



How does haloperidol influence the long-term outcomes of delirium?

John W. Devlin^{1,2*}, Matthew S. Duprey³ and Timothy D. Girard⁴

Как галоперидол влияет на отдаленные исходы делирия?

Перевод Е.Е. Осиной



Как галоперидол влияет на отдаленные исходы делирия?

John W. Devlinl, Matthew S. Duprey, Timothy D. Girard

Делирий, сложное острое состояние спутанности сознания, которым страдают от трети до половины пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ), связан с многочисленными неблагоприятными исходами, включая более длительное пребывание в больнице, длительную симптоматическую нагрузку и повышенный риск стойких когнитивных нарушений [1]. Недавние исследования, в которых ежедневно учитывалась тяжесть заболевания [2] и повторные госпитализации [3], не выявили существенной связи между делирием в отделении интенсивной терапии и последующей смертностью в течение 1 года, но ранние исследования показали, что делирий во время критического состояния может увеличить долгосрочный риск летального исхода [4, 5]. Кроме того, рандомизированные исследования показали, что неотложное лечение в плане тактики ведения пациентов отделения интенсивной терапии может повлиять на долгосрочную выживаемость [6], что имеет большое значение для пациентов и их семей. Таким образом, клиницисты по-прежнему очень заинтересованы в вероятности того, что лечение острого делирия может улучшить отдаленные исходы.

В то время как преимущественно немедикаментозный комплекс ABCDEF при правильном применении связан со снижением делирия и смертности в отделении интенсивной терапии [7], безопасное и эффективное фармакологическое лечение делирия в отделении интенсивной терапии остается труднодостижимым [1]. Галоперидол используется часто [8], но многочисленные крупные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что он купирует делирий не лучше, чем плацебо [9, 10]. Поэтому рутинное применение галоперидола для лечения делирия не рекомендуется [1]. Короткие курсы приема низких доз галоперидола могут эффективно лечить некоторые симптомы делирия, но его применение для уменьшения симптомов недостаточно изучено.

Когда было обобщено влияние лечения делирия галоперидолом на общую, пост-госпитализационную, краткосрочную летальность в пяти РКИ в отделении интенсивной терапии, не было обнаружено существенной разницы в смертности между галоперидолом и плацебо (относительный риск [ОР] 0,89;



96,7%; доверительный интервал [ДИ] 0,77–1,03; I2=0%) [11]. Последовательный анализ исследования с поправкой на ДИ (0,75-1,07) показал, что существует недостаточно информации для подтверждения или опровержения двадцатипроцентного изменения относительной летальности. Исследование AID-ICU [9], в котором приняли участие 71% пациентов, не выявило существенной разницы в первичном исходе - дни жизни и выписки из больницы в течение 90 дней после рандомизации [9] или как в исследовании MINDS-USA [10] в отношении 90-дневной летальности ($p=0,16$) [9], но заранее спланированный анализ Bayesian выявил вероятность равную 94% , что галоперидол оказал клинически значимое влияние на 90-дневную летальность [12].

В предыдущем номере журнала исследователи AID-ICU расширили свои ранние выводы, сообщив о результатах за 1 год, включая смертность и связанное со здоровьем качество жизни [13]. Годичная смертность была значительно ниже в группе галоперидола (224/501; 44,7%) по сравнению с группой плацебо (251/486; 51,6%) (скорректированная разница абсолютного риска составила $-6,5\%$; 95% ДИ от $-12,8\%$ до $-0,2\%$; $P=0,045$) как в скорректированном, так и в нескорректированном анализе. Связанное со здоровьем качество жизни через год, напротив, существенно не отличалось между двумя группами. Подход Мортена и др. имеет важные преимущества. Только у 2,5% исследуемой когорты отсутствовали данные о смертности за 1 год, и анализ был скорректирован на основе двух стратификационных переменных [место исследования и начальный моторный подтип делирия (т.е. гиперактивный против гипоактивного)]. Переменные, которые могли повлиять на долгосрочную выживаемость, включая пол, возраст и исходную тяжесть заболевания, были рассмотрены во вторичных исследованиях с использованием методов G-вычисления, и из исследуемой популяции были исключены пациенты с одним или несколькими серьезными нарушениями протокола. Все исследования дали согласованные результаты относительно смертности в течение одного года.

Эти провокационные результаты поднимают ряд интересных вопросов. Если галоперидол не оказывал существенного эффекта в дни без делирия и комы, то каким фактором (факторами) обусловлена 1-летняя выживаемость,



наблюдаемая в группе галоперидола? Разделение кривых выживаемости вскоре после рандомизации позволяет предположить, что факторы, сопровождающие критические состояния, возможно, повлияли на регистрируемую разницу в выживаемости в течение 1 года. Изменял ли галоперидол тяжесть делирия? Хотя взаимосвязь между тяжестью делирия и краткосрочной летальностью остается неубедительной [14], связь между тяжестью делирия, которая не была оценена в исследовании AID-ICU, и долгосрочной летальностью может существовать, и на нее может повлиять галоперидол. Снижал ли галоперидол потребность в седативных препаратах, которые, как известно, влияют на смертность у некоторых пациентов ОИТ, таких как бензодиазепины и пропофол [1]? Доля пациентов, которым потребовалось экстренное введение седативных препаратов, была одинаковой в группах галоперидола и плацебо, но дозы седативных препаратов, возможно, отличались. Влияет ли галоперидол на дисфункцию других органов во время критических состояний, которые, как установлено, влияют на долгосрочную выживаемость у тех, кто пережил делирий [3]. Уменьшал ли галоперидол слабость после критических состояний или ПИТ-синдром (Синдром последствий интенсивной терапии), который часто встречается и может повлиять на долгосрочную смертность?

Дозы галоперидола, вводимые во время оказания помощи в отделении интенсивной терапии, также заслуживают рассмотрения. Пациенты, получавшие галоперидол, первоначально получали по 2,5 мг внутривенно три раза в день [9]. Клиницисты также могут назначать галоперидол "по мере необходимости" в дозе не более 20 мг в день. Тем не менее, средняя суточная доза галоперидола составляла 8,3 (6,8–11,4) мг, что позволяет предположить, что применение галоперидола "по мере необходимости" было нечастым. Средняя (\pm стандартное отклонение) суточная доза галоперидола в исследовании MIND-USA была аналогичной: 11,0 \pm 4,8 мг [10]. Последующий анализ участников исследования REDUCE, у которых развился делирий и которые лечились галоперидолом на основе стандартизированного протокола лечения, показал, что каждый миллиграмм галоперидола, вводимый ежедневно (максимум до 15 мг в день), был связан со значительным



снижением 28 и 90-дневной летальности [15], что привело к вопросу: “изучали ли AID-ICU и MIND-USA оптимальную дозу галоперидола?”.

Несмотря на эти интересные результаты, полученные Мортенсоном и соавт., мы утверждаем, что врачам отделения интенсивной терапии не следует увеличивать применение галоперидола для лечения делирия до тех пор, пока дополнительные исследования четко не определяют долгосрочные результаты применения препарата [1]. Будущие исследования должны оценить факторы в отделении интенсивной терапии и после него, которые, как известно, влияют на долгосрочную летальность [1-5], собрать данные о биомаркерах для изучения механических причинно-следственных связей, которые могут влиять на долгосрочную летальность, продолжить изучение потенциальной зависимости доза-эффект галоперидола и учесть события, которые во многих случаях конкурируют за долгосрочную выживаемость.

Сведения об авторе

1. Bouve College of Health Sciences, Northeastern University, 360 Huntington Ave, Boston, MA 140TF RD21602115, USA.

2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women’s Hospital, Boston, MA, USA

3 College of Pharmacy, University of Kentucky, Lexington, KY, USA. 4 Center for Research, Investigation, and Systems Modeling of Acute Illness (CRISMA), Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

Заявления

Конфликты интересов

От имени всех авторов автор-корреспондент заявляет, что конфликта интересов нет.

Примечание издателя

Springer Nature сохраняет нейтралитет в отношении претензий юрисдикции в опубликованных картах и институциональных связях.

Получено: 8 января 2024 г. **Принято:** 9 января 2024 г.



Опубликовано онлайн: 31 января 2024 г.

Список литературы

1. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Jofe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W (2018) Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 46(9):e825–e873
2. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, Cremer OL, Looije MF, de Lange DW, Veldhuijzen DS, Slooter AJC (2014) Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 18:R125
3. Fiest KM, Soo A, Hee Lee C, Niven DJ, Ely EW, Doig CJ, Stelfox HT (2021) Long-term outcomes in ICU patients with delirium: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 204(4):412–420
4. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo TE, van Ness PH (2009) Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 180:1092–1097
5. Ely EW, Shintani A, Truman B, Sperof T, Gordon SM, Harrell FE, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291(14):1752–1762
6. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweikert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 371:126–134
7. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich M, Barr J, Vryun D, Carson SS, Devlin JW, Engel HJ, Esbrook CL, Hargett KD, Harmon L, Hielsberg C, Jackson JC, Kelly TL, Kumar V, Millner L, Morse A, Perme CS, Posa PJ, Puntillo KA, Schweickert WD, Stollings JL, Tan A, D'Agostino McGowan L, Ely EW (2019) Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU Liberation Collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med* 47(1):3–14
8. Collet MO, Caballero J, Sonnevile R, Bozza FA, Nydahl P, Schandl A, Wøien H, Citerio G, van den Boogaard M, Hästbacka J, Haenggi M, Colpaert K, Rose L, Barbateskovic M, Lange T, Jensen A, Krog MB, Egerod I, Nibro HL, Wetterslev J, Perner A (2018) Prevalence and risk factor related to haloperidol use for delirium in adult intensive care unit patients: the multinational AID-ICU inception cohort study. *Intensive Care Med* 44(7):1081–1089
9. Andersen-Ranberg NC, Poulson LM, Perner A, Wetterslev J, Estrup S, Hästbacka J, Morgan M, Citerio G, Caballero J, Lange T, Kjær MN, Ebdrup BH, Engstrøm J, Olsen MH, Oxenbøll Collet M, Mortensen CB, Weber SO, Andreasen AS, Bestle MH, Uslu B, Scharling Pedersen H, Gramstrup Nielsen L, Toft Boesen HC, Jensen JV, Nebrich L, La Cour K, Laigaard J, Haurum C,



Olesen MW, Overgaard-Steensen C, Westergaard B, Brand B, Kingo Vesterlund G, Thornberg Kyhnaav P, Mikkelsen VS, Hyttel-Sørensen S, de Haas I, Aagaard SR, Nielsen LO, Eriksen AS, Rasmussen BS, Brix H, Hildebrandt T, Schönemann-Lund M, Fjeldsøe-Nielsen H, Kuivalainen AM (2022) Haloperidol for the treatment of delirium in ICU patients. *N Engl J Med* 387:2425–2435

10. Girard TD, Hough CL, Rock P, Gong MN, Douglas IS, Malhotra A, Owens RL, Feinstein DJ, Khan B, Pisani MA, Hyzy RC, Schmidt GA, Schweickert WD, Hite RD, Bowton DL, Masica AL, Thompson JL, Chandrasekhar R, Pun BT, Strength C, Boehm LM, Jackson JC, Pandharipande PP, Brummel NE, Hughes CG, Patel MB, Stollings JL, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW (2018) Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 379:2506–2516

11. Andersen-Ranberg NC, Barbateskovic M, Perner A, Collett MO, Poulson LM, van der Jagt M, Smit L, Wetterslev J, Mathiesen O, Maagaard M (2023) Haloperidol for the treatment of delirium in critically ill patients: an updated systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care* 27(1):329

12. Andersen-Ranberg NC, Poulsen LM, Perner A, Hästbacka J, Morgan M, Citerio G, Collet MO, Weber SO, Andreasen AS, Bestle M, Uslu B, Pedersen HS, Nielsen LG, Damgaard K, Jensen TB, Sommer T, Dey N, Mathiesen O, Granholm A (2023) Haloperidol vs. placebo for the treatment of delirium in ICU patients: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the AIDICU trial. *Intensive Care Med* 49(4):411–420

13. Mortensen CB, Andersen-Ranberg NC, Poulsen LM, Granholm A, Rasmussen BS, Nørregaard Kjær MB, Lange T, Ebdrup BH, Collet MO, Andreasen AS, Bestle MB, Uslu B, Pedersen HS, Nielsen LG, Hästbacka J, Jensen TB, Damgaard K, Sommer Morgen M, Dey N, Citerio G, Estrup S, Egerod I, Samuelson K, Perner A, Mathiesen O (2024) Long-term outcomes with haloperidol versus placebo in acutely admitted adult ICU patients with delirium. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07282-7>

14. Rosgen BK, Krewlak KD, Stelfox HT, Ely EW, Davidson JE, Kiest KM (2020) The association of delirium severity with patient and health system outcomes in hospitalized patients: a systematic review. *Age Ageing* 49:549–557

15. Duprey MS, Devlin JW, van der Hoeven JG, Pickkers P, Briesacher BA, Saczynski JS, Griffith JL, van den Boogaard M (2021) Association between incident delirium treatment with haloperidol and mortality in critically ill adults. *Crit Care Med* 49(8):1303–1311