیشگیری و یا درمان دلیریوم سالمندان بستری در بخش های مراقبت ویژه مفید است؟ و یا عوارض استفاده از این داروها در این گروه آسیب پذیر چیست؟

در همین راستا پژوهشگر با مرور جامع و نظام مند مطالعات، سعی در پاسخ دادن به این سوالات دارد: داروهای آنتی-سایکوتیک رایج مورد استفاده در درمان دلیریوم سالمندان چه هستند؟ این داروها چه عوارضی دارند؟ اثربخشی این داروها چگونه بوده است؟ آیا این داروها برای درمان موثرند یا در پیشگیری نیز اثربخشی دارند؟

روش کار

مطالعه حاضر براساس مراحل کاربند در سال ۱۳۹۹-۱۴۰۰ انجام شده است.

استراتژی جست و جو:

این مطالعه مروری نظامند در سال ۲۰۲۰ با جست و جو در پایگاه های بین المللی از جمله، CINHAL, EMBASE, PubMed, Science direct, Scopus, Web of Science, SID با استفاده از کلیدواژه های، Delirium, Antipsychotics, elderly, intensive care unit و معادل فارسی آنها شامل دلیریوم، سالمندی، ضد افسردگی و بخش مراقبت های ویژه انجام شد. به منظور جستجو، ترکیبی از کلمات با کمک AND, OR (Boolean Operator) و بدون محدودیت زمانی بکارگرفته شد. همه نتایج جست و جو شامل عنوان و چکیده وارد نرم افزار Endnote-7 شدند. مقالات فارسی و انگلیسی در خصوص تأثیر آنتی سایکوتیک ها در درمان دلیریوم در بیماران زیر ۶۰ سال (با توجه به سن سالمندی در ایران) حذف شدند. مطالعات اصیل فارسی و انگلیسی که در مجلات peer review چاپ شده و متن کامل مقاله در دسترس بود، وارد مطالعه شدند. مقالات Letter, gray

مطالعه حذف می شد. در نهایت ۱۹ مطالعه بدلیل مشکلاتی همچون عدم وجود معیارهای واجد شرایط مورد نظر این مطالعه از مطالعه خارج شدند و ۲۹ مطالعه ی باقی مانده وارد مطالعه حاضر شدند (فلوچارت ۱).

استخراج داده ها

هر دو نویسنده، در استخراج و طبقه بندی اطلاعات دخیل بودند.

داده های استخراج شده شامل نام نویسنده، سال انتشار، کشور انجام مطالعه، هدف از مطالعه، نمونه و جمعیت مورد مطالعه، نحوه جمع آوری اطلاعات، روش آنالیز و نوع مطالعه ذکر شده است (جدول ۱).

literature Review article, Commentaries, editorial و مقالات ارائه شده در سمینارها و همایش ها از مطالعه خارج شدند.

نتایج جست و جو

در مرحله اول مطالعات یافت شده که شامل ۷۰ مطالعه بودند، وارد Endnote شدند که با حذف مقالات تکراری و مقالات غیر مرتبط، ۴۸ مطالعه واجد شرایط به منظور بررسی چکیده و عنوان باقی ماندند. در صورت مشاهده هر گونه ابهام در چکیده و یا عنوان، متن کامل مطالعه دانلود شده و توسط دو نفر از نویسندگان بررسی شده و در صورت رفع ابهام در مطالعه باقی می ماند، در غیر اینصورت از

جدول ۱: خلاصه مطالعات انجام شده در خصوص تاثیر داروهای آنتی سایکوتیک در پیشگیری و یا درمان دلیریوم

نام نویسنده	سال انتشار	کشور	هدف	جامعه هدف	نمونه مورد مطالعه	نحوه جمع آوری اطلاعات	روش آنالیز	نوع مطالعه	گروه مداخله و (کنترل)	نتایج
Page et all (۲۰۱۳)	۲۰۱۳	بیمارستان جنرات وات فورد، انگلستان	پیشگیری درمان	۱۴۱ بیمار ICU	۱۴۱	RCT	نسخه ۲۱ SPSS و نسخه ۳/۹ SAS	RCT	هالوپریدول (دارونما)	عدم تفاوت در تعداد روزهای بدون دلیریوم و بدون کما. عدم تفاوت بین میزان مرگ و میر (۸۵)
Hakim et al (۲۰۱۲)	۲۰۱۲	بخش جراحی قلب و عروق، بیمارستانهای دانشگاه های عین الشمس	درمان	۱۰۱ بیمار تحت جراحی قلب بالای ۶۵ سال	۱۰۱	RCT	SPSS	RCT	ریسپریدون (دارونما)	کاهش بروز لیریوم. عدم تفاوت تعداد روزهای بستری در ICU یا بیمارستان (۱۱۳)
Wang et al (۲۰۱۲)	۲۰۱۲	پکن، چین	جلوگیری	۴۵۷ بیمار تحت جراحی غیر قلبی یا بیماران ICU بالای ۶۵ سال	۴۵۷	RCT	SPSS	RCT	هالوپریدول (دارونما)	کاهش بروز لیریوم. عدم تفاوت در تعداد روزهای بستری، میزان عوارض و میزان مرگ و میر (۱۱۴)
Girard et al (۲۰۱۲)	۲۰۱۲	مراکز درمانی ایالات متحده امریکا	درمان	۱۰۱ بیمار ICU	۱۰۱	RCT	R نرم افزار	RCT	هالوپریدول یا زیپراسیدون (دارونما)	عدم تفاوت در تعداد روزهای بدون دلیریوم و بدون کما. عدم تفاوت بین میزان مرگ و میر (۱۱۵)
Larsen et al (۲۰۱۰)	۲۰۱۰	بیمارستان پاپتیست انگلیس در بوستون (NEBH)	پیشگیری	۴۰۰ بیمار تحت جراحی تعویض زانو یا مفصل	۴۰۰	RCT	SAS ۹/۱	RCT	تک مرکز، مشاهده ای، دو کور، تصادفی، دارونما	کاهش میزان بروز دلیریوم. مدت زمان و شدت دلیریوم بیشتر (۱۱۶)
Prakan-rattana et al (۲۰۰۷)	۲۰۰۷	بانکوک، تایلند	پیشگیری	۱۲۶ بیمار تحت جراحی قلبی	۱۲۶	RCT	آزمون u، آزمون t، من ویتنی	RCT	یک مطالعه تصادفی، دو سو کور، کنترل شده با دارونما	کاهش میزان بروز دلیریوم. عدم تفاوت در تعداد روزهای بستری در بیمارستان / ICU و میزان عوارض (۱۱۷)
Kalis-vaart et al (۲۰۰۵)	۲۰۰۵	آلکمار، هلند	پیشگیری	۴۳۰ بیمار تحت جراحی لگن بالای ۷۰ سال	۴۳۰	RCT	SPSS	RCT	آزمایش تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما	عدم تفاوت در بروز دلیریوم. کاهش مدت زمان و شدت دلیریوم. کاهش مدت زمان بستری (۱۱۸)

یافته ها

در مطالعه نظامند حاضر، پس از مرور ۲۹ مطالعه مرتبط، به سوالات مطرح شده در بیان مسئله به تفکیک در این بخش پاسخ داده خواهد شد.

- داروهای آنتی سایکوتیک رایج مورد استفاده در درمان دلیریوم سالمندان چه هستند؟

هالوپریدول، دکسمتومیدین، ریسپریدون، اولانزاپین، کوئتیاپین، پرومازین و کلوزاپین، داروهای آنتی سایکوتیک در درمان علایم سایکوتیک دلیریوم، درمان انتخابی می باشند. اکثر متخصصان در مورد استفاده از این داروها برای کوتاه مدت در مدیریت دلیریوم موافق اند. در بین داروهای آنتی سایکوتیک، هالوپریدول که یکی از قدیمی ترین داروهای آنتی سایکوتیک می باشد، ارجح ترین دارو است. در حقیقت همه داروهای آنتی سایکوتیک جدیدتر که در مدیریت دلیریوم ارزیابی شده اند، با هالوپریدول مقایسه شده اند. هالوپریدول مزایای خاصی نسبت به سایر آنتی سایکوتیکها دارد از جمله: وجود اشکال مختلف دارویی و گزارش خطر سدیشن و افت فشارخون کمتر. از نظر کارایی نیز بسیاری از آزمایشات اخیر که هالوپریدول را با سایر داروهای آنتی سایکوتیک مقایسه کرده اند، نشان می دهند که کارایی آن همانند سایر آنتی سایکوتیک ها می باشد. اگرچه هالوپریدول به عنوان ارجح ترین دارو در درمان دلیریوم در نظر گرفته می شود، ولیکن در بیماران سالمند با پارکینسون آنتی سایکوتیک های آتیپیک ارجح تر در نظر گرفته می شوند (۴۲،۴۳).

دکسمتومیدین دارویی ضد اضطراب است که مانند هالوپریدول در پیشگیری و درمان دلیریوم سالمندان مورد استفاده قرار می گیرد (۴۴) و از آن جایی که سرکوب تنفسی بسیار کمی در پی مصرف این دارو گزارش شده و در تسکین درد نیز بکار گرفته میشود، روز به روز تمایل به استفاده از آن در بخش های مراقبت ویژه افزایش یافته است (۴۵، ۴۶).

برخی آنتی سایکوتیک های غیر رایج مثل ریسپریدون (risperidone)، اولانزاپین (olanzapine) و کوئتیاپین (quetiapine) نیز در درمان دلیریوم مفید واقع شده اند (۴۷-۴۹). طبق بررسی انجام شده توسط Larsen و همکاران بر روی ۴۹۵ بیمار بالای ۶۵ سال، اولانزاپین به عنوان دارویی که در کاهش دلیریوم سالمندان پس از جراحی می تواند کمک کننده باشد معرفی شده است (۵۰).

- این داروها چه عوارضی دارند؟

داروی انتخابی برای کنترل علائم مثبت دلیریوم و دلیریوم فعال هالوپریدول است. با این حال این دارو همچنین می تواند موجب ایجاد عوارضی از جمله مشکلات قلبی، عوارض اکستراپیرامیدال و دیستونی حاد مخصوصا در دوز های بالا و تجویز بی-رویه شود. بدین منظور در صورت نیاز به استفاده، این دارو باید در دوز های پایین (۰.۵- ۱.۵ mg/d) استفاده شود و بهتر است در صورت عدم تاثیر مناسب با یک داروی آنتی سایکوتیک غیر رایج (Atypical) همراه شود (۵۱، ۵۲). همچنین گزارشاتی مبنی بر افزایش میزان مرگ و میر به دلیل استفاده از هالوپریدول نیز منتشر شده است (۵۳-۵۵). طبق بیانیه ی انجمن روانپزشکان امریکا (APA) در مورد استفاده از آنتی سایکوتیک ها در سالمندان با دلیریوم، این دسته ی دارویی باید تنها در صورت لزوم در کمترین مقدار ممکن و برای کوتاه ترین مدت زمان ممکن تجویز شود و استفاده از داروهای سرکوب کننده ی سیستم اعصاب مرکزی (CNS) مانند بنزودیازپین ها (benzodiazepines) و باربیتوراتها (barbiturates) به دلیل امکان وخیم تر کردن دلیریوم در سالمندان ممنوع می باشند (۷).

در سال ۲۰۰۲ پس از بررسی اثرات استفاده از ریسپریدون (risperidone) و اولانزاپین (olanzapine) در درمان اختلالات رفتاری در سالمندان، اولین هشدار مبنی بر افزایش عوارض مغزی عروقی منتشر شد و در مارس ۲۰۰۴، کمیته ایمنی داروها، با انتشار خبر افزایش ۳ برابری عوارض مغزی عروقی در سالمندان استفاده کننده از این دو دارو، مهر تاییدی بر انتشار این هشدار زد (۴۱). در آپریل ۲۰۰۵، انجمن غذا و داروی امریکا نیز نتایج بررسی ۱۷ مطالعه را مبنی بر افزایش ۱.۷ برابری مرگ و میر در سالمندان استفاده کننده از داروهای آنتی سایکوتیک (antipsychotic) منتشر کرد (۵۶). استفاده از دکسمتومیدین به دلیل ایجاد عوارض بر سیستم تنفسی و گردش خون باید با احتیاط بسیار انجام شود (۵۷) و بیماران تحت درمان با این دارو، از نظر بروز افت فشارخون و افت ضربان قلب باید تحت مانیتورینگ مداوم باشند (۲۱).

از نظر Fong و همکاران (۲۰۰۹) استفاده از آنتی ساکوتیک ها در سالمندان باید به شدت محدود شود، زیرا این داروها می-توانند، در مواردی موجب تیرگی شعور بیشتر شده و توانایی ارزیابی درست وضعیت ذهنی بیمار را از کادر درمان سلب کنند. پس در صورت نیاز مبرم، این داروها باید در کمترین دوز ممکن تجویز شوند (۵۱).

کمتر از ۱-۲ روز) استفاده شوند (۹۳).

- اثربخشی این داروها در درمان دلیریوم چگونه است؟ یکی از رایج ترین داروهای مورد استفاده در درمان دلیریوم، هالوپریدول است. هالوپریدول دارویی با نیمه عمر ۲۱ ساعت است. دلیل استفاده از این دارو در دلیریوم اثر سریع و همچنین نیاز کمتر به استفاده از دیگر داروهای سداتیو در بیماران دارای تهویه مکانیکی و در نتیجه کاهش خطر بروز دلیریوم به دلیل استفاده از داروهای بیشتر می باشد (۹۴). Deiner و همکاران به بررسی تاثیر انفوزیون داروی دکسمتومیدین (Dexmedetomidine) در طول مدت جراحی در پیشگیری از دلیریوم پس از جراحی و اختلالات شناختی در سالمندان پرداخته و به این نتیجه رسیدند که این دارو تاثیری در کاهش دلیریوم در این بیماران ندارد. این عدم تاثیر می تواند، ناشی از طول مدت اثر کم این دارو و در نتیجه اهمیت تنظیم زمان دقیق تجویز این دارو باشد (۸۰). نتیجه ی این بررسی مغایر با نتیجه مطالعه Djaiani و همکاران مبنی بر تاثیر دکسمتومیدین در کاهش دلیریوم پس از جراحی قلب بیماران سالمند می باشد. در این مطالعه، مقایسه ای بین تاثیر دو داروی دکسمتومیدین و پروپوفول (propofol) در کاهش دلیریوم پس از جراحی بیماران صورت گرفت. نتایج حاکی از آن بود که اگرچه دکسمتومیدین برادری کاردی بیشتری در مقایسه با پروپوفول می دهد، با این حال نتایج حاکی از تاثیر مثبت دکسمتومیدین در کاهش دلیریوم پس از جراحی و کاهش مدت دریافت تهویه مکانیکی بود (۸۱).

دکسمتومیدین به عنوان دارویی قابل استفاده در مواردی که بیمار به هالوپریدول واکنش مناسب نمی دهد، جهت کنترل دلیریوم است (۷۸، ۹۰). این اثر مثبت در کاهش دلیریوم سالمندان می تواند، به دلیل بهبود کیفیت خواب پس از استفاده از این دارو باشد (۷۶). همچنین این دارو نسبت به بنزودیازپینها، طول مدت دلیریوم را کاهش می دهد (۸۵) و Reade و همکاران ادعان داشتند که استفاده از این دارو در کاهش نشانه های دلیریوم و کمک به جداسازی بیمار از دستگاه تهویه مکانیکی کمک کننده می باشد (۹۵). در مطالعه انجام شده بر روی ۳۶ بیمار بستری در ICU اضافه کردن کوئتیاپین به هالوپریدول موجب کاهش بیشتر مدت زمان دلیریوم و بروز بی قراری کمتر شده و مدت زمان نیاز این بیماران به درمان با هالوپریدول نیز کاهش یافته است (۹۶).

آنتی سایکوتیک ها می توانند موجب بروز عوارضی از جمله سکت و طولانی شدن موج Q-T در سالمندان شوند (جدول ۲) (۱۰۹-۱۰). بنزودیازپین ها مانند لورازپام (lorazepam)، به دلیل تشدید عوارض مغزی و سدیشن بیش از حد به عنوان خط اول درمان دلیریوم در سالمندان پیشنهاد نمی شوند (۵۱).

Gareri و همکاران از پرومازین (promazine) به دلیل عدم ایجاد QT طولانی، به عنوان بهترین آنتی سایکوتیک قابل مدیریت برای درمان دلیریوم سالمندان یاد می کنند (۵۲). طی ده سال اخیر، هشدارهایی مبنی بر استفاده از آنتی سایکوتیک های غیر معمول در سالمندان منتشر شده است. اولین هشدار مربوط می شود به هشدار عوارض مغزی عروقی مرتبط با استفاده از اولانزاپین و ریسپریدون در سال ۲۰۰۲ (۵۸، ۵۹) و پس از آن هشدارهایی مبنی بر افزایش میزان مرگ و میر در سالمندان ناشی از مصرف آنتی سایکوتیک ها منتشر شد (۳۳، ۳۶، ۶۰-۶۲).

براساس آنچه که ذکر شد، داروهای آنتی سایکوتیک همچنین موجب عوارض قلبی مانند تاکی کاردی سینوسی، اکستراسیستول های دهلیزی و بطنی، طولانی شدن موج QT، معکوس شدن موج T، افت قطعه ی ST و بلوک دهلیزی بطنی می شوند که این عوارض موجب افزایش خطر مرگ و میر مخصوصا در سالمندان می شوند (۳۴، ۴۱، ۶۰-۷۰). برخی دیگر از مطالعات نیز بیانگر ارتباط مستقیم بین استفاده از آنتی سایکوتیک ها و افزایش مرگ و میر سالمندان هستند (۳۳، ۷۱). همچنین استفاده از آنتی سایکوتیک ها در سالمندان موجب افزایش خطر انفارکتوس میوکارد می شود (۷۲، ۷۳).

داروهای آنتی سایکوتیک غیر معمول مثل کلوزاپین (clozapine)، کوئتیاپین (quetiapine)، ریسپریدون و اولانزاپین موجب افت فشارخون (۷۴، ۷۵)، بروز مشکلات متابولیک (۳۹، ۵۲، ۷۵)، افت سدیم (هایپوناترمی) (۳۹) و افزایش قندخون در میان سالمندان می شوند (۷، ۴۴-۴۶، ۵۲، ۵۳، ۷۶-۹۰). برخی از این داروها مانند اولانزاپین و کلوزاپین حتی می توانند، موجب افزایش چربی خون در سالمندان شوند (۹۱).

از دیگر عوارض بوجود آمده توسط آنتی سایکوتیک ها در سالمندان می توان به پنومونی (۹۲)، ترومبوز وریدهای عمقی و تغییر شمارش سلول های خونی اشاره کرد (۹۲) توصیه می شود که آنتی سایکوتیک ها در سالمندان با کمترین دوز ممکن و برای کمترین زمان ممکن (معمولا

- آیا این داروها علاوه بر درمان در پیشگیری دلیریوم نیز اثربخشی دارند؟
در مطالعه ی آینده نگر Boogaard و همکاران بر روی ۴۵۷ بیمار بخش مراقبت های ویژه، یافته های مطالعه نشان داد که بروز دلیریوم در تجویز پروپرفیلاکتیک هالوپریدول با دوز کم (۰.۵ mg بولوس سپس انفوزیون ۱/۰ mg/h for ۱۲ h) به طور قابل توجهی کاهش یافته بود (۹۷) و این یافته توسط Girard و همکاران نیز تایید شد (۹۸). البته یافته های مطالعه Page و همکاران همخوانی با نتایج این دو مطالعه نداشته و یافته های مطالعه آنها نشان داد که شروع درمان سریع با هالوپریدول تاثیری در کاهش بروز یا طول مدت ابتلای به دلیریوم نداشته و فقط می تواند از نظر کاهش نیاز به استفاده از دیگر سداتیوها در این بیماران مفید واقع شود (۹۹). البته دستورالعمل موسسه ملی بالینی انگلستان نیز تاکید بر محدود کردن تجویز آنتی سایکوتیکها به منظور پیشگیری از دلیریوم دارد (۱۰۰).
Riker و همکاران نیز با مقایسه ی تاثیر دکسمتومیدین و میدازولام (midazolam) و بیان اینکه دکسمتومیدین موجب کاهش دلیریوم بیشتر و بروز تاکی کاردی و پرفشاری خون کمتری نسبت به میدازولام می شود، به تایید اثربخشی این دارو در درمان دلیریوم می پردازد و تنها عارضه قابل توجه این دارو را بروز برادی کاردی می خواند (۸۶). در راستای بررسی بیشتر در مورد تاثیر این دارو در دلیریوم، Shehabi و همکاران نیز به مقایسه ی دکسمتومیدین و مورفین (Morphine) در ۳۰۶ بیمار بالای ۶۰ سال پرداخته و به این نتیجه رسیدند که دکسمتومیدین موجب کاهش مدت زمان دلیریوم (نه پیشگیری از بروز آن) شده و در مقایسه با مورفین موجب بی دردی بهتر، افت فشارخون کمتر، نیاز کمتر به استفاده از وازوپرسورها (منقبض کننده های عروقی) و برادی کاردی (افت ضربان قلب) بیشتر می شود (۸۸). همچنین در مطالعه انجام شده دیگری در سال ۲۰۱۶ در دو بیمارستان در چین، استفاده پروپرفیلاکتیک دکسمتومیدین در بیماران بالای ۶۵ سال بستری شده در بخش مراقبتهای ویژه پس از جراحی های غیرقلبی، موجب کاهش بروز دلیریوم در طول ۷ روز اول پس از جراحی قلب شده و آن را بعنوان درمان با

عارضه کم معرفی کرده اند (۸۹). Sellers و Djaiani نیز با بررسی ۷۰۰ سالمند به این نتیجه رسیدند که با استفاده از دکسمتومیدین جهت القای بیهوشی در سالمندان هنگام جراحی می توان بروز دلیریوم پس از جراحی را کاهش داد (۸۷).

از سال ۲۰۰۴ به بعد، مطالعاتی جهت مقایسه تاثیر و بی خطری آنتی سایکوتیک های غیر معمول (Atypical) با هالوپریدول نیز صورت گرفت، زیرا عده ای معتقد بودند که این آنتی سایکوتیک ها می توانند، عوارض اکستراپیرامیدال کمتری نسبت به هالوپریدول داشته باشند (۱۰۱). در همین راستا Skrobik و همکاران بیان کردند که اولانزپین به دلیل اثر بخشی یکسان ولی عوارض کمتر می تواند، جایگزین مناسبی برای هالوپریدول باشد (۱۰۲). Grover و همکاران نیز بر نظر Skrobik و همکاران تاکید دارند، اما آنها بروز عوارض کمتر را در تجویز این دارو تایید نکردند (۱۰۳). با این حال هنوز داده دقیق و مشخصی مبنی بر برتری تاثیرگذاری دارویی بر دارویی دیگر در این زمینه در دسترس نیست (۱۰۴) و استفاده از آنتی سایکوتیک ها به طور کلی در سالمندان هنوز مورد بحث است (۷، ۳۶، ۴۴-۵۰، ۵۳، ۵۷، ۷۶، ۷۸، ۸۰، ۸۱، ۸۵-۹۰، ۹۵، ۹۶، ۱۰۱-۱۱۲).

در راستای استفاده از داروهای آنتی سایکوتیک در سالمندان، Devlin و همکاران، به چندین نکته اشاره می کنند:
۱) استفاده از دوز های پایین آنتی سایکوتیکها می تواند بروز، شدت و مدت زمان دلیریوم در سالمندان را کاهش دهد.
۲) استفاده ی کوتاه مدت و با دوز پایین هالوپریدول و ریسپریدون می تواند، میزان بروز دلیریوم در سالمندان بستری در ICU را پس از جراحی های قلبی و گوارشی کاهش دهد.

۳) استفاده از دکسمتومیدین به جای بنزودیازپین ها می تواند، در حل سریعتر مشکل دلیریوم مفید واقع شود.
۴) با این حال استفاده معمول از آنتی سایکوتیکها در همه بیماران توصیه نمی شود.

۵) هنگام استفاده از این داروها در سالمندان، بیمار به طور جدی باید از نظر بروز عوارض جانبی تحت نظارت باشد (۱۰۷).

جدول ۲: طولانی شدن موج QT بدنبال استفاده از آنتی سایکوتیک ها

میزان	آنتی سایکوتیک های معمول (Conventional)	آنتی سایکوتیک های غیر معمول (Atypical)
زیاد	تیوریدازین (Thioridazine)	زیپرازدون (Ziprasidone)
متوسط	کلرپرومازین (Chlorpromazine)	کوئتیپین (Quetiapine)
کم	هالوپریدول (Haloperidol)	ریسپریدون (Risperidone) کلوزاپین (Clozapine) اولانزاپین (Olanzapine) آریپپرازول (Aripiprazole)

بحث و نتیجه گیری

دلیریوم به عنوان یک معضل تهدید کننده ی جدی حیات بیماران بستری در بخش های مراقبت ویژه به خصوص سالمندان شناخته می شود. درمان دارویی و غیردارویی در درمان این عارضه مورد استفاده است. درمان های دارویی متعددی همچون تجویز آنتی سایکوتیک ها در پیشگیری و درمان این اختلال مورد توجه پزشکان و کادر درمان است. در این میان علی رغم هشدارهای منتشر شده مبنی بر خطر عوارض متعدد تجویز آنتی سایکوتیکها در درمان دلیریوم سالمندان، روش دارویی هنوز هم به طور بی رویه ای در این قشر از بیماران استفاده می شود (۱۱۹) و تعداد زیادی از سالمندان با وجود به وجود آمدن عوارضی مانند سمیت قلبی، ایست قلبی، مرگ ناگهانی، برادی کاردی، طولانی شدن موج QT، اختلالات شناختی، افت سدیم، افزایش قند و چربی خون و پنومونی، هنوز هم آنتی سایکوتیکها را به طور بسیار رایج برای درمان دلیریوم مخصوصا در بخش های مراقبت ویژه دریافت می کنند. مطالعات، استفاده از آنتی سایکوتیکها را در پیشگیری و درمان دلیریوم سالمندان توصیه نمی کنند. در برخی موارد حتی خطر استفاده از آنتی سایکوتیکها در درمان دلیریوم سالمندان بیشتر از فواید استفاده از آن است. این امر می تواند، نشان دهنده ی اهمیت بالای

توجه بیشتر به درمان غیر دارویی پیشگیری و درمان دلیریوم در سالمندان باشد تا عوارض استفاده از داروها در این دسته از بیماران کاهش یابد. بدین منظور می توان از روش های گوناگونی بهره برد از جمله آموزش به پرستاران و کادر درمان در مورد عوامل بوجود آورنده ی دلیریوم و عوارض استفاده از داروهای آنتی سایکوتیک در سالمندان (۱۲۰-۱۲۵). به نظر می رسد از آن جایی که عوارض استفاده از آنتی سایکوتیکها در سالمندان بارها مورد تاکید واقع شده و حتی در برخی موارد این دسته از داروها می توانند موجب بدتر شدن دلیریوم سالمندان شوند (۱۲۶-۱۲۷) پیشنهاد می شود تا زمان انجام بررسی های بیشتر پیرامون این موضوع در گروه های جامع تر و متنوع تر از سالمندان تمرکز بیشتری روی آموزش روش های پیشگیری و درمان غیر دارویی در سالمندان به کادر درمان داده شود و به منظور کاهش بروز دلیریوم و عوارض ناشی از آن از روش های جایگزینی مانند استفاده از نور طبیعی در روز، قرار دادن ساعت و تقویم قابل رویت در معرض دید بیمار، فراهم آوری ابزار شنوایی و دیداری آشنای مورد استفاده توسط بیمار در منزل، صدا کردن بیمار با نام وی، قرار دادن عکس ها و لوازم شخصی بیمار در معرض دید، قرار دادن تخت بیمار در پوزیشنی که وی قادر به دیدن تغییرات شب و روز باشد و قرار دادن روزنامه در دسترس بیمار، می توان استفاده کرد.

References

1. Valley TS, Admon AJ, Zahuranec DB, Garland A, Fagerlin A, Iwashyna TJ. Estimating ICU benefit: a randomized study of physicians. *Critical care medicine*. 2019;47(1):62. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003473>
2. Gross J, Williams B, Fade P, Brett SJ. Intensive care: balancing risk and benefit to facilitate informed decisions. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;363. <https://doi.org/10.1136/bmj.k413>
3. Jackson JC, Girard TD, Gordon SM, Thompson JL, Shintani AK, Thomason JW, et al. Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(2):183-91. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0442OC>
4. Jackson JC, Obremskey W, Bauer R, Greevy R, Cotton BA, Anderson V, et al. Long-term cognitive, emotional, and functional

- outcomes in trauma intensive care unit survivors without intracranial hemorrhage. *The Journal of trauma*. 2007;62(1):80-8. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31802ce9bd>
5. Rattray J, Crocker C, Jones M, Connaghan J. Patients' perceptions of and emotional outcome after intensive care: results from a multicentre study. *Nursing in critical care*. 2010;15(2):86-93. <https://doi.org/10.1111/j.1478-5153.2010.00387.x>
 6. Nie H, Zhao B, Zhang YQ, Jiang YH, Yang YX. Pain and cognitive dysfunction are the risk factors of delirium in elderly hip fracture Chinese patients. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2012;54(2):e172-4. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.09.012>
 7. Cole MG. Delirium in elderly patients. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2004;12(1):7-21. <https://doi.org/10.1097/00019442-200401000-00002>
 8. Francis J, Kapoor WN. Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992;40(6):601-6. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb02111.x>
 9. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *Journal of general internal medicine*. 1998;13(4):234-42. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1998.00073.x>
 10. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, et al. Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Archives of internal medicine*. 1992;152(2):334-40. <https://doi.org/10.1001/archinte.1992.00400140082019>
 11. Murray AM, Levkoff SE, Wetle TT, Beckett L, Cleary PD, Schor JD, et al. Acute delirium and functional decline in the hospitalized elderly patient. *Journal of gerontology*. 1993;48(5):M181-6. <https://doi.org/10.1093/geronj/48.5.M181>
 12. O'Keeffe S, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(2):174-8. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1997.tb04503.x>
 13. Pisani MA, McNicoll L, Inouye SK. Cognitive impairment in the intensive care unit. *Clinics in chest medicine*. 2003;24(4):727-37. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(03\)00092-3](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(03)00092-3)
 14. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Archives of internal medicine*. 2002;162(4):457-63. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.4.457>
 15. Pitkala KH, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS. Prognostic significance of delirium in frail older people. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2005;19(2-3):158-63. <https://doi.org/10.1159/000082888>
 16. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age and ageing*. 1999;28(6):551-6. <https://doi.org/10.1093/ageing/28.6.551>
 17. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *Jama*. 1990;263(8):1097-101. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440080075027>
 18. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2001;165(5):575-83.
 19. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *The New England journal of medicine*. 1999;340(9):669-76. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903043400901>
 20. Arellano D, Aguirre S, Orellana D, Contreras C. Effect of Neuromuscular Electrostimulation in the Development of Acquired Weakness in the Intensive Care Unit (ICU-AW) in Adult Patients with Severe Sepsis and Septic Shock in a University Hospital: Results of a Randomized Pilot Study 2019. A4117-A p. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A4117
 21. Hipp DM, Ely EW. Pharmacological and nonpharmacological management of delirium in critically ill patients. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2012; 9 (1):158-75. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0102-9>
 22. Briskman I, Dubinski R, Barak Y. Treating delirium in a general hospital: a descriptive study of prescribing patterns and outcomes. *International*

- psychogeriatrics. 2010; 22 (2): 328-31.
<http://doi.org/10.1017/S1041610209990986>
23. Cha DS, McIntyre RS. Treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotics. Expert opinion on pharmacotherapy. 2012;13(11):1587-98.
<https://doi.org/10.1517/14656566.2012.656590>
 24. Cheung CZ, Alibhai SM, Robinson M, Tomlinson G, Chittock D, Drover J, et al. Recognition and labeling of delirium symptoms by intensivists: does it matter? Intensive care medicine. 2008;34(3):437-46.
<https://doi.org/10.1007/s00134-007-0947-x>
 25. Devlin JW, Bhat S, Roberts RJ, Skrobik Y. Current perceptions and practices surrounding the recognition and treatment of delirium in the intensive care unit: a survey of 250 critical care pharmacists from eight states. The Annals of pharmacotherapy. 2011;45(10):1217-29.
<https://doi.org/10.1345/aph.1Q332>
 26. Devlin JW, Skrobik Y. Antipsychotics for the prevention and treatment of delirium in the intensive care unit: what is their role? Harvard review of psychiatry. 2011;19(2):59-67.
<https://doi.org/10.3109/10673229.2011.565247>
 27. Hassaballa HA, Balk RA. Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol: a review of the literature and practical guidelines for use. Expert opinion on drug safety. 2003;2(6):543-7.
<https://doi.org/10.1517/14740338.2.6.543>
<https://doi.org/10.1517/eods.2.6.543.21824>
 28. Huyse F, van Schijndel RS. Haloperidol and cardiac arrest. Lancet (London, England). 1988; 2 (8610): 568-9.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92689-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92689-X)
 29. Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, et al. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. The American journal of psychiatry. 1996;153(7):948-50.
<https://doi.org/10.1176/ajp.153.7.948>
 30. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Decreased extrapyramidal symptoms with intravenous haloperidol. The Journal of clinical psychiatry. 1987;48(7):278-80.
 31. National Institute for Health and Care Excellence. Delirium: prevention, diagnosis and management 2010 [updated 14 March 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG103#>.
 32. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, Scott TA, Pun BT, Okahashi J, et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. Critical care medicine. 2009;37(3):825-32.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819b8608>
 33. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. New England Journal of Medicine. 2009;360(3):225-35.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806994>
 34. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. The American journal of cardiology. 1998;81(2):238-40.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00888-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00888-6)
 35. Tropea J, Slee J, Holmes AC, Gorelik A, Brand CA. Use of antipsychotic medications for the management of delirium: an audit of current practice in the acute care setting. International psychogeriatrics. 2009;21(1):172-9.
<https://doi.org/10.1017/S1041610208008028>
 36. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. The New England journal of medicine. 2005;353(22):2335-41.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa052827>
 37. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2008;63(7):764-72.
<https://doi.org/10.1093/gerona/63.7.764>
 38. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. Seminars in clinical neuropsychiatry. 2000; 5(2):132-48.
 39. Gareri P, De Fazio P, Stilo M, Ferreri G, De Sarro G. Conventional and atypical antipsychotics in the elderly: a review. Clinical drug investigation. 2003;23(5):287-322.
<https://doi.org/10.2165/00044011-200323050-00001>
 40. Gareri P, Marigliano NM, De Fazio S, Lacava R, Castagna A, Costantino DS, et al. Antipsychotics and dementia. BMC Geriatrics. 2010;10(1):A93.
<https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-S1-A93>
 41. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, et al. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. Neuropsychopharmacology:

- official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2008;33(5):957-70. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301492>
42. Alagiakrishnan K. Delirium Medication MedScape2019 [updated Apr 25, 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/288890-medication#2>.
 43. Grover S, Avasthi A. Clinical Practice Guidelines for Management of Delirium in Elderly. Indian J Psychiatry. 2018; 60 (Suppl 3):S329-S40. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.224473>
 44. Ford AH, Almeida OP. Pharmacological interventions for preventing delirium in the elderly. Maturitas. 2015;81(2):287-92. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.03.024>
 45. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. Drugs. 2011;71(11):1481-501. <https://doi.org/10.2165/11207190-000000000-00000>
 46. Mo Y, Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. The Annals of pharmacotherapy. 2013;47(6):869-76. <https://doi.org/10.1345/aph.1AR708>
 47. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. Psychosomatics. 2004;45(4):297-301. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(04\)70170-X](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(04)70170-X)
 48. Hu H, Deng W, Yang H, Liu Y. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation. 2006;10:188-90.
 49. Kim JY, Jung IK, Han C, Cho SH, Kim L, Kim SH, et al. Antipsychotics and dopamine transporter gene polymorphisms in delirium patients. Psychiatry and clinical neurosciences. 2005;59(2):183-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01355.x>
 50. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH, Jr., Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. Psychosomatics. 2010;51(5):409-18. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(10\)70723-4](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(10)70723-4)
 51. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. Nat Rev Neurol. 2009;5(4):210-20. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.24>
 52. Gareri P, De Fazio P, De Fazio S, Marigliano N, Ferreri Ibbadu G, De Sarro G. Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly: a review. Drugs & aging. 2006;23(12):937-56. <https://doi.org/10.2165/00002512-200623120-00002>
 53. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Jama. 2005;294(15):1934-43. <https://doi.org/10.1001/jama.294.15.1934>
 54. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger J, Dautzenberg P, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. Neurology. 1999;53(5):946-. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.5.946>
 55. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Jama. 2005;294(15):1934-43. <https://doi.org/10.1001/jama.294.15.1934>
 56. Advisory FPH. Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. FDA. 2005.
 57. Avramescu S, Wang DS, Choi S, Orser BA. Preventing delirium: beyond dexmedetomidine. Lancet (London, England). 2017;389(10073):1009. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30658-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30658-X) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30661-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30661-X)
 58. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, et al. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. Neuropsychopharmacology. 2008;33(5):957-70. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301492>
 59. Medicines CoSo. Atypical antipsychotic drugs and stroke: message from Professor Gordon Duff, Chairman. Committee on Safety of Medicines; 2004.
 60. Huybrechts K, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: Population based cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2012;344:e977. <https://doi.org/10.1136/bmj.e977>
 61. Liperoti R, Onder G, Landi F, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, et al. All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia:

- a retrospective cohort study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(10):1340-7. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04597yel>
62. Sacchetti E, Trifirò G, Caputi A, Turrina C, Spina E, Cricelli C, et al. Risk of stroke with typical and atypical anti-psychotics: a retrospective cohort study including unexposed subjects. *Journal of Psychopharmacology*. 2007;22(1):39-46. <https://doi.org/10.1177/0269881107080792>
 63. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;56(1):1-18. <https://doi.org/10.1007/s002280050714>
 64. Fayek M, Kingsbury SJ, Zada J, Simpson GM. Psychopharmacology: Cardiac Effects of Antipsychotic Medications. *Psychiatric Services*. 2001;52(5):607-9. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.5.607>
 65. Haddad P, Anderson I. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. *Drugs*. 2002;62:1649-71. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262110-00006>
 66. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(1):62-9. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000104913.75206.62>
 67. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9209):1048-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02035-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02035-3)
 68. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *The New England journal of medicine*. 2004;350(10):1013-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMr032426>
 69. Thomas SH. Drugs, QT interval abnormalities and ventricular arrhythmias. *Adverse drug reactions and toxicological reviews*. 1994;13(2):77-102.
 70. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci*. 2000;25(2):154-60.
 71. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf*. 2010;5(1):97-104. <https://doi.org/10.2174/157488610789869265>
 72. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, et al. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Archives of internal medicine*. 2005;165(6):696-701. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.6.696>
 73. Pariente A, Fourrier-Réglat A, Ducruet T, Farrington P, Béland S-G, Dartigues J-F, et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Archives of internal medicine*. 2012;172(8):648-53. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.28>
 74. Alexopoulos G, Streim J, Carpenter D, Docherty J. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004;65 Suppl 2:5-99; discussion 100.
 75. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007;176(5):627-32. <https://doi.org/10.1503/cmaj.061250>
 76. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini S, Bolaki M, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology*. 2014;121(4):801-7. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000361>
 77. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2003;56(2):164-70. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(02\)00588-7](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(02)00588-7)
 78. Carrasco G, Baeza N, Cabre L, Portillo E, Gimeno G, Manzanedo D, et al. Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial. *Critical care medicine*. 2016;44(7):1295-306. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001622>
 79. Cohen D. Atypical Antipsychotics and New Onset Diabetes mellitus: An Overview of the Literature. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37:1-11. <https://doi.org/10.1055/s-2004-815468>
 80. Deiner S, Luo X, Lin HM, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, et al. Intraoperative Infusion of

- Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery*. 2017;152(8):e171505. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1505>
81. Djaiani G, Silvertan N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, et al. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2016;124(2):362-8. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000951>
 82. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004;65(6):857-63. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0619>
 83. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;325(7358):243-. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7358.243>
 84. Mir S, Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *International clinical psychopharmacology*. 2001;16(2):63-74. <https://doi.org/10.1097/00004850-200103000-00001>
 85. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.298.22.2644>
 86. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.56>
 87. Sellers D, Djaiani G. Dexmedetomidine: magic bullet or firing blanks? *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(11):3024-7. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.34>
 88. 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. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b6a783>
 89. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10054):1893-902. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30580-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30580-3)
 90. Teegarden BM, Prough DS. What to Do When Haloperidol Fails to Treat Agitated Delirium: Is Dexmedetomidine the Next Step? *Critical care medicine*. 2016;44(7):1426-8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001803>
 91. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2006;186(4):572-8. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0384-5>
 92. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(4):661-6. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01625.x>
 93. Inouye SK, Marcantonio ER, Metzger ED. Doing Damage in Delirium: The Hazards of Antipsychotic Treatment in Elderly Persons. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(4):312-5. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70263-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70263-9)
 94. Etezadi F, Najafi A, Yarandi KK, Moharari RS, Khajavi MR. ICU sedation with haloperidol-propofol infusion versus midazolam-propofol infusion after coronary artery bypass graft surgery: a prospective, double-blind randomized study. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2012;15(3):185-9. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.97974>
 95. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(14):1460-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2707>
 96. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study.

- Critical care medicine. 2010;38(2):419-27. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b9e302>
97. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Pickkers P. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. Critical care (London, England). 2013;17(1):R9. <https://doi.org/10.1186/cc11933>
 98. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. Critical care medicine. 2010;38(2):428-37. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c58715>
 99. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, 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. The Lancet Respiratory medicine. 2013;1(7):515-23. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70166-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70166-8)
 100. Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. BMJ (Clinical research ed). 2010;341:c3704. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3704>
 101. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(2):Cd005594. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005594.pub2>
 102. Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, et al. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults-a systematic evidence review. Journal of general internal medicine. 2009;24(7):848-53. <https://doi.org/10.1007/s11606-009-0996-7>
 103. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Intensive care medicine. 2004;30(3):444-9. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2117-0>
 104. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. Journal of psychosomatic research. 2011;71(4):277-81. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.01.019>
 105. Ballard C, Hannev ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. The Lancet Neurology. 2009;8(2):151-7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70295-3)
 106. Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: past, present and future. Journal of psychosomatic research. 2008;65(3):273-82. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.025>
 107. Devlin JW, Al-Qadhee NS, Skrobik Y. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in critically ill and non-critically ill hospitalised patients: a review of data from prospective, randomised studies. Best practice & research Clinical anaesthesiology. 2012;26(3):289-309. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2012.07.005>
 108. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Annals of internal medicine. 2007;146(11):775-86. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00006>
 109. Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. The American journal of psychiatry. 2001;158(11):1774-82. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774>
 110. Kuehn BM. FDA warns antipsychotic drugs may be risky for elderly. Jama. 2005;293(20):2462. <https://doi.org/10.1001/jama.293.20.2462>
 111. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet (London, England). 2009;373(9657):31-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
 112. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. The New England journal of medicine. 2006;355(15):1525-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061240>
 113. Hakim Sameh M, Othman Ahmed I, Naoum Dina O. Early Treatment with Risperidone for Subsyndromal Delirium after On-pump Cardiac Surgery in the Elderly: A Randomized Trial. Anesthesiology. 2012;116(5):987-97. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825153cc>

114. Wang W, Li H-L, Wang D-X, Zhu X, Li S-L, Yao G-Q, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial*. *Critical care medicine*. 2012;40(3):731-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182376e4f>
115. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):2506-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808217>
116. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics*. 2010;51(5):409-18. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(10\)70723-4](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(10)70723-4)
117. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesthesia and intensive care*. 2007;35(5):714-9. <https://doi.org/10.1177/0310057X0703500509>
118. Kalisvaart KJ, De Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(10):1658-66. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53503.x>
119. Bobo WV, Grossardt BR, Lapid MI, Leung JG, Stoppel C, Takahashi PY, et al. Frequency and predictors of the potential overprescribing of antidepressants in elderly residents of a geographically defined U.S. population. *Pharmacology research & perspectives*. 2019;7(1):e00461. <https://doi.org/10.1002/prp2.461>
120. Nazemi AK, Gowd AK, Carmouche JJ, Kates SL, Albert TJ, Behrend CJ. Prevention and Management of Postoperative Delirium in Elderly Patients Following Elective Spinal Surgery. *Clinical spine surgery*. 2017;30(3):112-9. <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000467>
121. Berggren D, Gustafson Y, Eriksson B, Bucht G, Hansson LI, Reiz S, et al. Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. *Anesthesia and analgesia*. 1987;66(6):497-504. <https://doi.org/10.1213/0000539-198706000-00003>
122. Bernstein GM, Offenbartl SK. Adverse surgical outcomes among patients with cognitive impairments. *The American surgeon*. 1991;57(11):682-90.
123. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS, et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology*. 1995;83(4):757-65. <https://doi.org/10.1097/0000542-199510000-00015>
124. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesthesia and analgesia*. 1998;86(4):781-5. <https://doi.org/10.1097/0000539-199804000-00019> <https://doi.org/10.1213/0000539-199804000-00019>
125. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *American family physician*. 2010;81(5):617-22.
126. Forte M, Gordon J, Patel A, Harris M. The Use of Melatonin to Prevent Delirium in the Critically Ill Elderly. B104 CRITICAL CARE: CATCH-22-BEYOND THE VENTILATOR: THE CHALLENGES OF DELIRIUM, ICU-ACQUIRED WEAKNESS, AND REHABILITATION: American Thoracic Society; 2019. p. A4105-A. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A4105
127. Flaherty JH, Gonzales JP, Dong B. Antipsychotics in the treatment of delirium in older hospitalized adults: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59 Suppl 2:S269-76. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03675.x>