

مقایسه اثر آمی تریپتیلین با کاربامازپین در کاهش درد بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی محیطی دیابتی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان گلستان اهواز

نسترن مجدی نسب^{۱*}، حاجیه بی بی شهبازیان^۲، رضا حاج منوچهری^۳، سید آیدین ساجدی^۳،
وحید عباسی^۳، عسل فرجی^۳

چکیده

زمینه و هدف: دیابت از شایع ترین بیماری های انسان است که شیوع آن در ایران بین ۵ تا ۸ درصد می باشد. از جمله عوارض آن، نوروپاتی است که در بدو تشخیص دیابت، شیوعی معادل ۷ درصد دارد و با پیشرفت بیماری به ۵۰ درصد نیز می رسد. در تعدادی از این بیماران، درد نوروپاتیک ظاهر می شود که می تواند بر عملکرد روزانه و کیفیت زندگی آنها اثر بگذارد.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی، ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، که به درمانگاه دیابت بیمارستان گلستان اهواز مراجعه داشتند، پس از اثبات نوروپاتی دردناک در آنها، بر اساس شرح حال، معاینه، نوار عصب و عضله و لحاظ کردن معیارهای ورودی و خروجی به صورت تصادفی به دو گروه برابر تقسیم شدند و در مطالعه دو سو کور وارد شدند. گروهی با آمی تریپتیلین ۵۰ میلی گرم به صورت یکبار در روز و گروه دیگر با کاربامازپین ۲۰۰ میلی گرم سه بار در روز درمان شدند. بر اساس جدول سنجش کمی درد، میزان درد آنها به صورت کمی، قبل از مطالعه و ۶ هفته بعد از مصرف داروها مشخص شد.

نتیجه گیری: هر دو دارو در کاهش درد بیماران مؤثر بودند، ولی اثر آنها تفاوت قابل ملاحظه ای با هم نداشت. تنها HbA1C، در گروه دریافت کننده کاربامازپین پس از درمان نسبت به گروه دیگر کمتر شده بود. در صورت اثبات کاهش HbA1C توسط کاربامازپین، در مطالعات آتی می توان از این دارو همزمان با داروهای کاهنده قند خون، در کنترل دیابت استفاده کرد.

م ع پ ۱۳۹۰؛ ۱۰(۵): ۵۱۵-۵۲۵

کلید واژگان: نوروپاتی دردناک دیابتی، کاربامازپین، آمی تریپتیلین.

۱- استادیار نورولوژی.

۲- دانشیار غدد.

۳- رزیدنت نورولوژی.

۱- گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور

اهواز، ایران.

۲- گروه رئیس مرکز دیابت دانشگاه علوم

پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.

* نویسنده مسؤول:

بخش نورولوژی، بیمارستان گلستان،

بلوار گلستان، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۱۱۶۴۹۶

Email: n.madjinasab@gmail.com

مقدمه

کاربامازپین، شایع‌ترین داروی ضد تشنج است که برای کاهش درد به کار می‌رود. این دارو اولین بار در سال ۱۹۶۹ در درمان نوروپاتی دیابتی به کار گرفته شد (۳). اثر آن از طریق افزایش پایداری غشاء سلولی اعمال می‌شود و این کار را از طریق بلوک پره سیناپتیک و متعاقب آن بلوک رهاسازی ترانسمیترهای نوروکمیکال تحریکی، انجام می‌دهد. کاربامازپین، از نظر ساختمانی شبیه ایمی‌پرامین است. این دارو از گروه AED ها در درمان نوروپاتی دیابتی، خط اول درمان است. عوارض جانبی کاربامازپین عبارتند از آژیتاسون، خشکی دهان، آتاکسی، تهوع، استفراغ، تاری دید، گیجی، نیستاگموس، خواب‌آلودگی و به ندرت آنمی آپلاستیک.

مطالعه‌های گوناگونی در زمینه بررسی اثرات داروها در کاهش درد بیماران دیابتی انجام گرفته است که به تعدادی از آنها اشاره می‌شود:

۱- در مطالعه‌ای که توسط آرون در سال ۲۰۰۴ انجام شد، ۳۰ بیمار با سن متوسط ۵۴/۲ سال، تحت درمان با کاربامازپین به مدت ۹ هفته قرار گرفتند و مشخص شد که علائم بیماران در ۹۳ درصد موارد کاهش پیدا کرده است (۴).

۲- در مطالعه دیگری که توسط گونر و همکارانش در سال ۱۹۹۶ انجام شد و اثر کاربامازپین با ترکیب نورتریپتیلین - فلوفنازین در درمان علامتی نوروپاتی دیابتی مورد مقایسه قرار گرفت. آنها ۱۶ بیمار مبتلا به نوروپاتی شدید را مورد مطالعه قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که هر دو دارو باعث کاهش درد و پارسستی در بیماران شدند و در این اثر درمانی بین دو دارو، تفاوت معناداری مشخص نشد (۵).

۳- در مطالعه ماکس و همکارانش در سال ۲۰۰۱ که بر روی ۲۹ بیمار و به مدت ۶ هفته انجام شد، به بررسی اثر آمی‌تریپتیلین در کاهش درد بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی پرداخته شد. آنها بیان کردند که در گروه درمان‌گیر، ۷۹ درصد در پایان دوره بر اساس معیارهای بالینی، کاهش درد

دیابت، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز است و نزدیک به ۱۷۷ میلیون نفر در دنیا به آن مبتلا هستند. شیوع دیابت در آمریکا بین سال‌های ۱۹۷۶ تا ۱۹۹۴ از ۸/۹ درصد تا ۱۲/۳ درصد افزایش یافته است و تصور می‌شود که این روند در آینده نیز ادامه داشته باشد. میزان شیوع آن در ایران ۵ تا ۸ درصد تخمین زده می‌شود (۱). عوارض مزمن این بیماری شامل اختلالات ماکروواسکولر و میکروواسکولر می‌باشد. از جمله عوارض میکروواسکولر می‌توان به رتینوپاتی و نوروپاتی اشاره کرد. عده‌ای از بیماران، دچار نوروپاتی دردناک می‌شوند که می‌تواند باعث اختلال خواب، اختلال عملکرد روزانه، اختلالات شناختی و اختلالات خلقی افراد مذکور شود (۲). به طور کلی نوروپاتی در بیماران دیابتی، انواع مختلفی دارد که پلی‌نوروپاتی قرینه دیستال، شایع‌ترین نوع آن است، به طوری که سه چهارم از موارد نوروپاتی، دیابتی را شامل می‌شود. در این نوع نوروپاتی، از دست رفتن حس غالب بوده و علائم اتونوم با شدت نوروپاتی ارتباط دارد.

اکثر بیماران، درگیری موتور کمی دارند و از دست رفتن حس، الگوی دستکش - جورابی دارد. نوروپاتی ناشی از درگیری فیبرهای کوچک با درد عمقی، احساس سوزش همراه با نقص حس درد، حرارت و حفظ نسبی درک ارتعاش، موقعیت مفصل و رفلکس‌های تری همراه می‌باشد (۱).

آمی‌تریپتیلین، یک دارو از طبقه داروهای سه حلقه‌ای است که به عنوان یک داروی ضد افسردگی شناخته می‌شود، ولی کاربردهای دیگری نیز دارد (۳). این دارو در سال ۱۹۷۷ برای اولین بار در درمان بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی استفاده گردید. عوارض جانبی آمی‌تریپتیلین عبارتند از: خشکی دهان، گیجی، ارتوستاتیک هیپوتانسیون، یبوست، احتباس ادراری، تاری دید، آریتمی، افزایش وزن و خواب‌آلودگی.

در روز افزایش داده شد. نتیجه حاصل از مطالعه، بیانگر تأثیر فراوان کاربامازپین نسبت به پلاسبو در کاهش علائم بیماران بود (۱۰).

۹- در مطالعه دیگری، ۳۰ بیمار به مدت ۶ هفته در دو گروه درمان‌گیر و کنترل، تحت درمان با کاربامازپین و دارونما قرار گرفتند. در پایان مطالعه، در گروه درمان‌گیر، ۶۳ درصد افراد به طور کامل یا نسبی بهبود یافته بودند، در حالی که این میزان در گروهی که پلاسبو دریافت کرده بودند، ۲۰ درصد بود (۱۰).

۱۰- در یک مطالعه دو سو کور، ۱۳۲ بیمار در دو گروه برابر تحت درمان با کاربامازپین و ونلافاکسین قرار گرفتند. در پایان هفته دوم، نتایج طرح مورد ارزیابی قرار گرفت که نشان‌دهنده اثر بخشی هر دو دارو بود، البته در کل، ونلافاکسین از کاربامازپین مؤثرتر بود (۳).

از مدتها قبل، آمی‌تریپتیلین به عنوان داروی خط اول کنترل درد در این بیماران شناخته شده است. اثر آمی‌تریپتیلین در مطالعه‌های مختلف به صورت مقایسه‌ای با پلاسبو یا داروهای گوناگون مورد سنجش قرار گرفته و در تمام مطالعه‌ها، اثرات مفید آن در کنترل درد بیماران ثابت شده است. با توجه به اینکه عمده بیماران مبتلا به این عارضه، در سنین میان‌سالی و بالاتر قرار دارند و از سوی دیگر با عنایت به عوارض آمی‌تریپتیلین (به طور خاص عوارض آنتی‌کولینرژیک، قلبی-عروقی، سردرد و افت وضعیتی فشار خون)، امکان استفاده از آمی‌تریپتیلین برای بسیاری از بیماران و به ویژه در افراد مسن، از بین رفته است، زیرا امکان وقوع این عوارض در سنین بالا بیشتر است، بنابراین همواره، یافتن دارویی با عوارض کمتر که دارای اثراتی تقریباً مشابه با آمی‌تریپتیلین باشد تا بتوان آن را جایگزین آمی‌تریپتیلین نمود، مورد توجه بوده است. در بررسی‌های انجام شده، مطالعه مدونی در ارتباط با مطالعه فعلی در داخل کشور انجام نشده است. از سوی دیگر با توجه به تفاوت‌های نژادی و جامعه‌شناختی، فرهنگی و

وجود داشت که در مقایسه با گروه تحت درمان با پلاسبو که این رقم تنها ۳ درصد بود اختلاف قابل ملاحظه‌ای وجود داشت (۶).

۴- در مطالعه دوالوچینو و همکارانش در سال ۲۰۰۰ تأثیر آمی‌تریپتیلین در کاهش درد بیماران دیابتی ۶۷ درصد گزارش شد (۷).

۵- در مطالعه تریشیاران و همکارانش در سال ۲۰۰۰ که بیماران به مدت ۶ هفته تحت درمان با آمی‌تریپتیلین قرار گرفتند، دوز مناسب درمانی ۷۵-۲۵ mg/d تعیین گردید (۸).

۶- جیا ولی در سال ۲۰۰۶، در مطالعه‌ای که انجام دادند، به مدت دو هفته، ۶۶ بیمار را تحت درمان با کاربامازپین قرار دادند و به ۶۶ بیمار دیگر، ونلافاکسین دادند. آنها بر اساس معیار سنجش کمی درد، به بررسی بیماران، قبل از شروع درمان و بعد از خاتمه دوره درمان پرداختند. در این مطالعه، محققان تأثیر درد ناشی از نوروپاتی را بر عملکرد روزانه، خواب و وضعیت خلقی آنها قبل از شروع درمان و بعد از خاتمه دوره درمان، مورد ارزیابی قرار دادند. پس از تحلیل داده‌ها مشخص شد که هر دو دارو در کاهش درد این بیماران مؤثر هستند (۹).

۷- در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۰ صورت گرفت، ۲۵ بیمار در دو گروه ۱۲ و ۱۳ نفری به ترتیب تحت درمان با آمی‌تریپتیلین و گاباپنتین قرار گرفتند. ۴ هفته از مطالعه، صرف تیتراسیون دارو و ۸ هفته نیز صرف درمان مفید شد. بیماران، در ابتدا و انتهای مطالعه از نظر میزان درد و پارستزی مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج آن حاکی از این بود که هر دو دارو مؤثر بودند، اگرچه گاباپنتین مؤثرتر بود (۷).

۸- در مطالعه زاکاری که به صورت دو سو کور در سال ۲۰۰۰ انجام شد، وی به بررسی مقایسه اثر کاربامازپین با پلاسبو پرداخت. در این مطالعه، کاربامازپین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم و دو بار در روز آغاز و تا ۲۰۰ میلی‌گرم، سه بار

شد تا شانس ایجاد عوارض جانبی کاهش و تحمل‌پذیری بیماران افزایش یابد، و لذا هفته اول، جزء زمان مطالعه محسوب نگردید. در پایان هفته اول، دوز درمانی به حد مطلوب رسید. نوع مطالعه دو سو کور طراحی گردید. (قبل از شروع مطالعه، بیماران به‌طور تصادفی در دو گروه قرار داده شدند و بیماران پس از اتمام دوره طرح، جهت سنجش مجدد نمره درد، بر اساس نام خود به محقق مراجعه می‌کردند و در این زمان برای محقق مشخص نبود که بیمار مربوط به کدام گروه است. در پایان، افراد بر اساس نام خود، با لیست اولیه، منطبق می‌شدند تا در این میان خطای آماری ایجاد نشود. (گرفتن نوار عصب - عضله بیماران توسط یک فرد واحد انجام می‌شد تا از ایجاد خطا در این مرحله نیز جلوگیری شود). حجم نمونه (۶۰ نفر) از طریق فرمول
$$n = \frac{(Z_1 - \alpha/2 + Z_1 - \beta)^2 \times (S_1^2 + S_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)}$$
 محاسبه شد و نتایج به‌دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS، نسخه ۱۳، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از آزمون T-test برای ارتباطسنجی بین متغیرها استفاده شد. همچنین، برای ارائه جدول‌های فراوانی و نمودارها از آمار توصیفی استفاده شد.

قبل از شروع مطالعه، روش انجام کار و چگونگی مصرف دارو و عوارض احتمالی آن برای بیماران توضیح داده شد و از آنها رضایت گرفته شد. لازم به ذکر است که برای انجام مطالعه، تأییدیه اخلاقی اخذ گردید.

یافته‌ها

همانطور که اشاره شد، بیماران در نهایت به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند که یک گروه تحت درمان با آمی‌تریپتیلین ۵۰ میلی‌گرم در روز و گروه دیگر تحت درمان با کاربامازپین ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز قرار گرفتند. در گروه دریافت‌کننده آمی‌تریپتیلین که در این مطالعه گروه A نامیده می‌شوند، ۱۸ نفر زن و ۱۲ نفر مرد بودند. فراوانی افراد این گروه، به تفکیک سه رده سنی مورد

اجتماعی که بین جوامع مختلف وجود دارد، نیاز به انجام این مطالعه در کشور ما احساس می‌شود.

روش بررسی

تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که به درمانگاه دیابت بیمارستان گلستان اهواز مراجعه کردند، پس از اثبات نوروپاتی دردناک دیابتی در آنها، بر اساس شرح حال بالینی و معاینه فیزیکی و نوار عصب و عضله (پس از رد سایر علل احتمالی) و لحاظ کردن معیارهای ورودی و خروجی مطالعه (معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: کلیه بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی که بین ۱۸ تا ۶۵ سال سن داشتند و معیارهای خروج از مطالعه شامل: حاملگی و شیردهی، سکت قلبی اخیر، حساسیت به داروهای مصرفی (آمی‌تریپتیلین و کاربامازپین)، سابقه تشنج، اختلال خلقی، گاستروپارزی و سیستوپاتی دیابتی، نارسایی کبدی و کلیوی و هیپوتیروئیدسم بودند) به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. برای کلیه بیماران در ابتدای مطالعه، جدول سنجش کمی درد که حاوی سؤالاتی پیرامون میزان تأثیر درد در عملکرد روزانه، میزان خواب، خلق و خو و غیره می‌باشد، تکمیل شد (نمره حاصله بین صفر (هیچ‌گونه تأثیری از سوی دیابت گذاشته نشده است) و ۱۰۰ (حداکثر اثر) قرار دارد) و سپس یک گروه تحت درمان با آمی‌تریپتیلین ساخت شرکت داروپخش به میزان ۵۰ میلی-گرم در روز و گروه دیگر تحت درمان با کاربامازپین ساخت شرکت سبحان به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز قرار گرفتند. میزان درد بیماران در پایان مطالعه (هفته ششم) مجدداً بر اساس معیار جدول سنجش کمی درد مورد ارزیابی قرار گرفت.

لازم به ذکر است که جهت حصول نتیجه بهتر و وصول همکاری مناسب بیماران، آمی‌تریپتیلین با دوز ۱۲/۵ میلی‌گرم در روز و کاربامازپین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز شروع شد. دوز داروها در هفته اول به تدریج افزایش داده

میانگین طول ابتلای بیماران به دیابت در گروه A، $6/7 \pm 5/5$ سال بود که این رقم در گروه B، معادل 5 ± 4 سال گزارش گردید. با توجه به $p=0/179$ مشخص گردید که از نظر این متغیر، بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشته است.

در گروه A، HbA_{1C} قبل از شروع درمان $10 \pm 1/2$ بود که پس از درمان به $8/5 \pm 0/86$ رسیده است. این رقم در گروه B، $9/6 \pm 0/85$ بوده است که در انتهای مطالعه، به $8 \pm 0/68$ رسیده است. پس از تحلیل داده‌ها مشخص گردید که قبل از شروع مطالعه از نظر HbA_{1C} بین دو گروه مطالعه، تفاوت آماری وجود نداشته است ($p=0/104$)، اما در انتهای مطالعه بین دو گروه تفاوت معناداری ایجاد شده است ($p=0/034$) که این مطلب مؤید این است که قند خون در گروه B بهتر کنترل شده است (نمودار ۲).

میانگین نمره درد در آقایان گروه A، قبل از شروع طرح $47/9 \pm 12/9$ بوده است که در اتمام مطالعه، به $36/2 \pm 10/4$ رسیده است. این ارقام در گروه B، به ترتیب $50/6 \pm 17/3$ و $33/5 \pm 14/8$ بوده است که ضمن مقایسه آنها نتایج معناداری حاصل نشد. به عبارت دیگر اثربخشی این دارو در آقایان بین دو گروه تفاوتی نداشته است (نمودار ۴).

همین مطلب در خانم‌ها نیز بین دو گروه مقایسه گردید که نمره درد در گروه A، $44/2 \pm 20/7$ قبل از درمان و $29/4 \pm 13/8$ ، پس از درمان بوده است. در گروه B، نمره درد، $45/4 \pm 17/9$ قبل از شروع مطالعه بوده است که پس از اتمام طرح به $29/5 \pm 13/5$ رسیده است که این تغییرات نیز تفاوت معناداری را نشان نداد (نمودار ۴).

در طول مطالعه برای بیماران هر دو گروه عوارض مختصری از جمله خشکی دهان و خواب‌آلودگی ایجاد شد که از نظر آماری ارزشمند نبود ($P=0/151$).

مطالعه: ۱۸ تا ۵۰ سال، ۷ نفر؛ ۵۱ تا ۶۰ سال، ۱۹ نفر؛ و ۶۱ تا ۶۵ سال، ۴ نفر بود.

در گروه دریافت‌کننده کاربامازپین که در این مطالعه، گروه B نامیده می‌شوند، ۱۴ نفر زن و ۱۶ نفر مرد بودند. فراوانی افراد در این گروه به تفکیک سه رده سنی مورد مطالعه: ۱۸ تا ۵۰ سال، ۸ نفر؛ ۵۱ تا ۶۰ سال، ۱۸ نفر؛ و ۶۱ تا ۶۵ سال، ۴ نفر بودند.

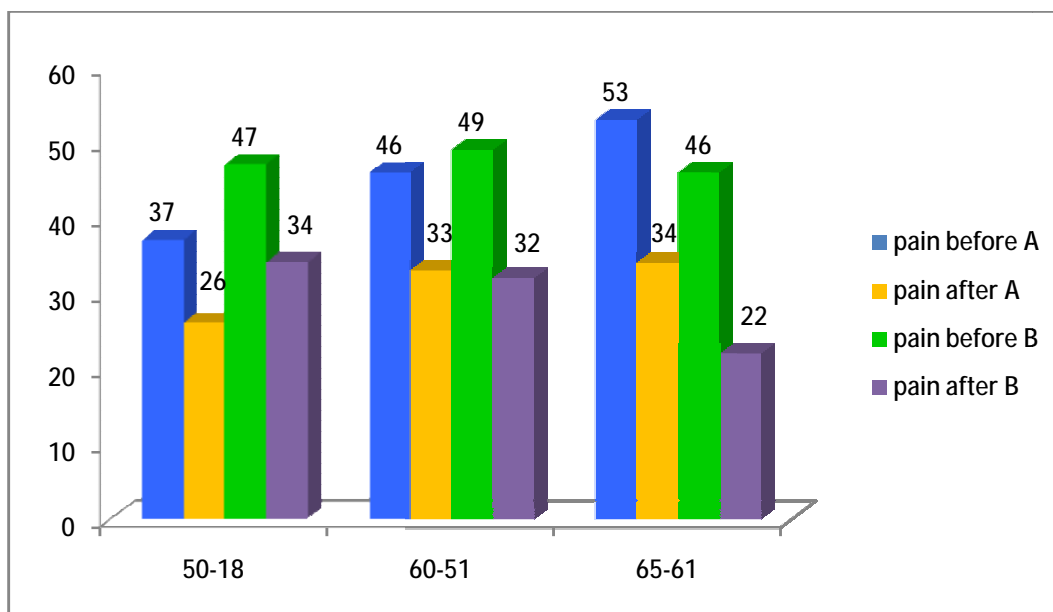
در گروه A، قبل از شروع درمان میانگین نمره درد، $45/7$ بود که این رقم در گروه B، $48/2$ گزارش گردید. بر اساس نتایج T-test قبل از شروع درمان، بین دو گروه از نظر میزان درد تفاوت معناداری وجود نداشت ($p=0/587$) (نمودار ۳).

در گروه A، نمره درد افراد قبل از شروع درمان، $45/7 \pm 17/8$ بود که پس از ۶ هفته درمان، نمره درد آنها به $32/1 \pm 12/8$ کاهش یافت که از نظر آماری این میزان کاهش معنادار بود ($p < 0/001$) (نمودار ۳).

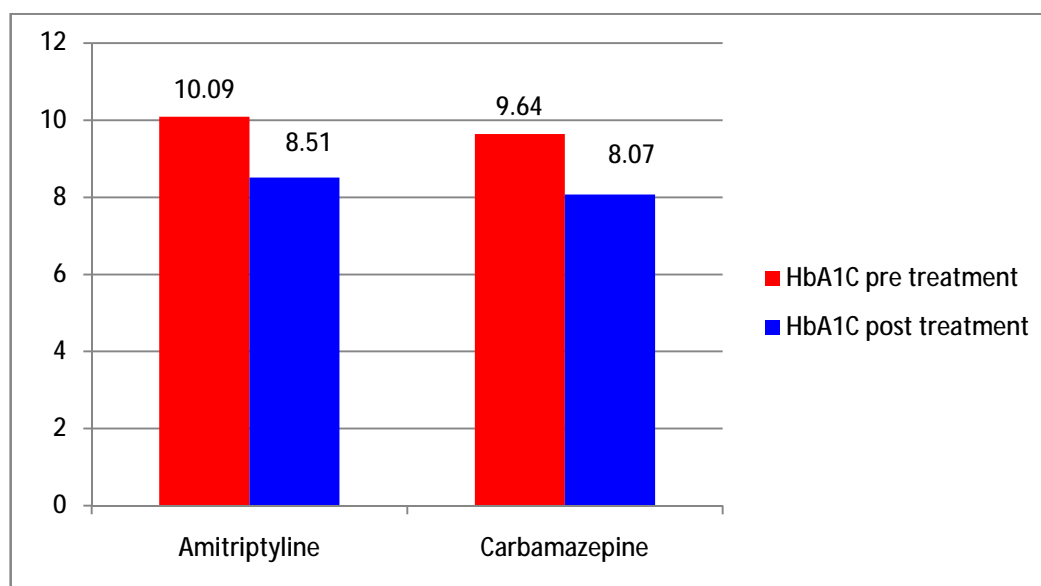
از سوی دیگر، در گروه B، نمره درد بیماران قبل از شروع درمان $48/2 \pm 17/5$ بود که پس از درمان به $32 \pm 14/1$ کاهش یافت. با عنایت به تحلیل صورت‌گرفته مشخص شد که این گروه نیز از داروی به کار گرفته شده سود برده بودند ($p < 0/001$) (نمودار ۳).

در انتهای درمان، نمره درد افراد گروه A و B با هم مقایسه شد که تفاوت معناداری بین دو گروه مورد بررسی دیده نشد ($p=0/887$). این به معنای آن است که علی‌رغم اینکه هر دو داروی مورد بررسی در کاهش میزان درد بیماران مؤثر بوده‌اند، اما ارجحیتی بین دو دارو از نظر کاهش درد در بیماران دیده نشد و هر دو دارو تقریباً به یک میزان مؤثر بودند.

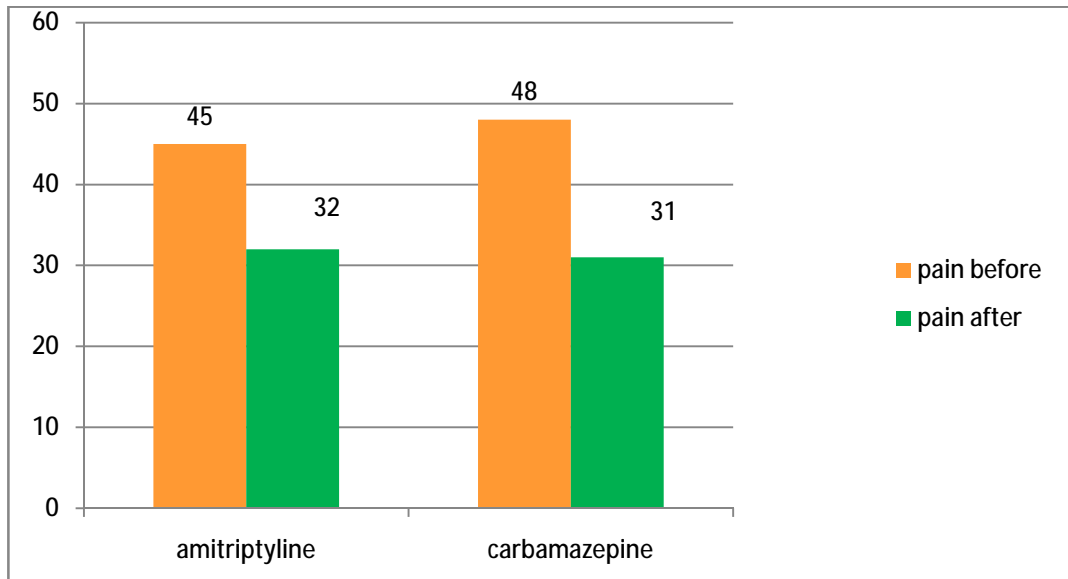
اطلاعات افراد دو گروه به تفکیک گروه‌های سنی فوق‌الذکر نیز قبل و پس از درمان مورد بررسی قرار گرفت که در هیچ‌یک از رده‌های سنی نیز ارجحیتی در هیچ‌یک از داروها نسبت به دیگری یافت نشد.



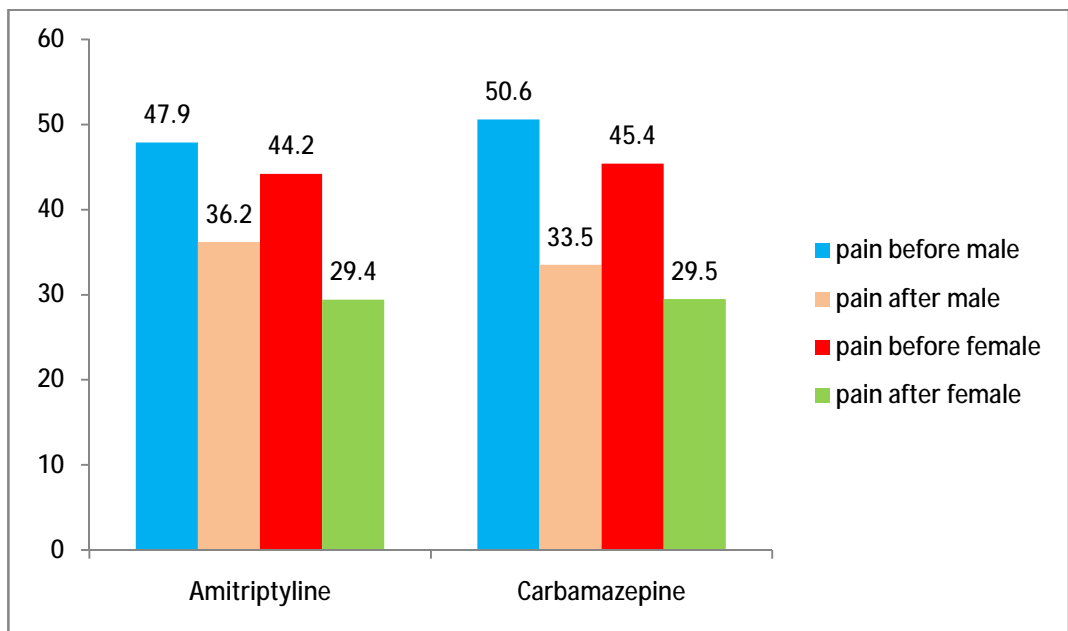
نمودار ۱: مقایسه میزان تأثیر دارو بر کاهش درد به تفکیک گروه‌های سنی بر اساس سال



نمودار ۲: مقایسه میزان کاهش HbA1C در دو گروه درمانی قبل و بعد از درمان



نمودار ۳: مقایسه نمره درد در بین دو گروه درمانی قبل و بعد از درمان



نمودار ۴: میزان کاهش درد در دو گروه درمانی به تفکیک جنس

بحث

داروهای ضد تشنج به طور گسترده‌ای در درمان دردهای نوروپاتی به کار می‌روند. داروهای ضد تشنج، دیس شارژهای غیرطبیعی نورون‌ها را کاهش و سطح آستانه نورون‌ها را افزایش می‌دهد. از بین داروهای ضد تشنج، کاربامازپین، برای مطالعه انتخاب شد که عوارض قلبی-عروقی مهمی ندارد و سایر عوارض آن نیز کمتر از آمی‌تریپتیلین است، پس با اطمینان بیشتری در این بیماران و به خصوص در افراد مسن، قابل استفاده است.

در بررسی‌های انجام گرفته، مطالعه‌ای که به مقایسه اثر آمی‌تریپتیلین و کاربامازپین پرداخته باشد، یافت نشد. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه پیش رو، که به بررسی میزان تأثیر درد نوروپاتیک دیابتی بر خواب، خلق و خو، تحرک، توانایی حرکتی، رفتارهای اجتماعی، فعالیت عمومی، نحوه تعامل با دیگران، لذت از زندگی، توانایی تمرکز و اشتها پرداخته است، هر دو دارو (آمی‌تریپتیلین و کاربامازپین) در کاهش درد بیماران مبتلا به دیابت، مؤثر بودند، اما اولویتی بین دو دارو مشخص نشد. اثر بخشی دو دارو در رده‌های سنی مختلف مطالعه و در هر دو جنس نیز مشاهده شد). با توجه به مطالبی که در بالا ذکر شد، در مجموع می‌توان، کاربامازپین را به عنوان یک داروی اثرگذار در حد آمی‌تریپتیلین و در صورت تأیید این نتایج در پژوهش‌های دیگر، به عنوان جایگزین مطمئنی برای آن مطرح نمود.

مطلبی که لازم است به آن اشاره شود این است که متوسط میزان HbA1C در گروه B، به طور معناداری در انتهای درمان، پایین‌تر از گروه A بود، از سوی دیگر میزان اثربخشی دو دارو با هم برابر بود که در این باره چند فرض مطرح می‌شود:

۱- این مسأله، یک یافته تصادفی است.

۲- کاربامازپین به طریقی در کاهش HbA1C و کنترل قند در این بیماران نقش دارد.

نوروپاتی دردناک دیابتی، اثر قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیماران، خواب، خلق و خو، تحرک، توانایی حرکتی و رفتارهای اجتماعی آنها می‌گذارد. با توجه به شیوع بالای دیابت و به تبع آن نوروپاتی دردناک دیابتی و محدودیت‌هایی که نوروپاتی دردناک دیابتی در زندگی روزمره افراد ایجاد می‌کند، همواره درمان و مدیریت این عارضه مورد بحث بوده است. از مدت‌ها قبل، آمی‌تریپتیلین به عنوان داروی خط اول کنترل درد در این بیماران شناخته شده است. اثر آمی‌تریپتیلین در مطالعه‌های مختلف به صورت مقایسه‌ای با پلاسبو یا داروهای گوناگون مورد سنجش قرار گرفته است و در تمام مطالعه‌های آثار مفید آن در کنترل درد بیماران ثابت شده است. در یک بررسی سیستماتیک، هشت مطالعه دو سو کور (۲۸۳ نفر) که داروی‌های ضد افسردگی را برای درمان درد در این بیماران به کار گرفته بودند، ۶۹ درصد این بیماران حداقل به میزان ۵۰ درصد تسکین یافته بودند (در مقایسه با گروه دارونما که میزان اثرگذاری داروهای ضد افسردگی، ۳۹ درصد بود). با توجه به اینکه عمده بیماران مبتلا به این عارضه، در سنین میانسالی و بالاتر قرار دارند و از سوی دیگر با عنایت به عوارض آمی‌تریپتیلین (به‌طور خاص عوارض آنتی-کولینرژیک، قلبی-عروقی، سردرد و افت وضعیتی فشار خون)، امکان استفاده از آمی‌تریپتیلین برای بسیاری از بیماران و به ویژه در افراد مسن از بین رفته است، زیرا امکان وقوع این عوارض در سنین بالا بیشتر است، بنابراین همواره یافتن داروی دیگری با عوارض کمتر، که دارای اثرات تقریباً مشابهی با آمی‌تریپتیلین باشد تا بتوان آن را جایگزین آمی‌تریپتیلین کرد، مورد توجه بوده است. بر همین اساس، مطالعه‌های متعددی به بررسی اثرات داروهای مانند کاربامازپین، پرگابالین، دولکستین، کاپسایسین، لاموتریزین و غیره پرداخته‌اند که تعدادی از آنها در قسمت بررسی متون به عنوان نمونه ذکر گردید.

نتیجه گیری

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر و سایر پژوهش‌هایی که در این زمینه انجام شده است، می‌توان به این نتیجه رسید که هر دو دارو در کاهش درد بیماران مؤثر هستند و با توجه به اینکه اولویتی بین آنها مشخص نشده، پزشک می‌تواند بر اساس اندیکاسیون‌های فردی - موردی، نسبت به تجویز هر کدام از داروها اقدام نماید. با توجه به اثر مشابه دو دارو در سنین بالا، کاربامازپین می‌تواند گزینه بهتری باشد، البته در اثبات آن به مطالعه‌های وسیعتری نیاز دارد، اما آنچه مهم است این است که درد در بیماران دیابتی اثرگذاری زیادی بر فعالیت‌های روزمره آنها دارد و کیفیت زندگی آنها را متأثر می‌سازد، در نتیجه، باید جدای از بحث کنترل قند در بیماران دیابتی، به کنترل درد آنها و درمان مؤثر آن اهتمام ویژه‌ای داشت، ضمن آنکه در صورت اثبات اثر کاربامازپین در کاهش HbA1C (در مطالعه‌های آینده) می‌توان از این دارو استفاده گسترده‌تری کرد.

قدردانی

بدین‌وسیله از همکاران محترم واحد نوار عصب عضله که هماهنگی لازم جهت پذیرش بیماران را داشتند کمال تشکر و قدردانی را می‌نمایم.

۳- اثر کاربامازپین نسبت به آمی‌تریپتیلین در کاهش درد بیماران کمتر است، زیرا که مقداری از کاهش درد بیماران به علت کنترل بهتر قند خون در بیماران بوده است و این ارتباطی با داروی مصرفی ندارد.

۴- قند در بیماران تحت درمان با کاربامازپین، بهتر کنترل شده است.

با توجه به بررسی و جستجوهای انجام شده در مورد ارتباط کاربامازپین و بیماری دیابت و کنترل قند خون، هیچ مطلبی یافت نشد. به نظر می‌رسد انجام مطالعه‌های آتی بتواند این مسأله را بهتر مشخص کند. همان‌طور که در بررسی متون مشخص گردید در اغلب مطالعه‌های انجام گرفته، چه به صورت مقایسه دو دارو یا مقایسه دارو با دارونما، اثر آمی‌تریپتیلین و کاربامازپین در کاهش درد بیماران ثابت شده و این به معنای آن است که مطالعه ما در جامعه هدف نیز مؤید اطلاعات آنها می‌باشد. به‌عنوان نمونه، به مطالعه گونر اشاره می‌شود که در آن کاربامازپین با نورتریپتیلین - فلوفنازین مقایسه شده بود که علی‌رغم مؤثر بودن هر دو دارو، بین آنها تفاوت معناداری مشاهده نگردید.

منابع

- 1-Larijani BZ, Zahedi F. Epidemiology of diabetes mellitus in Iran. Iranian Journal of diabetes and lipid disorders. 2002; 1: 1-8.
- 2-Ziegler D. Painful diabetic neuropathy, advantage of novel drugs over old drugs?. diabetes care. 2009; 32(suppl2): s414-19. [PMID: 19875591]
- 3-Mary MH, Amanda P. Painful diabetic neuropathy: A management-centered review. clinical diabetes. 2007; 25: 6-15.
- 4-Aaron V. Use of Antiepileptic Drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. Journal of clinical endocrinology & metabolism. 2005; 90(8): 4936- 45.
- 5-Gomez FJ, Choza R, Rios JM, Reza A, Huerta E, Aguilar CA, et al. Nortriptyline - flupherazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. Arch Med Rec. 1996; 27(4): 525-9. [PMID: 8987189]
- 6-Jennifer RL. Management of painful diabetic neuropathy: focus on tricyclic, antidepressants and gabapentin. P&T News. 2001; 15: 525-7.
- 7-Dalocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolli S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. J Pain Symptom Manage. 2000; 20(4): 280-5. [PMID: 11027910]

- 8-Rawn T, Papoushek C, Evans MF. Gabapentin or Amitriptyline for painful diabetic neuropathy? Can Fam Physician. 2000; 46: 2215-7. [PMID: 11143580]
- 9-Jia HY, Li QF. Effects of venlafaxine and carbamazepine for painful peripheral diabetic neuropathy: A randomized double blind and double dummy. Controlled multi-center trial. 2006; 6: 321-30.
- 10-Zachary S, Eva F. The pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy. Clinical diabetes. 2000; 18(3): 34-45.

Comparison of Amitriptyline Pain Relief with Carbamazepine in Patients with Diabetic Neuropathy in Patient Referred to Diabetic Clinic of Ahvaz Golestan

Majdinasab N^{1*}, Shahbazian HB², Hajmanouchehri R³, Sajedi SA³, Abbasi V³, Faraji A³

1-Assistant Professor of Neurology.
2-Associated Professor of Endocrinology.
3-Resident of Neurology.

Department of Neurology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author:
Department of Neurology,
Golestan Hospital, Golestan Bld.,
Ahvaz, Iran.
Tel: ++989163116496
Email: n.majdinasab@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Diabetes mellitus is one of the most common diseases in general population. Its prevalence is 5-8 percent in Iran. The disease has symptoms such as neuropathy. The prevalence of neuropathy is equivalent to 7 percent at onset of the disease, but as the underlying disease advances the prevalence of neuropathy can reach to as much as 50 percent. In some patients with neuropathy, the neuropathic pain can affect their daily functioning and quality of life.

Subjects and Methods: The subjects of this clinical trial were 60 patients with type 2 diabetes mellitus who referred to diabetes clinic of Ahvaz Golestan hospital. After proving painful neuropathy, and according to their history, physical examination and EMG-NCV, and considering their inclusion and exclusion criteria for the study, they were randomly divided into two equal groups. The study was accomplished in a double blind method. One group was treated with amitriptyline (50 mg / d) and the other group was treated with carbamazepine (200mg TID). Based on brief pain inventory quantitative scale amount of pain was scored before and six weeks after the beginning of study.

Results: Both drugs were found effective, but no significant difference in pain relief was noted. Hb A1C in patients who received carbamazepine was found lower in comparison with other group.

Conclusion: If the glucose declining effect of carbamazepine would be proved in the future, it can be administered as an adjunct therapy.

Sci Med J 2011;10(5):515-25

Keywords: Painful diabetic neuropathy, carbamazepine, amitriptyline.

Received: Nov 15, 2011

Revised: Aug 10, 2011

Accepted: Sep 27, 2011