

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 15.04.2021 • Zaakceptowano/Accepted: 28.05.2021

© Akademia Medycyny

Majaczenie indukowane przez farmakoterapię u pacjentów hospitalizowanych w OIT

Drug-induced delirium in ICU hospitalized patients

Krzysztof Wojtasik-Bakalarz¹, Jarosław Woron^{1,2}

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

² Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii



Streszczenie

Delirium jest to najczęstsza postać niewydolności narządowej, która mimo powszechności występowania w Oddziałach Intensywnej Terapii, przebiega nierozpoznana. Jest to związane z dotychczasowym brakiem należytego monitorowania funkcji ośrodkowego układu nerwowego, w przeciwieństwie do monitorowania układu krążenia, oddechowego czy wydalniczego. Majaczenie jest zespołem zaburzeń neurobehawioralnych spowodowanych zakłóceniem prawidłowej funkcji ośrodkowego układu nerwowego o różnej, często złożonej i wieloczynnikowej etiologii. Farmakoterapia może być główną przyczyną nawet 12-39% wszystkich przypadków majaczenia, a zatem też jego najczęstszą modyfikowalną przyczyną. Każdy lek może wywołać majaczenie, co nie znaczy jednak, że dla wszystkich leków ryzyko takiego działania niepożądanego jest takie samo. W niniejszej pracy zostaną omówione te grupy leków, których stosowanie powiązано ze zwiększonym ryzykiem występowania epizodów majaczenia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 123-129. doi:10.53139/AIR.20211513*

Słowa kluczowe: farmakoterapia, delirium, OIT

Abstract

Delirium is the most common form of organ failure, which, despite its prevalence in intensive care units, is undiagnosed. It is related to the lack of proper monitoring of the functions of the central nervous system, as opposed to monitoring of the circulatory, respiratory and excretory systems. Delirium is a group of neurobehavioral disorders caused by disruption of the normal function of the central nervous system of various, often complex and multifactorial etiologies. Pharmacotherapy may be the main cause of up to 12-39% of all delirium, and therefore its most common modifiable cause. Any drug can cause delirium, but this does not mean that all drugs are at the same risk of having a side effect. In this study, we will discuss those groups of drugs that have been associated with an increased risk of delirium episodes. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 123-129. doi:10.53139/AIR.20211513*

Keywords: pharmacotherapy, delirium, ICU

Wstęp

Międzynarodowa Klasyfikacja ICD-10 określa majaczenie jako zespół charakteryzujący się występowaniem zaburzeń świadomości i uwagi, spostrzegania, myślenia, pamięci, aktywności psychoruchowej, emocji i rytmu sen-czuwanie. Jest to najczęstsza postać niewydolności narządowej, która mimo powszechności występowania w Oddziałach Intensywnej Terapii, przebiega nierozpoznana. Jest to związane z dotychczasowym brakiem należytego monitorowania funkcji ośrodkowego układu nerwowego, w przeciwieństwie do monitorowania układu krążenia, oddechowego czy wydalniczego. Majaczenie jest zespołem zaburzeń neurobehawioralnych spowodowanych zakłóceniem prawidłowej funkcji ośrodkowego nerwowego o różnej, często złożonej i wieloczynnikowej etiologii. Charakteryzuje się występowaniem zaburzeń świadomości, uwagi, postrzegania, pamięci, myślenia, aktywności psychoruchowej, rytmów dobowych oraz emocji [1]. Majaczenie rozwija się w sposób ostry i ma zwykle przebieg falujący – intensywność objawów z reguły przybiera na sile w godzinach nocnych, a zmniejsza się w ciągu dnia.

Często wyróżnia się 3 podstawowe typy majaczenia, a podstawą podziału jest aktywność ruchowa[2]:

- Hiperaktywne – dominuje tutaj pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia spostrzegania w postaci halucynacji i iluzji, urojenia, labilność afektywna, zaburzenia toku myślenia, niska trwałość uwagi i odwrócony rytm dobowy;
- Hipoaktywne - dominuje spowolnienie psychoruchowe, w skrajnych przypadkach stupor, zaburzenia spostrzegania są rzadsze, podobnie jak urojenia, nastrój jest często obojętny, występują zaburzenia toku myślenia, uwagi i rytmu dobowego;
- Mieszane – współwystępują objawy obu wyżej wymienionych typów majaczenia

Niektórzy autorzy wyróżniają również majaczenie nienależące do żadnego z tych typów – typ niemotoryczny. W literaturze można spotkać również określenie przewlekłego lub subklinicznego majaczenia [3]. Patofizjologia majaczenia nie jest dobrze poznana. Dokładny jej opis wykracza poza ramy niniejszej pracy. Informacje na jej temat zebrano, szczegółowo opisano i podsumowano w pracy Maldonado [3]. W genezie majaczenia rolę przypisuje się m.in. zmianom neurodegeneracyjnym zachodzącym z wiekiem, czynnikom zapalnym, stresowymi

oksydacyjnym, dysregulacji osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza, zaburzeniom rytmów dobowych i zaburzeniom równowagi neuroprzekazników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – nadaktywności dopaminergicznej i glutaminergicznej, hipoaktywności cholinergicznej i zmianom w zakresie aktywności układów noradrenergicznego, serotonergicznego, gabaergicznego i histaminergicznego. Rozpowszechnienie majaczenia jest znaczne – występuje u ok 1-2% pacjentów w leczeniu ambulatoryjnym, ale nawet u 10% wszystkich pacjentów przyjmowanych do oddziałów szpitalnych. W niektórych populacjach rozpowszechnienie majaczenia jest znacznie wyższe – 4,7-74% pacjentów po zabiegach operacyjnych, 60-87% pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii, 15-31% pacjentów powyżej 65 roku życia w trakcie hospitalizacji rozwija objawy majaczenia, 15-70% pensjonariuszy domów opieki, 45-88% pacjentów chorujących na nowotwory w stanie terminalnym [4].

Majaczenie związane jest z wydłużeniem czasu hospitalizacji, zwiększonymi kosztami leczenia i opieki, zwiększonym odsetkiem rehospitalizacji, pogorszeniem w zakresie funkcji poznawczych, sprawności motorycznej i codziennego funkcjonowania, zwiększonym ryzykiem agresji, usunięcia rurki intubacyjnej, cewnika bądź wkłuc. Dodatkowo wiąże się z nawet kilkukrotnie zwiększonym ryzykiem zgonu [5].

Znanymi czynnikami ryzyka rozwoju majaczenia są wiek, zespół otępienny, zaburzenia elektrolitowe, metaboliczne, endokrynopatie, urazy, infekcje, zaburzenia neurologiczne, psychiatryczne, niewydolność narządowa, zaburzenia rytmu dobowego i deprivacja snu, deprivacja sensoryczna, unieruchomienie, ból oraz stosowane leki [3].

Majaczenie jako działanie niepożądane leków

Farmakoterapia może być główną przyczyną nawet 12-39% wszystkich przypadków majaczenia, a zatem też jego najczęstszą modyfikowalną przyczyną [6]. Każdy lek może wywołać majaczenie, co nie znaczy jednak, że dla wszystkich leków ryzyko takiego działania niepożądanego jest takie samo. W niniejszej pracy zostaną omówione te grupy leków, których stosowanie powiązane ze zwiększonym ryzykiem występowania epizodów majaczenia.

Polipragmazja

Pojęcie polipragmazji oznacza zarówno stosowanie zbyt dużej ilości leków, niewłaściwe ich stosowanie. Pojęcie polipragmazji oznacza również stosowanie zbyt dużej ilości leków, niewłaściwe ich stosowanie oraz nieracjonalne łączenie leków, w sposób, który nie przynosi korzyści, a zwiększa ryzyko działań niepożądanych. W polskiej populacji 35% osób przyjmuje 5 i więcej leków dziennie [7].

Wykazano, że polipragmazja wiąże się zarówno z większym ryzykiem wystąpienia majaczenia, jak i jego dłuższym utrzymywaniu się. Dodatkowo pacjenci, u których stosowana jest polipragmazja częściej przyjmują również większą ilość leków, które wykazują działanie indukujące majaczenie [8,9]. Niestety jak wskazują analizy farmakoterapii w polskich OIT, problemem racjonalnego kojarzenia leków nie poświęca się należytej uwagi, co więcej w sytuacji gdy wystąpi majaczenie nie zawsze dokonuje się depreskrypcji tych leków, które są odpowiedzialne za występowanie majaczenia. W praktyce klinicznej w OIT, stosowanych jest wiele leków, które jako działanie niepożądane mogą indukować majaczenie.

Leki o działaniu antycholinergicznym

Jest to szeroka grupa leków o różnych zastosowaniach klinicznych, jednak ich wspólną cechą jest antagonizm wobec receptorów muskarynowych. Częściej stosowane leki o potencjale cholinolitycznym zebrano w tabeli I. Objawy blokady tych receptorów można podzielić na ośrodkowe – pogorszenie sprawności poznawczej, pobudzenie, aż do majaczenia hyperaktywnego oraz obwodowe – suchość w ustach, zaparcia, zatrzymanie moczu,

suchość skóry, hipertermia, tachykardia, zaburzenia widzenia, rozszerzenie źrenic i zwiększona wrażliwość na światło. Warto przy tym odnotować, że wiele objawów obwodowej blokady cholinergicznnej sama stanowi czynniki ryzyka dla rozwoju majaczenia, a przez to w sposób niebezpośredni mogą się przyczyniać do jego rozwoju. Ich występowanie u pacjenta z innymi czynnikami ryzyka rozwoju majaczenia powinna uczyć lekarza na możliwość wystąpienia u pacjenta majaczenia [10]. Stosowanie leków o znacznym potencjale antycholinergicznym powinno być unikane u pacjentów z czynnikami ryzyka majaczenia, w szczególności pacjentów powyżej 65 roku życia, ze współwystępującym otępieniem lub majaczeniem w wywiadzie [11].

Opracowano skale oceniające łączne obciążenie antycholinergiczne stosowanymi lekami – Skala Ryzyka Antycholinergicznego (Anticholinergic Risk Scale – ARS) [12], Poznawcze Obciążenie Antycholinergiczne (Anticholinergic Cognitive Burden - ACB) [13], Antycholinergiczna Skala Leków (Anticholinergic Drug Scale – ADS) [14] oraz lista Chew [15]. W przeglądzie systematycznym badań z użyciem wyżej wymienionych skal Egberts wykazała, że jedynie wynik ARS pozwala przewidzieć ryzyko wystąpienia majaczenia, w związku z tym tylko ta skala zostanie omówiona [16].

ARS zawiera często stosowane leki o zidentyfikowanym potencjale antycholinergicznym i ocenia go w skali od 1 do 3. Wartość 1 przyporządkowano lekom o minimalnym potencjale antycholinergicznym, 2 umiarkowanym i 3 znacznym. W przypadku stosowania przez pacjenta kilku leków antycholinergicznnych wynik należy zsumować. Wykazano, że uzyskanie 3 punktów w skali ARS wiąże się z 70% ryzykiem wystąpienia przynajmniej 2 objawów antycholinergicznnych [12].

Tabela I. Leki o działaniu antycholinergicznym na podstawie Rudolph et al 2008 i Chew et al. 2008

Table I. Anticholinergic drugs based on Rudolph et al 2008 and Chew et al. 2008

Silne cholinolityki	Umiarkowane cholinolityki	Słabe cholinolityki
amitryptylina, doksepina,	olanzapina, kłozapina	kwetiapina
chlorpromazyna, lewomepromazyna	paroksetyna	mirtazapina
tiotaksen, chlorprotiksen	amantadyna	ranitydyna
hydroksyzyna, cyproheptadyna, difenhydramina, dimenhydrinat, doksylamina		citalopram, escitalopram, fluoksetyna
atropina	Dezypramina, nortryptylina	
oxybutynina		
tizanidyna, pridinol		

Benzodiazepiny i leki nasenne

Zarówno benzodiazepiny, jak i niebenzodiazepinowe leki nasenne mogą zwiększać ryzyko występowania majaczenia. Warto przy tym podkreślić, że ryzyko dotyczy zarówno ich stosowania, jak i gwałtownego odstawienia. Największe ryzyko występowania majaczenia wiąże się ze stosowaniem benzodiazepin o długim czasie działania [17,18].

Nie jest zalecane podawanie benzodiazepin w leczeniu majaczenia. Zaleca się unikanie benzodiazepin i leków nasennych u pacjentów powyżej 65 roku życia, szczególnie ze współwystępującym zespołem otępiennym, co więcej leki Z (zolpidem, zopiklon, zaleplon) nie są zalecane u pacjentów hospitalizowanych z OIT [11]. Nie powinny być rutynowo stosowane jako premedykacja przedoperacyjna – wówczas powinny być zarezerwowane dla pacjentów, u których występuje nasilony lęk [19]. W przypadku konieczności sedacji pacjentów wentylowanych mechanicznie preferowane jest stosowanie zamiast nich dexmedetomidyny lub propofolu [20].

Analgetyki opioidowe

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych jest związane ze wzrostem ryzykiem majaczenia [17]. Warto jednak podkreślić, że innym istotnym czynnikiem jego wystąpienia może być brak adekwatnego leczenia bólu. W takiej sytuacji zastosowanie leków opioidowych może być konieczne pomimo występowania objawów majaczenia.

Nie wszystkie opioidowe leki przeciwbólne są związane z takim samym ryzykiem. Wykazano, że najsilniej deliriogennym lekiem jest petydyna, której z tego powodu nie powinno się stosować. Najmniejsze ryzyko majaczenia wiąże się prawdopodobnie ze stosowaniem oksykodonu [21].

Antybiotyki

W badaniu obejmującym zgłoszenia działań niepożądanych zarejestrowane w bazie FAERS w przedziale czasowym 2004-2018 wykazano zwiększone ryzyko raportowania majaczenia związane ze stosowaniem ertapenemu (21,07), cefepimu (9.8), imipenemu (9,68), ofloksacyny (7,73), ceftazydymu (6.09), klarytromycyny (5.34), cefakloru (5.32), ampicyliny z sulbactamem (4,49), lewofloksacyny (4,47), linezolidu (4,33), moksyfloxacyny (3.51), azytromycyny (2,76), piperacyliny z tazobaktamem (2,41), trimetoprymu-sulfometaksazolu (2,36), metronidazolu (1,85), cyprofloksacyny (1,83) i cefuroksymu (1,81). Pewnym ograniczeniem badania była niekompletność raportowanych danych, zgłaszanie danych zarówno przez personel medyczny, jak i pacjentów, brak uwzględnienia czynników zakłócających takich, jak wiek czy choroby współistniejące [22]. Wyniki te są jednak zgodne z innymi badaniami i danymi z literatury [23-27]. Podsumowanie informacji na temat grup antybiotyków związanych z największym ryzykiem majaczenia umieszczono w tabeli II.

Glikokortykosterydy

Stosowanie glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko majaczenia i jest ono proporcjonalne do stosowanych dawek leku. Szczególnie często występuje u pacjentów onkologicznych leczonych kortykosteroidami [28].

Inne leki

Istnieją dowody na ryzyko majaczenia związane ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwpalnych [29,30], beta-blokerów [31], Ca²⁺-blokerów, H₂-blokerów [17], inhibitorów pompy protonowej [32], leków dopaminergicznych stosowanych w chorobie

Tabela II. Grupy antybiotyków związane z ryzykiem majaczenia

Table II. Antibiotic groups associated with the risk of delirium

Beta-laktamy, w szczególności karbapenemy, cefalosporyny generacji I-III i cefepim
Makrolidy
Fluorochinolony
Linezolid
Metronidazol
Trimetoprym-sulfametoksazol

Tabela III. Leki wywołujące majaczenie – podsumowanie

Table III. Delirium-inducing Drugs Summary

Leki antycholinergiczne	Beta-blokery
Benzodiazepiny i leki nasenne - szczególnie długo działające	Ca-blokery
Opioidy - szczególnie petydyna	H2-blokery
Antybiotyki: Beta-laktamy, w szczególności karbapenemy, cefalosporyny generacji I-III i cefepim Makrolidy Fluorochinolony Linezolid Metronidazol Trimetoprym-sulfametoksazol	Leki przeciwdepresyjne - szczególnie leki trójcykliczne i paroksetyna
Glikokortykosteroidy	Leki stosowane w chorobie Parkinsona
NLPZ	IPP
Lit	Leki antyarytmiczne: amiodaron i lignokaina
Gabapentyna	Digoksyna

Parkinsona [33], leków przeciwdepresyjnych, w szczególności trójcyklicznych leki przeciwdepresyjnych i paroksetyny [34], litu, gabapentyny [35], amiodaronu [36], lignokainy [37] i digoksyny [38].

Postępowanie w praktyce

W przypadku majaczenia wywołanego przez leki najważniejszym postępowaniem jest jego prewencja. W leczeniu pacjentów z grupy ryzyka powinno unikać się leków deliriogennych oraz polifarmakoterapii. Prowadzona farmakoterapia powinna być regularnie weryfikowana pod kątem zasadności i ryzyka rozwoju delirium.

W przypadku wystąpienia majaczenia podstawowym postępowaniem powinno być odstawienie leku, które je wywołał lub leków stanowiących czynnik ryzyka. W przypadku, gdy istnieje konieczność dalszego stosowania leków o potencjale deliriogennym, np. w przypadku leczenia bólu należy dokonać zmiany leczenia na związane z mniejszym ryzykiem.

W epizodach majaczenia związanych ze znacznym pobudzeniem, agresją lub autoagresją może

być konieczne stosowanie leków przeciwpsychotycznych [39]. Lekiem najlepiej przebadanym w tym wskazaniu jest haloperidol, jednak jego stosowanie wiąże się ze wzrostem śmiertelności i licznymi działaniami niepożądanymi. Lekiem o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa jest kwetiapina [40].

W praktyce niezwykle istotne jest aby u pacjentów hospitalizowanych w OIT zwracać uwagę na stosowaną farmakoterapię u pacjentów u których wystąpiło majaczenie. Skuteczna i efektywna modyfikacja leczenia farmakologicznego powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia majaczenia oraz jest niezbędna w sytuacji gdy indukowane przez leki majaczenie wystąpi.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji/Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. S. Pużyński, J. Wciórka, eds., Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10; Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne, 2nd ed., 2000.
2. S. Grover, A. Sharma, M. Aggarwal, S.K. Mattoo, S. Chakrabarti, S. Malhotra, A. Avasthi, P. Kulhara, D. Basu, Comparison of symptoms of delirium across various motoric subtypes, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 68 (2014) 283-291. <https://doi.org/10.1111/pcn.12131>.
3. J.R. Maldonado, Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure, in: *International Journal of Geriatric Psychiatry*, John Wiley and Sons Ltd, 2018; pp. 1428-1457. <https://doi.org/10.1002/gps.4823>.
4. J.R. Maldonado, Acute Brain Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium, *Critical Care Clinics*. 33

- (2017) 461-519. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.03.013>.
5. T.T. Hsieh, S.K. Inouye, E.S. Oh, Delirium in the Elderly, *Psychiatric Clinics of North America*. 41 (2018) 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.10.001>.
 6. K. Alagiakrishnan, C.A. Wiens, An approach to drug induced delirium in the elderly, *Postgraduate Medical Journal*. 80 (2004) 388-393. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.017236>.
 7. J. Woroń, M. Siwek, I. Filipczak-Bryniarska, J. Dobrogowski, E. Dobrowolska, J. Jakowicka-Wordliczek, J. Wordliczek, Nieprawidłowości farmakoterapii w medycynie paliatywnej – praktyczne aspekty, *Medycyna Paliatywna w Praktyce*. 8 (2014) 134-144. www.mpp.viamedica.pl.
 8. C. Hein, A. Forgues, A. Piau, A. Sommet, F. Nourhashémi, B. Vellas, Impact of Polypharmacy on Occurrence of Delirium in Elderly Emergency Patients, *Journal of the American Medical Directors Association*. 15 (2014) 850.e11-850.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.08.012>.
 9. K. Kurisu, D. Miyabe, Y. Furukawa, O. Shibayama, K. Yoshiuchi, Association between polypharmacy and the persistence of delirium: A retrospective cohort study, *BioPsychoSocial Medicine*. 14 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13030-020-00199-3>.
 10. A.H. Dawson, N.A. Buckley, Pharmacological management of anticholinergic delirium - Theory, evidence and practice, *British Journal of Clinical Pharmacology*. 81 (2016) 516-524. <https://doi.org/10.1111/bcp.12839>.
 11. D.M. Fick, T.P. Semla, M. Steinman, J. Beizer, N. Brandt, R. Dombrowski, C.E. DuBeau, L. Pezzullo, J.J. Epplin, N. Flanagan, E. Morden, J. Hanlon, P. Hollmann, R. Laird, S. Lindebur, S. Sandhu, American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults, *Journal of the American Geriatrics Society*. 67 (2019) 674-694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>.
 12. J.L. Rudolph, M.J. Salow, M.C. Angelini, R.E. McGlinchey, The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons, n.d. <http://archinte.jamanetwork.com/>.
 13. M. Boustani, N. Campbell, S. Munger, I. Maidment, C. Fox, Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application, *Aging Health*. 4 (2008) 311-320. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>.
 14. R.M. Carnahan, B.C. Lund, P.J. Perry, B.G. Pollock, K.R. Gulp, The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity, *Journal of Clinical Pharmacology*. 46 (2006) 1481-1486. <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>.
 15. M.L. Chew, B.H. Mulsant, B.G. Pollock, M.E. Lehman, A. Greenspan, R.A. Mahmoud, M.A. Kirshner, D.A. Sorisio, R.R. Bies, G. Gharabawi, Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults, *Journal of the American Geriatrics Society*. 56 (2008) 1333-1341. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x>.
 16. A. Egberts, R. Moreno-Gonzalez, H. Alan, G. Ziere, F.U.S. Mattace-Raso, Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review, *Journal of the American Medical Directors Association*. 22 (2021) 65-73.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.04.019>.
 17. A. Clegg, J.B. Young, Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review, *Age and Ageing*. 40 (2011) 23-29. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq140>.
 18. J. Westermeyer, T.M. Carr, Zolpidem-Associated Consequences: An Updated Literature Review with Case Reports, *Journal of Nervous and Mental Disease*. 208 (2020) 28-32. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001074>.
 19. C. Aldecoa, G. Bettelli, F. Bilotta, R.D. Sanders, R. Audisio, A. Borozdina, A. Cherubini, C. Jones, H. Kehlet, A. MacLulich, F. Radtke, F. Riese, A.J.C. Slooter, F. Veyckemans, S. Kramer, B. Neuner, B. Weiss, C.D. Spies, European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium, *European Journal of Anaesthesiology*. 34 (2017) 192-214. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594>.
 20. J.W. Devlin, Y. Skrobik, C. Gélinas, D.M. Needham, A.J.C. Slooter, P.P. Pandharipande, P.L. Watson, G.L. Weinhouse, M.E. Nunnally, B. Rochweg, M.C. Balas, M. van den Boogaard, K.J. Bosma, N.E. Brummel, G. Chanques, L. Denehy, X. Drouot, G.L. Fraser, J.E. Harris, A.M. Joffe, M.E. Kho, J.P. Kress, J.A. Lanphere, S. McKinley, K.J. Neufeld, M.A. Pisani, J.F. Payen, B.T. Pun, K.A. Puntillo, R.R. Riker, B.R.H. Robinson, Y. Shehabi, P.M. Szumita, C. Winkelman, J.E. Centofanti, C. Price, S. Nikayin, C.J. Misak, P.D. Flood, K. Kiedrowski, W. Alhazzani, Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU, *Critical Care Medicine*. 46 (2018) e825-e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003299>.
 21. K. Wojtasik-Bakalarz, J. Woroń, M. Siwek, Adverse CNS effects of opioid analgesics, (2021). <https://doi.org/10.5603/PMPI.2021.0013>.
 22. C. Teng, C.R. Frei, Delirium Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), *Drugs - Real World Outcomes*. (2021). <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00268-1>.
 23. K. Apodaca, J. Baker, H. Bin-Bilal, Y. Raskin, D.K. Quinn, Ertapenem-Induced Delirium: A Case Report and Literature Review, *Psychosomatics*. 56 (2015) 561-566. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2015.02.002>.
 24. J.J. Grahl, J.L. Stollings, S. Rakhit, A.K. Person, L. Wang, J.L. Thompson, P.P. Pandharipande, E. Wesley Ely, M.B. Patel, Antimicrobial exposure and the risk of delirium in critically ill patients *11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences, Critical Care*. 22 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2262-z>.
 25. A. v. Pejčić, Delirium associated with the use of macrolide antibiotics: a review, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. (2020). <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1828933>.
 26. A.M. Tomé, A. Filipe, Quinolones Review of Psychiatric and Neurological Adverse Reactions, n.d.
 27. L.E. Payne, D.J. Gagnon, R.R. Riker, D.B. Seder, E.K. Glisic, J.G. Morris, G.L. Fraser, Cefepime-induced neurotoxicity: A systematic

- review, *Critical Care*. 21 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1856-1>.
28. H.A. Kenna, A.W. Poon, C.P. de Los Angeles, L.M. Koran, Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: Review with case report, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 65 (2011) 549-560. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02260.x>.
 29. S. Muralee, D. Bober, R. Tampi, Delirium from the COX-2 inhibitor refecoxib [1], *Psychosomatics*. 45 (2004) 361-363. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.45.4.361>.
 30. Y. Kanbayashi, Y. Hatano, Y. Hata, T. Morita, K. Fukui, T. Hosokawa, Predictive factors for agitation severity of hyperactive delirium in terminally ill cancer patients in a general hospital using ordered logistic regression analysis, *Journal of Palliative Medicine*. 16 (2013) 1020-1025. <https://doi.org/10.1089/jpm.2013.0100>.
 31. P.J. Harrison, S. Luciano, L. Colbourne, Rates of delirium associated with calcium channel blockers compared to diuretics, renin-angiotensin system agents and beta-blockers: An electronic health records network study, *Journal of Psychopharmacology*. 34 (2020) 848-855. <https://doi.org/10.1177/0269881120936501>.
 32. I. Otremba, K. Wilczyński, J. Szewieczek, Delirium in the geriatric unit: Proton-pump inhibitors and other risk factors, *Clinical Interventions in Aging*. 11 (2016) 397-405. <https://doi.org/10.2147/CIA.S103349>.
 33. E.R.L.C. Vardy, A. Teodorczuk, A.J. Yarnall, Review of delirium in patients with Parkinson's disease, *Journal of Neurology*. 262 (2015) 2401-2410. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7760-1>.
 34. K. Bowman, L. Jones, J. Masoli, R. Mujica-Mota, D. Strain, J. Butchart, J.M. Valderas, R.H. Fortinsky, D. Melzer, J. Delgado, Predicting incident delirium diagnoses using data from primary-care electronic health records, *Age and Ageing*. 49 (2020) 374-381. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa006>.
 35. S. Memtsoudis, C. Cozowicz, N. Zubizarreta, S.M. Weinstein, J. Liu, D.H. Kim, L. Poultides, M.M. Berger, M. Mazumdar, J. Poeran, Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing lower extremity joint arthroplasty: A retrospective population-based cohort study, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 44 (2019) 934-943. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100700>.
 36. D.P. Yuppa, S. Nichols, Amiodarone-Induced Delirium in Advanced Cancer: A Case Report, *Psychosomatics*. 54 (2013) 294-296. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2012.07.006>.
 37. E.K. Byun, K.M. Berry, A. Lee, M. Oh-Park, Delirium Associated With Lidocaine Patch Administration: A Case Presentation, *PM and R*. 8 (2016) 597-601. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.12.006>.
 38. M.K. Shear, M. Sacks, Digitalis delirium: Psychiatric considerations, *Psychiatry in Medicine*. 8 (1977) 371-381. <https://doi.org/10.2190/dpx6-cv02-8d4a-lkeu>.
 39. S.H. Bush, S. Tierney, P.G. Lawlor, Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting, *Drugs*. 77 (2017) 1623-1643. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0804-3>.
 40. K. Wojtasik-Bakalarz, M. Siwek, Stosowanie leków prokognitywnych i przeciwpsychotycznych u pacjentów z otępieniem, *Terapia*. (2021) 56-62.