

## Research Paper

# Comparing Benzodiazepines-morphine-induced Respiratory Depression by Analyzing Respiratory Pattern in Rats



Abbas Alimoradian<sup>1</sup> , \*Saeed Pazhoohan<sup>2,3</sup> , Omid Mirzabeygi<sup>2</sup> , Kiana Naderinia<sup>1</sup> 

1. Department of Pharmacology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Department of Physiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3. Molecular and Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.



**Citation:** Alimoradian A, Pazhoohan S, Mirzabeygi O, Naderinia K. [Comparing Benzodiazepines-morphine-induced Respiratory Depression by Analyzing Respiratory Pattern in Rats (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2021; 23(6):850-859. <https://doi.org/10.32598/JAMS.23.6.6329.1>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.23.6.6329.1>



### Article Info:

Received: 06 Oct 2020

Accepted: 14 Nov 2020

Available Online: 01 Feb 2021

## ABSTRACT

**Background and Aim** Opioid and benzodiazepine family drugs are concurrently used in various patients. Considering the respiratory depressant effects of both classes, in this study, we investigated the effect of coadministration of morphine and several widely used benzodiazepines in the clinic on the rate of respiratory depression in rats.

**Methods & Materials** Seventy adult male Wistar rats were randomly divided into 10 groups; morphine, midazolam, diazepam, lorazepam, alprazolam, morphine-midazolam, morphine-diazepam, morphine-lorazepam, and morphine-alprazolam. Respiration signal was recorded using whole-body plethysmography 15 minutes after the intraperitoneal injection of the drugs. The respiratory pattern was examined using several parameters; the mean value of inter-breath interval and the respiratory rate, as well as the coefficient of variation and sample entropy analysis of inter-breath interval.

**Ethical Considerations** This study was approved by the Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences (Code: IR.ARAKMU.REC.1397.327).

**Results** Analyzing respiratory data revealed that injecting the anxiolytic dose of alprazolam, and the combination of morphine-alprazolam and morphine-midazolam, altered the respiratory pattern. Such changes were associated with a decrease in the number of breaths and an increase in the inter-breath interval in the explored test animals, compared with the controls. The obtained data also indicated that morphine-midazolam injection increased the variability of the breathing pattern; such an alternation was associated with increased irregularity and decreased coefficient of variation of the inter-breath interval.

**Conclusion** The present research results suggested that the short-term injection of morphine-midazolam changes the respiratory pattern more severely than morphine combined with other benzodiazepines.

### Keywords:

Morphine, Benzodiazepines, Breathing

## Extended Abstract

### 1. Introduction

**B**

enzodiazepine and opioid family drugs are simultaneously prescribed in numerous clinical conditions [1]. In some cases,

their concomitant use leads to impaired respiratory function [2]. The administration of opioids and benzodiazepines can lead to respiratory impairment; however, the respiratory effects of opioids and benzodiazepines can vary. For example, opioids, like morphine, in large amounts, can lead to respiratory failure and may require artificial ventilation [3]. In contrast to benzodiazepines, i.e. widely used in the clinical

### \* Corresponding Author:

Saeed Pazhoohan, PhD.

Address: Department of Physiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 (86) 34173520

E-mail: s.dpazhoohan@arakmu.ac.ir

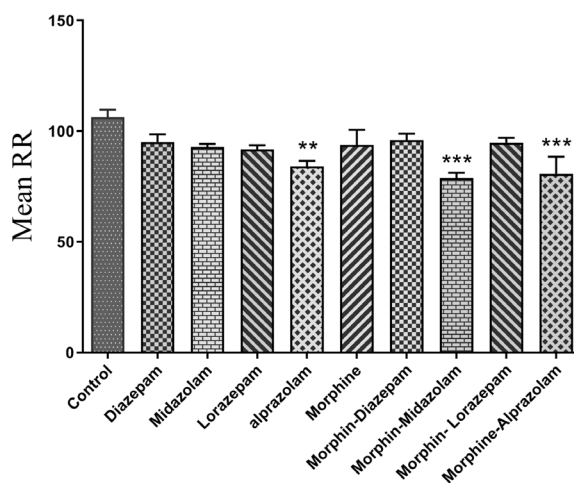
settings [5, 6], dose-dependently impairs respiratory function [7]. However, in some clinical situations, there exists a need for the concomitant use of these drug families with few guidelines available for such practices. Therefore, this study aimed to compare the respiratory attenuation effect of the concomitant use of benzodiazepines plus morphine.

## 2. Materials and Methods

The animals used in this study were male Wistar rats in the weight range of 250-300 g. The study animals were maintained according to the ethical protocols of working with laboratory animals approved by the Arak University of Medical Sciences.

The examined animals were randomly divided into 10 experimental groups, as follows: 1- control, 2- morphine, 3- midazolam, 4- diazepam, 5- lorazepam, 6- alprazolam, 7- morphine-midazolam, 8- morphine-diazepam, 9- morphine-lorazepam, and 10- morphine-alprazolam. The anti-anxiety doses of midazolam (3 mg/kg) [5], diazepam (1 mg/kg), [8], lorazepam (0.5 mg/kg), [9], and alprazolam (2 mg/kg), [10], as well as an analgesic dose of morphine (10 mg/kg) [11] were injected intraperitoneally. Furthermore, normal saline was injected into the control animals.

Respiratory signals were recorded from conscious animals by animal-specific polytymograph (BIODAC-R172, Trita Wavegram Co., Iran) [12]. On the day of registration,



 Journal of  
Arak University of Medical Sciences

**Figure 1.** Comparing the mean number of breaths in the experimental groups

The obtained data were analyzed by one-way Analysis of Variance (ANOVA) and Tukey's post-hoc test, and illustrated as Mean±SEM. \*\*P<0.01 and P<0.001, compared to the controls.

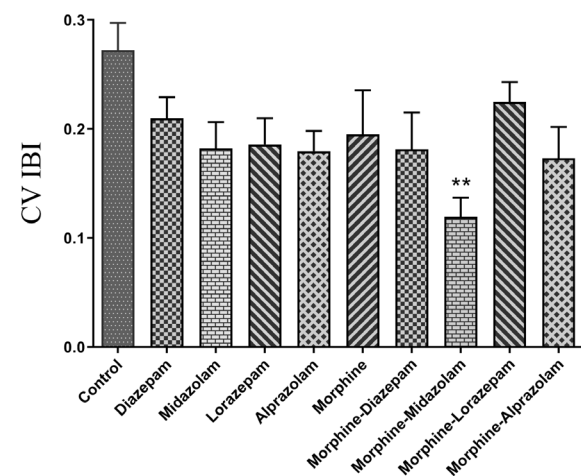
15 minutes after injecting the drug into the research animals, a respiratory recording was performed. The recording time was 40 minutes per animal. In each explored animal, the mean intervals between respiration, the mean number of respirations, the coefficient of variation of intervals between respirations, and irregularities of intervals between respirations were evaluated.

## 3. Results

Examining respiration patterns among experimental groups signified that the mean number of respirations in alprazolam (P<0.01), midazolam-morphine (P<0.001), and alprazolam-morphine (P<0.001) groups was significantly lower than that in the control group. In the analysis of respiratory rate, no significant difference was observed between the groups receiving morphine adjunct to benzodiazepines (P>0.05) (Figure 1).

Examining the coefficient of variation of inter-respiratory intervals revealed that the coefficient of variation of intervals between respiration in the midazolam-morphine group presented a significant decrease, compared to the controls (P<0.01) (Figure 2).

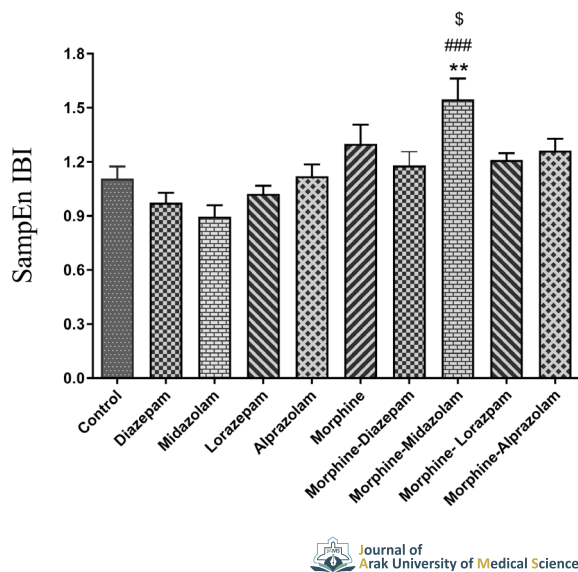
Furthermore, the results of respiratory pattern irregularities indicated a significant difference between the control and midazolam-morphine groups (P<0.01). Additionally, the analysis of the results of respiratory pattern disorder provided a significant difference between the midazolam-



 Journal of  
Arak University of Medical Sciences

**Figure 2.** Comparing the coefficient of variation of inter-respiratory distances in the experimental groups

The obtained data were analyzed by one-way ANOVA and Tukey's post-hoc test and presented as Mean±SEM. \*\*P<0.01, compared to the control group.



**Figure 3.** Comparing SampEn intervals between breaths in the experimental groups

The collected data were analyzed by one-way ANOVA and Tukey's post-hoc test and demonstrated as Mean±SEM. \*\*P<0.01, compared to the controls; ###P<0.01, compared to the midazolam arm and P<0.01\$ compared to the diazepam-morphine group. SampEn; Sample entropy.

morphine and diazepam-morphine groups (P<0.05). The pattern of respiration in the midazolam-morphine group significantly increased, compared to the midazolam group (P<0.001) (Figure 3).

#### 4. Discussion and Conclusion

The present research results indicated that the combination of morphine-midazolam presents a more severe effect on respiratory patterns than the combination of other benzodiazepines with morphine. We also observed that injecting morphine into the explored animals did not impair respiration. One of the main complications of opioids is impaired respiratory function; however, this attenuation depends on the dose and speed of administration and how opioids are administered [18, 19]. The low and adjusted levels of opioids in patients were not associated with any serious clinical respiratory complications [20, 21]. Previous studies reported that injecting benzodiazepines impairs respiration [24, 25]. However, other studies documented no significant correlation between the low-dose injection of benzodiazepines to patients and severe respiratory adverse effects or alternations in blood gas pressure [27, 28, 29]. The present study results revealed that alprazolam injection significantly reduced the number of breaths. The difference in the respiratory effects of benzodiazepines might be attributed to the dose, the time of study of the effect,

and the duration of using these medicines. Our results also highlighted that the effect of the respiratory attenuation of morphine-midazolam combination is greater than that of morphine adjunct to other benzodiazepines. The combined use of midazolam-morphine leads to impaired respiratory function [32]. This respiratory attenuation effect of the midazolam-morphine combination could be due to the cumulative effects of consuming midazolam plus morphine [33]. Midazolam is a short-acting, lipophilic benzodiazepine; it absorbs quickly and easily crosses the blood-brain barrier, leading to a rapid onset of drug action [34]. Evidence suggests that benzodiazepines increase the debilitating effects of the morphine-induced nervous system [35]. However, in the present study, injecting morphine adjunct to all benzodiazepines provided no change in the respiratory pattern. However, the nature of the interaction between benzodiazepines and morphine depends on the route of administration, the dose of the drug injected, and the timing of respiratory parameters [2].

#### Ethical Considerations

##### Compliance with ethical guidelines

This research was approved by the Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences (Code: IR.ARAKMU.REC.1397.327).

##### Funding

This research was supported by the Arak University of Medical Sciences.

##### Authors' contributions

All authors met the standard writing criteria based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Publishers (ICMJP).

##### Conflicts of interest

The authors stated no conflicts of interest.

## مقاله پژوهشی

# بررسی اثر تضعیف تنفسی القا شده با ترکیب مرفین و بنزودیازپین‌ها به وسیله آنالیز الگوی تنفسی در موش صحرایی

عباس علمیرادیان<sup>۱</sup>، سعید پژوهان<sup>۲،\*</sup>، امید میرزاییگی<sup>۳</sup>، کیانا نادری‌نیا<sup>۴</sup>

۱. گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۳. مرکز تحقیقات پزشکی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** داروهای خانواده اپیوئیدی و بنزودیازپینی در موارد مختلف در بیماران به صورت هم‌زمان استفاده می‌شوند. با توجه به تأثیرات تضعیف‌کنندگی هر دو دسته دارویی، در این مطالعه میزان تضعیف تنفسی حاصل از چند بنزودیازپین‌های پرمصرف در بالین در صورت مصرف هم‌زمان با مورفین بررسی شده است.

**مواد و روش‌ها:** هفتاد سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی در ده گروه کنترل، مرفین، میدازولام، دیازپام، لورازپام، آلپرازولام، مرفین میدازولام، مرفین دیازپام، مرفین لورازپام و مرفین آلپرازولام تقسیم شدند. ۱۵ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی داروها، سیگنال تنفس به وسیله دستگاه پلی‌تیسموگرافی ثبت شد. الگوی تنفسی به وسیله پارامترهای تنفسی شامل میانگین فواصل بین تنفسی و تعداد تنفس، همچنین ضریب تغییرات و بی‌نظمی فواصل بین تنفس ارزیابی شد.

**ملاحظات اخلاقی:** این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک تأیید و با شماره IR.ARAKMU.REC.1397.327 ثبت شده است.

**یافته‌ها:** آنالیز داده‌های تنفسی نشان داد که تزریق دُز ضد اضطرابی آلپرازولام و ترکیب مرفین آلپرازولام و مرفین میدازولام باعث تغییر در الگوی تنفس می‌شود، که با کاهش تعداد تنفس و افزایش فواصل بین تنفس‌ها در این حیوانات در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. همچنین بررسی نتایج نشان داد تزریق مرفین میدازولام سبب افزایش در تغییرپذیری الگوی تنفس می‌شود که با افزایش بی‌نظمی و کاهش ضریب تغییرات فواصل بین تنفس همراه بود.

**نتیجه‌گیری:** نتیجه مطالعه نشان داد که تزریق ترکیب مرفین میدازولام در کوتاه‌مدت، الگوی تنفسی را با شدت بیشتری در مقایسه با ترکیب مرفین با سایر بنزودیازپین‌ها تغییر می‌دهد.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۵ مهر ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۲۴ آبان ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۳ بهمن ۱۳۹۹

### کلیدواژه‌ها:

مرفین، بنزودیازپین، الگوی تنفس

### مقدمه

می‌کنند، در سراسر جهان مورد سوءمصرف قرار می‌گیرند که با موارد بالایی از مسمومیت ناشی از این ترکیب دارویی بین افراد سالم همراه است. در برخی از موارد مصرف هم‌زمان این دو خانواده دارویی منجر به تضعیف تنفسی و آپنه می‌شود [۱].

اگرچه هر دو خانواده دارویی اپیوئیدها و بنزودیازپین‌ها می‌توانند منجر به کاهش تهویه ریوی شوند، اثرات تضعیف تنفسی این دو کلاس دارویی می‌تواند متفاوت باشد؛ به عنوان مثال، تزریق اپیوئیدی مانند مرفین در مقادیر زیاد منجر به سرکوب عملکرد مرکز کنترل تنفس می‌شود، در برخی موارد فرد نیازمند به تهویه مصنوعی می‌شود [۲] و حتی در برخی

داروهای خانواده بنزودیازپینی و اپیوئیدی به صورت هم‌زمان در بسیاری از شرایط کلینیکی تجویز می‌شوند. به عنوان مثال، ترکیب بنزودیازپین کوتاه‌اثر مانند میدازولام و یک مخدر مانند فنتانیل برای القا و نگذاشتن بیهوشی به کار قرار می‌رود [۳].

در برخی از موارد، این ترکیب دارویی در خارج از اتاق عمل و در مکان‌هایی که تنفس به طور دائم مانتیور نمی‌شود و تغییرات تنفسی سریعاً تشخیص داده نمی‌شوند، استفاده می‌شود. همچنین ترکیب این دو دسته از داروها به دلیل اثرات سرخوشی که ایجاد

\* نویسنده مسئول:

دکتر سعید پژوهان

نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی.

تلفن: ۳۴۱۷۳۵۲۰ (۸۶) ۹۸+

پست الکترونیکی: dpazhoohan@arakmu.ac.ir



مورد آزمایش بنزودیازپین به تنهایی و یا به صورت ترکیب با مرفین ۱۵ دقیقه قبل از ثبت تنفسی به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در گروه کنترل قبل از ثبت تنفسی نرمال سالین تزریق شد.

### ثبت سیگنال تنفسی

ثبت سیگنال تنفس از حیوانات هوشیار به وسیله دستگاه پلی تیسموگرافی (BIODAC-R172, Trita Wavegram Co., Iran) مخصوص حیوان انجام شد. دستگاه ثبت شامل یک سیلندر از جنس پلکسی گلاس به ابعاد (طول) ۳۰ سانتی متر، قطر ۹ سانتی متر و حجم ۲/۵ لیتر) که هوا از یک طرف از طریق یک ورودی به وسیله یک پمپ با جریان ۴ لیتر در دقیقه به داخل سلیندر پمپ می شد و از سمت دیگر سلیندر از طریق یک خروجی با استفاده از لوله پلی اتیلن به دستگاه متصل می شود. داده‌ای در نرم افزار اختصاصی نمایش و در رایانه ذخیره می شد [۱۲].

به منظور خو گرفتن حیوانات با شرایط درون سلیندر ثبت و کاهش استرس، حیوانات در تمامی گروه‌های آزمایشی، سه روز متوالی، روزانه به مدت ۳۰ دقیقه در سلیندر ثبت تنفس قرار می گرفتند. در روز ثبت ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو به حیوانات، آن‌ها به آرامی درون سلیندر ثبت انتقال یافتند. مدت زمان ثبت برای هر حیوان ۲۰ دقیقه بود.

### آنالیز الگوی تنفسی

۴۰ دقیقه از سیگنال تنفس جهت انجام آنالیز انتخاب شد. سری زمانی فواصل بین تنفس با استفاده از نرم افزار متلب استخراج شد. سپس با استفاده از کد مخصوص آنالیز در محیط متلب، داده‌ها آنالیز شدند. میانگین فواصل بین تنفس، میانگین تعداد تنفس، ضریب تغییرات فواصل بین تنفس و بی نظمی فواصل بین تنفس ارزیابی شدند. برای محاسبه میزان بی نظمی در فواصل بین تنفس از روش SampEn sample entropy استفاده شد که مقادیر محاسبه شده، کمتر نشان دهنده کاهش بی نظمی است [۱۳].

### آنالیزهای آماری

داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نمایش داده شدند. داده‌ها به روش تحلیل واریانس یک طرفه<sup>۲</sup> و پس از آزمون توکی با استفاده از نرم افزار Graph pad prism8 تجزیه و تحلیل شدند. سطح معناداری کمتر از  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

بررسی الگوی تنفس بین گروه‌های آزمایش نشان داد که میانگین فواصل بین تنفسی در گروه‌های آلپرازولام ( $P < 0.01$ )، میدازولام

از افراد، این عوارض جانبی می‌تواند منجر به مرگ شود [۴]. در مقابل بنزودیازپین‌ها در میان داروهای خواب‌آور و آرام‌بخش، به طور گسترده در درمان برخی از اختلالات روان‌پزشکی، درمان بیماری‌های نورولوژیکی و درمان بی‌خوابی استفاده می‌شود. همچنین این داروها به دلیل ایجاد اثرات سرخوشی می‌تواند مورد سوء مصرف قرار گیرد. اثر تجویز بنزودیازپین‌ها در انسان و حیوانات به تنهایی بر مرکز کنترل تنفس کمتر بوده و بدون اندازه‌گیری پارامترهای تهویه‌ای قابل تشخیص نیست [۵، ۶].

داروهای بنزودیازپین به صورت وابسته به دُز باعث کاهش حجم جاری و حجم تنفس در دقیقه در حیوانات شده است [۷]. دستورالعمل‌های کمی برای استفاده هم‌زمان بنزودیازپین‌ها و اپیوئیدها وجود دارد. به هر حال مصرف هم‌زمان این دو دارو، چه در بالین و چه به صورت سوء مصرف وجود دارد که می‌تواند منجر به عوارض ناخواسته، خطرناک و حتی مرگ‌آور شود.

با وجود این، تاکنون مطالعه‌ای جهت مقایسه بین اثر تداخلی ناشی از مصرف هم‌زمان بنزودیازپین‌های پرکاربرد با مرفین بر تغییرپذیری الگوی تنفس انجام نگرفته است؛ بنابراین در این مطالعه قصد داریم اثر تضعیف تنفسی مصرف هم‌زمان بنزودیازپین‌های پرکاربرد (دیازپام، میدازولام، آلپرازولام و لورازپام) با مرفین را با آنالیز الگوی تنفسی مقایسه کنیم.

### مواد و روش‌ها

حیوانات مورد استفاده در این مطالعه موش‌های صحرایی نر، نژاد ویستار در محدوده وزنی (۲۵۰-۳۰۰ گرم) بودند. حیوانات طبق پروتکل‌های اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اراک، در شرایط دمایی ثابت، ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و بدون محدودیت در دسترسی به آب و غذا نگهداری شدند.

### داروها

دُز ضد اضطرابی میدازولام (۳ میلی‌گرم در کیلوگرم) [۵]، (شرکت داروسازی سه‌ها)، دیازپام (۱ میلی‌گرم در کیلوگرم) [۸]، (شرکت داروسازی داروپخش)، لورازپام (۰/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) [۹]، (شرکت داروسازی کیمیدارو)، آلپرازولام (۲ میلی‌گرم در کیلوگرم) [۱۰]، (شرکت داروسازی دکتر عبیدی) و دُز ضد دردی مرفین (۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) [۱۱] و (شرکت داروسازی داروپخش) به صورت داخل صفاقی تزریق شدند.

### حیوانات و گروه‌های آزمایشی

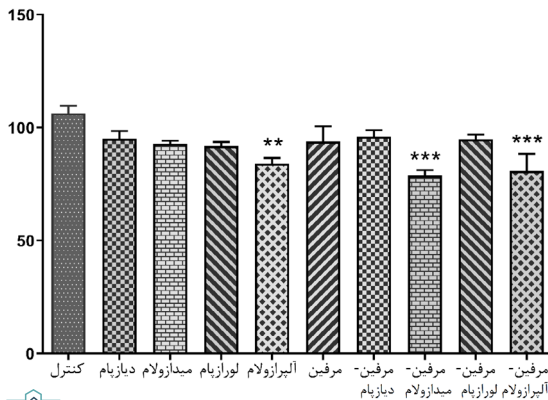
حیوانات به صورت تصادفی در ده گروه آزمایشی (هفت سر موش در هر گروه) شامل: کنترل، مرفین، میدازولام، دیازپام، لورازپام، آلپرازولام، مرفین میدازولام، مرفین دیازپام، مرفین لورازپام و مرفین آلپرازولام تقسیم شدند. در تمامی گروه‌های

1. Matlab

2. One-way ANOVA



میانگین تعداد تنفس



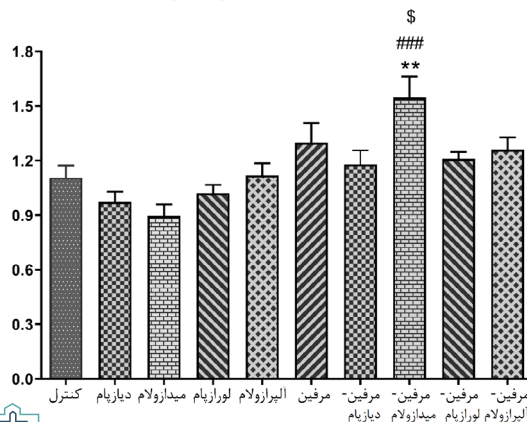
تصویر ۲. مقایسه میانگین تعداد تنفس در گروه‌های آزمایشی

داده‌ها به روش تحلیل واریانس یک‌طرفه و پس‌آزمون توکی آنالیز شده و به صورت  $Mean \pm SEM$  نشان داده شده‌اند.  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  در مقایسه با کنترل.

ضریب تغییرات فواصل بین تنفس در گروه میدازولام مورفین در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری داشته است ( $P < 0.01$ ) (تصویر شماره ۳).

همچنین بررسی نتایج بی‌نظمی الگوی تنفسی نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه کنترل و گروه میدازولام مورفین وجود دارد ( $P < 0.01$ ). به علاوه، آنالیز نتایج بی‌نظمی الگوی تنفسی تفاوت معناداری بین گروه میدازولام مورفین و گروه دیازپام مورفین نشان داد ( $P < 0.05$ ). مقایسه نتایج نشان داد بی‌نظمی الگوی تنفسی در گروه میدازولام مورفین در مقایسه با گروه میدازولام به شکل معناداری افزایش یافته است ( $P < 0.001$ ) (تصویر شماره ۴).

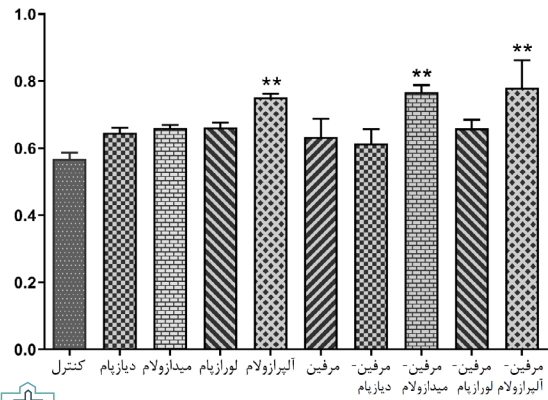
SampEn فواصل بین تنفس



تصویر ۴. مقایسه SampEn فواصل بین تنفسی، در گروه‌های آزمایشی

داده‌ها به روش تحلیل واریانس یک‌طرفه و پس‌آزمون توکی آنالیز شده و به صورت  $Mean \pm SEM$  نشان داده شده‌اند.  $P < 0.01$  در مقایسه با کنترل،  $P < 0.001$  در مقایسه با میدازولام و  $P < 0.01$  در مقایسه با دیازپام مورفین. SampEn; Sample entropy

میانگین فواصل بین تنفس



تصویر ۱. مقایسه میانگین فواصل بین تنفسی در گروه‌های آزمایشی

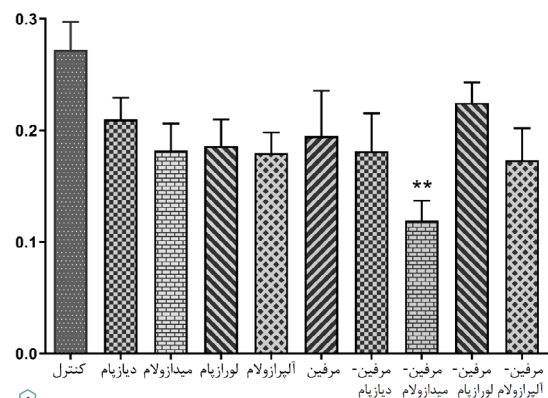
داده‌ها به روش تحلیل واریانس یک‌طرفه و پس‌آزمون توکی آنالیز شده و به صورت  $Mean \pm SEM$  نشان داده شده‌اند.  $P < 0.01$  در مقایسه با کنترل.

مورفین ( $P < 0.01$ ) و آلپرازولام مورفین ( $P < 0.01$ ) در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشته است. همچنین آنالیز نتایج میانگین فواصل تنفسی نشان داد که بین گروه‌های دریافت‌کننده ترکیب مورفین با بنزودیازپین تفاوت معناداری وجود ندارد ( $P < 0.05$ ) (تصویر شماره ۱).

بررسی نتایج میانگین تعداد تنفس نشان داد که میانگین تعداد تنفس در گروه‌های آلپرازولام ( $P < 0.01$ ) میدازولام مورفین ( $P < 0.001$ ) و آلپرازولام مورفین ( $P < 0.001$ ) به طور معناداری کمتر از گروه کنترل است. در حالی که در آنالیز تعداد تنفس هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌های دریافت‌کننده ترکیب مورفین و بنزودیازپین‌ها مشاهده نشد ( $P < 0.05$ ) (تصویر شماره ۲).

بررسی ضریب تغییرات فواصل بین تنفسی نشان داد که

ضریب تغییرات فواصل بین تنفس



تصویر ۳. مقایسه ضریب تغییرات فواصل بین تنفسی در گروه‌های آزمایشی

داده‌ها به روش تحلیل واریانس یک‌طرفه و پس‌آزمون توکی آنالیز شده و به صورت  $Mean \pm SEM$  نشان داده شده‌اند.  $P < 0.01$  در مقایسه با کنترل.

## بحث

تنفس و یا تغییر در فشار گازهای خون همراه نبود [۲۷، ۲۸].

همچنین نتایج مطالعه‌ای که روی بیماران با نارسایی مزمن قلبی انجام شده بود، نشان داد که تجویز بنزودیازپین (تمازپام) جهت بهبود الگوی خواب در این بیماران سبب بهبود خواب و کاهش خواب‌آلودگی در طول روز در این بیماران می‌شود. با وجود این، تأثیری بر کاهش درصد اشباع اکسیژن در شب نداشت و تعداد دفعات بروز تنفس شین استوکس را تغییر نداد [۲۹].

در مطالعه‌ای دیگر که به منظور تسکین درد در بیماران میدازولام به صورت داخل نخاعی تزریق شده بود، کاهشی در تعداد تنفس‌های آن‌ها مشاهده نشد [۳۰]. در مطالعه حاضر نتیجه ارزیابی پارامترهای تنفسی تا ۴۰ دقیقه بعد از تزریق دژ ضد اضطرابی بنزودیازپین‌ها نشان داد که بنزودیازپین‌های تزریق شده با اثر تضعیف‌کنندگی روی دستگاه تنفس، تمایل به کاهش تعداد تنفس داشتند.

هرچند این کاهش در گروه‌های میدازولام، دیازپام و لورازپام در مقایسه با کنترل معنادار نبود. با وجود این، تزریق آلپرازولام باعث کاهش معنادار در تعداد تنفس می‌شود. احتمالاً دلیل اختلاف در اثرات تضعیف تنفسی بنزودیازپین‌ها ناشی از دژ آن‌ها، زمان بررسی اثر بنزودیازپین‌ها و مدت زمان مصرف این داروها است.

در مطالعه حاضر اثر ترکیب مرفین با هریک از چهار بنزودیازپین روی تغییرپذیری الگوی تنفسی بررسی شد. نتایج ارزیابی پارامترهای تنفسی تا ۴۰ دقیقه بعد از تزریق نشان داد که اثر تضعیف تنفسی ترکیب مرفین میدازولام بیشتر از اثر مرفین و میدازولام به تنهایی است. همچنین ترکیب میدازولام مرفین در مقایسه با ترکیب مرفین با سایر بنزودیازپین‌ها اثر تضعیف تنفسی بیشتری دارند که این اثر تضعیف تنفس با کاهش تعداد تنفس و افزایش فواصل بین تنفس‌ها همراه بود.

در مطالعات انسانی گزارش شده که تحت برخی از شرایط ترکیب مرفین با بنزودیازپین‌ها را می‌توان بدون اینکه اثرات تضعیف تنفسی داشته باشند، تجویز کرد [۳۱]. با وجود این، شواهدی وجود دارد که استفاده ترکیبی میدازولام مرفین منجر به تضعیف عملکرد تنفسی می‌شود که در برخی موارد این تضعیف عملکرد تنفسی چنان تشدید می‌شود که بیمار نیازمند تهویه مصنوعی به مدت ۲۴ است [۳۲]. احتمالاً این اثر تضعیف تنفسی ترکیب میدازولام مرفین می‌تواند ناشی از اثرات تجمیعی میدازولام به همراه مرفین باشد [۳۳].

همچنین نتایج ما نشان داد که ضریب تغییرات فواصل بین تنفس‌ها در تزریق ترکیب میدازولام مرفین کاهش یافته است. این امر نشان‌دهنده کاهشی در دینامیک ریتم تنفس است و از طرفی دیگر، تغییر در الگوی تنفسی با افزایش بی‌نظمی تنفس همراه است.

این نتایج بیانگر آن است که ترکیب مرفین با میدازولام اثرات

ترکیب بنزودیازپین‌ها و اپیوئیدها در بالین، جهت درمان و همچنین در بین برخی از افراد در جامعه، جهت ایجاد سرخوشی کاربرد دارند. بنزودیازپین‌ها و اپیوئیدها از بین داروهای روان‌گردان بیشترین سوءمصرف را در جهان دارند [۱۴، ۱۵]. همچنین استفاده هم‌زمان از اپیوئیدها و بنزودیازپین‌ها چالشی بزرگ برای متخصصان بالینی، که سعی در تسکین درد مزمن و همچنین کاهش اضطراب در بیماران دارند، ایجاد می‌کند.

مصرف هم‌زمان بنزودیازپین‌ها و اپیوئیدها نسبتاً شایع بوده و دارای اثرات منفی بر سلامت عمومی و نتایج درمانی است [۴، ۱۵]. تعداد زیادی گزارش در مورد تداخل بین این کلاس دارویی وجود دارد. به عنوان مثال، در انسان تزریق سریع بنزودیازپین‌ها و اپیوئیدها می‌تواند منجر به بروز هیپوکسمی و آپنه شود [۱۶].

همچنین سوء مصرف کنندگان اپیوئید گزارش کرده‌اند که جهت افزایش اثرات ذهنی مثبت مکرراً از بنزودیازپین‌ها استفاده می‌کنند [۴]. در مطالعه حاضر نتایج به دست آمده نشان داد که ترکیب مرفین میدازولام تأثیر شدیدتری بر الگوی تنفسی نسبت به ترکیب سایر بنزودیازپین‌ها و مرفین دارد. این تغییر در الگوی تنفسی با کاهش بیشتری در تعداد تنفس و ضریب تغییرات فواصل بین تنفس و افزایش بی‌نظمی الگوی تنفس همراه بود. همچنین ترکیب آلپرازولام مرفین اثر تضعیف تنفسی بیشتری نسبت به ترکیب دیازپام و لورازپام با مرفین دارد.

تضعیف عملکرد تنفسی مکانسیم اصلی دخیل در مصرف بیش از حد مواد اپیوئیدی است [۱۷]. نتایج ما نشان داد که تزریق دژ ضد اضطرابی مرفین به موش‌ها باعث تغییر معناداری در پارامترهای تنفسی اندازه‌گیری شده نشد. هرچند یکی از عوارض اصلی اپیوئیدها تضعیف عملکرد تنفس است، اما این تضعیف وابسته به دژ و سرعت تجویز و نحوه تجویز اپیوئیدهاست [۱۸، ۱۹].

نتایج مطالعاتی که روی بیماران با بیماری مزمن انسداد ریوی و یا بیماران با درد مزمن انجام شده نشان داد که مصرف مقادیر کم و تنظیم شده اپیوئیدها در این بیماران با هیچ عارضه بالینی جدی تنفسی [۲۰، ۲۱] از جمله کاهش تهویه ریوی، تضعیف تنفسی و مرگ همراه نبود [۲۲، ۲۳].

بنزودیازپین‌ها به طور گسترده در سراسر جهان برای درمان اضطراب و بی‌خوابی تجویز می‌شوند. نتایج مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تزریق بنزودیازپین‌ها در شرایط کلینیکی باعث تضعیف مرکز تنفس می‌شود [۲۴، ۲۵].

نتایج مطالعه پالمارو و همکارانش نشان داد که میزان مرگومیر در مصرف کنندگان اتفاقی و گاه‌به‌گاه بنزودیازپین‌ها افزایش معناداری دارد [۲۶]. در حالی که نتایج مطالعات دیگری نشان دادند که تزریق دژ کم بنزودیازپین‌ها با عوارض جانبی شدید

تضعیف تنفسی قوی تری در مقایسه با ترکیب مرفین با سایر بنزودیازپین ایجاد می‌کند. به نظر می‌رسد این نتایج به دلیل ویژگی میدازولام است. این بنزودیازپین، کوتاه‌اثر و در واقع یکی از چربی دوست‌ترین بنزودیازپین‌ها بوده، جذب سریعی دارد و به راحتی و به سرعت از سد خونی مغزی رد شده که منجر به شروع سریع در اثرات بالینی دارو می‌شود [۳۴].

به علاوه، در انسان گزارش شده که بنزودیازپین‌ها اثرات تضعیف‌کنندگی دستگاه عصبی ناشی از مرفین را افزایش می‌دهد [۳۵]. با وجود این، در مطالعه حاضر تزریق ترکیب مرفین با همه بنزودیازپین‌ها باعث تغییر الگوی تنفسی نشد. به هر حال ذات تداخل اثر بنزودیازپین‌ها و مرفین به مسیر تجویز، دز تزریق شده از دارو و زمان بررسی پارامترهای تنفسی بستگی دارد [۲].

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک تأیید و با شماره IR.ARAKMU.REC.1397.327 ثبت شده است.

### حامی مالی

این پژوهش توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک حمایت مالی شده است.

### مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان بر اساس توصیه‌های کمیته بین‌المللی ناشران مجله پزشکی، معیارهای استاندارد نوشتن رعایت کردند (ICMJE).

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.



## References

- [1] Lera dos Santos ME, Maluf-Filho F, Chaves DM, Matuguma SE, Ide E, Luz Gde O, et al. Deep sedation during gastrointestinal endoscopy: Propofol-fentanyl and midazolam-fentanyl regimens. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(22):3439-46. [DOI:10.3748/wjg.v19.i22.3439] [PMID] [PMCID]
- [2] Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology.* 1990; 73(5):826-30. [DOI:10.1097/00000542-199011000-00005] [PMID]
- [3] Niesters M, Overdyk F, Smith T, Aarts L, Dahan A. Opioid-induced respiratory depression in paediatrics: A review of case reports. *Br J Anaesth.* 2013; 110(2):175-82. [DOI:10.1093/bja/aes447] [PMID]
- [4] Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 125(1-2):8-18. [DOI:10.1016/j.drugalcdep.2012.07.004] [PMID] [PMCID]
- [5] Pain L, Launoy A, Fouquet N, Oberling P. Mechanisms of action of midazolam on expression of contextual fear in rats. *Br J Anaesth.* 2002; 89(4):614-21. [DOI:10.1093/bja/aef228] [PMID]
- [6] Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA. Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm.* 1993; 12(7):483-7. [PMID]
- [7] Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: Case-cohort study. *BMJ.* 2015; 350:h2698. [DOI:10.1136/bmj.h2698] [PMID] [PMCID]
- [8] Bert B, Fink H, Sohr R, Rex A. Different effects of diazepam in Fischer rats and two stocks of Wistar rats in tests of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001; 70(2-3):411-20. [DOI:10.1016/S0091-3057(01)00629-3]
- [9] Kumar V, Jaiswal AK, Singh PN, Bhattacharya SK. Anxiolytic activity of Indian *Hypericum perforatum* Linn: An experimental study. *Indian J Exp Biol.* 2000; 38(1):36-41. [PMID]
- [10] Nishimura H, Tanaka M. Effects of alprazolam on anxiety-related behavior of rats in a modified forced-swim test employing straw suspension. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992; 41(2):425-7. [DOI:10.1016/0091-3057(92)90121-U]
- [11] Gades NM, Danneman PJ, Wixson SK, Tolley EA. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2000; 39(2):8-13. [PMID]
- [12] Ilka F, Javan M, Raoufy MR. Variable ventilation decreases airway responsiveness and improves ventilation efficiency in a rat model of asthma. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018; 255:39-42. [DOI:10.1016/j.resp.2018.05.007] [PMID]
- [13] Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: What does regularity quantify? *Am J Physiol.* 1994; 266(4 Pt 2):H1643-56. [DOI:10.1152/ajpheart.1994.266.4.H1643] [PMID]
- [14] Gilson AM, Ryan KM, Joranson DE, Dahl JL. A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997-2002. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 28(2):176-88. [DOI:10.1016/j.jpainsymman.2004.01.003] [PMID]
- [15] Sun EC, Dixit A, Humphreys K, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: Retrospective analysis. *BMJ.* 2017; 356:j760. [DOI:10.1136/bmj.j760] [PMID] [PMCID]
- [16] Qadeer MA, Lopez AR, Dumot JA, Vargo JJ. Hypoxemia during moderate sedation for gastrointestinal endoscopy: Causes and associations. *Digestion.* 2011; 84(1):37-45. [DOI:10.1159/000321621] [PMID]
- [17] White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction.* 1999; 94(7):961-72. [DOI:10.1046/j.1360-0443.1999.9479612.x]
- [18] Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: Finding the right balance. *Drugs.* 2011; 71(14):1807-19. [DOI:10.2165/11596250-000000000-00000] [PMID]
- [19] Kiyatkin EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology.* 2019; 151:219-26. [DOI:10.1016/j.neuropharm.2019.02.008] [PMID] [PMCID]
- [20] Johnson MJ, Bland JM, Oxberry SG, Abernethy AP, Currow DC. Opioids for chronic refractory breathlessness: Patient predictors of beneficial response. *Eur Respir J.* 2013; 42(3):758-66. [DOI:10.1183/09031936.00139812] [PMID]
- [21] Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: National prospective study. *BMJ.* 2014; 348:g445. [DOI:10.1136/bmj.g445] [PMID] [PMCID]
- [22] Lancken PN, Terry PB, Delisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: Palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(8):912-27. [DOI:10.1164/rccm.200605-5875T] [PMID]
- [23] Pinna MA. Re: Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? *J Palliat Med.* 2008; 11(6):822. [DOI:10.1089/jpm.2008.0065] [PMID]
- [24] Clergue F, Desmots JM, Duvaldestin P, Delavault E, Saumon G. Depression of respiratory drive by diazepam as premedication. *Br J Anaesth.* 1981; 53(10):1059-63. [DOI:10.1093/bja/53.10.1059] [PMID]
- [25] Michaud K, Augsburger M, Romain N, Giroud C, Mangin P. Fatal overdose of tramadol and alprazolam. *Forensic Sci Int.* 1999; 105(3):185-9. [DOI:10.1016/S0379-0738(99)00118-8]
- [26] Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(10):1566-77. [DOI:10.1016/j.euroneuro.2015.07.006] [PMID]
- [27] Stege G, Heijdra YF, van den Elshout FJ, van de Ven MJ, de Bruijn PJ, van Sorge AA, et al. Temazepam 10mg does not affect breathing and gas exchange in patients with severe normocapnic COPD. *Respir Med.* 2010; 104(4):518-24. [DOI:10.1016/j.rmed.2009.10.022] [PMID]
- [28] Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingärtner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 10(10):CD007354. [DOI:10.1002/14651858.CD007354.pub3] [PMID] [PMCID]
- [29] Biberdorf DJ, Steens R, Millar TW, Kryger MH. Benzodiazepines in congestive heart failure: Effects of temazepam on arousability and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep.* 1993; 16(6):529-38. [DOI:10.1093/sleep/16.6.529] [PMID]
- [30] Yáñez A, Peleteiro R, Camba MA. [Intrathecal administration of morphine, midazolam, and their combination in 4 patients with chronic pain (Spanish)]. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 1992; 39(1):40-2. [PMID]

- [31] Gerak LR, Brandt MR, France CP. Studies on benzodiazepines and opioids administered alone and in combination in rhesus monkeys: Ventilation and drug discrimination. *Psychopharmacology*. 1998; 137(2):164-74. [DOI:10.1007/s002130050606] [PMID]
- [32] Dworzak H, Fuss F, Büttner T. [Persisting respiratory depression following intrathecal administration of morphine and simultaneous sedation with midazolam (German)]. *Anaesthesist*. 1999; 48(9):639-41. [DOI:10.1007/s001010050764] [PMID]
- [33] Tverskoy M, Fleyshman G, Ezry J, Bradley EL Jr, Kissin I. Midazolam-morphine sedative interaction in patients. *Anesth Analg*. 1989; 68(3):282-5. [DOI:10.1213/0000539-198903000-00017] [PMID]
- [34] Eyer CL. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw Hill; 2002. [https://www.moscomm.org/pdf/Goodman\\_and\\_Gilmans.pdf](https://www.moscomm.org/pdf/Goodman_and_Gilmans.pdf)
- [35] Day C. Benzodiazepines in combination with opioid pain relievers or alcohol: Greater risk of more serious ED visit outcomes. The CBHSQ report. 2014. [PMID]