

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

Background: 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/kg and 1mg/kg). To analyze the data, Kruskal-Wallis test and man_u_witney post test were run using SPSS software.

Findings: Delirium in 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

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 روان پزشکی، بیمارستان آیت الله 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 در هوشیاری با کاهش در توانایی تمرکز و توجه می باشد و باعث افزایش هزینه ها و زمان ماندن بیماران در بیمارستان می باشد. داروهای خواب آور و هوشبرها با اینکه اضطراب و درد را کم می کنند ولی باتوجه به منابع موجود، یکی از ریسک فاکتورهای ایجاد دلیریوم می باشد. هالوپریدول به جهت فعالیت آنتی کولینرژیکی و تداخل دارویی کم و متابولیت های محدود بیشتر کاربرد درمانی دارد. نظر به این که مبتلایان به دلیریوم عمدتاً بدحال هستند به آسانی نمی توان آنها را وارد تحقیقات بالینی توأم با مداخلات دارویی نمود، لذا این مطالعه با کار روی حیوانات طراحی گردید.

مواد و روش بررسی: روش این تحقیق مداخله ای تجربی می باشد و تعداد ۹۰ موش صحرایی بالغ نر مورد مطالعه قرار گرفتند. بی پریدین 40 mg/kg و $5 \mu\text{g/kg}$ LPS هر کدام به دو گروه ۴۲ تایی 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 بر درمان دلیریوم در گروههای درمانی با مطالعه رفتاری ۳۰ دقیقه پس از تزریق بررسی شد و با روش آماری کروسکال والیس و پس آزمون من - یو و تنی مورد قضاوت بالینی قرار گرفت.

یافته ها: نتایج حاصله به این شرح می باشد: 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: $p \leq 0.05$ در گروههای هالوپریدول 0.1 mg/kg و میدازولام 0.25 mg/kg . هالوپریدول در دوزهای پایین بر روی دلیریوم هیپواکتیو موثر بود در حالی که دوز 0.5 mg/kg اثر معنی داری نداشت. میدازولام در همین مورد در دوزهای پایین اثر معنی دار داشت ولی در دوز 1 mg/kg وضعیت را بدتر می کرد ($p \leq 0.01$ در گروه هالوپریدول 0.2 mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام 0.5 mg/kg و 1 mg/kg).
نتیجه گیری: به نظر می رسد در دلیریوم هیپراکتیو هر دو داروی هالوپریدول و میدازولام موثر بودند و در دلیریوم هیپواکتیو میدازولام وضعیت را بدتر می کرد.

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

مقدمه:

تشخیص DSMIV-TR دلیریوم ناشی از بیماریهای طبی عمومی: الف: اختلال هشیاری (کاهش آگاهی نسبت به محیط) همراه با کاهش توانایی تمرکز، یا تغییر در توجه. ب: تغییر در عملکرد شناختی (نظیر نقص حافظه، اختلال موقعیت سنجی، آشفتگی زبان) و یا بروز آشفتگی ادراکی که نتوان آن را به حساب دمانس قبلی، ثابت شده، یا در حال بروز گذاشت. ج: آشفتگی

دلیریوم که به صورت نقص حاد و برجسته هشیاری و در قالب اختلال توجه و جهت یابی نمایان می شود. دلیریوم یک اختلال تهدیدکننده حیات ولی برگشت پذیر است که با اختلالات ادراکی، فعالیت روانی حرکتی غیرمعمول و اختلال چرخه خواب جلوه گر می شود (۱). معیارهای

* نویسنده مسئول: ملیحه روزبخش

پست الکترونیک: maliheroobakhsh@gmail.com

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:

۹۰ موش به‌طور تصادفی براساس روش ایجاد دلیریوم در دو گروه توزیع شدند که جهت القاء دلیریوم براساس مطالعاتی که انجام شده و براساس آزمایش پیلوتی که انجام دادیم، داروی بی‌پریدین 4 mg/kg به ۴۲ موش و 4 mg/kg 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 پیلوتی 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: sniffed excessive (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 $(\pm \text{mean})$ انحراف معیار (SEM) بیان شد. جهت مقایسه‌ی داده‌های 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 در نظر گرفته شد.

طی مدت کوتاهی ایجاد می‌شود (معمولاً طی چندساعت تا چندروز) و در طی روزتمایل به نوسان دارد. د: براساس مدارک موجود در شرح 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 می‌گیرد (۲، ۳). میزان مرگ و میر یک ساله همراه با دلیریوم ۳۵-۴۰٪ است (۱، ۲). در مورد پاتوفیزیولوژی دلیریوم، یافته‌های کمی وجود دارد. فرضیه‌های هدایت‌کننده برای پاتوژنز دلیریوم به نقش نوروترانسمیترها، التهاب و استرس مزمن توجه کرده است (۲، ۴). براساس سطح فعالیت سایکوموتور دلیریوم به دو دسته تقسیم می‌گردد: 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 خصوصاً ICU و CCU و ارتوپدی و اورژانس جهت آرماسازی و درمان دلیریوم از میدازولام استفاده می‌شود در صورتی که در منابع روانپزشکی فقط جهت درمان و کنترل علائم دلیریوم ترک الکلی 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 متأسفانه در بخش اورژانس و جراحی و سایر بخشهای پزشکی نیز مورد غفلت واقع شده است (۳). نظر به این که مبتلایان به دلیریوم عمدتاً بدحال هستند به آسانی نمی‌توان آنها را وارد تحقیقات بالینی توأم 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 کنترل شده دمایی 24 ± 2 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

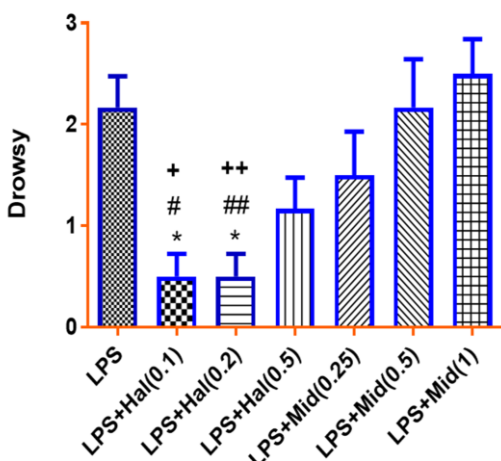
یافته‌ها:

از تعداد ۹۰ موش دلیریوم در ۱۵ مورد (۱۶٪) hyperactive و ۱۸ مورد (۲۰٪) hypoactive و ۵۷ موش (۶۴٪) mixed بودند که در حال 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.

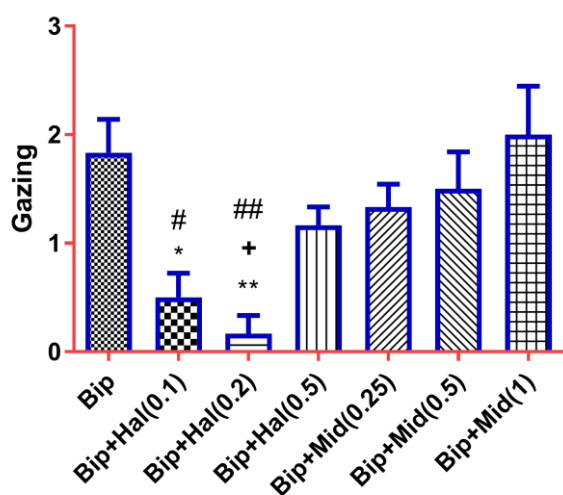
همانطور که در نمودارهای ۵ و ۶ دیده می‌شود هر دو داروی هالوپریدول و میدازولام در معیارهای رفتاری هیپراکتیو تغییرات معنی‌دار ایجاد می‌کردند و بین دو دارو از این لحاظ تفاوت معنی‌داری نبود.

بحث:

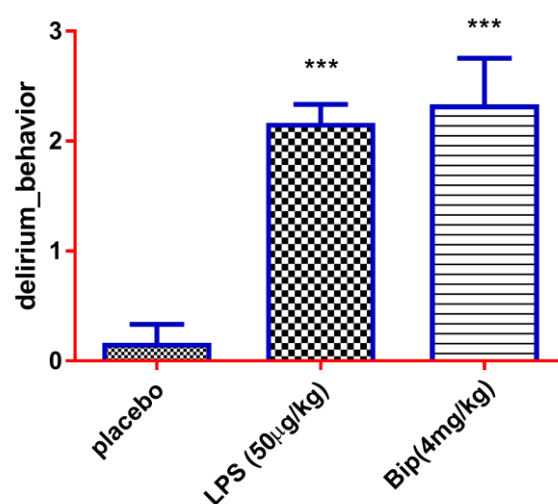
در مطالعه ما هر دو مکانیسم احتمالی تئوری هیپوکولینرژیک و تئوری التهاب سیستماتیک مورد تحقیق قرار گرفتند در صورتی که در مطالعاتی که قبلاً انجام شده بود یکی از این مکانیسم‌ها را مورد بررسی قرار داده بودند و از این لحاظ یک برتری محسوب می‌شود چرا که می‌شود مقایسه‌ای هم در مورد علل احتمالی ایجاد دلیریوم انجام 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 همان طور 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 ۲ تاثیر درمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری drowsy ایجاد شده (n=۶). $p \leq 0.05$ (*) گروه هالوپریدول ۰/۱ mg/kg و ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه LPS ($p \leq 0.05$ +) و $p \leq 0.05$ ##) هالوپریدول ۰/۱ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۵ mg/kg و ۰/۲ mg/kg (۱ mg/kg) ($p \leq 0.01$ ++) و $p \leq 0.01$ ##) گروه هالوپریدول ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg.)

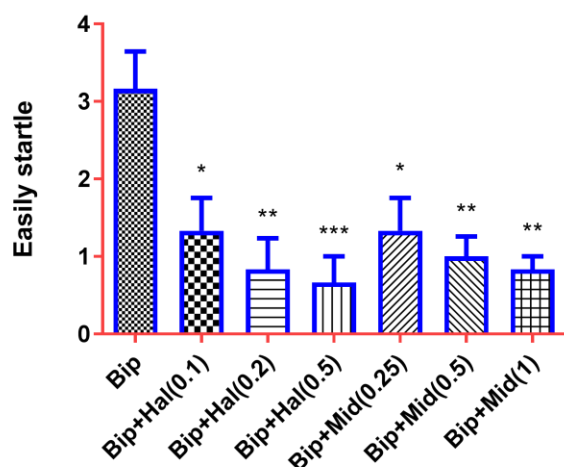


نمودار ۳ تاثیر درمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری gazing ایجاد شده در موش صحرایی نر بالغ (n=۶). $p \leq 0.05$ (*) گروه هالوپریدول ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه LPS ($p \leq 0.01$ ++) و $p \leq 0.01$ ##) هالوپریدول ۰/۱ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۵ mg/kg و ۰/۲ mg/kg (۱ mg/kg) ($p \leq 0.01$ ++) و $p \leq 0.01$ ##) گروه هالوپریدول ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg.)

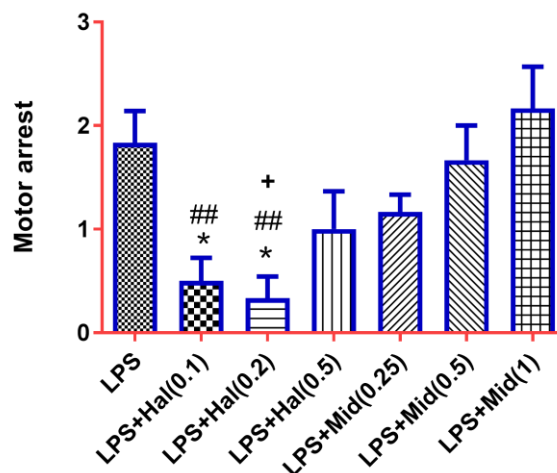


نمودار ۱ میزان تغییرات رفتاری پس از تزریق Biperiden و LPS در موش صحرایی نر بالغ (n=۶) ($p \leq 0.01$ ***).

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



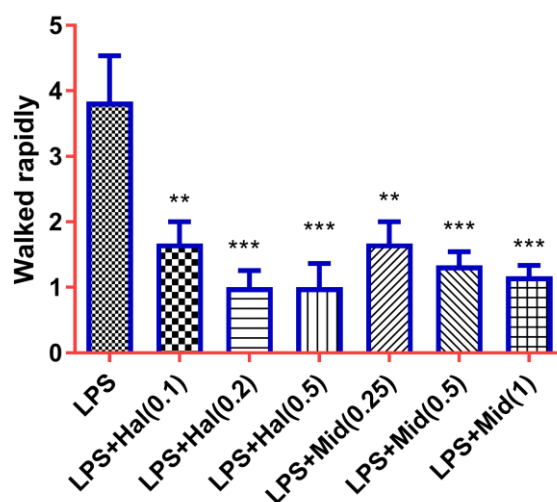
نمودار ۶ تاثیر درمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری easily startle ایجاد شده در موش صحرایی نر بالغ (n=۶). $p \leq 0.05$ (*)، $p \leq 0.01$ (**)، $p \leq 0.001$ (***) گروه‌های هالوپریدول ۰/۱ mg/kg و میدازولام ۰/۲۵ mg/kg ($p \leq 0.01$ (**))، $p \leq 0.001$ (***) گروه‌های هالوپریدول ۰/۲ mg/kg و میدازولام ۰/۵ mg/kg ($p \leq 0.001$ (***)). بین گروه‌های درمانی با هم اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.



نمودار ۴ تاثیر درمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری motor arrest ایجاد شده در موش صحرایی نر بالغ (n=۶). $p \leq 0.05$ (*)، $p \leq 0.01$ (**)، $p \leq 0.001$ (***) گروه‌های هالوپریدول ۰/۱ mg/kg و ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه (LPS) ($p \leq 0.01$ (**))، $p \leq 0.001$ (***) گروه‌های هالوپریدول ۰/۱ mg/kg و ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۱ mg/kg ($p \leq 0.05$ +) گروه هالوپریدول ۰/۲ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۵ mg/kg.

ایجاد شد بر خلاف آن مطالعه که با دوزهای ۴ mg/kg و ۰/۴ mg/kg 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 هیپواکتیو 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 مرتباً 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 ۵۰ mg/kg LPS همانطور که

cunningham و همکاران در سال ۲۰۰۸ از ۱۰۰ mg/kg LPS برای ایجاد تغییرات شناختی و بیماریهای نورودژنراتیو در حیوانات استفاده کردند (۱۷). در مطالعه ما تغییرات رفتاری دلیریوم هیپواکتیو و هیپراکتیو با تزریق ۵۰ mg/kg LPS مشاهده شد و نیازی به استفاده دوز بالاتر نشد همانطور که در مطالعه Culley و همکاران دیده شده بود (۱۸). در مطالعه cunningham و همکاران تغییرات رفتاری در سه مقطع زمانی مختلف بررسی شد ۲ ساعت پس از تزریق، ۲۴ ساعت پس از تزریق، ۴۸ ساعت پس از تزریق که دیده شده تغییرات در مقاطع زمانی ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت پس از تزریق معنا دار نبوده و حتی ۴۸ ساعت پس از تزریق 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



نمودار ۵ تاثیر درمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری walked rapidly ایجاد شده در موش صحرایی نر بالغ (n=۶). $p \leq 0.05$ (*)، $p \leq 0.01$ (**)، $p \leq 0.001$ (***) گروه‌های هالوپریدول ۰/۱ mg/kg و میدازولام ۰/۲۵ mg/kg ($p \leq 0.01$ (**))، $p \leq 0.001$ (***) گروه‌های هالوپریدول ۰/۲ mg/kg و ۰/۵ mg/kg و میدازولام ۰/۵ mg/kg و ۱ mg/kg در مقایسه با گروه (LPS). بین گروه‌های درمانی با هم اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

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

موشها را خواب‌آلوده می‌کرد (۲۴). وضعیت دلیریوم هیپوکتیو را در بیشتر گروهها بدتر می‌کرد و این مساله دقت در تنظیم دوز دارویی موثر میدازولام خصوصا در بیمار مبتلا به دلیریوم هیپوکتیو که شیوع بیشتری دارد را نشان می‌دهد چرا در صورت عدم رعایت این موضوع باعث بدتر شدن وضعیت بیمار و در نتیجه بدتر شدن پروگنوز و عوارض ناشی از دلیریوم می‌شود همانطور که در مطالعه Breitbart و همکاران در سال ۱۹۹۶ در بیماران مبتلا به ایدز که دلیریوم با دوز پایین هالوپریدول و کلرپرومازین بهبودی می‌یافت ولی لورازپام تأثیری بر درمان آن نداشت (۲۵). در سال 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 می‌کند و لورازپام تأثیر 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 می‌شوند و در انسان گاها در بخشهای غیر روانپزشکی و جهت آرامسازی مبتلایان به دلیریوم استفاده می‌شود در صورتی که ممکن است دلیریوم از نوع هیپراکتیو به نوع هیپوکتیو تبدیل گردد و با تجویز این داروها وضعیت و پروگنوز 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 اقاء دلیریوم وجود نداشت. پیشنهاد می‌گردد با توجه به وسعت شیوع سندرم دلیریوم و عوارض ناشی از آن مطالعات بیشتری در خصوص علل ایجاد آن صورت گیرد که در مطالعه ما دو مکانیسم احتمالی ایجاد آن مورد بررسی قرار گرفت و در مطالعات آینده می‌توان 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 در کنترل و درمان این سندرم استفاده می‌شود، به طور مثال اثر داروهای آنتی سایکوتیک دیگر خصوصا نسل دوم و همچنین داروهایی مثل دکسمتومتیدین، پروپوفول و ... که تأثیرشان بر روی دلیریوم با مکانیسمهای مختلف ایجاد آن چگونه است.

نتیجه‌گیری:

براساس نتایج این تحقیق میدازولام وضعیت دلیریوم هیپوکتیو را بدتر می‌کند و در درمان دلیریوم هیپراکتیو به دلیل کنترل آریتاسیون موثر می‌باشد که به دلیل تبدیل دلیریوم هیپراکتیو و هیپوکتیو به یکدیگر توصیه می‌گردد که این دارو در هر گونه دلیریوم استفاده نشود. کد اخلاق IR.SBMU.SM.REC.1394.121 در دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی است.

زمان برطرف می‌شد که از این 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 صحرایی انجام شده همچون مطالعات Nakamura و همکارانش در سال ۱۹۹۸ اثر آنیاستام بر مدل موشی آلزایمر و مطالعه Javadi-Paydar و همکاران در سال ۲۰۱۱ که اثر آنوروستاتین و مطالعه Javadi-Paydar و همکاران در سال ۲۰۱۲ اثر گرانیزتروم بر روی اختلال شناختی ایجاد شده در مدل موشی دمانس را بررسی کرده بودند و مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸، Nakamura و همکاران از آنیاستام جهت بهبود کاهش توجه ایجاد شده به وسیله آپومورفین استفاده کردند (۲۲-۱۹). به نظر میرسد تمایل جهت انجام تحقیق بر روی دمانس بیشتر از دلیریوم 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 تأثیر دو داروی هالوپریدول و میدازولام در مکانیسم احتمالی ایجاد دلیریوم تفاوتی معنادار بین این دو دارو در 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 هیپوکتیو هالوپریدول در دوزهای پایتتر 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 تأثیر کمتر می‌شد ولی این کاهش اثر کاهش در معنی داری بود نه درکل اثر گذاری هالوپریدول. میدازولام در دوزهای پایین‌تر موثر بود و در دوز ۱ mg/kg وضعیت را بدتر می‌کرد و در گروههای دلیریومی ناشی از تزریق Biperiden و LPS فرقی نداشت. توجهی که در مورد مساله فوق می‌توان داشت این است که هالوپریدول به دلیل تأثیر 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 نمی‌کند 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 در سال ۲۰۱۲ انجام شده درمورد مقایسه اثر دوزهای بالا و پایین هالوپریدول بر روی حرکات و جنبش موشهای صحرایی که به وضوح کاهش locomotor activity در دوز ۱ mg/kg در مقایسه با دوز ۰/۳ mg/kg دیده شد (۲۳). میدازولام در دوزهای بالاتر احتمالا به دلیل خاصیت سدا تیو- مانند مطالعه Skorzewski و همکاران در سال ۲۰۱۵ که اثر میدازولام را بر روی ترس موشها بررسی کردند و دوز ۱ mg/kg

منابع:

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- I. Obradovic´ D, M. Savic´ M, S. Andjelkovic´ D, D. Ugres´ic´ N, R. Bokonic´ D. The influence of midazolam on active avoidance retrieval and acquisition rate in rats: Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2004; 77: 77-83.
- Mikulecká A, Šubrt M, Pařizková M, Mareš P, Kubová H. Consequences of early postnatal benzodiazepines exposure in rats. II. Social behavior: Frontiers in Behavioral Neuroscience 2014; 1-11.
- 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.
- A. Dielenberg R, Arnold J, Iain S. Low-Dose Midazolam Attenuates Predatory Odor Avoidance in Rats: PII 2009; 3057(98): 64-71.
- Regina Cruz Diasa F, Wermelinger de Matosa L, de Fátima dos Santos ampaib 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.
- 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.
- 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.
- Leavitt ML, Trzepacz PT, Ciongoli K. Rat model of delirium: atropine dose-response relationships. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994; 6(3): 279-284.
- Pattij T, W Janssen MC, Loos M, Smit AB, M. Schoffelman 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cruz Diasa FR, Wermelinger de Matosa L, de Fátima dos Santos ampaib 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.

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.