

## بررسی مقایسه‌ای اثر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین بر روی علائم حسی بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی

نعیمه کاردان‌پور<sup>۱</sup>، فریبرز خوروش<sup>۲</sup>، فرزین خوروش<sup>۳</sup>، محمد معمارزاده<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** دردهای نوروپاتی محیطی، یک اختلال شایع در بیماران مبتلا به دیابت است که باعث ناتوانی قابل توجهی در بیماران می‌شود. درمان‌های مختلفی برای درمان این عارضه بیان شده است. در مطالعه‌ی حاضر با هدف یافتن بهترین دارو برای درمان این بیماران (از لحاظ قدرت کاهش درد در کوتاه مدت)، مقایسه‌ای بین داروهای دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه، ۱۱۵ بیمار مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی شرکت داشتند. بیماران به صورت تصادفی در سه گروه دریافت‌کننده‌ی دولوکستین (روزانه یک عدد قرص ۶۰ میلی‌گرمی)، ونلافاکسین (روزانه یک عدد قرص ۳۷/۵ میلی‌گرمی) و پره‌گابالین (روزانه یک عدد قرص ۳۰۰ میلی‌گرمی) تقسیم شدند. در پایان هفته‌ی ششم، شدت درد و مدت درد (ساعت در روز) در سه گروه بررسی شد.

**یافته‌ها:** شدت درد پس از ۶ هفته درمان در گروه دولوکستین به صورت معنی‌داری کمتر از گروه‌های دیگر بود ( $P = ۰/۰۳۰$ ). اختلاف میانگین شدت درد در بیماران سه گروه کاهش داشت، اما معنی‌دار نبود ( $P = ۰/۱۷۴$ ). در خصوص مدت زمان درد نیز مشخص شد که بعد از درمان، مدت زمان درد میان گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ).

**نتیجه‌گیری:** هیچ تفاوتی در نتایج درمان با استفاده از داروهای دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین در کاهش درد در بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی دیده نشد. از این رو، می‌توان بر اساس شرایط بیمار، یکی از داروهای مورد نظر را تجویز کرد.

**واژگان کلیدی:** دولوکستین، ونلافاکسین، پره‌گابالین، دیابت، درد نوروپاتی، اعصاب محیطی

**ارجاع:** کاردان‌پور نعیمه، خوروش فریبرز، خوروش فرزین، معمارزاده محمد. **بررسی مقایسه‌ای اثر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین بر**

**روی علائم حسی بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۲): ۱۸۹۱-۱۸۸۵

بروز پلی‌نوروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت در حدود ۵۰-۱۰ درصد است (۸-۵) و این عارضه‌ی دیابت در ۱۰ درصد بیماران در زمان تشخیص وجود دارد. به طور کلی، ۵۰ درصد بیماران مبتلا به دیابت بعد از ۲۵ سال به پلی‌نوروپاتی مبتلا می‌شوند (۹-۱۰). نوروپاتی محیطی در دیابت که با بروز سالانه‌ای در حدود ۲ درصد اتفاق می‌افتد، می‌تواند هر یک از بافت‌های بدن را درگیر کند و منجر به بروز ناخوشی و مرگ و میر قابل توجهی شود. به تدریج که پلی‌نوروپاتی دیابتی پیشرفت می‌کند، درد شیوع بیشتری می‌یابد؛ به

### مقدمه

دیابت، یکی از مهم‌ترین مشکلات بشر در حوزه‌ی سلامت می‌باشد. (۵-۱) که شیوعی بین ۵-۸ درصد در نقاط مختلف ایران دارد (۵). پلی‌نوروپاتی دیابتی، یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است و پلی‌نوروپاتی دیستال، شایع‌ترین نوع نوروپاتی دیابتی است که منجر به ناتوانی قابل توجهی در بیماران می‌شود. دردهای شدید، کاهش حس اندام‌ها و افزایش خطر زخم پای دیابتی، از عوارض نوروپاتی دیابتی می‌باشند (۶-۵).

۱- دستیار، گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دستیار، گروه ارتوپدی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: نعیمه کاردان‌پور

مطالعه، ۱۱۵ بیمار مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی انتخاب شدند و پس از اخذ رضایت جهت شرکت در این مطالعه، بیماران به صورت تصادفی به سه گروه دریافت‌کننده‌ی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین تقسیم شدند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی با تأیید نوار عصب و عضله، موافقت فرد برای شرکت در مطالعه، عدم ابتلا به بیماری‌های نورولوژیک دیگر و عدم بارداری بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل بروز حساسیت و عدم تحمل دارو نسبت به ونلافاکسین و یا دولوکستین (بروز بشورات جلدی یا هر علامت غیر عادی)، عدم همکاری یا عدم رضایت بیمار برای ادامه‌ی درمان و باردار شدن بیمار حین مطالعه بودند.

بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد بیمارستان الزهرای (س) اصفهان که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، به صورت متوالی انتخاب شدند. بعد از تأیید تشخیص بیماری، مشروط به رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه، در ابتدا اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس و اطلاعات مربوط به بیماری از جمله مدت دیابت و وجود زخم دیابتی و ویژگی‌های پلی‌نوروپاتی نظیر شدت، مدت و دفعات درد و پاراستزی از بیماران سؤال و در پرسش‌نامه‌ی از قبل تهیه شده (شامل اطلاعات دموگرافیک، بیماری و شدت درد و مدت زمان درد)، ثبت شد. با توجه به این که این داروها تداخلی برای تجویز در بیماران مبتلا به دیابت ندارند، بیماران به روش تخصیص تصادفی در سه گروه ۳۵ نفره توزیع شدند. گروه اول روزانه یک عدد قرص ۳۷/۵ میلی‌گرمی ونلافاکسین، گروه دوم کپسول دولوکستین ۶۰ میلی‌گرمی و گروه سوم قرص پره‌گابالین ۳۰۰ میلی‌گرمی در روز دریافت نمودند و در پایان هفته‌ی ششم، شدت درد و مدت بروز درد (ساعت در روز) در سه گروه بررسی و مقایسه شد.

روش تصادفی‌سازی بدین صورت بود که بیمار اول به قید قرعه در یکی از دو گروه قرار گرفت و بیماران بعدی به ترتیب ورود به بیمارستان و به صورت یک در میان در سه گروه توزیع شدند تا حجم نمونه به تعداد مورد نیاز رسید. قابل ذکر است شدت درد در بیماران طبق معیار Visual analog scale (VAS) مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. نتایج پاسخ بیماران به درمان، ۶ هفته پس از شروع درمان، با قبل از درمان مقایسه شد (شکل ۱).

کلیه‌ی اطلاعات بیماران شامل عوامل دموگرافیک و علائم پیراپزشکی در چک لیست ساخته شده توسط مجری ثبت گردید و وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. آنالیزهای آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی ارائه شد. در بخش توصیفی، میانگین و انحراف معیار درد قبل و پس از مداخله به عنوان متغیر

طوری که تخمین زده می‌شود بیشتر از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به دیابت بیشتر از ۶۰ سال درد را تجربه می‌کنند (۱۱-۱۵).

دولوکستین، یک مهارکننده‌ی بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین است و اولین دارویی است که توسط سازمان غذا و دارو برای درمان بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی تأیید شد. راهنمای موجود برای درمان این بیماران به طور کلی چند درمان خط اول شامل گاباپنتین، مسکن‌های اپیوئیدی و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای را پیشنهاد می‌کند (۱۶).

در مطالعه‌ای با استفاده از داده‌های جمع‌آوری شده از یک کارآزمایی بالینی دو سو کور در طی ۱۲ هفته، روی بیماران پلی‌نوروپاتی دیابتی امنیت و کارایی دولوکستین در درمان این بیماران بررسی شد (۱۷)، اما مطالعه‌ای در خصوص بررسی تأثیر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین در درمان پلی‌نوروپاتی دیابتی انجام نشده بود.

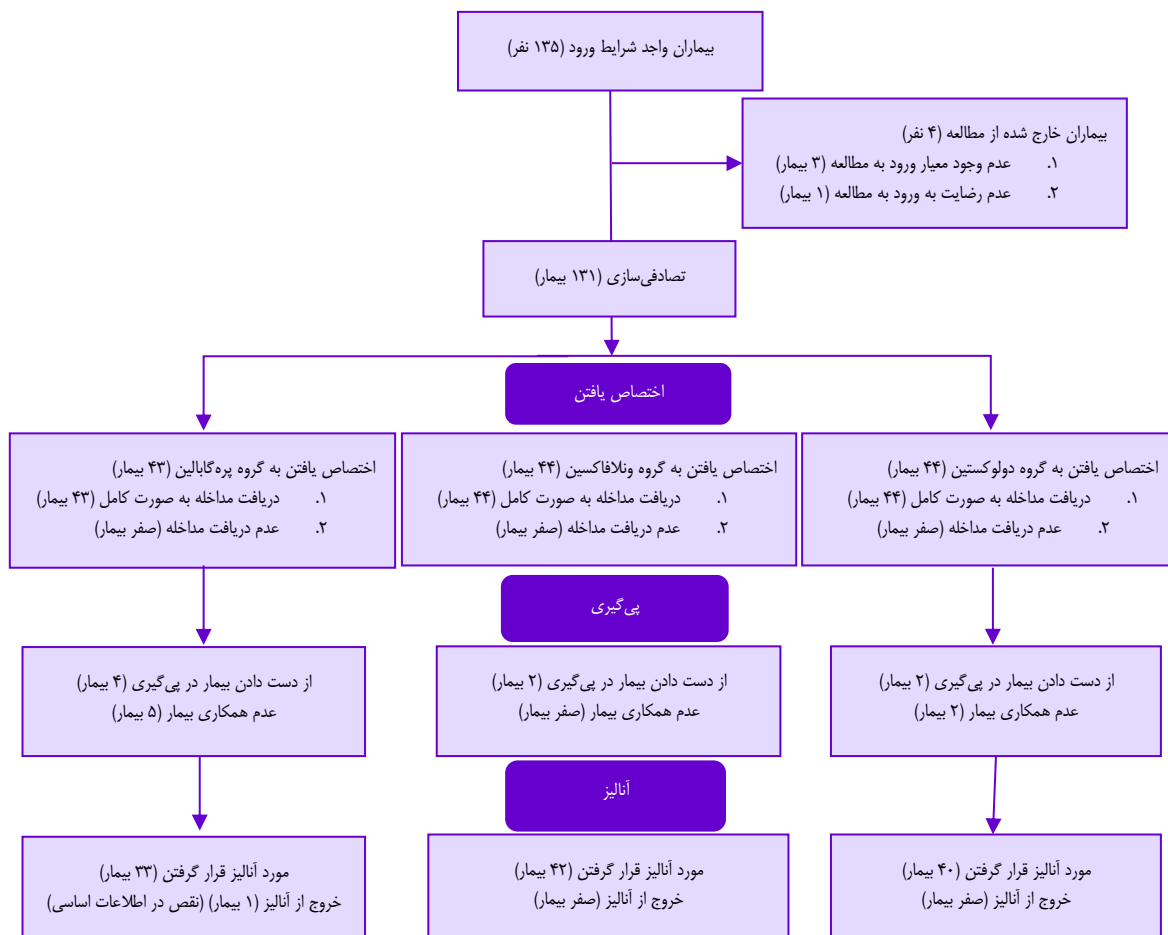
از طرف دیگر، داروی ضد افسردگی ونلافاکسین یک مهارکننده‌ی بازجذب سروتونین و مهارکننده‌ی ضعیف بازجذب نورآدرنالین است. این دارو به طور معمول برای درمان این علائم استفاده می‌شود. این دارو، به عنوان کپسول‌های آهسته رهش (۷۵، ۱۵۰ میلی‌گرم) برای یک بار مصرف روزانه در دسترس است (۱۸).

پره‌گابالین، در سال ۲۰۰۴ توسط سازمان غذا و دارو برای درمان بیماران پلی‌نوروپاتی دیابتی تأیید شد. اعتقاد بر این است که پره‌گابالین اثرات ضد درد خود را از طریق اتصال به کانال‌های کلسیم نوریون پره‌سیناپسی و مهار آزاد شدن نوروترانسمیترهای تحریکی (که اساس مکانیسم درد نوروپاتیک است) و کاهش نفوذ کلسیم اعمال می‌کند (۱۹).

از این رو، با توجه به شیوع بالای پلی‌نوروپاتی دیابتی و افزایش روزافزون این عارضه و کاهش کیفیت زندگی بیماران دارای این عارضه و وجود درمان‌های مختلف جهت کاهش این عارضه و از طرفی با توجه به عدم وجود مطالعه‌ای مشابه در خصوص بررسی هم‌زمان سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین در کاهش پلی‌نوروپاتی دیابتی، این مطالعه، با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین در کاهش علائم و کاهش میانگین درد ۲۴ ساعته‌ی بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی انجام شد.

## روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی بود که در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ انجام شد. در این



شکل ۱. فلوجارت مطالعه (CONSORT format)

معنی داری از لحاظ سن ( $P = ۰/۳۵۰$ )، جنس ( $P = ۰/۷۱۲$ ) و مدت زمان ابتلا به دیابت ( $P = ۰/۳۵۷$ ) مشاهده نشد.

در بررسی متغیرهای مورد مطالعه، مشخص شد که قبل از درمان تفاوت معنی‌داری در شدت درد و مدت زمان درد در بیماران مورد مطالعه وجود نداشت ( $P < ۰/۰۵۰$ )، اما شدت درد پس از ۶ هفته درمان در گروه دولوکستین به صورت معنی‌داری کمتر از گروه‌های دیگر بود ( $۳/۸۱ \pm ۱/۸۲$ ) و در گروه پره‌گابالین نیز به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه‌های دیگر بود ( $۴/۸۰ \pm ۱/۸۵$ ) ( $P = ۰/۰۳۰$ ).

در مجموع، با بررسی اختلاف میانگین مشخص شد که تغییرات شدت درد در بیماران هر سه گروه کاهش داشته است، اما این اختلاف آماری معنی‌دار نبود ( $P = ۰/۱۷۴$ ). همچنین، در خصوص مدت زمان درد مشخص شد که بعد از درمان نیز مدت زمان درد میان گروه‌های مختلف، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت و همچنین، با بررسی تغییرات مدت درد مشخص شد که مدت درد پس از مداخله در هر سه گروه کاهش داشت، اما اختلاف معنی‌داری میان سه گروه مورد مطالعه دیده نشد ( $P < ۰/۰۵۰$ ) (جدول ۱).

اصلی در گروه‌های مختلف ارایه گردید و کلیه‌ی خواص دموگرافیک و بالینی بیماران نیز بر اساس معیارهای توصیفی گزارش شد. در بخش تحلیلی، بنا بر برقراری پیش‌فرض‌های آماری، از آزمون‌های متناسب پارامتری و غیر پارامتری استفاده شد. برای آنالیز یافته‌های کیفی، از آزمون  $\chi^2$  و برای مقایسه‌ی داده‌های کمی از آزمون One-way ANOVA استفاده شد. کلیه‌ی آزمون‌ها در سطح خطای ۵ درصد مورد بررسی قرار گرفت.

#### یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، در نهایت ۱۱۵ نفر وارد مطالعه شدند و در پی‌گیری به عمل آمده، داده‌های آن‌ها جمع‌آوری شد. از ۱۱۵ فرد مورد مطالعه، ۴۰ نفر در گروه دولوکستین، ۴۲ نفر در گروه ونیلافاکسین و ۳۳ نفر در گروه پره‌گابالین قرار گرفتند. میانگین سن کلی افراد مورد مطالعه، برابر با  $۱۰/۰۶ \pm ۵۰/۵۱$  سال (۱۶-۷۴ سال) بود. همچنین، از مجموع ۱۱۵ فردی که وارد مطالعه شدند، ۶۳ نفر (۵۴/۸ درصد) زن بودند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که اختلاف

جدول ۱. بررسی مقایسه‌ای اثر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین بر روی علایم حسی بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی

متغیر	دولوکستین (۴۰ نفر)	ونلافاکسین (۴۲ نفر)	پره‌گابالین (۳۳ نفر)	مقدار P
سن (سال) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۴۹/۶۰ $\pm$ ۱۱/۲۱	۴۹/۶۰ $\pm$ ۷/۹۰	۵۲/۶۰ $\pm$ ۱۱/۰۰	۰/۳۵۰
جنس (زن) [تعداد (درصد)]	۲۴ (۶۰/۰)	۲۰ (۴۷/۶)	۱۶ (۴۸/۵)	۰/۷۱۲
مدت ابتلا به دیابت (سال) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۱۴/۹۲ $\pm$ ۳/۶۵	۱۳/۸۲ $\pm$ ۲/۷۱	۱۴/۰۹ $\pm$ ۴/۲۶	۰/۳۵۷
وجود زخم پای دیابتی [تعداد (درصد)]	۲۴ (۶۰/۰)	۲۳ (۵۴/۸)	۲۰ (۶۰/۶)	۰/۸۴۵
شدت درد قبل از مداخله (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۶/۶۵ $\pm$ ۱/۲۳	۶/۶۴ $\pm$ ۱/۰۰	۶/۸۷ $\pm$ ۱/۶۳	۰/۶۸۳
شدت درد بعد از مداخله (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۳/۸۱ $\pm$ ۱/۸۲	۴/۷۳ $\pm$ ۱/۶۱	۴/۸۰ $\pm$ ۱/۸۵	۰/۰۳۰
اختلاف شدت درد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	-۲/۸۶ $\pm$ ۲/۲۹	-۱/۹۲ $\pm$ ۲/۳۵	-۲/۰۰ $\pm$ ۲/۵۰	۰/۱۷۴
ساعات درد قبل از مداخله (ساعت) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۱۲/۴۷ $\pm$ ۴/۸۷	۱۱/۰۲ $\pm$ ۳/۳۳	۱۲/۰۰ $\pm$ ۵/۵۷	۰/۳۵۱
ساعات درد بعد از مداخله (ساعت) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۶/۷۲ $\pm$ ۴/۶۲	۷/۳۱ $\pm$ ۴/۴۳	۸/۱۲ $\pm$ ۴/۸۰	۰/۴۰۸
اختلاف ساعات درد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	-۵/۷۰ $\pm$ ۴/۹۴	-۳/۶۰ $\pm$ ۴/۸۲	-۳/۴۵ $\pm$ ۶/۷۸	۰/۱۵۵

نمونه‌ی مورد مطالعه، تفاوت در نوع انتخاب بیماران و تفاوت در شاخص‌های دموگرافیک بیماران باشد.

Johnston و همکاران نیز مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر دولوکستین و پره‌گابالین در کاهش نوروپاتی محیطی بیماران مبتلا به دیابت انجام دادند. در این مطالعه، مشخص شد که دولوکستین و پره‌گابالین دارای اثرات یکسانی در کاهش درد در بیماران مبتلا به نوروپاتی محیطی می‌باشد، اما تداخلات دارویی و تداخل با شرایط بیماری‌های همراه دیگر، در بیماران مبتلا به دیابت دریافت‌کننده‌ی دولوکستین بیشتر است و این امر، سبب افزایش هزینه‌ی درمان با استفاده از این دارو می‌شود (۲۲). نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته، همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد، اما از آن جایی که در مطالعه‌ی حاضر هزینه‌ی درمانی مورد بررسی قرار نگرفت، این موضوع از محدودیت‌های مطالعه می‌باشد و پیشنهاد می‌شود عامل هزینه، در مطالعه‌ی دیگری بررسی شود.

در مطالعه‌ی رازیان و همکاران با هدف بررسی تأثیر پره‌گابالین، ونلافاکسین و کاربامازپین در درمان نوروپاتی محیطی در بیماران مبتلا به دیابت، مشاهده شد که نمره‌ی VAS برای گروه‌های کاربامازپین، پره‌گابالین و ونلافاکسین در ابتدا (۷۴/۵، ۸۲/۳ و ۷۴/۵) و نقطه‌ی پایانی (۳۹/۶، ۳۳/۴ و ۴۶/۶) کاهش قابل ملاحظه‌ای را نشان داد. اگر چه پره‌گابالین بیشتر از کاربامازپین و ونلافاکسین مؤثر بود، بهبود در نمرات خواب، خلق و خو و تداخل کار در تمام گروه‌های درمان شناسایی شد (۱۸).

در مطالعه‌ی حاضر، تفاوت معنی‌داری در کاهش نمره بر اساس دریافت داروی ونلافاکسین و پره‌گابالین دیده نشد. این اختلاف، ممکن است ناشی از تفاوت در حجم نمونه‌ی مورد مطالعه، تفاوت در شاخص‌های دموگرافیک بیماران، تفاوت در معیارهای ورود و خروج و تفاوت در نوع دارو و دوز داروی مصرفی باشد.

### بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که هر سه داروی مورد استفاده در کاهش درد و مدت زمان درد ناشی از نوروپاتی محیطی اثرات یکسانی داشتند. هر چند در مطالعه‌ی حاضر مشخص شد که شدت درد بعد از مداخله در بیماران دریافت‌کننده‌ی دولوکستین کمتر بود، اما تغییرات معنی‌داری در شدت درد در بیماران مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت و هر سه دارو، سبب کاهش درد در بیماران و مدت زمان درد شده بودند.

Roy و همکاران، با هدف بررسی تأثیر پره‌گابالین و دولوکستین در کاهش نورپاتی دیابتی در بیماران مطالعه‌ای انجام و نشان دادند که دو دارو، اثرات یکسانی در کاهش درد بیماران دارند، اما با بررسی هزینه‌های درمانی مشخص شد که درمان به وسیله‌ی دولوکستین سبب افزایش هزینه‌های درمانی بیماران در طولانی مدت می‌شود. بنابراین، بهترین روش درمان را پره‌گابالین در نظر گرفتند (۲۰). نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد، اما عدم بررسی و مقایسه‌ی هزینه‌ی درمانی در مطالعه‌ی حاضر، از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد و در مطالعه‌ی دیگری، بررسی این عامل پیشنهاد می‌شود.

Happich و همکاران، مطالعه‌ای با هدف بررسی دولوکستین، پره‌گابالین و گاباپنتین در کاهش نوروپاتی محیطی بیماران مبتلا به دیابت انجام دادند. در این مطالعه، مشخص شد که پره‌گابالین و گاباپنتین دارای اثرات کمتری در کاهش درد نسبت به دولوکستین می‌باشند (۲۱). نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته، مخالف نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر می‌باشد؛ چرا که در مطالعه‌ی حاضر، مشخص شد که دولوکستین مانند پره‌گابالین، سبب کاهش درد در بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی می‌شود و این دو دارو، دارای اثرات یکسانی می‌باشند. علت این اختلاف، ممکن است ناشی از تفاوت در حجم

نتیجه‌گیری کلی که می‌توان از این مطالعه داشت، حاکی از آن است که تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین نتیجه‌ی درمان با سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین در بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی وجود ندارد. در واقع، می‌توان هر یک از این داروها را برای هر کدام از بیماران بر اساس شرایط بیمار انتخاب نمود. بنابراین، جهت انتخاب نوع دارو در درمان پلی‌نوروپاتی دیابتی در بیماران مبتلا به دیابت، باید عوامل دیگر نظیر مقرون به صرفه بودن تجویز دارو در طولانی مدت مورد بررسی قرار گیرد تا بدین منظور، انتخاب بهتری برای بیمار صورت گیرد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، ریزش ۲۰ بیمار در طول مطالعه بود. در این مطالعه، حجم نمونه‌ی بالاتری انتخاب شد تا در صورت ریزش، خللی در نتایج مطالعه به وجود نیاید. از دیگر محدودیت‌های مطالعه، عدم امکان استفاده از دزهای متفاوت داروها در بیماران بود که این امر، ناشی از کمبود حجم نمونه در فاصله‌ی زمانی مطالعه بود. از این رو، با توجه به مؤثر بودن هر سه داروی مورد استفاده در این مطالعه، مطالعه‌ی دیگری با حجم نمونه‌ی بالاتر و با دزهای متفاوت مورد نیاز است که از این طریق بتوان تأثیر این دارو را بهتر شناخت و به دز بی‌خطر با بالاترین کارایی رسید.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد و با حمایت مالی معاونت پژوهشی و فن‌آوری این دانشگاه انجام شده است.

اثربخشی و ایمنی پره‌گابالین در بهبود نمرات درد در نوروپاتی محیطی دیابتی، بهبود اندکی نسبت به دارونما داشت و همچنین، تأثیر مثبتی بر روی خواب و کیفیت زندگی بیماران داشت (۲۴-۲۳، ۱۹). در مطالعات انجام شده، ثابت شده است که منوتراپی با ونلافاکسین آهسته رهش با دز ۲۲۵-۱۵۰ میلی‌گرم در روز، در کاهش درد (در مقایسه با دارونما) در بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی اثر متوسطی دارد. تأثیر دز کمتر از این مقدار، کمتر از دزهای بالاتر بود و تنها در چند مورد در مقایسه با دارونما، اثر قابل توجهی داشت (۲۵).

در مطالعات انجام شده، دولوکستین برای درمان مرحله‌ی حاد بیماری و یا در مرحله‌ی مزمن برای درمان طولانی مدت، به اندازه و یا حتی بیشتر از درمان‌های موجود و بدون تغییر در کنترل هایپرگلیسمی مفید بوده است (۱۶). مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که دولوکستین باعث کاهش ۸ درصدی در میزان درد بیماران بر اساس نمره‌دهی لیکرت ۱۱ تایی و کاهش ۱۳ درصدی بر اساس VAS در مقایسه با دارونما می‌شود. همچنین، کیفیت زندگی در این بیماران با مصرف دولوکستین، بهبود ۷۵ درصدی را نشان داد (۲۶، ۱۷).

با توجه به مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، هر سه دارو (دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین) اثرات بسیار بیشتری در کاهش درد بیماران نسبت به دارونما داشته‌اند. در واقع، درمان‌های مختلف ممکن است برای مدیریت کوتاه مدت نوروپاتی دردناک دیابتی مفید باشند.

### References

- Rao N, Rathi M, Sharma A, Ramachandran R, Kumar V, Kohli HS, et al. Pretransplant HbA1c and Glucose Metabolism Parameters in Predicting Posttransplant Diabetes Mellitus and Their Course in the First 6 Months After Living-Donor Renal Transplant. *Exp Clin Transplant* 2017. [Epub ahead of print].
- Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2): S255-S261.
- NeamTu MC, Avramescu ET, Marcu IR, Turcu-Stiolica A, Boldeanu MV, NeamTu OM, et al. The correlation between insulin-like growth factor with glycemic control, glomerular filtration rate, blood pressure, hematological changes or body mass index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rom J Morphol Embryol* 2017; 58(3): 857-61.
- Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1294-9.
- Booya F, Bandarian F, Larijani B, Pajouhi M, Nooraei M, Lotfi J. Potential risk factors for diabetic neuropathy: A case control study. *BMC Neurol* 2005; 5: 24.
- Hunt D. Using evidence in practice. *Foot care in diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(3): 603-11.
- Dyck PJ, Thomas PK. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia, PA: Saunders, 1999.
- Feldman EL, Russell JW, Sullivan KA, Golovoy D. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(5): 553-63.
- Olaleye D, Perkins BA, Bril V. Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(2): 115-28.
- Jensen PG, Larson JR. Management of painful diabetic neuropathy. *Drugs Aging* 2001; 18(10): 737-49.
- Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47(2): 123-8.
- Gore M, Brandenburg N, Hoffman D, Tai K. Pain

- severity affects perceived health status in patients with diabetic peripheral neuropathy. Proceedings of the ISPOR 9<sup>th</sup> Annual International Meeting; 2004 May 16-19; Arlington, VA, USA.
13. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002; 18(6): 350-4.
  14. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60(1): 108-11.
  15. White AG, Birnbaum HG, Mareva MN, Henckler AE, Grossman P, Mallett DA. Economic burden of illness for employees with painful conditions. *J Occup Environ Med* 2005; 47(9): 884-92.
  16. Haanpaa M. Treatment of painful diabetic polyneuropathy. *Duodecim* 2014; 130(12): 1235-42. [In Finnish].
  17. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116(1-2): 109-18.
  18. Razazian N, Baziyar M, Moradian N, Afshari D, Bostani A, Mahmoodi M. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh)* 2014; 19(3): 192-8.
  19. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63(11): 2104-10.
  20. Roy MK, Kuriakose AS, Varma SK, Jacob LA, Beegum NJ. A study on comparative efficacy and cost effectiveness of Pregabalin and Duloxetine used in diabetic neuropathic pain. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11(1): 31-5.
  21. Happich M, Schneider E, Boess FG, Wilhelm S, Schacht A, Birklein F, et al. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. *Clin J Pain* 2014; 30(10): 875-85.
  22. Johnston SS, Udall M, Cappelleri JC, Johnson BH, Shrady G, Chu BC, et al. Cost comparison of drug-drug and drug-condition interactions in patients with painful diabetic peripheral neuropathy treated with pregabalin versus duloxetine. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70(24): 2207-17.
  23. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110(3): 628-38.
  24. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6(4): 253-60.
  25. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110(3): 697-706.
  26. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67(8): 1411-20.

## A Comparative Study on the Effect of Duloxetine Hydrochloride, Venlafaxine Hydrochloride, and Pregabalin on the Sensory Symptoms in Patients with Diabetic Polyneuropathy

Naeimeh Kardanpour<sup>1</sup>, Fariborz Khorvash<sup>2</sup>, Farzin Khorvash<sup>3</sup>, Mohammad Memarzadeh<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Peripheral neuropathic pain is a common disorder in patients with diabetes mellitus, which causes significant disability. Various treatments for this disorder have been proposed. This study aimed to find the best medicine for treating these patients (in short-term pain relief) via a comparison between duloxetine, venlafaxine, and pregabalin.

**Methods:** 115 patients with diabetic polyneuropathy participated in this study. Patients were randomly divided into three groups of duloxetine (60 mg daily), venlafaxine (37.5 mg daily), and pregabalin (300 mg daily). At the end of the sixth weeks, pain severity and duration (hours per day) were evaluated and compared in three groups.

**Findings:** The severity of pain after 6 weeks of treatment in the duloxetine group was significantly lower than the other groups ( $P = 0.030$ ). However, the mean difference in pain intensity in the three groups was reduced, but there was no statistically significant difference ( $P = 0.174$ ). Regarding the duration of pain, it was found that after the treatment, the duration of pain was not significantly different between the groups ( $P < 0.050$ ).

**Conclusion:** There was no difference in the results of treatment with duloxetine, venlafaxine, and pregabalin in reducing pain in patients with diabetic polyneuropathy. Therefore, one of the drugs can be prescribed according to the conditions of the patient.

**Keywords:** Duloxetine hydrochloride, Venlafaxine hydrochloride, Pregabalin, Diabetes mellitus, Neuropathic pain, Peripheral nerves

**Citation:** Kardanpour N, Khorvash F, Khorvash F, Memarzadeh M. A Comparative Study on the Effect of Duloxetine Hydrochloride, Venlafaxine Hydrochloride, and Pregabalin on the Sensory Symptoms in Patients with Diabetic Polyneuropathy. J Isfahan Med Sch 2018; 35(462): 1885-91.

1- Resident, Department of Radiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Resident, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Naeimeh Kardanpour, Email: nkardanpour@yahoo.com