

بررسی مقایسه‌ای تاثیر داروی نوروتک با گاباپنتین بر روی علائم حسی بیماران نوروپاتی دیابتی

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۲۷ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۲/۰۴ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۳/۰۱

هادی قره‌باغیان*، مهری امیری، سپیده

صیدی

گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

زمینه و هدف: دیابت شایعترین علت نوروپاتی در جهان است و داروهایی مثل گاباپنتین برای درمان علامتی آن استفاده می‌شوند. داروی گیاهی نوروتک (Neurotec) (ترکیب نسترن وحشی، گزنه و تانسلی) با افزایش سرعت انتقال پیام عصبی و ترمیم اعصاب محیطی می‌تواند در درمان این بیماری موثر باشد. هدف از این مطالعه مقایسه عوارض و اثربخشی داروی نوروتک بر کاهش علائم حسی نوروپاتی دیابتی با گاباپنتین می‌باشد.

روش بررسی: در یک کارآزمایی بالینی یک سوکور تعداد ۱۰۰ بیمار دیابتی مراجعه‌کننده به کلینیک دیابت بیمارستان طالقانی کرمانشاه از فروردین تا شهریور سال ۱۳۹۷ به دو گروه تقسیم شدند، یک گروه روزانه ۱۰۰-۳۰۰ mg گاباپنتین و گروه دیگر روزانه ۱۰۰ mg نوروتک دریافت کرده‌اند. در ابتدای مطالعه و در پایان هفته‌های ۶ و ۱۲، از نظر شدت علائم حسی شامل پارستزی و درد با معیار DN4 questionnaire و معیار آنالوگ بصری VAS در دو گروه مقایسه شدند و نتایج به‌دست آمد و آنالیز شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که نوروتک باعث کاهش احساس سرما، درد، پارستزی، شدت درد و VAS و DN4 می‌شود (به ترتیب مقدار P برابر با ۰/۰۱، ۰/۰۵، ۰/۰۵، ۰/۰۵، ۰/۰۱، ۰/۰۵). با وجود اختلاف دو گروه، تنها در کاهش شدت درد، داروی نوروتک برتری معناداری را نسبت به داروی گاباپنتین نشان داد و در سایر موارد تفاوت دو گروه قابل توجه نبود. تنها عارضه قابل توجه درمورد نوروتک بروز دل‌درد بود اما در گروه گاباپنتین، سرگیجه، خواب‌آلودگی و احساس گیجی از عوارضی بود که به‌صورت معناداری از گروه نوروتک بیشتر گزارش شد ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: استفاده از نوروتک می‌تواند باعث بهبود علائم حسی نوروپاتی دیابتی شود و عوارض جانبی شدیدی ندارد.

کلمات کلیدی: نوروپاتی دیابتی، گاباپنتین، نوروتک، پارستزی.

* نویسنده مسئول: کرمانشاه، بلوار پرستار، بیمارستان امام رضا (ع)، بخش نورولوژی.

تلفن: ۰۸۳-۳۴۲۷۶۳۰۴

E-mail: Hadianzar2016@gmail.com

مقدمه

بدون محرک همراه باشد دیده می‌شود.^۱ درمان آن اغلب اوقات سخت بوده و با کنترل قندخون، کاهش درد آزاردهنده و برطرف کردن سایر عوامل مداخله‌گر است.^۲ گزینه‌های دارویی موجود برای درمان نوروپاتی دیابتی شامل ضدتشنج‌ها، ضدافسردگی‌ها، ضدآریتمی و آلکالوئید موضعی می‌باشد که از بین آنها فقط دو داروی گاباپنتین و دولوکستین دارای تاییدیه FDA می‌باشند.^۳ گاباپنتین در اصل یک

شایعترین علت نوروپاتی در جهان، دیابت می‌باشد.^۱ شیوع دیابت در سال ۲۰۱۳ بیش از ۳۸۲ میلیون نفر در سال بوده است.^۲ ۱۶-۲۰٪ افراد دیابتی، نوروپاتی دیابتی را تجربه می‌کنند که به‌صورت درد سوزشی در اندام تحتانی که می‌تواند با بی‌حسی، اختلال حسی و درد

گردید. حجم نمونه‌ها از بررسی مطالعات پیشین و طبق فرمول زیر محاسبه گردید، که با اطمینان ۹۵٪ با توان ۸۰، ۵۹ نفر در هر گروه و جمعا ۱۱۸ برآورد شد.

$$n_2 = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (P_1q_1 + P_2q_2)}{(P_1 - P_2)^2} = \frac{(1.96 + 1.28)^2 \times (0.3 \times 0.7 + 0.1 \times 0.9)}{(0.3 - 0.1)^2} =$$

بیماران مبتلا به نوروپاتی به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند گروه اول روزانه یک عدد کپسول ۱۰۰ mg (نورو تک (Nano) hayat darou, Iran دریافت کردند و در گروه دوم داروی گاباپنتین (Sobhan darou, Iran) با دوز ۱۰۰ mg شروع و در صورت نیاز و تحمل بیمار تا ۳۰۰ mg افزایش یافت. شدت علائم حسی شامل پارستزی و درد در ابتدا به صورت پایه با معیار DN4 questionnaire و VAS ارزیابی شد. در پایان هفته ششم و در پایان دوره درمان (هفته دوازدهم) مجدداً ارزیابی‌ها انجام گرفت. نتایج میانگین پایه و پس از درمان در دو گروه مقایسه و آنالیز گردید.

جمع‌آوری داده‌ها با کمک فرم پرسشنامه به صورت حضوری یا تماس تلفنی با بیماران انجام شد. معیار ورود به مطالعه شامل کسانی می‌شد که به دیابت مبتلا بودند و از علائم حسی، پارستزی، احساس درد سوزشی یا بی‌حسی با توزیع دستکش و جورابی یا عمدتاً درگیری در دیستال پاها شکایت داشتند. شرکت‌کنندگان در این پژوهش با استفاده از معیار VAS به صورت بصری به علائم حسی، پارستزی و درد خود از صفر تا ۱۰ نمره دادند.

نمره (Visual analogue scale, VAS) و DN4 questionnaire پیش و پس از درمان و همچنین عوارض دارویی بین گروه نورو تک و گاباپنتین مقایسه شد. معیار خروج از مطالعه شامل ابتلا به بیماری دیگری نظیر اورمی و غیره که بالقوه می‌تواند نوروپاتی ایجاد کند، دریافت داروی دیگری جهت درمان نوروپاتی، وجود منعی برای دریافت دارو مانند بارداری و شیردهی و عدم تکمیل دوره درمان بود.

یافته‌ها

۱۰۰ بیمار شامل ۸۳ زن و ۱۷ مرد با میانگین سنی ۵۴/۳۶±۱۱/۸۸ سال (حداقل سن ۲۰ سال و حداکثر سن ۸۳ سال) و میانگین مدت ابتلا به دیابت ۸/۹۸±۵/۵۶ سال (حداقل مدت ابتلا یک سال و حداکثر مدت ابتلا ۲۵ سال) دوره درمان را کامل کردند.

داروی ضد تشنج است که مکانیسم اثر آن ناشناخته مانده، با این وجود به طور روزافزون در درمان سندرم‌های نوروپاتی استفاده می‌شود.^۵ عوارض جانبی گاباپنتین شامل خواب‌آلودگی و سرگیجه و ادم محیطی می‌باشد.^۶ این دارو باید در بیماران با اختلالات کلیوی با احتیاط مورد استفاده قرار گیرد.^۷ داروی گیاهی نورو تک که شامل عصاره گیاه نسترن وحشی، گزنه و تانسی است دارای اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد که باعث اثرات Neuroprotective در برابر ایسکمی نورون‌های مغزی می‌شود.^۸ نورو تک برای درمان نوروپاتی، به خصوص نوروپاتی دیابتی و نورالژی کاربرد دارد. مطالعات متعدد انجام شده در مراکز معتبر علمی نشان داده‌اند که داروی نورو تک موجب افزایش سرعت انتقال پیام‌های عصبی، افزایش توان الکتریکی عصب و ترمیم اعصاب محیطی آسیب دیده، به ویژه اعصاب حسی شده و موجب درمان نوروپاتی دیابتی و بهبود علائم آن از طریق اصلاح عملکرد سلول‌های عصبی می‌گردد. علاوه بر این با داشتن خصوصیات قوی ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی در درمان دردهای مزمن ناشی از التهاب‌ها و استرس‌های اکسیداتیو مزمن نظیر کمردرد مزمن، دردهای اسکلتی-عضلانی مزمن، سندرم خستگی مزمن، فیبرومیالژیا، دردهای میوفاشیال، دیس منوره و حتی بیماری‌های التهابی مزمن (آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت) به شکل چشمگیری موثر است.^۹ دوره متوسط درمان با این دارو سه ماه است.^۹ درمان‌های طولانی مدت با این دارو به راحتی توسط بیماران تحمل می‌گردد و به جز علائم خفیف گوارشی عارضه جدی در اثر مصرف این دارو گزارش نشده است. هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثربخشی و عوارض داروی نورو تک در مقایسه با گاباپنتین در بیماران با نوروپاتی دیابتی بوده است.

روش بررسی

در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک سوکور انجام شد، جمعیتی از بیماران مبتلا به دیابت دارای شکایات حسی که طی ۱۲ ماه در سال ۱۳۹۷ به بیمارستان طالقانی کرمانشاه مراجعه کردند، به روش نمونه‌گیری در دسترس و تصادفی سازی ساده وارد مطالعه شدند. به بیماران در مورد اهداف پژوهش اطلاع‌رسانی شد و فرم رضایتنامه آگاهانه جهت ورود به مطالعه از ایشان اخذ

پس از درمان میزان درد در بین دو گروه تفاوت معناداری نداشته است ($P>0/05$). احساس سرما پیش از درمان در گروه نورو تک بیشتر از گروه گاباپنتین بوده، اما پس از درمان احساس سرما در گروه گاباپنتین بیشتر از گروه نورو تک بوده است و براساس نتایج، پیش و پس از درمان تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر احساس سرما وجود نداشت ($P>0/05$). احساس سرما پس از درمان نسبت به پیش از درمان در هر دو گروه کاهش یافته اما این کاهش تنها در گروه نورو تک معنادار است ($P>0/05$).

مقیاس آنالوگ بصری در دو گروه، پیش و پس از درمان مقایسه شد و نتایج نشان داد که پیش از درمان مقدار مقیاس آنالوگ بصری در گروه نورو تک کمتر از گروه گاباپنتین است، اما این اختلاف معنادار نیست ($P>0/05$) و مقدار این مقیاس در هر دو گروه پس از درمان نسبت به پیش از آن به صورت معنادار کاهش یافت ($P<0/001$). مقایسه تاثیر داروها در جدول‌های ۱ و ۲ آمده است.

میزان عوارض دارویی مختلف بین دو گروه مقایسه شده و نتایج نشان داد که میزان بروز سرگیجه، خواب‌آلودگی و احساس گیجی در گروه گاباپنتین به صورت معنادار بیشتر از گروه نورو تک بوده ($P>0/05$)، همچنین میزان بروز دل‌درد در گروه نورو تک به صورت معنادار بیشتر از گروه گاباپنتین است ($P<0/001$). درمورد بروز سایر عوارض دارویی تفاوت معنادار آماری بین دو گروه وجود ندارد ($P<0/05$). مقایسه عوارض داروها در جدول ۳ آمده است.

بیماران دو گروه از نظر سن و مدت ابتلا به بیماری و نیز از جهت توزیع جنسی اختلاف معناداری نداشتند ($P>0/05$).

پیش از درمان مقدار DN4 در گروه نورو تک بیشتر از گروه گاباپنتین بوده، اما پس از درمان مقدار DN4 در گروه نورو تک کمتر از گروه گاباپنتین بوده است. البته براساس نتایج آزمون آماری در پیش و پس از درمان هیچ‌گونه اختلاف معنادار آماری بین دو گروه از نظر DN4 وجود نداشته است ($P>0/05$).

میزان بی‌حسی در گروه گاباپنتین پیش از درمان بیشتر از گروه نورو تک بوده و پس از درمان میزان وجود بی‌حسی در هر دو گروه کاملاً یکسان بوده است. یافته‌های آماری نشان داد پیش و پس از درمان هیچ‌گونه اختلاف معنادار آماری بین دو گروه از نظر بی‌حسی وجود نداشته است و تغییر بی‌حسی در هیچ‌یک از گروه‌ها معنادار نبوده است ($P>0/05$).

پیش از درمان میزان پارستزی در گروه نورو تک بیشتر از گروه گاباپنتین بود و پس از درمان میزان پارستزی در گروه گاباپنتین بیشتر از گروه نورو تک بوده است. به‌رحال یافته‌های آماری نشان داد پیش و پس از درمان هیچ‌گونه اختلاف معنادار آماری بین دو گروه از نظر وجود پارستزی وجود نداشته است ($P>0/05$).

در مقایسه درد پیش و پس از درمان بین دو گروه، میزان درد پیش از درمان در گروه نورو تک بیشتر از گروه گاباپنتین بوده، اما پس از آن میزان درد در دو گروه کاملاً یکسان بوده است و نیز پیش و

جدول ۱: مقایسه گروه‌ها از نظر متغیرهای حسی پیش و پس از درمان با داروهای نورو تک و گاباپنتین

گروه‌ها	علائم	پیش از درمان		پس از درمان		McNemar's test P*	Chi-square test P*	
		دارد	ندارد	دارد	ندارد		پس از درمان	پیش از درمان
نورو تک N=50	درد	۴۲(۸۴)	۸(۱۶)	۳(۶)	۴۷(۹۴)	۰	۰/۲۲۰	۱
	پارستزی	۴۹(۹۸)	۱(۲)	۴۰(۸۰)	۱۰(۲۰)	۰/۰۰۴	۰/۵۵۸	۰/۴۲۴
	بی‌حسی	۴۲(۸۴)	۸(۱۶)	۴۲(۸۴)	۸(۱۶)	۱	۰/۳۷۲	۱
	احساس سرما	۲۰(۴۰)	۳۰(۶۰)	۵(۱۰)	۴۵(۹۰)	۰/۰۰۱	۰/۵۳۴	۰/۱۶۱
گاباپنتین N=50	درد	۳۷(۷۴)	۱۳(۲۶)	۳(۶)	۴۷(۹۴)	۰/۰۶۳	۰/۰۶۳	۰/۰۶۳
	پارستزی	۴۸(۹۶)	۲(۴)	۴۳(۸۶)	۷(۱۴)	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
	بی‌حسی	۴۵(۹۰)	۵(۱۰)	۴۲(۸۴)	۸(۱۶)	۰/۴۵۳	۰/۴۵۳	۰/۴۵۳
	احساس سرما	۱۷(۳۴)	۳۳(۶۶)	۱۰(۲۰)	۴۰(۸۰)	۰/۰۶۵	۰/۰۶۵	۰/۰۶۵

*نوع آزمون: جهت مقایسه متغیرهای حسی بین دو گروه Chi-square test و جهت مقایسه متغیرها در هر گروه پیش و پس از درمان McNemar's test. $P<0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: مقایسه VAS و DN4 گروه‌ها پیش و پس از درمان با داروهای نورو تک و گاباپنتین

گروه‌ها	علائم	پیش از درمان	پس از درمان	Wilcoxon signed-rank test P*	پیش از درمان	پس از درمان	Mann-Whitney U test P*
نورو تک N=50	VAS	۶/۱±۶۷/۹۵	۳/۰±۶۲/۹۲	۰	۰/۰۹۵	۰	۰
گاباپنتین N=50	DN4	۵/۱±۷۸/۴۷	۳/۱±۲۲/۲۱	۰	۰/۸۵۴	۰	۰/۱۸۳
	VAS	۷/۱±۵۶/۰۳	۴/۱±۸/۰۵	۰			
	DN4	۵/۱±۶۸/۲۲	۳/۰±۴۰/۹۹	۰/۰۶۳			

*نوع آزمون: جهت مقایسه درون گروه‌ها Mann-Whitney U test و جهت مقایسه DN4 پیش و پس از درمان Wilcoxon signed-rank test. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: مقایسه عوارض داروهای نورو تک و گاباپنتین بین دو گروه

متغیرها	گروه‌ها (تعداد(درصد))		P*
	نورو تک	گاباپنتین	
تهوع	دارد ۱۹(۳۸٪)	۲۶(۵۲٪)	۰/۱۵۹
	ندارد ۳۱(۳۲٪)	۲۴(۴۸٪)	
استفراغ	دارد ۴(۸٪)	۲(۴٪)	۰/۴
	ندارد ۴۶(۹۲٪)	۴۸(۹۶٪)	
سرگیجه	دارد ۳(۶٪)	۲۲(۱۱٪)	۰/۰۲۱
	ندارد ۴۷(۹۴٪)	۳۹(۷۸٪)	
خواب‌آلودگی	دارد ۳(۶٪)	۳۶(۷۲٪)	۰
	ندارد ۴۷(۹۴٪)	۱۴(۲۸٪)	
احساس گیجی	دارد ۲(۴٪)	۱۷(۳۴٪)	۰
	ندارد ۴۸(۹۶٪)	۳۳(۶۶٪)	
اسهال	دارد ۲(۴٪)	۱(۲٪)	۰/۵۵۸
	ندارد ۴۸(۹۶٪)	۴۹(۹۸٪)	
دل‌درد	دارد ۱۷(۳۴٪)	۳(۶٪)	۰
	ندارد ۳۳(۳۶٪)	۴۷(۹۴٪)	
راش پوستی	دارد ۰(۰٪)	۰(۰٪)	Constant
	ندارد ۵۰(۱۰۰٪)	۵۰(۱۰۰٪)	

*نوع آزمون: جهت مقایسه درون گروه‌ها Mann-Whitney U test و جهت مقایسه DN4 پیش و پس از درمان Wilcoxon signed-rank test. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

بحث

می‌شوند و امکان اصلاح عملکرد عصبی و بهبود فعالیت عصب وجود ندارد.^{۱۱} در حال حاضر گاباپنتین از پرکاربردترین داروهای به‌کارگرفته‌شده برای کنترل علائم و عوارض نوروپاتی دیابتی می‌باشد.^۴ گاباپنتین به‌خوبی تحمل می‌شود.^{۱۲، ۱۳} این دارو علاوه بر نوروپاتی دیابتی، در کاهش سایر دردهای نوروپاتیک مانند نورالژی هرپتیک (Herpetic neuralgia)، نوروپاتی پس از پولیومیلیت و

داروهای ترکیبات و روش‌های بسیاری برای درمان نوروپاتی دیابتی استفاده می‌شوند اما هیچ‌یک از آنها باعث بهبودی کامل و درمان قطعی نمی‌شود.^{۱۰} رویکردهای درمانی درد نوروپاتیک نیز عمدتاً بر مبنای پاتوفیزیولوژی و صرفاً با هدف کنترل علائم اجرا

معنادار بوده است ($P < 0/05$). درمورد میانگین نمرات علائم و نشانه‌های عصبی براساس معیار MNS در مقایسه بین گروه‌ها بین زمان شروع درمان و هفته بیستم در بین گروه‌های مورد مطالعه، اختلاف معنادار مشاهده شد ($P = 0/30$) که با استفاده از Tukey post hoc test اختلاف معنادار بین گروه نورو تک و پلاسبو مشاهده شد ($P = 0/37$). در مقایسه درون گروهی جهت معیارهای MNS، TNS و NSS در گروه‌های نورو تک و پلاسبو بین زمان شروع درمان و هفته بیستم درمان تغییرات میانگین نمرات آنها نیز تفاوت معنادار داشته است ($P < 0/05$). نتایج مطالعه Zanboori و همکاران با پژوهش حاضر هم‌خوانی داشت، به این صورت که هم داروی گاباپنتین و هم داروی نورو تک در کاهش علائم ناشی از نوروپاتی دیابتی (به‌جز بی‌حسی در پاها) به‌صورت معناداری موثر بوده‌اند و این تاثیرگذاری به‌جز در احساس درد (بهبود بیشتر و معنادار در گروه نورو تک)، تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد.^۹

گاباپنتین به‌طور معمول دارویی ایمن محسوب می‌شود و از مزایایی همچون عدم وجود تداخلات دارویی مهم و در دسترس بودن به‌صورت ژنریک برخوردار است، با این وجود خواب‌آلودگی، گیجی و ادم محیطی عوارضی هستند که نمی‌توان در مصرف این دارو نادیده گرفت و باعث محدودیت در میزان تجویز این دارو می‌شود. همچنین در برخی از بیماران به‌ویژه افراد مسن، گاباپنتین ممکن است مشکلات شناختی و اختلال در راه رفتن را ایجاد و یا تشدید نماید.^{۲۱} عوارض جانبی کم و یا فقدان عوارض جانبی داروهای با منشا گیاهی در دهه‌های اخیر مورد توجه محققان قرار گرفته است.^{۲۲} داروی نورو تک به علت نداشتن عارضه قابل توجه، با داشتن ترکیبات ضددردی می‌تواند تاثیر درمانی به‌سزایی نیز در کاهش علائم نوروپاتی دیابتی داشته باشد. ترکیبات موثر ضددردی مانند فلاونوئیدها، ترکیبات فنولی مانند تیمول، ترکیبات آلکالوئیدی، اسیدهای آلی، گابا، گلیسین، تانن‌ها، روغن‌های ضروری مثل پینن، لیمونن، الکل‌های مونوترپن و غیره در داروهای گیاهی مانند نورو تک باعث این اثربخشی می‌شود.

فلاونوئیدها ترکیبات پلی فنول طبیعی موجود در گیاهان می‌باشند که دارای خواص ضددردی و ضدالتهابی هستند.^{۲۳} فلاونوئیدها می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند و به‌واسطه مکانیزم‌های مختلفی از جمله اثر برگیرنده‌های GABA، اپیوئیدی، آلفا دو

دیستروپی سمپاتیک نیز موثر بوده است.^{۱۴ و ۱۵} در مطالعه‌ای که توسط Turan و همکاران به انجام رسید، مشاهده شد که گاباپنتین نسبت به گروه پلاسبو موجب کاهش معنادار میزان درد در نوروپاتی دیابتی می‌شود.^{۱۶} Wiffen و همکاران در مطالعه‌ای مروری پس از بررسی ۱۴ پژوهش در زمینه تاثیرگذاری گاباپنتین بر کاهش انواع درد به این نتیجه رسیدند که گاباپنتین در کاهش دردهای مزمن تاثیرگذارتر از دردهای حاد می‌باشد.^{۱۷} Morello و Hanna و همکارانشان نیز تاثیر گاباپنتین بر درد مزمن نوروپاتیک را قابل توجه عنوان نموده‌اند.^{۱۸}

Serpell و همکاران در مطالعه‌ای که به‌صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور و تصادفی بر بیماران دچار دردهای نوروپاتیک انجام دادند، نشان دادند که مصرف گاباپنتین با حداکثر دوز دارویی تا ۲۴۰۰ day/mg باعث بهبود دردهای نوروپاتیک می‌شود، البته ایشان برخی عوارض شامل سرگیجه و خواب‌آلودگی را به‌صورت گذرا در طول دوره درمان ثبت نمودند.^{۱۹}

مطالعات متعدد انجام شده در مراکز معتبر علمی نشان داده‌اند که داروی نورو تک موجب افزایش سرعت انتقال پیام‌های عصبی، افزایش توان الکتریکی عصب و ترمیم اعصاب محیطی آسیب دیده، به‌ویژه اعصاب حسی شده و موجب درمان نوروپاتی دیابتی و بهبود علائم آن از طریق اصلاح عملکرد سلول‌های عصبی می‌گردد.^۹ در بررسی که به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور توسط شرکت رز فارمد (Rose Pharmed, Iran) در سال ۲۰۱۴ انجام شد و در آن ۱۶۲ بیمار در سه گروه شرکت داشتند، نشانه نوروپاتی براساس معیار NSS پس از ۲۰ هفته درمان در سه گروه نورو تک، گاباپنتین و دارو نما به ترتیب ۶۸٪، ۳۴٪ و ۲۹٪ بهبود یافته بود. نشانه نوروپاتی براساس معیار TNS نیز در سه گروه نورو تک، گاباپنتین و دارو نما پس از ۲۴ هفته درمان به ترتیب ۳۶٪، ۱۸٪ و ۱۳٪ کاهش یافته بود.^{۲۰}

مطالعات مشابه پژوهش حاضر بسیار محدود بوده و در این بین می‌توان به مطالعه Zanboori و همکاران اشاره نمود که بر روی اثر درمانی داروی گیاهی نورو تک در نوروپاتی دیابتی علامت‌دار بر روی ۶۰ بیمار انجام شد و نشان داد که بهبود عملکرد عصبی اعصاب محیطی براساس معیار VAS از لحاظ بین گروهی در بین سه گروه مورد مطالعه (نورو تک، گاباپنتین و پلاسبو) معنادار نبوده است ($P = 0/198$)، ولی در مقایسه درون گروهی میانگین نمرات درد بین زمان شروع و هفته بیستم درمان در هر دو گروه نورو تک و گاباپنتین

نتایج پژوهش حاضر، گاباپنتین نیز تاثیر دارویی خوبی از خود نشان داد. مقایسه عوارض داروهای نوروتک و گاباپنتین در طول دوره درمان نشان داد که بروز سرگیجه، خواب آلودگی و احساس گیجی در گروه گاباپنتین به صورت معنادار بیشتر از گروه نوروتک بوده است ($P < 0/05$). همچنین یافته‌های آماری نشان داد که میزان بروز دل درد در گروه نوروتک به صورت معنادار بیشتر از گروه گاباپنتین است ($P < 0/001$). درمورد بروز سایر عوارض دارویی تفاوت معنادار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$).

مصرف نوروتک باعث کاهش معنادار پارستزی، درد و احساس سرما در مبتلایان به نوروپاتی دیابتی می‌شود. داروی نوروتک برتری معناداری نسبت به گاباپنتین در کاهش درد نشان داد و در سایر موارد تفاوت در دو گروه قابل توجه نبود، که نشان می‌دهد این دارو حداقل به اندازه گاباپنتین موثر است. تنها عارضه قابل توجه نوروتک دل‌درد بود اما در گروه مصرف‌کننده داروی گاباپنتین بروز سرگیجه، خواب‌آلودگی و احساس گیجی از عوارض شایع بود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان نامه تحت عنوان "بررسی مقایسه‌ای تاثیر داروی نوروتک با گاباپنتین بر روی علائم حسی بیماران نوروپاتی دیابتی" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۳۹۷ و کد ۹۶۵۲۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه اجرا شده است.

آدرنرژیک و مهار آنزیم‌های درگیر در التهاب در مغز درد را به صورت مرکزی کنترل کنند.^{۲۴} فلاونوئیدها با مهار سیکلواکسیژناز در بافت ملتهب، مانع از تشکیل پروستاگلاندین‌ها و مهار رسپتورهای درد می‌شوند.^{۲۵} فلاونوئیدها با مهار آنزیم سنتزکننده نیتریک اکساید منجر به فعالیت ضددردی می‌شود. همچنین با مهار فعالیت گیرنده‌های N-متیل-D-آسپاراتات سبب کاهش کلسیم داخل سلولی شده و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتزکننده نیتریک اکساید و فسفولیپاز A2 وابسته به کلسیم کاهش می‌یابد و در نتیجه با کاهش NO و پروستاگلاندین‌ها اثرات ضددردی خود را نشان می‌دهند.^{۲۶}

از سایر ترکیبات ضددردی موجود در این گونه داروها تانن و منتول است که منتول دارای گیرنده اختصاصی در غشا سلول است که منجر به کاهش جریان رو به داخل سلولی در حالت استراحت شده و آستانه تحریک سلول‌ها را افزایش می‌دهد. این ترکیب با اثر بر کانال‌های کلسیمی موجود در غشا سلول‌های عصبی به‌ویژه نورون‌های مسیر درد، سبب کاهش جریان کلسیمی رو به داخل شده و تحریک پذیری و میزان انتقال سیناپسی را کاهش می‌دهد و منجر به کاهش احساس درد می‌شود.^{۲۷}

در هر صورت با توجه به شواهد موجود و نتایج پژوهش حاضر می‌توان عنوان نمود که داروی نوروتک در کاهش علائم نوروپاتی دیابتی و دردهای آن تاثیر بالینی را نشان می‌دهد. همچنین براساس

References

- Johannsen L, Smith T, Havsager AM, Madsen C, Kjeldsen MJ, Dalsgaard NJ, Gaist D, Schröder HD, Sindrup SH. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *Journal of clinical neuromuscular disease* 2001;3(2):47-52.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice* 2014;103(2):137-149.
- 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.
- Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Archives of internal medicine* 1999;159(16):1931-7.
- Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017(6).
- Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2014(4).
- Ries M, Mengel E, Kutschke G, Kim KS, Birklein F, Krumme-nauer F, Beck M. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease* 2003; 26:413-4.
- Daneshmand P, Saliminejad K, Shasaltaneh MD, Kamali K, Riazi GH, Nazari R, Azimzadeh P, Khorshid HR. Neuroprotective effects of herbal extract (Rosa canina, Tanacetum vulgare and Urtica dioica) on rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Avicenna journal of medical biotechnology* 2016;8(3):120.
- Zanboori V, Larijani M, Mashayekhkhakshahi F, Madani P, Heshmat R. MultiCentre, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of the Effect of Neurotec in Symptomatic Diabetic Neuropathy. Thesis for Endocrinologist and Metabolism Specialist Endocrinology and Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences 2010. [In Persian] <https://emri.tums.ac.ir/DRC/Item/9149>
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & therapeutics* 2008;120(1):1-34.
- Dworkin RH, O'connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al., editors. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; Elsevier.
- Yoon MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on the formalin test in the rat. *Anest-*

- hesia & Analgesia* 1999;89(2):434-9.
13. Yoon MH, Choi JI. Pharmacologic interaction between cannabinoid and either clonidine or neostigmine in the rat formalin test. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2003;99(3):701-7.
 14. Gilron I, Flatters SJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. *Pain Research and Management* 2006;11(Suppl A):16A-29A.
 15. Rice A, Maton S, Group UK PNS. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94(2):215-24.
 16. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, Usar P, Pamukçu Z, Türe M. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia* 2004;98(5):1370-3.
 17. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005452. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD005452. PMID: 16034978.
 18. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European Journal of Pain* 2008;12(6):804-13.
 19. Serpell MG, Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99(3):557-66.
 20. Nazari R. Determining the NEUROTEC Therapeutic Efficacy on Patients Suffering from Diabetic Neuropathy: Product Monograph Neurotec. Rose Pharmed Biotechnology Co. 2014:1-128. [In Persian]
 21. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132(3):237-51.
 22. Hatami K, Yousofvand N, Babaei Garmkhany S. Evaluation of analgesic effects of clove extract on male offspring of surrey female miceduring lactation. *Armaghane danesh* 2015;19(10):852-60. [In Persian]
 23. Hoodgar F, Nasri S, Amin G. Investigation of Antinociceptive and Antiinflammatory Effects of Hydro-alcoholic Extract of Securigera Securidaca L. *The Horizon of Medical Sciences* 2011;17(1):12-9. [In Persian]
 24. Golabi S, hassanpour-ezati M, Rohampour K. Effect of aqueous extracts of sun-dew (*Drosera spatulata*) on the firing rate of PGI nucleus neurons after formalin-induced pain in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2010;1389(14):3.
 25. Alibabaei Z, Pilehvarian AA, Shirani M, Kheiri S, Taji F, Asgari A, et al. Effect of *Euphorbia helioscopia* on acetic acid-induced abdominal constrictions in Balb/c mice. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences* 2010;11(4):9-14. [In Persian]
 26. Lopes L, Pereira S, Silva L, Figueiredo K, Moura B, Almeida F, et al. Antinociceptive effect of topiramate in models of acute pain and diabetic neuropathy in rodents. *Life sciences* 2009;84(3-4):105-10.
 27. Mokhtari M, Shariatie M, Khodaparast L. The antinociceptive effect of hydroalcoholic extract of leave *Mentha pulegium* in formalin test in male rat. *journal of shahrekord university of medical sciences* 2009;10(4):7-12. [In Persian]

Comparative study of the effect of neurotec vs gabapentin on sensory symptoms of patients with diabetic neuropathy

Hadi Gharebaghian M.D.*
Mehri Amiri M.D.
Sepideh Seydi M.D.

Department of Neurology,
Kermanshah Faculty of medicine,
Kermanshah University of Medical
Sciences, Kermanshah, Iran.

Abstract

Received: 16 Apr. 2023 Revised: 24 Apr. 2023 Accepted: 15 May. 2023 Available online: 22 May. 2023

Background: Diabetes is the most common cause of peripheral neuropathy throughout the world and has negative impact on patient's quality of life. There is no cure and to date several drugs have been used for its symptomatic treatment, including antidepressants and antiepileptics. Neurotec is a herbal medicine (combination of wild star anise, nettle and tansy) that can be potentially effective in the treatment of this disorder. Proposed mechanisms include its effects on increasing nerve conduction velocity and repairing peripheral nerves.

Methods: In a single-blind randomized clinical trial from April to September 2018 in Kermanshah of patients referred to Taleghani Hospital Clinic, 100 diabetic patients with sensory complaints, were randomly divided into two groups. The first group received 100 to 300 mg gabapentin (a well-known effective antiepileptic drug) daily and the second group received 100 mg Neurotec daily. At the beginning of the study and at the weeks of 6 and 12, patients were evaluated with DN4 questionnaire and the visual analog scale (VAS) for severity of sensory symptoms including paresthesia and numbness and the results were compared and analyzed. In each serial visit, possible drug side effects were asked from patients and recorded.

Results: Neurotec reduced the feeling of coldness, pain, paresthesia and numbness VAS and DN4 scores (P of 0.01, 0.05, 0.05, 0.05, 0.001, 0.05 respectively). Neurotec showed a significant advantage over gabapentin in reducing pain intensity and in other parameters the difference between the two groups was not significant. The only significant complication of Neurotec was dyspepsia that could be minimal in patients who receive the drug after a meal. Conversely in the gabapentin group, dizziness, drowsiness, and vertigo were significantly more common (P>0.05).

Conclusion: Neurotec can be useful for sensory symptoms of diabetic neuropathy. Its effect on symptomatic therapy is comparable to gabapentin or even better for painful diabetic neuropathies. Its proposed mechanism in neuronal repair needs to be evaluated and can be a potential advantage over symptomatic therapies. Neurotec has no serious side effects.

Keywords: diabetic neuropathy, gabapentin, Neurotec, paresthesia.

* Corresponding author: Kermanshah,
Parastar Boulevard, Imam Reza Hospital,
Neurology ward
Tel: +98-83-34276304
E-mail: hadiazar2016@gmail.com