





دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده‌ی علوم پزشکی، گروه پزشکی
پایان نامه جهت دریافت درجه دکتراي حرفه‌اي

عنوان:

مقایسه ی اثر گاباپنتین و نورتریپتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نورویپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان

استاد راهنما:

دکتر نسرين رضویان زاده

نگارش :

مینا ملا ابراهیمی

زمستان ۱۳۹۰



ISLAMIC AZAD UNIVERSITY

SHAHROOD BRANCH

Faculty of Medical Sciences

Thesis to Achieve M.D. Degree

Subject:

comparison of effects of nortriptyline and gabapentin in reducing symptoms of patients with diabetic polyneuropathy , alone and in combination.

Supervisor:

Dr Nasrin Razaveianzadeh

By:

Mina molla ebrahimi

winter 2011



بسمه تعالی
تعهدنامه اصالت رساله پایان نامه

- اینجانب مینا ملا ابراهیمی دانش آموخته مقطع دکتری حرفه ای در رشته پزشکی که در تاریخ ۱۳۹۰/۱۰/۷ از پایان نامه خود تحت عنوان " مقایسه ی اثر گاباپنتین و نورترپیتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزم ان " با کسب نمره ۱۸/۲ و درجه بسیار خوب دفاع نموده ام بدینوسیله متعهد می شوم :
- (۱) این پایان نامه حاصل تحقیق و پژوهش انجام شده توسط اینجانب بوده و در مواردی که از دستاوردهای علمی و پژوهشی دیگران (اعم از پایان نامه ، کتاب ، مقاله و ...) استفاده نموده ام ، مطابق ضوابط و رویه موجود ، نام منبع مورد استفاده و سایر مشخصات آن را در فهرست مربوطه ذکر و درج کرده ام .
- (۲) این پایان نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح ، پایین تر یا بالاتر) در سایر دانشگاه ها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است .
- (۳) چنانچه بعد از فراغت از تحصیل ، قصد استفاده و هرگونه بهره برداری اعم از چاپ کتاب ، ثبت اختراع و ... از این پایان نامه داشته باشم ، از حوزه معاونت پژوهشی واحد مجوزهای مربوطه را اخذ نمایم .
- (۴) چنانچه در هر مقطعی زمانی خلاف موارد فوق ثابت شود ، عواقب ناشی از آن را می پذیرم و واحد دانشگاهی مجاز است با اینجانب مطابق ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت ابطال مدرک تحصیلی ام هیچگونه ادعایی نخواهم داشت .

مینا ملا ابراهیمی
۱۳۹۰/۱۰/۱۳

سپاسگزارى

از اساتيد عزيز و گرامى، خصوصاً سرکار خانم دکتر نسرین رضویان زاده که با دقت و حوصله در تمام مراحل این پایان نامه راهنمایى و یارى نمودند، همچنین از همکاران محترم درمانگاه داخلی بیمارستان خاتم الانبیاء که همکارى لازم را در انجام این طرح داشتند، صمیمانه تقدیر و تشکر نموده و برای همه‌ی آنان آرزوی موفقیت می‌نمایم.

تقدیم به

پدر و مادر

به عشقشان که جلوه جاوید و پهناور عشق الهی است...

به مهرشان که شور و بنای زندگی است...

به عظمت وجودشان که همه هستی من از آنهاست...

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده فارسی
۱	مقدمه
۲	فصل اول: کلیات
	۱-۱- اهداف پژوهش
۴	۱-۱-۱- هدف اصلی
۴	۱-۱-۲- اهداف فرعی
۴	۲-۱- سوالات پژوهش
۴	۳-۱- فرضیه پژوهش
۵	۴-۱- تعریف واژه‌ها
۵	۵-۱- پیشینه‌ی تحقیق
۶	۶-۱- روش کار و تحقیق
	۱-۶-۱- نوع مطالعه
۷	۱-۶-۲- جمعیت مورد مطالعه
۹	۱-۶-۳- معیارهای ورود و خروج
۹	۱-۶-۴- روش نمونه‌گیری
۹	۱-۶-۵- حجم نمونه
۹	۱-۶-۶- مکان و زمان انجام مطالعه
۱۰	۱-۶-۷- روش جمع‌آوری داده‌ها
۱۰	۱-۶-۸- روش گردآوری اطلاعات
۱۰	۱-۶-۹- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها
۱۰	۱-۶-۱۰- ملاحظات اخلاقی
۱۰	۱-۶-۱۱- متغیرهای پژوهش
	فصل دوم: زمینه پژوهش
۱۱	۱-۲- مقدمه
	۲-۲- پاتوفیزیولوژی
	۲-۳- دسته بندی

۱۱	۲-۴- پلی نوروپاتی دیابتی
۱۲	۲-۴-۱- تشخیص
۱۲	۲-۴-۲- پیشگیری
	۲-۴-۳- درمان
	۲-۴-۴- عوارض ناشی از درمان دارویی
۱۴	فصل سوم: نتایج
۱۴	۳-۱- نتایج
	فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری
۱۶	۴-۱- بحث و نتیجه‌گیری
۱۸	۴-۲- پیشنهادات
۱۸	منابع
۳۹	چکیده انگلیسی

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول (۱-۱) : انواع متغیرهای پژوهش	۱۲
جدول (۱-۲) : داروهای مصرفی در پلی نورویپاتی دیابتی به همراه دوز رایج آنها	۲۱
جدول (۱-۳) : شدت درد در بیماران سه گروه مورد مطالعه در طول تحقیق	۲۵
جدول (۲-۳) : تعداد شکایات عوارض دارویی در بیماران سه گروه مورد مطالعه در طول تحقیق	۲۸

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۲۴-----	نمودار (۱-۳): توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروه سنی
۲۶-----	نمودار (۲-۳): شدت درد در بیماران سه گروه مورد مطالعه در طول تحقیق

چکیده :

زمینه و هدف : بیش از ۲۵ درصد از مبتلایان به دیابت مبتلا به درد ناشی از نوروپاتی دیابتی می باشند. داروهای مورد استفاده در درد نوروپاتیک کارایی لازم را در زمان استفاده از یک دسته دارویی به تنهایی ندارند و دوز قابل استفاده آنها به علت عوارض جانبی محدود می باشد. ما در این مطالعه به مقایسه اثرات و عوارض جانبی دو داروی نورتریپتیلین و گاباپنتین به صورت مجزا و در استفاده همزمان با هم پرداختیم.

مواد و روش ها : در این مطالعه ۴۲ بیمار دیابتی مراجعه کننده به بیمارستان خاتم الانبیاء شاهرود با پلی نوروپاتی دیابتی در سه دسته دریافت کنندگان خوراکی گاباپنتین ، نورتریپتیلین و استفاده همزمان دو دارو قرار گرفتند. در طول ۶ هفته درمان داروها تا حداکثر دوز قابل تحمل افزایش داده شدند. نتایج حاصله به صورت روزانه توسط بیماران ثبت شد. سپس داده ها وارد نرم افزار آماری SPSS 18 شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: میزان نمره درد در بیماران در شروع تحقیق (بر اساس مقیاس VAS) ۵/۵ بود که این میزان پس از ۶ هفته درمان برای گروه دریافت کنندگان گاباپنتین به تنهایی به ۳/۳ برای مصرف کنندگان نورتریپتیلین به تنهایی به ۳ و برای مصرف کنندگان همزمان این دو دارو ۲/۴ کاهش یافت. بیماران استفاده کننده از نورتریپتیلین و گاباپنتین به صورت همزمان کاهش درد بیشتر و معنی داری در مقایسه با استفاده کنندگان هر دارو به تنهایی داشتند. عوارض دارویی شدید در هیچ یک از بیماران مورد مطالعه مشاهده نشد.

نتیجه گیری: استفاده همزمان از دو داروی نورتریپتیلین و گاباپنتین موثرتر از استفاده از هر کدام به تنهایی می باشد، بنابراین پیشنهاد ما استفاده همزمان این دو دارو در بیماران می باشد که به درمان تک دارویی پاسخ مناسب نداده اند. تحقیقات آینده می تواند معطوف به آزمایش سایر دارو ها به صورت همزمان با در مقایسه با درمان تک دارویی باشد.

واژه های کلیدی: نوروپاتی دیابتی ، نورتریپتیلین ، گاباپنتین ، مقایسه

مقدمه

دیابت یکی از شایعترین بیماریها در تمام دنیای باشد. شیوع آن با افزایش سن افزایش یافته و در سنین بالای ۶۵ سال شیوع آن به بیست درصد می رسد. این بیماری بین زنها و مردها شیوعی تقریباً "مساوی" دارد و شایعترین علت کوری و نارسایی کلیه می باشد. پلی نوروپاتی دیابتی یکی از شایعترین عوارض

بیماران با دیابت می باشد که در هر دو نوع دیابت دیده می شود. شایعترین فرم آن، پلی نوروپاتی نوع قرینه و انتهایی همراه درگیری حسی و حرکتی است. این عارضه ارتباط واضحی با طول مدت ابتلا به دیابت دارد و با افزایش طول مدت ابتلا، احتمال ابتلا به این عارضه افزایش پیدا می کند. (۱)

معمولاً در ابتدای بیماری، کمتر از ده درصد افراد به این عارضه مبتلا هستند ولی در عرض ۲۵ سال ابتلا

به دیابت، شیوع آن به ۵۰٪ افراد افزایش پیدا می کند. پلی نوروپاتی در کودکان بسیار نادر بوده و در

افراد جوان نیز نادر می باشد و بیشتر در افراد ۵۰ تا ۶۰ سال دیده می شود. (۲)

معمولاً بصورت احساس پارستزی، دیس استزی، احساس سوزش و درد می باشد که معمولاً "ابتدا در

پاها شروع شده و سپس به ساقها و در نهایت به اندام فوقانی گسترش پیدا می کند. (۳)

این درد معمولاً در شب و هنگام استراحت شدت پیدا می کند و ممکن است باعث بی خوابی و بی قراری یا مشکلات زیاد دیگری برای بیمار بشود. بهترین راه برای جلوگیری از پیشرفت یا کنترل پلی نوروپاتی، کنترل دقیق قند خون می باشد. در درجه بعد درمان علامتی برای رهایی بیمار از درد مد نظر قرار دارد. (۱)

داروهای معمول که در درمان این عارضه کاربرد دارند مانند ضد افسردگیهای سه حلقه ای، داروهای ضد صرع و کاپسایسین موضعی که همگی در صورت استفاده به تنهایی یا به اندازه کافی موثر نبوده اند و یا نیاز به دوزهای بالاتری داشتند که عوارض دارویی مصرف آنها را محدود می کند، از مهمترین این عوارض می توان به خواب آلودگی و کندی ذهن اشاره نمود که بویژه در افراد مسن بسیار مشکل ساز است لذا ما در این مطالعه به مقایسه اثرات و عوارض

جانبی دو داروی نورتریپتیلین و گاباپنتین به صورت مجزا و در استفاده همزمان با هم پرداختیم .

(۴)

فصل اول

کلیات

۱-۱- اهداف پژوهش:

۱-۱-۱- هدف اصلی:

مقایسه اثر گاباپنتین و نورتریپتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان

۱-۱-۲- اهداف فرعی:

۱- مقایسه اثر گاباپنتین و نورتریپتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان براساس سن

۲- مقایسه اثر گاباپنتین و نورتریپتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان براساس جنس

۳- مقایسه اثر گاباپنتین و نورتریپتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان براساس طول مدت ابتلا به دیابت

۴- مقایسه عوارض جانبی گاباپنتین و نورتریپتیلین در بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان

۵- تعیین دوز مناسب گاباپنتین و نورتریپتیلین در بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان

۱-۲- سوالات پژوهش:

- ۱- اثر گاباپنتین و نورتریپتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان، در مقایسه با هم چگونه است؟
- ۲- اثر گاباپنتین و نورتریپتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان بر اساس سن چگونه است؟
- ۳- اثر گاباپنتین و نورتریپتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان بر اساس جنس چگونه است؟
- ۴- اثر گاباپنتین و نورتریپتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان بر اساس طول مدت ابتلا به دیابت چگونه است؟
- ۵- میزان عوارض جانبی گاباپنتین و نورتریپتیلین در بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان در مقایسه با هم چگونه است؟
- ۶- دوز مناسب گاباپنتین و نورتریپتیلین در بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان چقدر است؟

۱-۳- فرضیه پژوهش:

اثر گاباپنتین و نورتریپتیلین در کاهش علائم بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی به صورت مجزا و همزمان، در مقایسه با هم متفاوت است.

۱-۴- تعریف واژه‌ها:

دیابت قندی : شامل گروه ناهمگونی از بیماریهای متابولیک است که مشخصه ی آن هیپرگلیسمی و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است .

پلی نوروپاتی دیابتی : شایع ترین حالت نوروپاتی دیابتی می باشد . فویم اولیه آن به صورت نوروپاتی قرینه حسی و در اندامهای تحتانی می باشد . همراه با پیشرفت بیماری ، از دست رفتن

حس در اندام هاي تحتاني به صورت بالا رونده ادامه مي يابد. با رسيدن از دست رفتن حس به نيمه ي ساق پا , معمولا علائم در دستها نيز آغاز مي گردد.

۱-۵- پیشینه‌ی تحقیق:

در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۹ توسط "گیلرن" و همکاران در کانادا، ۴۵ بیمار مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی در سه گروه ۱۵ نفره تحت درمان با نورتریپتیلین و گاباپنتین به صورت مجزا و با هم قرار گرفتند. متوسط میزان درد بر اساس معیار VAS در شروع درم ان برای بیماران ۵/۴ بود، که پس از پایان دوره‌ی درمان برای گروه مصرف‌کنندگان نورتریپتیلین به ۲/۹، برای گروه مصرف‌کنندگان گاباپنتین به ۳/۲ و برای مصرف‌کنندگان همزمان این دو دارو به ۲/۳ کاهش یافت. براساس این مطالعه بین نوع داروی مصرفی و کاهش شدت درد ارتباط معنی‌داری یافت شد. (۵)

در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۰ توسط "دالوجی" و همکاران در ایتالیا بر روی ۲۵ بیمار مبتلا به دیابت جهت مقایسه اثر آمی‌تریپتیلین و گاباپنتین بر روی درد ناشی از پلی‌نوروپاتی دیابتی، این بیماران به دو گروه تقسیم شدند (۱۳ نفر گاباپنتین و ۱۲ نفر آمی‌تریپتیلین) و به مدت ۱۲ هفته دارو دریافت کردند. در پایان بررسی نشان داده شد که میزان کاهش درد در دریافت‌کنندگان گاباپنتین بیش از دریافت‌کنندگان آمی‌تریپتیلین بود. (۶)

در سال ۲۰۰۴ در مکزیک "پرز" و همکاران اقدام به مطالعه‌ی ای کردند که در آن ۳۳۹ بیمار دیابتی جهت تعیین دوز مناسب گاباپنتین برای کاهش درد پلی‌نوروپاتی دیابتی تحت بررسی قرار گرفتند. در این تحقیق بیماران به دو دسته دریافت‌کنندگان روزانه ۹۰۰ میلی‌گرم گاباپنتین و دریافت‌کنندگان دوز افزایش‌یابنده گاباپنتین تقسیم شدند. این مطالعه ۷ هفته به طول انجامید و نهایتاً معلوم گردید، متوسط دوز مناسب جهت کاهش درد پلی‌نوروپاتی دیابتی ۱۹۳۶ میلی‌گرم روزانه می‌باشد. (۷)

در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۹ توسط "ساندرکوک" و همکاران در آمریکا بر روی ۱۴۷ بیمار مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی، بیماران به سه دسته دریافت‌کنندگان گاباپنتین آهسته رهش تک دوز، گاباپنتین آهسته رهش منقسم در دو دوز و گروه دریافت‌کنندگان دارو نما تقسیم شدند. پس از ۴ هفته مطالعه مشخص گردید اثرات ضد درد گاباپنتین آهسته رهش تک دوز مشابه گاباپنتین منقسم در دو دوز می‌باشد و اثرات این دو، بیشتر از دارو نما است. همچنین عوارض خواب‌آلودگی و گیجی در دریافت‌کنندگان تک دوز گاباپنتین کمتر از گروهی است که گاباپنتین را در دو دوز منقسم دریافت می‌کنند. (۸)

در مطالعه انجام شده در سال ۱۳۸۸ توسط "مجد" و همکاران، اثر دو داروی لاموتریژین و نورتریپتیلین در ۷۵ بیمار مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. در گروه تحت درمان با نورتریپتیلین، میانگین نمره ی درد بر اساس VAS در شروع درمان ۶/۸۳ و در پایان ۶ هفته درمان، ۳/۴۵ بوده است. در گروه تحت درمان با لاموتریژین میانگین نمره ی درد بر اساس VAS در شروع درمان ۷/۱۳ و در پایان ۶ هفته درمان، ۳/۷۶ بوده است. در این مطالعه تفاوت معنی داری بین دو گروه از لحاظ بهبود درد مشاهده نشد و نتیجه گیری نهایی نشان دهنده ی برابر بودن اثر ضد درد لاموتریژین و نورتریپتیلین در مبتلایان به نوروپاتی دیابتی می باشد. (۹)

در مطالعه ی انجام شده در سال ۱۳۸۴ توسط "طلایی" و همکاران، اثر ویتامین B12 و نورتریپتیلین بر روی ۱۰۰ بیمار دیابتی مورد آزمایش قرار گرفت. در این مطالعه اختلاف معنی داری بین تغییرات NCV، حس ارتعاش، حس پوزیشن و حس لمس سطحی در دو گروه مصرف کنندگان ویتامین B12 و نورتریپتیلین در ابتدا و انتهای مطالعه دیده نشد. (۱۰)

۱-۶- روش کار و تحقیق:

۱-۶-۱- نوع مطالعه:

این مطالعه به صورت کار آزمایي باليني انجام گردید.

۱-۶-۲- جمعیت مورد مطالعه:

بیماران دیابتی مبتلا به دیابت مراجعه کننده به بیمارستان خاتم الانبیاء

۱-۶-۳- معیاره اي ورود و خروج:

معیار ورود (Inclusion criteria):

۱- بیماران دیابتی مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی (افراد مبتلا به نوروپاتی حسی قرینه ی دیستال و NCV به نفع نوروپاتی دیابتی)

معیارهای خروج (Exclusion criteria):

۱- بیمارانی که در آنها شرح حال یا شواهد نوروپاتی غیر دیابتی از قبیل نوروپاتی ناشی از کمبود ویتامین B12، هیپوتیروئیدسم، مواجهه با فلزات سنگین، آمیلوئیدوز و بیماریهای بافت همبند وجود داشت.

۲- نوروپاتی اتونوم قلبی – عروقی (هیپوتانسیون ارتواستاتیک)

۳- BPH در مردان

۴- حاملگی یا تصمیم به بارداری در طول تحقیق در زنان

۵- اختلالات روانی

۶- بیماری همراه دیگر ایجاد کننده درد غیر از نوروپاتی دیابتی

۷- واکنش دارویی

۱-۶-۴- روش نمونه گیری: غیر تصادفی آسان

۱-۶-۵- حجم نمونه: ۴۲ نفر

۱-۶-۶- مکان و زمان انجام مطالعه:

این تحقیق حد فاصل خرداد ۱۳۹۰ الی آبان ۱۳۹۰ در بیمارستان خاتم الانبیاء شاهرود انجام شد.