Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.41; No.2; 2017

The comparison of Haloperidol, Midazolam and placebo effect in the Delirium treatment on adult male rat based on behavioural changes

Malihe Roozbakhsh*, Abdollah Farhadinasab, Fereshteh Motamedi

Department of Psychiatry, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences,Tehran Iran.

(Received: 2017/02/21 Accept: 2017/05/24)

Abstract

***Backgrond**: Delirium is a change in consciousness and ability to focus and attention. It is reducing costs and increasing the time patients stay in hospital. While sedative and hypnotic drugs reduce pain and anxiety, but according to studies conducted, it is one of the risk factors of delirium. Haloperidol has more therapeutic use due to low anticholinergic activity, low drug interactions and metabolites.*

***Materials and Methods:** This search is experimental method and 90 adult male rats were studied. Biperiden 40 mg/kg and LPS 50µg/kg were administered to two groups of 42 mice. Delirium confirmed by studying the behavior of mice for 60 minutes. The control group consisted of 6 mice. The dose and effect of haloperidol was evaluated for treatment of delirium comparison with midazolam in test groups by studying the behavior of delirium in 30 minutes after injection ($p \leq 0.01$ in haloperidol group 0.2mg/kg compromise with midazolam 0.5mg/kgand1mg/kg). To analyze the data, Kruskal-Wallis test and man_u_witney post test were run using SPSS software.*

***Findings:** Deliriumin created in this study was 16% hyperactive, 20% hypoactive and the rest were mixed. Both drugs haloperidol and midazolam were effective on hyperactive standards of behavior ($p \leq 0.05$in haloperidol group 0.1mg/kg and midazolam 0.25mg/kg). Haloperidol in low doses were effective on hypoactive delirium, while dose of 0.5 mg/kg had no significant effect. Therapeutic effect of midazolam at low doses in this case was significant but dose of 1mg/kg worse this situation.*

***Conclusion:** The findings of this study showed the importance of early diagnosis and treatment of delirium, especially hypoactive type, because, improper treatment (excessive dosing of midazolam) worsens prognosis and condition patient's.*

***Keywords:** Delirium, Biperiden, LPS, Haloperidol, Midazolam, Behavioral Study*

**Corresponding author: Malihe Roozbakhsh*
Email: maliheroozbakhsh@gmail.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دوره ۴۱، شماره ۲، ۱۳۹۶، صفحات ۶۳ تا ۷۰

مقایسه اثر هالوپریدول، میدازولام و پلاسبو در درمان دلیریوم در موشهای صحرایی نر بالغ براساس تغییرات رفتاری

ملیحه روزبخش*، عبدالله فرهادی نسب، فرشته معتمدی

بخش روان‌پزشکی، بیمارستان آیت ا... طالقانی ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱۲/۰۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۳/۰۳

چکیده:

سابقه و هدف: *دلیریوم، دگرگونی درهوشیاری باکاهش درتوانایی تمرکز و توجه می باشد و باعث افزایش هزینه ها وزمان ماندن بیماران دربیمارستان می باشد. داروهای خواب‌آور و هوشبرها با اینکه اضطراب ودرد را کم می‌کنند ولی باتوجه به منابع موجود، یکی از ریسک فاکتورهای ایجاد دلیریوم می‌باشد. هالوپریدول به جهت فعالیت آنتی‌کولینرژیکی و تداخل دارویی کم و متابولیت‌های محدود بیشتر کاربرد درمانی دارد. نظر به این که مبتلایان به دلیریوم عمدتا بدحال هستند به آسانی نمی‌توان آنها را وارد تحقیقات بالینی توام با مداخلات دارویی نمود، لذا این مطالعه با کار روی حیوانات طراحی گردید.*

مواد و روش بررسی: *روش این تحقیق مداخله‌ای تجربی می‌باشد و تعداد۹۰موش صحرایی بالغ نر مورد مطالعه قرار گرفتند. بی‌پریدین ۴۰ mg/kg و LPS ۵۰µg/kg هر کدام به دو گروه ۴۲تایی موش تزریق شدند. تایید دلیریوم با مطالعه رفتاری موشها به مدت ۶۰ دقیقه انجام گرفت. گروه کنترل شامل ۶ موش بودند. مقایسه دوز و اثر هالوپریدول و میدازولام بردرمان دلیریوم در گروههای درمانی با مطالعه رفتاری ۳۰ دقیقه پس از تزریق بررسی شد و با روش آماری کروسکال والیس وپس آزمون من _ یو وتنی مورد قضاوت بالینی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *نتایج حاصله به این شرح می‌باشد: دلیریوم ایجاد شده در موشها ۱۶٪ هیپراکتیو، ۲۰٪ هیپواکتیو و بقیه mixed بودند. هر دو داروی هالوپریدول و میدازولام بر روی معیارهای رفتاری هیپراکتیو موثر بودند: $p\leq ۰/۰۵$ درگروههای هالوپریدول ۰/۱ mg/kg و میدازولام ۰/۲۵ mg/kg). هالوپریدول در دوزهای پایین بر روی دلیریوم هیپواکتیو موثر بود در حالی که دوز ۰/۵ mg/kg اثر معنی داری نداشت. میدازولام در همین مورد در دوزهای پایین اثرمعنی‌دار داشت ولی در دوز ۱ mg/kg وضعیت را بدتر می‌کرد ($p\leq ۰/۰۱$ در گروه هالوپریدول ۰/۲ mg/kg درمقایسه باگروه میدازولام ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg).*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد در دلیریوم هیپراکتیو هر دو داروی هالوپریدول ومیدازولام موثر بودند و در دلیریوم هیپواکتیو میدازولام وضعیت را بدتر می‌کرد.*

واژگان کلیدی *: دلیریوم، بی پریدین، LPS، هالوپریدول، میدازولام، مطالعه رفتاری*

مقدمه:

دلیریوم که به صورت نقص حاد و برجسته هشیاری و در قالب اختلال توجه وجهت یابی نمایان می‌شود. دلیریوم یک اختلال تهدیدکننده‌ی حیات ولی برگشت‌پذیر است که با اختلالات ادراکی، فعالیت روانی حرکتی غیرمعمول و اختلال چرخه‌ی خواب جلوه‌گر می‌شود (۱). معیارهای تشخیص DSMIV-TR دلیریوم ناشی از بیماریهای طبی عمومی: الف: اختلال هشیاری (کاهش آگاهی نسبت به محیط) همراه باکاهش توانایی تمرکز، یا تغییر در توجه. ب: تغییر در عملکردشناختی (نظیر نقص حافظه، اختلال موقعیت سنجی، آشفتگی زبان) و یا بروزآشفتگی ادراکی که نتوان آن رابه حساب دمانس قبلی، ثابت شده، یا درحال بروز گذاشت. ج: آشفتگی

* **نویسنده مسئول:** ملیحه روزبخش
پست الکترونیک: maliheroozbakhsh@gmail.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

طی مدت کوتاهی ایجاد می‌شود (معمولا طی چندساعت تاچندروز) ودرطی روزتمایل به نوسان دارد. د: براساس مدارک موجوددرشرح حال، معاینه فیزیکی، یا یافته‌های آزمایشگاهی، اختلال ناشی از پیامدهای مستقیم و فیزیولوژیک یک بیماری طبی است (۱، ۲). تظاهرات رفتاری دلیریوم ممکن است در پذیرش درمان از سوی بیمار مداخله کند و اغلب مشاوره با روانپزشک در همین رابطه صورت می گیرد (۲، ۳). میزان مرگ و میر یک ساله همراه با دلیریوم ۴۰-۳۵ ٪ است (۱، ۲). در مورد پاتوفیزیولوژی دلیریوم، یافته های کمی وجود دارد. فرضیه‌های هدایت‌کننده برای پاتوژنز دلیریوم به نقش نوروترسمیترها، التهاب و استرس مزمن توجه کرده است (۲، ۴). براساس سطح فعالیت سایکوموتور دلیریوم به دو دسته تقسیم می گردد: هیپراکتیو (افزایش سایکوموتور): به‌صورت آژیتاسیون یا سایکوز و ناپایداری خلق و رفتارهای مخرب. هیپواکتیو (کاهش فعالیت سایکوموتور): در افراد مسن شایع‌تر است ولی کمتر تشخیص داده می‌شود و اغلب با افسردگی اشتباه می‌شود. هدف اولیه در درمان دلیریوم، درمان علت زمینه‌ای است.. هدف مهم دیگر، تدارک حمایت فیزیکی، حسی و محیطی است (۵). دیده شده در بخش‌های جنرال خصوصا ICU وCCU و ارتوپدی و اورژانس جهت آرامسازی و درمان دلیریوم از میدازولام استفاده می‌شود در صورتی که در منابع روانپزشکی فقط جهت درمان وکنترل علائم دلیریوم ترک الکل و بنزودیازپین استفاده از این دارو را مجاز دانسته است (۱). درمقایسه با اختلالاتی همچون اسکیزوفرنیا و افسردگی، دلیریوم کمتر مورد علاقه روانپزشکان جهت تحقیق و بررسی بوده و متاسفانه در بخش اورژانس و جراحی و سایر بخشهای پزشکی نیز مورد غفلت واقع شده است (۳). نظر به این که مبتلایان به دلیریوم عمدتا بدحال هستند به آسانی نمی-توان آنها را وارد تحقیقات بالینی توام با مداخلات دارویی نمود. لذا این مطالعه با کار روی حیوانات طراحی گردید.

مواد و روشها:

مطالعه‌ی حاضر یک تحقیق مداخله‌ای تجربی می‌باشد. در این پژوهش ۹۰ موش صحرایی (Rat) نر نژاد ویستار (Wistar) در محدوده‌ی وزنی ۲۳۰-۲۰۰ گرم و سن بالای ۲ ماه بودند، مورد استفاده قرار گرفتند که از حیوان‌خانه مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه شده بودند و در همان محل و از خرداد ماه لغایت آبان ماه سال ۱۳۹۵ انجام شد. این حیوانات در قفس‌های ۵-۴ تایی تحت شرایط کنترل‌شده دمایی ۲±۲۴ درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری می‌شدند و محل نگه‌داری حیوانات دارای دوره‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته بود. به جز در زمان آزمایش، آب و غذای کافی در دسترس حیوان قرار داشت. هر حیوان تنها یک‌بار استفاده شد و پس از انجام آزمایش از مطالعه حذف شد. درضمن بررسی براساس پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های تولیدشده‌ی انستیتو ملی بهداشت آمریکا برای نگه‌داری و استفاده از حیوان‌های آزمایشگاهی به انجام رسید. قابل اشاره است که نکات اخلاقی درخصوص کار با حیوان‌های آزمایشگاهی در تمام مدت انجام تحقیق رعایت شد.

قسمت اول:

۹۰موش به‌طور تصادفی براساس روش ایجاد دلیریوم در دو گروه توزیع شدند که جهت القاء دلیریوم براساس مطالعاتی که انجام شده و براساس آزمایش پایلوتی که انجام دادیم، داروی بی‌پریدین mg/kg ۴ به ۴۲ موش و mg/kg ۴ LPS به ۴۲ موش دیگر از طریق داخلی صفاقی تزریق شد. یک گروه کنترل شامل ۶ موش که تزریق نرمال سالین از طریق داخل صفاقی انجام می‌شد نیز وجود داشت (داروی Biperiden از شرکت سبحان دارو و LPS از شرکت سیگمای آلمان تهیه شد).

پس از تزریق داروها، براساس مطالعه‌ی رفتاری موش‌ها القاء دلیریوم بررسی شد که براساس آزمایش پایلوتی که انجام داده بودیم حدود ۳۰ دقیقه بعد دلیریوم در هر دو گروه موش‌ها ایجاد می‌شد (که البته در گروه دلیریوم متعاقب تزریق Biperiden کمی زودتر ایجاد می‌شد). در این مطالعه از نظر هیپواکتیو و هیپراکتیو بودن براساس معیارهای رفتاری موشها بررسی شدند که شامل موارد ذیل بود که به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد (۱۲).

هیپواکتیو: motor arrest (توقف حرکت)/ gazing (خیره شدن) / Drowsy (خواب‌آلودگی) هیپراکتیو: excessive sniffed (زیاد بو کشیدن) / walked rapidly (به سرعت راه رفتن) / easily startle (به آسانی از جا پریدن)

قسمت دوم:

پس از تایید القاء دلیریوم، جهت بررسی اثر درمانی هالوپریدول و میدازولام موش‌ها به ۱۲ گروه براساس دوز این داروها تقسیم شدند. جهت تعیین دامنه دوز داروهای هالوپریدول و میدازولام مطالعات قبلی مورد بررسی قرار گرفت (موارد غیر از درمان دلیریوم بودند چرا که مطالعه‌ی مشابهی انجام نشده بود) که از این دو دارو استفاده کرده بودند، از جمله استفاده از میدازولام در درمان اضطراب و ترس (۱۰-۷) و بررسی اثرات هالوپریدول بر رفتار موش‌ها (۱۲، ۱۱).

آنالیز آماری:

نتایج به‌صورت میانگین (mean)± انحراف معیار (SEM) بیان شد. جهت مقایسه‌ی داده های رفتاری در هر یک از گروه‌ها توسط آزمون کروسکال والیس با پس‌آزمون من _یو وتنی در نرم‌افزار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در تمام بررسی‌ها $p<0/05$ به‌عنوان سطح معنی‌دار درنظر گرفته شد.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

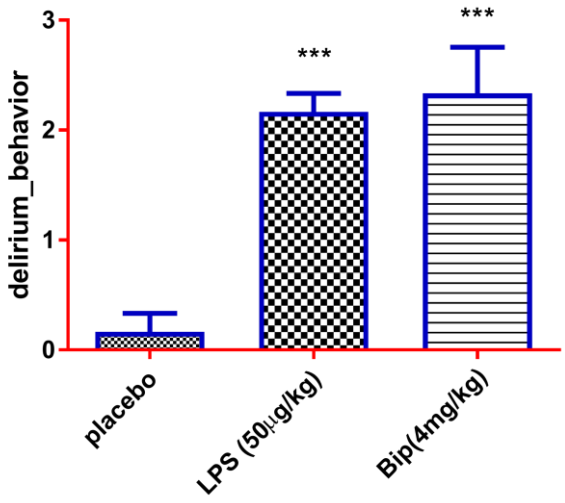
یافته‌ها:

از تعداد ۹۰ موش دلیریوم در ۱۵ مورد (۱۶٪) hyperactive و ۱۸مورد (۲۰٪) hypoactive و ۵۷ موش (۶۴٪) mixed بودند که درحال تغییر از یک حالت به حالت دیگر بود. همان طور که در نمودارهای ۲، ۳ و ۴ مشاهده می‌گردد هالوپریدول در تغییرات رفتاری هیپواکتیو موثر بود ولی میدازولام تغییرات معنی‌داری ایجاد نمی‌کرد و در دوز ۱ mg/kg وضعیت را بدتر می‌کرد.

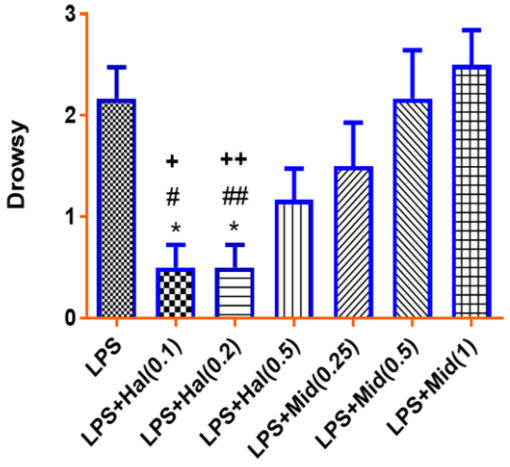
همانطور که در نمودارهای ۵ و ۶ دیده می شود هر دو داروی هالوپریدول و میدازولام در معیارهای رفتاری هیپراکتیو تغیرات معنی‌دار ایجاد می‌کردند و بین دو دارو از این لحاظ تفاوت معنی‌داری نبود.

بحث:

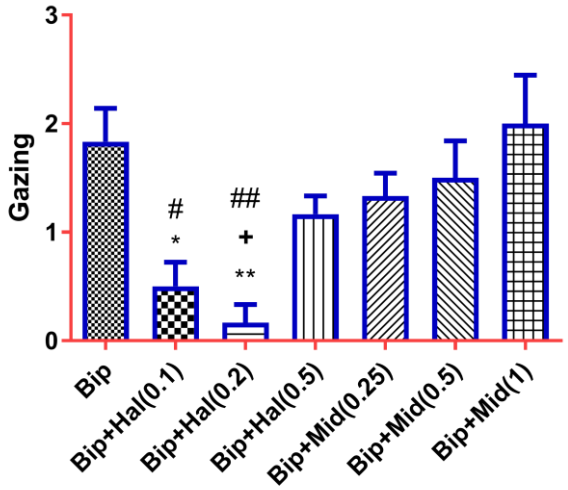
در مطالعه ما هر دو مکانیسم احتمالی تئوری هیپوکولینرژیک و تئوری التهاب سیستماتیک مورد تحقیق قرار گرفتند در صورتی که در مطالعاتی که قبلا انجام شده بود یکی از این مکانیسم‌ها را مورد بررسی قرار داده بودند و از این لحاظ یک برتری محسوب می‌شود چرا که می‌شود مقایسه‌ای هم در مورد علل احتمالی ایجاد دلیریوم انجام گیرد. در این مطالعه اثر تجویز هالوپریدول و میدازولام و دوزهای موثر آن‌ها بر درمان دلیریوم بررسی شد. با استفاده از مکانیسم آنتی کولینرژیک در این تحقیق با تجویز بی‌پریدین ۴ mg/kg از طریق داخلی صفاقی دلیریوم در موشهای صحرایی ایجاد شد همان‌طور که در مطالعه‌ی O'Hare و همکاران در سال ۱۹۹۷ با تجویز آتروپین و بررسی تغییرات رفتاری و ماز در Rat بررسی شده بود (۱۳). با استفاده از این مکانیسم Leavitt و همکاران نیز در سال ۱۹۹۴ از آتروپین (که جزء اولین مطالعات دلیریوم در موشهای صحرایی بود) و Pattij و همکاران در سال ۲۰۰۷ با استفاده از اسکوپولامین ۰/۳ mg/kg در موشهای صحرایی دلیریوم القاء کردند و با مطالعه تغییرات رفتاری آن را



نمودار ۱ میزان تغییرات رفتاری پس ازتزریق Biperiden و LPS درموش صحرایی نر بالغ (n=۶) (***p≤۰/۰۱).



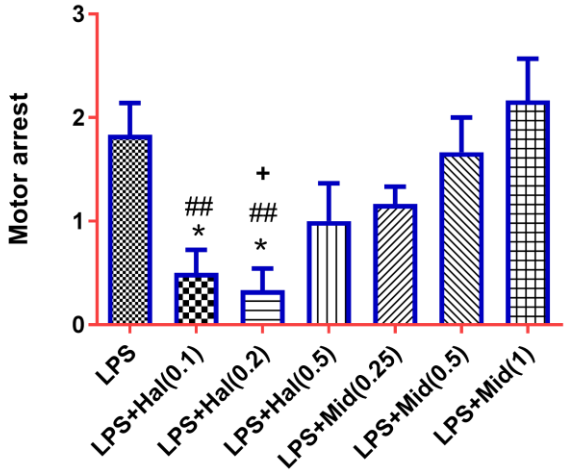
نمودار ۲ تاثیر درمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری drowsy ایجاد شده (n=۶). (*p≤۰/۰۵ گروه هالوپریدول ۰/۱ mg/kg و ۰/۲ mg/kg درمقایسه باگروه LPS) (#p≤۰/۰۵ و +p≤۰/۰۵ گروه هالوپریدول ۰/۱ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg) (++p≤۰/۰۱ و ##p≤۰/۰۱ گروه هالوپریدول ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg).



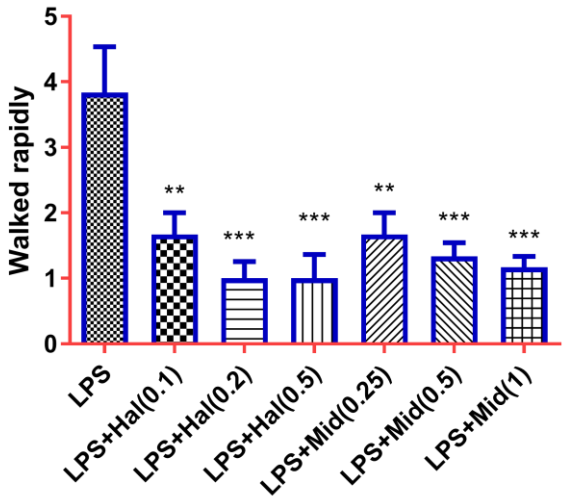
نمودار ۳ تاثیردرمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری gazing ایجاد شده در موش صحرایی نربالغ (n=۶). (*p≤۰/۰۵ گروه هالوپریدول ۰/۱ mg/kg) (**p≤۰/۰۱ گروه هالوپریدول ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه Biperiden) (#p≤۰/۰۵ گروه هالوپریدول ۰/۱ mg/kg) و (##p≤۰/۰۱ گروه هالوپریدول ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۱ mg/kg) (+p≤۰/۰۵ گروه هالوپریدول ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۵ mg/kg).

تایید کردند (۱۴، ۱۵). Tamura و همکاران ازطریق تجویز بی‌پریدین ۴۰ mg/kg در موشهای صحرایی ایجاد دلیریوم را با بررسی تغییرات

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

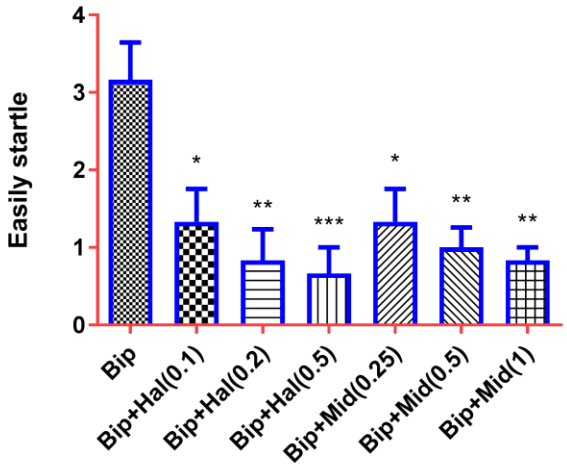


نمودار ۴ تاثیردرمانی توسط هالوپریدول ومیدازولام بر روی تغییرات رفتاری motor arrest ایجاد شده دروموش صحرایی نر بالغ (n=۶). (*p≤۰/۰۵ گروه هالوپریدول mg/kg ۰/۱ و mg/kg ۰/۲ درمقایسه باگروه LPS) (##p≤۰/۰۱ گروه هالوپریدول mg/kg ۰/۱ و mg/kg ۰/۲ درمقایسه باگروه میدازولام mg/kg ۱) (+p≤۰/۰۵ گروه هالوپریدول mg/kg ۰/۲ درمقایسه با گروه میدازولام mg/kg ۰/۵).



نمودار ۵ تاثیردرمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری walked rapidly ایجاد شده در موش صحرایی نربالغ (n=۶). (**p≤۰/۰۰۵ گروههای هالوپریدول mg/kg ۰/۱ و میدازولام mg/kg ۰/۲۵) (***p≤۰/۰۰۱ گروههای هالوپریدول mg/kg ۰/۲ و mg/kg ۰/۵ و میدازولام mg/kg ۰/۵ و mg/kg ۱ در مقایسه با گروه LPS). بین گروههای درمانی باهم اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

رفتاری ثابت کردند (۱۶) که مطالعه ما از نظر دوز ایجاد دلیریوم با آزمایش پایلوتی که انجام داده بودیم با تجویز mg/kg ۴ همان تغییرات درموشها



نمودار ۶ تاثیردرمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری easily startle ایجادشده در موش صحرایی نربالغ (n=۶). (*p≤۰/۰۵ گروههای هالوپریدول mg/kg ۰/۱ و میدازولام mg/kg ۰/۲۵) (**p≤۰/۰۱ گروههای هالوپریدول mg/kg ۰/۲ و میدازولام mg/kg ۰/۵) (***p≤۰/۰۰۱ گروه هالوپریدول mg/kg ۰/۵ در مقایسه باگروه LPS). بین گروههای درمانی با هم اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

ایجاد شد بر خلاف آن مطالعه که با دوزهای mg/kg ۴ و mg/kg ۰/۴ دلیریوم در موشها القا نشده بود. از معیارهای رفتاری مطالعه Tamura و همکاران در مطالعه خود استفاده کردیم (۱۶) و بر همین اساس دلیریوم به دو دسته هیپراکتیو و هیپواکتیو تقسیم شد که در مطالعه ایشان حدود ۲۱٪ موارد هیپراکتیو و ۲۹٪ موارد هیپو اکتیو و بقیه (۶۰٪) ترکیبی از این دو بود. در مطالعه ما نیز از ۹۰ موش صحرایی نر بالغ ۱۵ مورد (۱۶٪) هیپراکتیو، ۱۸ مورد هیپراکتیو (۲۰٪) هیپواکتیو و بقیه (۵۴٪) ترکیبی بودند که نسبت به تحقیق Tamura و همکاران تغییر اندکی دارد. مثل تحقیق Tamura و همکاران در مطالعه ما نیز این رفتار موشها مرتبا در حال تغییر به یکدیگر بود (۱۶). مکانیسم دیگری که ما در مطالعه استفاده کردیم با استفاده از تئوری ایجاد التهاب بود با استفاده از LPS ۵۰ mg/kg همانطورکه cuningham و همکاران در سال ۲۰۰۸ از LPS mg/kg ۱۰۰ برای ایجاد تغییرات شناختی و بیماریهای نورودژنراتیو در حیوانات استفاده کردند (۱۷). درمطالعه ما تغییرات رفتاری دلیریوم هیپواکتیو و هیپراکتیو با تزریق LPS ۵۰ mg/kg مشاهده شد و نیازی به استفاده دوز بالاتر نشد همانطور که درمطالعه Culley و همکاران دیده شده بود (۱۸). درمطالعه cuningham و همکاران تغییرات رفتاری در سه مقطع زمانی مختلف بررسی شد ۲ ساعت پس ازتزریق، ۲۴ ساعت پس از تزریق، ۴۸ ساعت پس از تزریق که دیده شده تغییرات در مقاطع زمانی ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت پس ازتزریق معنا دار نبوده و حتی ۴۸ ساعت پس ازتزریق رفتارها به حالت نرمال برگشته بودند. در مطالعه ما از ۶۰ دقیقه تا ۲۴ ساعت پس از تزریق LPS تغییرات رفتاری در صورت عدم درمان ادامه داشته و پس از این

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

زمان برطرف می شد که ازاین لحاظ تاحدودی مشابه مطالعه cuningham و همکاران بود (۱۷). در خصوص اثر درمانی بر سندرم دلیریوم مطالعه Experimental بر روی حیوان انجام نشده ولی بر روی درمان دمانس و آلزایمر مطالعاتی بر روی موش صحراییانجام شدهمچون مطالعات Nakamura و همکارانش در سال ۱۹۹۸ اثر آنیراستام بر مدل موشی آلزایمر و مطالعه Javadi-Paydar و همکاران در سال ۲۰۱۱ که اثر آتوروستاتین و مطالعه Javadi-Paydar و همکاران در سال ۲۰۱۲ اثر گرانیزترون بر روی اختلال شناختی ایجادشده در مدل موشی دمانس را بررسی کرده بودند و مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸، Nakamura و همکاران از آنیراستام جهت بهبود کاهش توجه ایجاد شده به وسیله آپومورفین استفاده کردند (۲۲-۱۹). به نظر میرسد تمایل جهت انجام تحقیق بر روی دمانس بیشتر ازدلیریوم بوده است که شاید علت آن مبهم و متعدد بودن علت و اتیولوژی دلیریوم می‌باشد و اینکه درمان اصلی آن درمان پاتولوژی زمینه‌ای می‌باشد. در مطالعه ما اثر درمانی هالوپریدول و میدازولام در دوزهای مختلف بر روی دلیریوم ایجاد شده توسط دو مکانیسم احتمالی ایجاد آن بررسی شد که مشاهده شد در دلیریوم هیپراکتیو هر دو داروی هالوپریدول و میدازولام موثر بودند. در مورد تاثیر دو داروی هالوپریدول و میدازولام در مکانیسم احتمالی ایجاد دلیریوم تفاوتی معنادار بین این دو دارو در دو دو گروه LPS و Biperiden وجود نداشت و این مساله نشان دهنده این است که هالوپریدول و میدازولام هر دو در دلیریوم هیپراکتیو ناشی از التهاب سیستمیک و کاهش استیل کولین موثر هستند. در دلیریوم هیپواکتیو هالوپریدول در دوزهای پایینتر موثر بود و دوز mg/kg ۰/۵ موثر نبود که این وضعیت خصوصا در مورد دلیریوم ناشی از تزریق LPS مشهودتر بود و در مورد دلیریوم ناشی از تزریق Biperiden تاثیر کمتر می‌شد ولی این کاهش اثر کاهش در معنی داری بود نه درکل اثر گذاری هالوپریدول. میدازولام در دوزهای پایین‌تر موثر بود ودر دوز mg/kg ۱ وضعیت را بدتر می کرد و در گروههای دلیریومی ناشی از تزریق Biperiden و LPS فرقی نداشت. توجیهی که در مورد مساله فوق می-توان داشت این است که هالوپریدول به دلیل تاثیر مستقیم بر روی اثر کاهش استیل کولین و به تبع آن افزایش دوپامین ناشی از تزریق Biperiden در دلیریوم ناشی از آن موثر است و این مساله در مورد گروه دلیریوم ناشی از تزریق LPS صدق نمی کند و هالوپریدول در دوز mg/kg ۰/۵ اثرش کاهش پیدا می‌کند و این میتواند ناشی از شروع عوارض دارویی آنتی دوپامینرژیک و اکستراپیرامیدال باشد همانطور که در مطالعه Regina و همکاران که درسال ۲۰۱۲ انجام شده درمورد مقایسه اثر دوزهای بالا و پایین هالوپریدول بر روی حرکات وجنبش موشهای صحرایی که به وضوح کاهش locomotor activity در دوز mg/kg ۱ در مقایسه با دوز mg/kg ۰/۰۳ دیده شد (۲۳). میدازولام در دوزهای بالاتر احتمالا به دلیل خاصیت سداتیو- مانند مطالعه Skorzewska و همکاران در سال ۲۰۱۵ که اثر میدازولام را بر روی ترس موشها بررسی کردند و دوز mg/kg ۱ موشها را خواب‌آلوده می‌کرد (۲۴). وضعیت دلیریوم هیپواکتیو را در بیشترگروهها بدتر می کرد و این مساله دقت در تنظیم دوز دارویی موثر میدازولام خصوصا در بیمار مبتلا به دلیریوم هیپواکتیو که شیوع بیشتری دارد را نشان می دهد چرا درصورت عدم رعایت این موضوع باعث بدتر شدن وضعیت بیمار ودر نتیجه بدتر شدن پروگنوز و عوارض ناشی از دلیریوم می شود همانطورکه در مطالعه Breitbart و همکاران در سال ۱۹۹۶ در بیماران مبتلا به ایدز که دلیریوم با دوز پایین هالوپریدول وکلرپرومازین بهبودی می یافت ولی لورازپام تاثیری بر درمان آن نداشت (۲۵). درسال ۲۰۱۰ نیز Pandharipande اثر لورازپام و دکسمتومتیدین را در دلیریوم بیماران مبتلا به سپسیس بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که دکسمتومتیدین نسبت به لورازپام اثرات درمانی معنادار تری را ایجاد می کند ولورازپام تاثیر چندانی بر درمان دلیریوم ندارد (۲۶). مطالعات مختلفی در مورد اثرات بنزودیازپینها خصوصا لورازپام و میدازولام بر روی اضطراب و ترس موشهای صحرایی انجام شده که به این دلیل است که بنزودیازپینها به عنوان داروهای اضطراب زدا و آرامبخش شناخته و طبقه بندی می شوند و در انسان گاها در بخشهای غیر روانپزشکی و جهت آرامسازی مبتلایان به دلیریوم استفاده می شود در صورتی که ممکن است دلیریوم از نوع هیپراکتیو به نوع هیپواکتیو تبدیل گردد و با تجویز این داروها وضعیت وپروگنوز بیمار بدتر گردد .

محدودیت‌ها و پیشنهادات:

در این مطالعه به دلیل وسعت تحقیق و کار بر روی دو مکانیسم احتمالی ایجاد دلیریوم امکان بررسی مارکرهای التهابی پس از تزریق LPS و همچنین ثبت و بررسی EEG پس از القاء دلیریوم وجود نداشت. پیشنهاد می‌گردد با توجه به وسعت شیوع سندرم دلیریوم وعوارض ناشی از آن مطالعات بیشتری در خصوص علل ایجاد آن صورت گیرد که در مطالعه ما دومکانیسم احتمالی ایجاد آن مورد بررسی قرار گرفت و در مطالعات آینده می توان سایر علل ایجاد کننده این سندرم مانند بیهوشی، تروما به سر، جراحی و ... را مورد پژوهش قرار داد و همچنین مقایسه اثرات درمانی داروهای متفاوتی که درکنترل و درمان این سندرم استفاده می‌شود، به طور مثال اثر داروهای آنتی سایکوتیک دیگر خصوصا نسل دوم و همچنین داروهایی مثل دکسمدتومیدین، پروپوفول و ... که تاثیرشان بر روی دلیریوم با مکانیسمهای مختلف ایجاد آن چگونه است.

نتیجه‌گیری:

براساس نتایج این تحقیق میدازولام وضعیت دلیریوم هیپواکتیو را بدتر می-کند و در درمان دلیریوم هیپراکتیو به دلیل کنترل آژیتاسیون موثر می‌باشد که به دلیل تبدیل دلیریوم هیپراکتیو و هیپواکتیو به یکدیگر توصیه می‌گردد که این دارو در هرگونه دلیریوم استفاده نشود.

کد اخلاق IR.SBMU.SM.REC.1394.121 در دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی است.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

منابع:

1. Sadock Benjamin J, Sadock Virginia A. Delirium, Dementia, and Amnestic and Other Cognitive Disorders Due to a General Medical Condition. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th Edition 2011. p. 1153-1167.
2. Sadock Benjamin J, Sadock Virginia A. Delirium, Dementia, and Amnestic and Other Cognitive Disorders. In: Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 11th Edition 2015. p. 323-329 .
3. Jewel Sh, Jacqueline M. An update on delirium in the postoperative setting: Prevention, diagnosis and management: Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2012; 26: 327–343.
4. Richard S, A. Tahir T, Borthwick M, L. Sampson E. Drug treatment of delirium: Past, present and future: Journal of Psychosomatic Research 2008; 65: 273–282.
5. W. Devlin J, S. Al-Qadhee N, 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: 289–309.
6. Pratik Pandharipande, Bryan A. Cotton, Ayumi Shintani, Jennifer Thompson, Brenda ruman Pun, John A. Morris Jr et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma ICU patients: J Trauma 2008; 65(1): 34–41.
7. I. Obradovic´ D, M. Savic´ M, S. Andjelkovic´ D, D. Ugres˘ic´ N, R. Bokonjic´ D. The influence of midazolam on active avoidance retrieval and acquisition rate in rats: Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2004; 77: 77–83.
8. Mikulecká A, Šubrt M, Pa˘rízková M, Mareš P, Kubová H. Consequences of early postnatal benzodiazepines exposure in rats. II. Social behavior: Frontiers in Behavioral Neuroscience 2014; 1-11.
9. Pain L, Launoy A, Fouquet N, Oberling P. Mechanisms of action of midazolam on expression of contextual fear in rats: British Journal of Anaesthesia 2002; 89(4): 614±621.
10. A. Dielenberg R, Arnold J, Iain S. Low-Dose Midazolam Attenuates Predatory Odor Avoidance in Rats: PII 2009; 3057(98): 64-71.
11. Regina Cruz Diasa F, Wermelinger de Matosa L, de Fátima dos Santos ampaiob M, J. Careyc R, Pinheiro Carrera M. Opposite effects of low versus high dose haloperidol treatments on spontaneous and apomorphine induced motor behavior: Evidence that at a very low dose haloperidol acts as an indirect dopamine agonist: Behavioural Brain Research 2012; 229: 153–159.
12. Silvˆania M, Vasconcelos M, S. Nascimento V, RA Nogueira C, MAG Vieira C, Cléa F. Sousa F, MF Fonteles M, SB Viana G. Effects of aloperidol on rat behavior and density of dopaminergic D2-like receptors: Behavioural Processes 2003; 63: 45–52.
13. O'hare E, T. Weldon D, Bettin K, Cleary J, R. Mach J. Serum Anticholinergic Activity and Behavior Following Atropine Sulfate Administration in the Rat : Pharmacology Biochemistry and Behavior 1997; 56(1): 151–154.
14. Leavitt ML, Trzepacz PT, Ciongoli K. Rat model of delirium: atropine dose-response relationships. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994; 6(3): 279-284.
15. Pattij T, W Janssen MC, Loos M, Smit AB, M. Schoffelmeer AN, M. van Gaalen M. Strain specificity and cholinergic modulation of visuospatial attention in three inbred mouse strains: Genes, Brain and Behavior 2007; 6: 579–587.
16. Tamura Y, Chiba Sh, Takasaki H, Tabata K, Ishimaru Y, Ishimoto T. Biperiden-induced delirium model in rats: A behavioral and electroencephalographic study: B rain research 2006; 5: 194-199.
17. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, L. Murray C, F.C. Woods J, M.J. Deacon R, et al. Systemic Inflammation Induces Acute Behavioral and Cognitive Changes and Accelerates Neurodegenerative Disease: Biol Psychiatry 2009; 65: 304–312.
18. J. Culley D, Snayd M, G. Baxter M, Xie Z, Ho Lee I, Rudolph J. Systemic inflammation impairs attention and cognitive flexibility but not associative learning in aged rats: possible implications for delirium: Frontiers in Aging Neuroscience 2014; 1-7.
19. Nakamura K, Kurasawa M, Tanaka Y. Scopolamine model of delirium in rats and reversal of the performance impairment by aniracetam: drug developmental research 1998; 85–97.
20. Javadi-Paydar M, Rayatnia F, Fakhraei N, Zakeri M, Mirazi N, Norouzi A, Dehpour AR. Atorvastatin improved scopolamine-induced impairment in memory acquisition in mice: involvement of nitric oxide. Brain Res 2011; 89–99.
21. Javadi-Paydara M, Zakeria M, Norouzib A, Rastegarc H, Mirazid N, Dehpour AR. Involvement of nitric oxide in granisetron improving effect on scopolamine - induced memory impairment in mice : B rain Research 2012; 14(29): 61-71.
22. Nakamura K, Kurasawa M, Tanaka Y. Apomorphine-induced hypoattention in rats and reversal of the choice performance impairment by aniracetam: European Journal of Pharmacology 1998; 342: 127–138.
23. Cruz Diasa FR, Wermelinger de Matosa L, de Fátima dos Santos ampaiob M, J. Careyc R, Pinheiro Carrera M. Opposite effects of low versus high dose haloperidol treatments on spontaneous and apomorphine induced motor behavior: Evidence that at a very low dose haloperidol acts as an indirect dopamine agonist: Behavioural Brain Research 2012; 229: 153–159.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

24. Skórzewska A, Lehner M, Wisłowska-Stanek A, Turzyńska D, Sobolewska A, Krząścik P, et al. Midazolam treatment before re-exposure to contextual fear reduces freezing behavior and amygdala activity differentially in high- and low-anxiety rats. Pharmacology , Biochemistry and Behavior 2015; 129: 34–44.
25. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients: Am J Psychiatry. 1996; 153(2): 231-237.
26. P Pandharipande P, D Sanders R, D Girard T, McGrane S, L Thompson J, K Shintani A. Eefsefaerccht of dexmedetomidine versus lorazepam onoutcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial: Critical Care 2010; 14: 38.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]