Journal of Diabetes Nursing
2023; Volume 11 Number 4

pISSN:2345-5020
eISSN:2423-5571

Diabetic Painful Neuropathy and Its Effective Medicinal Agents

Ahmadi Yazdan [1], Taghavi Hooman[2], **Baniyaghoobi Faeze [3*]**, Alazmani Noodeh Farshid [4], Momen Reza [1]

1. MSc in Nursing, Instructor, Faculty of Nursing, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. MSc Student of Nursing, Faculty of Nursing, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Instructor, Department of Military Nursing, Faculty of Nursing, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Critical Care Nursing, Faculty of Nursing, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article information:

Review Article

Received:2023/12/15

Accepted: 2024/01/7

JDN 2023; 11(4)

2252-2269

Corresponding Author: **Faeze Baniyaghoobi,** Aja University of Medical Sciences

faeze.baniyaghoobi@gmail.com

Abstract

Introduction: In contemporary times, painful diabetic neuropathy is highly prevalent among the diabetic population. The primary cause of its neglect and lack of timely treatment lies in the medical staff's insufficient understanding of its pathogenesis. This study aims to discuss recently FDA-approved pharmacologic and nonpharmacologic treatment methods.

Materials and Methods: To conduct this study, keywords such as "Painful diabetic neuropathies," "Diabetes," "Anticonvulsant drugs," and "Pathological mechanisms" were used to search PubMed and Google Scholar databases. The search focused exclusively on clinical and pre-clinical studies related to painful diabetic neuropathy, with studies on other types of neuropathy excluded. Initially, 256 relevant articles were identified, and after eliminating duplications and irrelevant results, 66 studies were selected for the study's purpose.

Results: Current disease management involves controlling blood sugar, addressing lifestyle-related risk factors, and managing the pathogenesis. Treatments that significantly reduce painful diabetic neuropathy primarily involve agents affecting ion channels. Recent research has shifted focus to mechanisms such as the polyol pathway, hexamine pathway, PKC, and oxidative stress to manage pain instead of the traditional approach based on ion channels.

Conclusion: Present agents like duloxetine and opioids exhibit limited efficacy and pose long-term side effects. While complementary and alternative treatments show effectiveness, they often encounter several limitations in clinical settings.

Keywords: Painful diabetic neuropathies, Diabetes, Anticonvulsant drugs, Pathological mechanisms.

Access This Article Online	
Quick Response Code:	Journal homepage: http://jdn.zbmu.ac.ir
	How to site this article: Ahmadi Y, Taghavi H, Baniyaghoobi F, Alazmani F, Momen R. Diabetic Painful Neuropathy and Its Effective Medicinal Agents. J Diabetes Nurs 2023; 11 (4) :2252-2269.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

فصلنامه علمی پژوهشی پرستاری دیابت زابل
سال ۱۱، شماره ۴، پاییز ۱۴۰۲
صفحات: ۲۲۶۹-۲۲۵۲

pISSN:2345-5020
eISSN:2423-5571

نوروپاتی دردناک دیابتی وعوامل دارویی موثر بر آن

یزدان احمدی [۱]، هومن تقوی [۲]، **فائضه بنی یعقوبی** [۳]*، فرشید الازمنی نوده [۴]، رضا مومن [۱]

۱. مربی هیئت علمی، دانشکده پرستاری دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری، دانشکده ی پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. مربی، گروه پرستاری نظامی، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران.
۴. استادیار، دکترای پرستاری، گروه پرستاری ویژه، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران.

نویسنده مسئول: فائضه بنی یعقوبی، دانشگاه علوم پزشکی آجا faeze.baniyaghoobi@gmail.com

چکیده

مقدمه و هدف: امروزه نوروپاتی دردناک دیابتی در میان جمعیت مبتلا به دیابت شیوع بالایی دارد. عدم درک صحیح کادر درمانی در مورد مسیر پاتوژنز نوروپاتی دردناک دیابتی، دلیل اصلی نادیده گرفته شدن و عدم درمان به موقع آن است. در این مطالعه روش‌های درمان دارویی و غیردارویی که اخیراً توسط FDA تأیید شده است مورد بحث قرار خواهد گرفت.

مواد و روش ها: به منظور نگارش این مطالعه، از کلیدواژه های نوروپاتی دردناک دیابتی، دیابت، نوروپاتی، داروهای ضد تشنج ، مکانیسم های پاتولوژیک "Painful diabetic neuropathies"، " Diabetes"، "Anticonvulsants drugs" و "Pathological mechanisms" به منظور جست و جو در پایگاه های اطلاعاتی PubMed و Google scholar استفاده شد. در طی جست و جو، تنها مطالعات کلینیکال و پری-کلینیکال مرتبط با نوروپاتی دردناک دیابتی در بررسی ها گنجانده شدند و مطالعات مرتبط با سایر انواع نوروپاتی ها از مطالعه حذف شدند. در ابتدا ۲۵۶ مقاله ی مرتبط توسط مطالعه کنندگان یافت شد. پس از حذف مطالعات مشابه و نتایج نامربوط به هدف مطالعه ی حاضر، در نهایت۶۶ مطالعه به منظور نگارش این مطالعه انتخاب گردید.

یافته ها: در حال حاضر مدیریت این بیماری با کنترل قند خون، مدیریت عوامل خطرساز در سبک زندگی فردی و مدیریت مسیر های پاتوژنز این عارضه انجام می شود. درمان های موجود که به طور قابل توجهی نوروپاتی های دردناک ناشی از دیابت را کاهش می دهند، عمدتاً شامل عواملی هستند که روی کانال های یونی تاثیر می گذارند. تحقیقات اخیر، تمرکز خود را معطوف بر مکانیسم های دخیل در بروز نوروپاتی دردناک دیابتی نموده اند. در این میان می توان به مطالعات انجام گرفته بر روی مسیر پلیول، مسیر هگزامین، PKC و استرس اکسیداتیو، به منظور مدیریت درد به جای رویکرد مبتنی بر کانال های یونی اشاره نمود.

نتیجه گیری: عوامل فعلی (دولوکستین، مواد افیونی و غیره) اثربخشی محدودی دارند و در طولانی مدت دارای عوارض جانبی فراوانی هستند. اگر چه درمان های مکمل و جایگزین نیز مؤثرند، اما در بالین عمدتا با محدودیت های فراوانی رو به رو هستند.

کلید واژه ها: نوروپاتی دردناک دیابتی، دیابت، نوروپاتی، داروهای ضد تشنج ، مکانیسم های پاتولوژیک

How to site this article: Ahmadi Y, Taghavi H, Baniyaghoobi F, Alazmani F, Momen R. Diabetic Painful Neuropathy and Its Effective Medicinal Agents. J Diabetes Nurs 2023; 11 (4) :2252-2269.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

مقدمه و هدف

مطالعات متعددی در مورد نوروپاتی محیطی و درد نوروپاتیک دیابتی انجام گرفته است (۱). اکثر این بررسی‌ها به ما بینشی در مورد طبقه‌بندی و مکانیسم نوروپاتی دردناک دیابتی (PDN) می دهند که می‌تواند به ما در رسیدن به تشخیص صحیح و درمان موفقیت‌آمیز علیه آن کمک کند. روند درمانی ایده آل جهت مقابله با PDN، شامل استفاده از ترکیباتی است که از تخریب عصبی به صورت پیش رونده جلوگیری نموده و علائم مربوطه را با حداقل عوارض بهبود می بخشد. چندین ترکیب دارویی توسط مراکزی چون سازمان غذا و دارو ایالات متحده (FDA)، آکادمی مغز و اعصاب آمریکا (AAN)، انجمن متخصصان غدد آمریکا (AACE)، انجمن دیابت آمریکا (ADA) و فدراسیون اروپایی علوم عصبی (EFNS)، تایید شده اند که به نظر می رسد تا حدی در مدیریت علائم PDN مؤثر بوده اند. بسیاری از ترکیبات دارویی دیگر یا تحت آزمایش بوده و یا این که به دلیل عوارض جانبی مخاطره آمیز در طی استفاده ی طولانی مدت، از بازار خارج شده اند (۲). در مجموع، مدیریت PDN به دلیل پاتوفیزیولوژی پیچیده ی آن و دانش کم کادردرمانی در مورد مکانیسم های دخیل در کنترل آن، از جمله موارد چالش برانگیز بالینی می باشد.

درد نوروپاتیک توسط انجمن بین المللی مطالعه درد (IASP) به عنوان "درد ناشی از ضایعه یا بیماری سامانه ی عصبی حسی-پیکری" تعریف شده است (۳). دیابت شیرین (DM) یک اختلال متابولیک پیچیده است که با سطوح بالای گلوکز خون مشخص شده و به دلیل ترشح ناکافی انسولین توسط پانکراس یا ناتوانی سلول های هدف در بازجذب گلوکز از خون ایجاد می گردد (۴). نوروپاتی محیطی دیابتی (DPN) یکی از پیامدهای دیابت است که با خطر ابتلا به بیماری های قلبی، آسیب های مربوط به عروق محیطی و مغزی مرتبط است (۲). در سطح جهانی، دیابت هفتمین علت مرگ و میر در سال ۲۰۱۶ بوده (۵) و بنابر گزارش The Lancet Commission on Diabetes: using data to transform Diabetes Care and Patient Lives، تعداد افراد مبتلا به دیابت ۴۶۳ میلیون نفر است که ۵/۹ درصد از کل جمعیت جهان را تشکیل می دهد که پیش بینی می شود تا سال ۲۰۴۵، ۶۲۹ میلیون نفر (۶/۳ درصد از جمعیت جهان) به دیابت مبتلا شوند (۶). به طور کلی، نوروپاتی اعصاب محیطی دیابتی و به طور خاص تر نوروپاتی دیابتی محیطی دردناک، علت اصلی کاهش کیفیت زندگی در این گروه از بیماران می باشد. مطالعه ای که توسط Baxi و همکاران انجام شد، نشان می دهد که ۲۸.۸۵ درصد از جمعیت دیابتی از DPN رنج می برند و از این تعداد ۸۸ درصد علائم درد را نشان می دهند (۷). در این مقاله، مسیرهای متابولیک درگیر در پاتوژنز PDN و روش های بالقوه برای درمان آن مورد بحث قرار خواهد گرفت. در ادامه، مروری کوتاه بر عوامل موضعی و داروهای مورد تایید FDA ارائه خواهد شد. در پایان، روش‌های درمان غیردارویی از جمله فرایند تحریک نخاعی که اخیراً توسط FDA تأیید شده است نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت.

مواد و روش ها

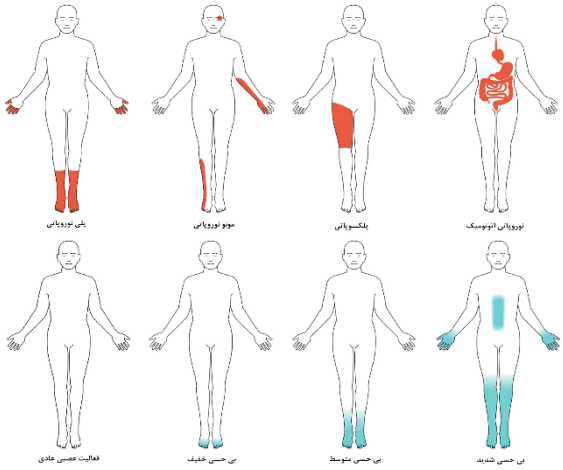
به منظور نگارش این مطالعه، از کلیدواژه های نوروپاتی دردناک دیابتی، دیابت، نوروپاتی، داروهای ضد تشنج ، مکانیسم های پاتولوژیک "Painful diabetic neuropathies"،"Anticonvulsants drugs" و "Pathological mechanisms" به منظور جست و جو در پایگاه های اطلاعاتی Google scholar, PubMed, Iranmedex ,SID, Ovid, Google , Elsevier استفاده شد. در طی جست و جو، تنها مطالعات کلینیکال و پری-کلینیکال مرتبط با نوروپاتی دردناک دیابتی در بررسی ها گنجانده شدند و مطالعات مرتبط با سایر انواع نوروپاتی ها از مطالعه حذف شدند. در ابتدا ۲۵۶ مقاله ی مرتبط توسط مطالعه کنندگان یافت شد. پس از حذف مطالعات مشابه و نتایج نامربوط به هدف مطالعه ی حاضر، در نهایت۶۶ مطالعه به منظور نگارش این مطالعه انتخاب گردید.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

یافته ها

طبقه بندی

نوروپاتی دیابتی را می توان به دو دسته کلی تقسیم کرد: نوروپاتی های منتشر(چندکانونی) و کانونی. نوروپاتی های منتشر شامل نوروپاتی محیطی دیابتی (DPN) و نوروپاتی اتونوم دیابتی (DAN) می باشد. نوروپاتی های محیطی معمولاً بر اعصاب موجود در نواحی انتهایی اندام ها تأثیر می گذارد. فیبرهای عصبی کوچک و بزرگ هر دو تحت تأثیر DPN قرار می گیرند. آسیب به رشته‌های عصبی بزرگ، در حرکت بدن و حالت بدن اختلال ایجاد می‌کند. در حالی که میلین‌زدایی رشته‌های عصبی کوچک‌تر در ناحیه محیطی باعث دیسستزی و پارستزی مرتبط با درد نوروپاتیک می‌شود (۸). انواع متعددی از نوروپاتی دیابتی محیطی وجود دارد که رایج ترین آنها پلی نوروپاتی حسی حرکتی دیابتی با تقارن دیستال (DSPN) است. DSPN ، ۷۵ تا ۹۰ درصد از تمامی موارد نوروپاتی دیابتی را شامل می شود و می تواند خود را به صورت دردناک (pDSPN) یا بدون درد نشان دهد. شایع ترین تظاهرات بالینی نوروپاتی دیابتی و همچنین علائم مربوط به تخریب پیش رونده ی عصبی که در طول دوره DSPN رخ می دهد، در شکل ۱ نشان داده شده است. در نوروپاتی دردناک محیطی، سوزش، ضربه و یا درد در نواحی بافت های عمقی تنها در صورتی که چندین نورون در ناحیه ی ایجاد محرک، تحت تأثیر قرار بگیرند احساس می گردد (۹). استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت منجر به حساسیت حسی و دمیلینه شدن سلول های عصبی محیط می شود. مطالعه‌ای که روی موش‌ها انجام شد نشان داد که تغییرات متابولیک علت اصلی دمیلینه شدن و پیشرفت نوروپاتی محیطی است. نوروپاتی اتونوم منتشر، در نتیجه ی سبک زندگی نامناسب توسعه پیدا کرده و به کندی پیشرفت می کند. سیستم‌های فیزیولوژیکی که توسط سیستم عصبی اتونوم کنترل می‌شوند، یعنی قلب و عروق، دستگاه گوارش و دستگاه تناسلی در نتیجه ی این اختلال تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۱).



تظاهرات بالینی شایع ترین انواع نوروپاتی دیابتی و روند از دست دادن حس(بی حسی) در طول پیشرفت DSPN (۱۰).

مونونوروپاتی ها بر اعصاب میانی، اولنار و پوپلیتئال جانبی تأثیر می گذارند. رادیکولوپلکسوپاتی بر نورون های حرکتی ناحیه لومبوساکرال تأثیر می گذارد. تشخیص میزان توانایی های حسی که متعاقب این قبیل نوروپاتی ها از بین می رود، دشوار است و ممکن است برای مدت طولانی پنهان بماند. هر دو نوروپاتی فوق الذکر در گروه نوروپاتی های کانونی و چند کانونی طبقه بندی شده که در مقایسه با نوروپاتی های محیطی کمتر شایع هستند(۱۰).

اصطلاح پلی نوروپاتی حسی حرکتی دیابتی متقارن دیستال دردناک (pDSPN) بیشتر زمانی به کار می رود که مقصود نوروپاتی دردناک دیابتی (PDN) باشد، چرا که در واقع pDSPN شایع ترین زیرگروه PDN است، فلذا گاها به جای هم به کار می روند. زیرگروه های دیگر PDN شامل مونونوریت مالتیپلکس، مونو نوروپاتی، نوروپاتی فیبر کوچک، نوروپاتی رادیکولوپکسوس لومبوساکرال دیابتی و نوروپاتی متاثر از درمان است. pDSPN یا PDN به عنوان "درد ناشی از ضایعه سیستم حسی تنی منتسب به دیابت" تعریف می شود (۱۰). این مقاله بر نوروپاتی دردناک دیابتی تمرکز خواهد کرد و از این پس، PDN به دلایل شرح داده شده در بالا، همان pDSPN را در سراسر این متن نشان خواهد داد.

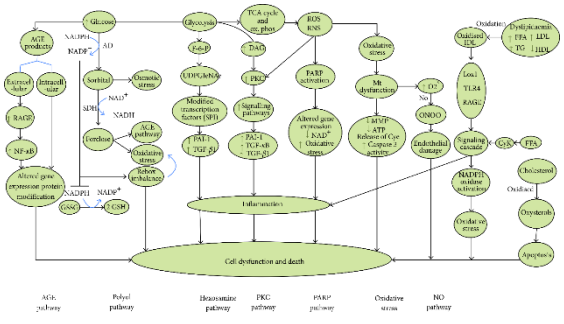
درمان های سیستمیک و موضعی

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

درمان های سیستمیک کل بدن را تحت تاثیر قرار می دهند در حالی که درمان های موضعی مناطق آسیب دیده خاص را هدف قرار می دهند. داروهای متعددی در درمان و مدیریت سیستمیک استفاده می شود، اما چند داروی محدود برای مدیریت موضعی PDN وجود دارد. داروهای ضد تشنج، ضد افسردگی ها و مواد افیونی توصیه شده برای PDN، به عنوان درمان های سیستمیک طبقه بندی می شوند(۱۱). این داروها به صورت خوراکی تجویز می شوند که باعث تسکین موقت درد می شود اما عوارض جانبی نامطلوبی مانند سرگیجه، خشکی دهان و ضعف عضلانی را به همراه دارند. گزینه های درمانی موضعی به شکل پچ لیدوکائین ۵ درصد، کپسایسین و اسپری اکسید نیتریک برای مدیریت علائم درد موجود است. اخیراً، درمان‌های موضعی در کانون توجه قرار گرفته‌اند، زیرا در مقایسه با گزینه‌های درمانی خوراکی، جذب سیستمیک کم تری داشته و به تبع آن خطر کم تری برای سلامتی فرد دارند. با این حال به نظر می رسد در عمل هنوز به اندازه کافی در کنترل درد مؤثر نیستند(۱۲).

مسیرهای متابولیک نوروپاتی دیابتی دردناک (PDN) و عوامل بالقوه درمانی دخیل در آن

عوامل درمانی بالقوه برای PDN شامل مهارکننده های مسیر های سیگنالینگ یا فعال کننده سیگنال های سرکوبگر است که در پاتوفیزیولوژی نوروپاتی دردناک دیابتی نقش دارند (تصویر۲).



تصویر۲: مسیر های مهم پاتولوژیک دخیل در نوروپاتی دیابتی.

مسیر Polyol

مسیر Polyol شامل دو آنزیم اصلی به نام‌های آلدوز ردوکتاز (AR) و سوربیتول دهیدروژناز است که مسئول متابولیسم گلوکز اضافی هستند(۱۳). AR گلوکز را در حضور نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) به سوربیتول تبدیل می کند که به نوبه خود در حضور نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (+NAD) به فروکتوز تبدیل می شود. مقدار کمی از غلظت گلوکز از طریق این مسیر متابولیزه می شود زیرا AR تمایل کمتری به گلوکز نسبت به سایر قند ها نشان می دهد. در حالت هایپرگلیسمی، گلوکز اضافی با استفاده از این مسیر مصرف شده که منجر به افزایش سطح NADPH و استرس کاهشی می شود (۱۴). این استرس به وسیله ی اختلال در عملکرد میتوکندری، عملکرد سلول شوان را مختل می کند و در نتیجه باعث اختلال در میلیناسیون اعصاب، حمایت نوروتروفیک غیر طبیعی از آکسون و در نهایت از دست دادن عملکرد آکسون می شود. به دلیل افزایش غلظت سوربیتول و فروکتوز، رویدادهایی مانند کاهش جریان میوینوزیتول، مهار سنتز ATP و در نتیجه اختلال فعالیت Na+ATPase و K+ مشاهده می‌شود. علاوه بر این، اختلال عملکرد آکسون-گلیا و کاهش سرعت هدایت عصبی به دلیل تخریب ساختاری اعصاب نیز اتفاق می افتد. همچنین باعث جلوگیری از انجام روند طبیعی مسیر کاهش گلوتاتیون می شود که باعث تجمع رادیکال های آزاد و پراکسیدها می گردد. در نتیجه ی فرایند مذکور، آسیب عصبی تشدید شده و منجر به اتساع عروقی به واسطه نیتروژن مونوکساید NO می شود (۱۵).

مهار مسیر آلدوز ردوکتاز یکی از اهداف اولیه برای بسیاری از عوامل درمانی است. Epalrestat یک مهارکننده برگشت پذیر آلدوز ردوکتاز است که اثربخشی آن در برابر نوروپاتی دیابتی محیطی ثابت شده است. مطالعات بالینی مختلف کاهش درد در اندام تحتانی ۴۸.۶ درصد از بیماران دیابتی را در طی مصرف این دارو نشان داده اند (۱۶). Epalrestat، یکی از مشتقات کربوکسیلیک اسید ها، مهار

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

کننده ی مسیر Polyol و محافظ نورون ها در برابر آسیب عصبی، بدون بروز عوارض جانبی شدید است. البته اخیرا مطالعه ای که توسط Le و همکاران انجام گرفت، نشان از افزایش فیبروژنز کبد در نتیجه ی افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف این دارو را نشان داد(۱۷).. مطالعات انجام‌شده بر روی تولرستات (tolrestat)، زنارستات (zenarestat) و سوربینیل (sorbinil) به‌ترتیب به دلیل اثرات نامطلوب آن‌ها، یعنی اختلال در عملکرد کبد، افزایش سطح کراتینین و حساسیت زایی بالا، کاربرد آن ها را در بالین ممنوع کرده است (۱۸). سایر مهارکننده های آلدوز ردوکتاز (ARIs) (فیدارستات(fidarestat)، پونال رستات (ponalrestat)، زوپلرستات (zopolrestat) و لیدورستات(lidorestat)) برای مدیریت عوارض دیابت استفاده شده اند، اما به دلیل اثرات نامطلوب آنها، قادر به ایجاد نتایج قابل قبول نیستند. Ranirestat یکی از ARI هایی است که به دلیل اثرات مثبتی که در بهبود سرعت هدایت عصبی، ادراک حسی و تراکم فیبر عصبی در بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی از خود نشان داده است، در مطالعات انسانی استفاده می شود. البته اثرات آن بر PDN هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است(۱۹).

مسیر Hexosamine

یکی از محصولات گلیکولیز، فروکتوز-۶-فسفات، در حضور گلوتامین فروکتوز-۶-فسفات آمیدوترانسفراز (GFAT) به گلوکوزامین-۶-فسفات تبدیل شده که در نهایت به یوریدین-۵-دی فسفات-N-استیل گلوکوزامین تبدیل می گردد. در دیابت نوع ۲، گلوتامین فروکتوز-۶-فسفات آمیدوترانسفراز (GFAT) در مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی نقش دارد. همچنین محصول نهایی این مسیر، یوریدین-۵-دی فسفات-N-استیل گلوکزامین، باعث افزایش مقدار پروتئین اختصاصی فاکتور رونویسی ژن ۱ (Sp1) شده که این فرایند به نوبه ی خود موجب فعال سازی فاکتور رشد (TGF-β) و مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-۱) می گردد که باعث آسیب رسیدن به سلول های اندوتلیال و تحریک تقسیم سلولی عضله صاف می شود. این فرایند منجر به عوارض میکروواسکولار، به ویژه نوروپاتی دیابتی می شود. چرا که به عروق خون رسان به اعصاب آسیب می رساند(۱۴).

بنفوتیامین (Benfotiamine) با جلوگیری از متابولیسم گلوکز از طریق مسیر هگزوزامین، تولید محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته را کاهش می دهد. در سال ۲۰۰۸، مطالعه ای برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی بنفوتیامین در بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی انجام شد. مشاهده شد که این دارو درد را به میزان زیادی بهبود می بخشد، اما نتایج از نظر آماری معنی دار نبود. اخیراً تأثیر مصرف همزمان بنفوتیامین و آلفا لیپوئیک اسید(alpha lipoic acid) بر روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به PDN مورد بررسی قرار گرفته است. داروها به صورت خوراکی بر روی گروه های آزمایشی مورد استفاده قرار گرفتند. در نهایت مشخص شد که مصرف همزمان این داروها نسبت به درمان تکی این دارو ها، اثربخشی بیشتری را نشان می‌دهد (۲۰).

مسیر پروتئین کیناز C

مطالعات متعدد نقش پروتئین کیناز C (PKC) را در نوروپاتی دیابتی تایید کرده اند (۲۱). پروتئین کیناز C از خانواده پروتئین کیناز سرین/ترئونین تشکیل شده است که مسئول بسیاری از فرآیندهای سلولی است و بر روی آبشار انتقال سیگنال مرتبط با آپوپتوز، تمایز و تکثیر تاثیر می گذارد. به طور کلی، ایزوفرم های PKC در انسان، بسته به پیام رسان ثانویه ای که برای فعال سازی نیاز دارند به سه زیر گروه تقسیم می شوند:کلاسیک (classical)، غیر معمول(atypical) و جدید (novel). افزایش بیان دی آسیل گلیسرول و Ca^{2+} ایزوفرم های مرسوم PKC (α، βI، βII و γ) را فعال می کند. از سوی دیگر، تنها دی آسیل گلیسرول (DAG) مسئول فعالیت ایزوفرم های جدید (novel) در PKC (δ، ε، η، و θ) است. ایزوفرم های غیر معمول(atypical) در غیاب دی آسیل گلیسرول (DAG) و Ca^{2+} فعال می شوند و از پروتئین کیناز Mζ و ایزوفرم ι/λ تشکیل می شوند. طبق مطالعات انجام گرفته

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

توسط Borghini و همکاران، ایزوفرم های پروتئین کیناز α، βI، βII، γ، ε و δ در اعصاب وجود دارد (۲۲).

در شرایط دیابتی، مسیر PKC از گلیسرآلدئید-۳-فسفات مسیر گلیکولیز شروع می شود. به عنوان بخشی از مسیر PKC، گلیسرآلدئید-۳-فسفات به دی هیدروکسی استون تبدیل می شود که سپس به گلیسرول-۳-فسفات و در نهایت به DAG تبدیل می گردد. DAG و/یا محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته یا همان AGE را فعال می کند. سپس تعدادی از آبشارهای سیگنال دهی را با فسفوریلاسیون پروتئین تنظیم می کند. PKC در فعال سازی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) ، مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-۱) ، (TGF-β) و فاکتور هسته ای کاپا-B (NF-kB) نقش دارد که در نهایت منجر به عوارض میکروواسکولار می شود. PKC همچنین Na+/K+ ATPase را تنظیم می‌کند و باعث عادی‌سازی سرعت هدایت عصب سیاتیک و جریان خون عصبی می‌شود. ثابت شده است که واکنش التهابی ناشی از هایپرگلیسمی، مسیر PKC را فعال می کند که به نوبه خود کانال‌های بالقوه ی کاتیونی گیرنده گذرا وانیلوئید(TRPV۱)، موجود در غشای پلاسمایی فیبرهای Aδ و C (الیاف عصبی برای انتقال درد) را فسفریله می کند. فسفوریلاسیون TRPV۱ منجر به حساسیت بیش از حد گیرنده های درد و ایجاد درد در بیماران مبتلا به دیابت می شود (۲۳)

با مهار PKC در موش‌های دیابتی و کاهش تحریک پذیری فیبر C، کاهش میزان درد مشاهده شد. این نتیجه ممکن است به دلیل تنظیم مثبت گیرنده P2X3 در گانگلیون ریشه پشتی توسط PKC در پاسخ به آسیب عصبی باشد. P2X3 یک گیرنده یونوتروپیک برای ATP است که در گیرنده های درد DRG بیان می شود (۲۴). بربرین(Berberine)، یک آلکالوئید گیاهی می باشد که با مهار TNF-alpha (سیتوکین پیش التهابی) و تعدیل PKCε و TRPV۱، PDN را در موش‌ها تسکین می‌دهد (۲۳).

محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته(AGEs)

تجمع محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGE) و گیرنده آنها (گیرنده برای محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته یا همان RAGE) زمانی اتفاق می افتد که گلوکز و سایر ساکاریدها تحت واکنش غیر آنزیمی قرار می گیرند که ساختار و عملکرد لیپیدها و پروتئین ها را تغییر می دهد. چندین مطالعه بر روی AGE ها نشان داده است که AGE ها همراه با متیل گلیوکسال باعث آسیب عروقی می شوند. در بیماران دیابتی نوع ۱، سطوح بالای AGE-RAGE و کاهش سطح گلیوکسالاز-۱ (که مسئول سم زدایی متیل گلیوکسال است) مشاهده می شود(۲۵). در واقع امروزه وجود AGE-RAGE در سلول های اندوتلیال و شوان تایید شده است. سطوح بالای AGE ها با افزایش زیرواحد p۶۵ در NF-kB باعث نوروپاتی دیابتی می شود که التهاب و آسیب در نورون های دارای میلین را سبب می شود. AGE ها همچنین با القای آپوپتوز سلول های شوان مرتبط هستند. استرس اکسیداتیو نیز به دلیل فعالیت NADPH اکسیداز به دنبال تعامل نورونی AGE-RAGE رخ می دهد (۲۶).

بسیاری از مطالعات اخیر، AGE ها را در تلاش برای بهبود نوروپاتی دیابتی و نوروپاتی دردناک دیابتی هدف قرار داده اند. Xu و همکاران در مطالعه ی خود بر روی AGE ها، گزارش دادند که تجویز همزمان AGEs و ویتامین D به سلول های شوان منجر به سرکوب آپوپتوز القا شده توسط AGEs از طریق مسیر PKA-NF-kB می شود. در نتیجه ی این مطالعه، ویتامین D به عنوان درمانی محتمل برای نوروپاتی دیابتی در مرکز توجه مطالعات آتی قرار گرفت (۲۷). نتایج این مطالعه با یافته های Basit و همکاران مطابقت دارد. مطالعه ی Basit و همکاران نشان داد که تزریق عضلانی ویتامین D علائم PDN را در افراد دیابتی تسکین می دهد (۲۸). بنابراین، تجویز ویتامین D به طور بالقوه ممکن است با خنثی کردن اثرات فاجعه آمیز AGE ها، نقش محافظت کننده ای بر سلول های شوان داشته باشد. به طور مشابه، نقش اینترلوکین ۱۰ (IL-۱۰)

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

نیز برای محافظت از سلول های شوان در برابر اثرات AGE از طریق مسیر NF-kB مشاهده شده است. مطالعه ی دیگری به مسئله ی کاهش نسبی شدت PDN به دنبال تجویز پیریدوکسامین(pyridoxamine) در موش‌های دیابتی پرداخت. پیریدوکسامین این فعالیت ضد درد را با مهار اثرات مسیر سیگنالینگ RAGE-NF-kB/ERK انجام می دهد(۲۹). اخیراً، اثر محافظت کننده ی عصبی یک فرمول گیاهی دارویی Compound Xiong Shao Capsule نیز منتشر شده است. در مطالعات مربوط به آن مشاهده شده است که فرمولاسیون با کاهش محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته سرم، سوپراکسید دیسموتاز، نیتریک اکسید سنتاز و با القای آپوپتوز، افزایش حساسیت سلول های عصبی به محرک های حرارتی و مکانیکی را به طور قابل توجهی سرکوب کرد (۳۰).

استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو زمانی ایجاد می شود که رادیکال های آزاد بیشتر از توان دفعی بدن یا مقدار مورد نیاز در مسیرهای متابولیک تولید شوند. استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در نوروپاتی دیابتی دارد. عمدتاً توسط گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن آزاد مانند گروه هیدروکسیل، پراکسید هیدروژن و سوپراکسید ایجاد می‌شود. استرس نیتروزاتیو به دلیل عوامل واکنشی مانند پراکسی نیتریت و نیتروتیروزین ایجاد می شود که می تواند باعث درد ناشی از دیابت شود. این رادیکال‌های آزاد در نتیجه انتقال گلوکز اضافی به مسیر پلیول، مسیر هگزوزامین، مسیر PKC و برهمکنش AGE-RAGE تولید می‌شوند که بیشتر منجر به تجمع متابولیت‌های سیتوتوکسیک و مصرف بیش از حد NADPH می‌شود (۳۱). این عوامل در اثر عدم تعادل در وضعیت ردوکس درون سلولی ایجاد شده که منجر به آسیب میتوکندری و تولید بیش از حد ROS می شود. از بین رفتن سلول های شوان، آکسون های میلین دار و نورون های حسی در گانگلیون های ریشه پشتی به سیستم عصبی محیطی آسیب می رساند. علاوه بر این، تولید ناکافی انرژی میتوکندریایی توانایی انتقال اطلاعات به پایانه های آکسون ها را مختل می کند و آسیب آکسون را در نوروپاتی دیابتی تشدید می کند. در مجموع، استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به هیپرگلیسمی باعث افزایش در پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش نسبت GSSH/GSH، فعالیت ترکیبی افزایشی پروتئین ۴-هیدروکسینونال، تورین و کینین ردوکتاز در بیماران دیابتی می شود و منجر به هیپوکسی، کاهش سرعت انتقال عصبی، آپوپتوز سلول های شوان و نورون ها، از دست دادن سیستم نوروتروفیک و اختلال عملکرد میتوکندری می گردد. Nrf۲ یک عامل رونویسی است که توسط وضعیت ردوکس در محیط سلولی ایجاد می شود و برای تنظیم سیستم آنتی اکسیدانی عمل می کند در حالی که NF-κB یکی از فاکتورهای رونویسی می باشد که در تولید پاسخ التهابی نقش دارد. در سلول های سالم، تنظیم هر دوی این عوامل برای حفظ تعادل ردوکس هماهنگ است، اما در نوروپاتی دیابتی، این تعادل به هم می خورد (۳۲).

تعدادی از عواملی که استرس اکسیداتیو-نیتروزاتیو را بهبود می بخشند در چند دهه گذشته در تلاش برای بهبود درد نوروپاتیک دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفته اند. ثابت شده است که بربرین(Berberine) تا حدی سطح گلوکز خون (BGL) و وزن بدن را کاهش می دهد و حساسیت بالای نورونی ناشی از محرک های حرارتی و مکانیکی را در موش های دیابتی سرکوب می کند. یکی از مکانیسم های احتمالی برای بهبود شرایط بیماران دیابتی و مبتلا به PDN توسط بربرین، کنترل استرس اکسیداتیو بالا و التهاب در نورون ها بوده است. به طور مشابه، توکوترینول(tocotrienol) در ترکیب با انسولین به وسیله ی کنترل استرس اکسیداتیو-نیتروزاتیو، کاسپاز ۳ و سیتوکین های پیش التهابی، PDN را در موش های دیابتی بهبود می بخشد. Nerunjil (Tribulus terrestris) نیز از دیگر ترکیباتی است که آستانه درد در PDN را با تنظیم استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی بهبود می بخشد (۳۳). از سوی دیگر، فیستین(fisetin) برای تسکین دردهای حرارتی و مکانیکی در موش‌های

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

نوروپاتیک دیابتی با عادی‌سازی تنظیم Nrf۲ و NF-kB که در دیابت به صورت پاتولوژیک تغییر می کنند، عمل می کند. علاوه بر این، Rosmarinus officinalis L به دلیل توانایی آن در کاهش کاسپاز و نسبت Bax-Bcl-۲ که مولکول های سیگنال دهنده کلیدی در ایجاد آپوپتوز هستند، دارای اثر ضد دردی و محافظت کنندگی عصبی در موش های دیابتی است (۳۴). فعالیت محافظت کننده عصبی این گیاه نیز متاثر از فعالیت آنتی اکسیدانی و رادیکال زدایی آن است که این اثر در مطالعات مختلف به صورت معنی‌داری به شکل کاهش درد حرارتی در موش‌های دیابتی شده با استفاده از استرپتوزوتوسین مشاهده شد. کاهش نسبی درد در مدل حیوانی مبتلا به هیپرگلیسمی هنگام درمان با کامفرول (kaempferol) استخراج شده از Eruca sativa نیز گزارش شده است (۳۵).

آلفا لیپوئیک اسید، دارویی است که به طور گسترده برای نوروپاتی دیابتی آزمایش شده است. به نظر می رسد این دارو با فعالیت های آنتی اکسیدانی متعدد، نوروپاتی دیابتی را کند یا درمان می کند. تجویز آلفا لیپوئیک اسید منجر به افزایش گلوتاتیون کاهش یافته می شود که یک آنتی اکسیدان درون زا حیاتی است. اثر بخشی دوز ۶۰۰ میلی گرم آلفا لیپوئیک اسید برای بهبود نقایص مربوط به نوروپاتیک دردناک، بی حسی و پارستزی در کارآزمایی های بالینی مشاهده شده است (۳۶).

استیل ال کارنیتین نیز از دیگر ترکیباتی است که علائم PDN را با فعالیت آنتی اکسیدانی، محافظت سلولی و ضد آپوپتوزی تسکین می دهد. فعالیت ضددردی آن با کاهش سطح گلوتامات در سیناپس انجام می شود، که این فرایند عمدتاً از طریق مکانیسم اپی ژنتیکی که در آن یک فاکتور رونویسی به نام Rela/p۶۵، از خانواده NF-kB استیله می شود، انجام می شود. سپس فاکتور رونویسی استیله، تنظیم دگرگونی گیرنده های گلوتامات متابوتروپیک نوع ۲ (mGlu۲) را در DRG و شاخ پشتی نخاع تسهیل می کند، که منجر به کاهش انتشار گلوتامات از گیرنده های درد می شود (۳۷).

عوامل موضعی

داروهای ضد درد موضعی برای نوروپاتی دردناک دیابتی شامل اسپری‌های لیدوکائین، کپسایسین و اکسید نیتریک است. اثرات این داروها در این بخش به تفصیل مورد بحث قرار گرفته است.

لیدوکائین

لیدوکائین یک عامل موضعی است که دارای اثر آنتاگونیستی بر روی کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، یعنی Nav ۱.۷ و Nav ۱.۸ می باشد. این دارو توسط انجمن آمریکایی متخصصان غدد (AACE) و آکادمی نورولوژی آمریکا (AAN) برای مدیریت درد در بیماران PDN توصیه شده است. این دارو به تثبیت پتانسیل غشایی رشته های عصبی کوچک با جلوگیری از تحریک پذیری بیش از حد کمک می کند که باعث کاهش انتشار مواد فعال عصبی می شود. مطالعات بیشتر مربوط به لیدوکائین همچنان در حال انجام است. به عنوان مثال، استفاده از لیدوکائین در افراد سالم منجر به تغییر قابل توجهی در آستانه محرک درد منتقل شده توسط فیبرهای کوچک عصبی می گردد. رشته های عصبی کوچک با درد ناشی از محرک های حرارتی و مکانیکی تحریک می شوند. در مطالعات مرتبط با لیدوکائین مشاهده شد که این اثر به دلیل انسداد جزئی در کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ این رشته های عصبی است (۳۸). در مطالعه دیگری، ایمنی و اثربخشی پچ های لیدوکائین ۵ درصد مورد بررسی قرار گرفت و تایید شد که استفاده از حدود ۴ تکه پچ در مدت ۱۸ ساعت در روز در کاهش درد و بهبود کیفیت زندگی موثر بوده و موجب تحمل مناسب عوارض مربوط به PDN می شود (۳۹). مطالعات فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک انجام شده بر روی مدل‌های موش مبتلا به نوروپاتی دیابتی نشان داد که در مقایسه با بی‌حسی موضعی، پچ لیدوکائین غلظت مهاری کمتری برای مسدود کردن کانال‌های یون

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

سدیم در رشته‌های عصبی مرتبط با هدایت درد به CNS نشان داد (۴۰). متاآنالیز و مطالعات مرور سیستماتیک نشان داده‌اند که پچ لیدوکائین ۵ درصد ظرفیت کاهش درد مشابهی در مقایسه با پرگابالین دارد و همچنین تجویز آن ایمن تر است (۴۱).

نیترات ها

نیترات های موضعی در هیچ یک از دستورالعمل ها برای درمان PDN توصیه نمی شوند، اما آنها به صورت غیر رسمی و تجربی استفاده می شوند(۴۲).. یک مطالعه دوسوکور تصادفی، کنترل شده با دارونما، نتایج امیدوارکننده ای را در کاهش علائم کلی نوروپاتیک همراه با احساس سوزش با استفاده از اسپری ایزوسورباید دی نیترات نشان داد (۴۳). مطالعه ای که شامل تجویز ال-آرژنین به مدل موش PDN بود، کاهش حساسیت عصبی حرارتی و لمسی و پردردی مکانیکی را با تنظیم سطح اکسید نیتریک پلاسما نشان داد (۴۴). در مطالعه ای که توسط Quattrini و همکاران انجام گرفت، حاکی از افزایش انقباض عروقی به واسطه ی اخلال در پاسخ های سمپاتیکی در پای بیماران PDN بود. با توجه به مطالعه ی اخیر، به نظر می رسد که اختلال پاسخ های سمپاتیکی به صورت موضعی ممکن است باعث افزایش آسیب پوستی و اختلال در جریان خون تغذیه‌ای پوستی شود که منجر به هیپوکسی و در نهایت ایجاد علائم PDN گردد. اصلاح این وضعیت می‌تواند مکانیسم عمل احتمالی باشد که توسط آن تسکین درد توسط گشادکننده‌های عروق موضعی مانند تکه‌های دی‌نیترات ایزوسورباید، و اسپری گلیسریل تری نیترات اعمال می‌شود (۴۵).

داروهای مورد تایید FDA

داروهای مورد تایید FDA برای نوروپاتی دردناک دیابتی شامل پره گابالین (pregabalin)، دولوکستین (duloxetine)، تاپنتادول (tapentadol) و کپسایسین(capsaicin) (فقط برای درد پا) است. این موارد در زیر به تفصیل مورد بحث قرار گرفته اند(۴۲).

دولوکستین

دولوکستین بازجذب انتقال دهنده های عصبی، یعنی نوراپی نفرین و سروتونین را مهار می کند و تمایل کمتری به ناقلین دوپامین نشان می دهد. دولوکستین که تمایل کمتری به گلوتامات، دوپامینرژیک، اپیوئید، آدرنرژیک، GABA، گیرنده های کولینرژیک دارد و هیچ اثر بازدارنده ای روی مونوآمین اکسیداز ندارد، به سادگی به عنوان SNRI (مهارکننده انتخابی بازجذب نوراپی نفرین-سروتونین) طبقه بندی می شود (۴۶). بنابراین، مکانیسمی که از طریق آن دولوکستین درد نوروپاتی دیابتی را کاهش می دهد، از طریق مهار بازجذب سروتونین- نوراپی نفرین است. از آنجایی که SNRI ها بر تعادل انتقال دهنده های عصبی در مغز تأثیر می گذارند، این نشان می دهد که اثر مهاری مرکزی درد آنها ممکن است به دلیل مهار فعالیت های نورونی نورآدرنرژیک و سروتونرژیک باشد. کاهش این اثر بازدارنده ممکن است منجر به احساس درد مداوم در مغز شود. هر دو انتقال دهنده عصبی (سروتونین و نوراپی نفرین) نقش اساسی در انتقال سیگنال های درد در نخاع و ساقه مغز دارند. مهار سینرژیک این انتقال دهنده های عصبی باعث انتقال کمتر سیگنال های درد از محیط به CNS می شود. تعدادی از کارآزمایی‌های بالینی افزایش تحمل درد همراه با کاهش علائم درد را در نوروپاتی دردناک ناشی از دیابت نشان داده‌اند (۴۷). مکانیسم پاتولوژیک NF-kB می‌تواند باعث شود سلول‌های گلیال نخاعی مواد فعال و سیتوکین‌هایی ترشح کنند که منجر به ایجاد درد نوروپاتیک پایدار شود. طبق گزارشات، دولوکستین از تاثیر گذاری NF-kB و TLR۴ در گانگلیون ریشه پشتی موش صحرایی جلوگیری می کند (۴۸). غیرفعال سازی ترشح میکروگلیال یک اثر محافظت کننده عصبی و ترمیم کننده بر آسیب عصب محیطی با افزایش سطوح فاکتورهای رشد عصبی به ویژه در عصب سیاتیک موش های دیابتی نشان داده است (۴۷) مطالعه ای مقایسه ای و دوسوکور با گاباپنتین و دولوکستین انجام شد که نشان می‌دهد اولی

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

عوارض جانبی بیشتری نشان می‌دهد در حالی که دومی توسط بیمار راحت تر تحمل می گردد (۴۹).

گاما آمینوبوتیریک اسید (پره گابالین)

متخصصان معمولا دارو های گاباپنتینوئیدی مانند پره گابالین و گاباپنتین را برای مدیریت نوروپاتی های محیطی و مرکزی تجویز می کنند. گاباپنتینوئیدها اولین خط درمان در کاهش اثرات PDN محسوب می شوند. این ها آنالوگهای GABA هستند و به زیرواحدهای کمکی کانال های کلسیم (۱δ-۲α و ۲δ-۲ α) متصل می شوند. نسبت قدرت پره گابالین بالاتر از گاباپنتین است، زیرا اولی تمایل بیشتری به زیرواحد ۱δ-۲α دارد. برای مدیریت نوروپاتی دردناک دیابتی، پره گابالین خط اول درمان طبق دستورالعمل های بین المللی است. مطالعات وابسته به دوز بر روی داروی پره گابالین برای تعیین کمیت شدت درد در نوروپاتی های ناشی از دیابت انجام شده است. کاهش درد کمتر از ۵۰٪ در ۳ نفر از هر ۱۰ نفر بیمار مصرف کننده ۶۰۰/۳۰۰ میلی گرم پرگابالین در روز در مقایسه با ۲ نفر از هر۱۰ مصرف کننده ی دارونما بود. با دوز روزانه ۶۰۰ میلی گرم، بیماران ۱۵ درصد خواب آلودگی و ۲۲ درصد سرگیجه را گزارش کردند (۵۰). در تحقیق دیگری، تجزیه و تحلیل مقایسه ای بین ونلافاکسین، کاربامازپین و پره گابالین انجام شد که نشان داد پره گابالین در درمان نوروپاتی دردناک دیابتی دارای اثربخشی بیش تری است (۵۱). نتایج مطالعات مختلف حاکی از آن است که ۶۰۰ میلی گرم در روز پرگابالین به خوبی تحمل می شود، درد را به طور قابل توجهی کاهش می دهد و بر سرعت هدایت عصبی تأثیر نمی گذارد (۵۲).

از سوی دیگر، گاباپنتین در درمان نوروپاتی ها در مدل های حیوانی گزارش شده است، اما توسط FDA برای درمان درد نوروپاتیک دیابتی تایید نشده است. اگر چه این دارو به طور گسترده ای استفاده می شود و در سایر دستورالعمل ها برای کنترل PDN توصیه می شود. گاباپنتینوئیدها با محل‌های اتصال با بالاترین میل ترکیبی موجود در غشای مغز تعامل دارند. در مطالعات آزمایشگاهی، مشخص شده است که این گاباپنتینوئیدها فعالیت آنزیم GABA سنتاز، گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) و گلوتامات سنتاز، ترانس آمیناز زنجیره آمینو اسید شاخه دار را تعدیل می کنند (۵۳). مطالعه ای توسط اندرو مور و همکاران برای بررسی اثر گاباپنتین بر روی ۵۹۱۴ بیمار انجام شد. بر اساس این مطالعه، اثربخشی گاباپنتین (۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز) در درمان نوروپاتی‌های دردناک ثابت شده است - ۳۸ درصد بیماران کاهش دردی حداقل ۵۰ درصدی را در مقایسه با دارونما گزارش کردند (۵۴). یک مطالعه جدید که شامل تجویز همزمان گاباپنتین و ترامادول بود، اثر هم افزایی را بر کاهش درد نوروپاتیک توسط سرکوب پیش التهابی IL-۱ β در مدل موش نشان داد. این اثر بر روی مدل PDN آزمایش نشد، اما این مطالعه نشان داد که گاباپنتین را می توان با داروهای دیگر ترکیب کرد تا اثربخشی آن در مدیریت علائم دردناک افزایش یابد (۵۵). کاربامازپین، یکی دیگر از داروهای ضد تشنج، در برابر سندرم های نوروپاتیک مختلف و به ویژه PDN مؤثر است. اما اثربخشی آن نسبتاً کمتر از پرگابالین بوده و برای مدیریت PDN در دستورالعمل های بین المللی توصیه نمی شود (۵۶).

اثربخشی پره گابالین در برابر درد نوروپاتیک دیابتی ممکن است به دلیل ماهیت ضد افسردگی آن باشد. PDN یک عامل اصلی ایجاد کننده ی افسردگی است و به طور قابل توجهی با آن مرتبط است. داروهای ضد افسردگی نورآدرنرژیک و داروهای ضد اضطراب گاباپنتینوئیدی داروهای ضد نوروپاتی هستند که برای PDN توصیه شده اند (۵۷).

اپیوئیدها (تاپنتادول با رهش طولانی مدت)

تاپنتادول(Tapentadol) اولین نماینده گروهی از داروهایی است که به عنوان داروهای مهارکننده بازجذب آگونیست گیرنده مو-اپیوئیدی/داروهای مهارکننده بازجذب نورآدرنالین (MOR-NRI) شناخته می‌شوند. به عبارت دیگر این قبلی دارو ها، داروهای ضددردی با اثربخشی مرکزی هستند. این دارو که مورد تایید FDA نیز قرار

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

گرفته است، به صورت خوراکی مصرف می شود و دارای خواص ضد درد و نورآدرنرژیک است که آن را برای مدیریت علائم درد موثر می کند. کارآزمایی‌های بالینی نتایج مثبت تاپنتادول را در مدیریت نوروپاتی محیطی دیابتی و کمردرد مزمن نشان داده‌اند. تاپنتادول دارای مکانیسم اثر دوگانه است، در واقعی این دارو آگونیسم گیرنده مواد مخدر U بوده و همزمان مهار بازجذب نوراپی نفرین که به پتانسیل ضد نوروپاتی آن در ماده ژلاتینوزای نخاع کمک می کند را نیز سبب می شود (۵۸). تاپنتادول با انتشار طولانی مدت عوارض جانبی نیز دارد: حالت تهوع، استفراغ، سردرد، سرگیجه، خواب‌آلودگی و یبوست. مصرف طولانی مدت مواد افیونی خطر اعتیاد را به شدت افزایش می دهد. بر اساس تحمل بدنی و نگرانی‌های ایمنی مرتبط با استفاده از آنها، مواد افیونی دومین خط درمان در مدیریت درد نوروپاتیک در نظر گرفته می‌شوند (۵۹).

یکی دیگر از خواص مشخصه تاپنتادول، حداقل فعالیت سروتونرژیک آن است که برای مدیریت درد در بیماران مفید است. مطالعات مختلفی در رابطه با رهش طولانی تاپنتادول برای بررسی اثر محافظت عصبی آن انجام شده است. در یک مطالعه، بیماران با دوز mg tapentadol ۱۰۰-۲۵۰ER دو بار در روز تحت بررسی قرار گرفتند. عوارض جانبی مرتبط با دارونما ۵۶.۰٪ و با تاپنتادول ۷۴.۷٪ بود. نتایج به‌دست‌آمده از این تجزیه و تحلیل تلفیقی، اثر ضددردی تاپنتادول را در مدیریت نوروپاتی دردناک دیابتی اثبات نمود. نکته مهمی که باید در نظر گرفت این است که این دارو بر زیرمجموعه‌های مختلف PDN نیز همچنان اثربخشی بالایی دارد (۶۰).

کپسایسین

کپسایسین موضعی توسط FDA تنها برای تسکین درد پا در PDN تایید شده است (۶۱).کپسایسین یک آگونیست TRPV۱ است که با تسهیل ورود یون های Na^+ و Ca^{++} و با تحریک آزاد سازی ماده P باعث دپلاریزاسیون در گیرنده درد می‌شود. مواجهه مکرر TRPV۱ با کپسایسین منجر به کمبود ماده P و حساسیت زدایی و عدم فعالیت TRPV۱ می‌شود (۱۲). پچ کپسایسین ۸ درصد طوری طراحی شده است که سطوح بالایی از کپسایسین را به سرعت تحویل دهد و موجب مهار گیرنده درد تحریک شده گردیده، بنابراین آزادسازی نابجای تکانه‌های عصبی را مختل می‌کند (۶۲). ثابت شده است که استفاده از پچ ۸ درصد برای مدت ۳۰ دقیقه درد را تسکین می دهد و کیفیت زندگی را در جمعیت مبتلا به PDN بهبود می بخشد. با این حال، در غلظت های پایین، ژل کپسایسین ۰.۰۲۵٪ نتایج ناچیزی در مدیریت علائم دردناک در بیماران مبتلا به PDN نشان داد، اما در مقایسه با غلظت بالاتر کپسایسین، ایمنی بالاتری داشته و به خوبی تحمل شد (۶۳).

روش های درمان غیردارویی PDN

ورزش

مشاهده شده است که فعالیت بدنی در موش های دیابتی با افزایش میزان پروتئین شوک حرارتی ۷۲ (Hsp۷۲)، حداقل به طور موقت علائم PDN را کاهش می دهد. نورودینامیک یا موبیلیزاسیون عصبی یک روش درمانی است که سیستم عصبی را از طریق ورزش یا سایر فعالیت های بدنی تنظیم می‌کند. هدف در این مداخله بازگرداندن هموستاز سیستم عصبی و ساختارهای مرتبط با آن است. تعدادی از مطالعات پیش بالینی و بالینی اثربخشی این مداخله را در بازگرداندن پراکندگی مایع درون نورونی، کاهش واکنش های ایمنی و التیام ادم داخل عصبی و حساسیت بیش از حد نسبت به محرک های حرارتی و مکانیکی نشان داده‌اند (۶۴).

تحریک طناب نخاعی (SCS)

SCS یک روش تهاجمی برای درمان درد های مزمن است که شامل فعال شدن ستون‌های پشتی نخاع با استفاده از جریان الکتریکی با ولتاژ کم است. با این حال، تصور می شود که این مداخله بر هر دو ناحیه ستون فقرات و نواحی فوق نخاعی تأثیر می گذارد. در بیشتر موارد، دستگاه SCS در دو مرحله کاشته می شود. سرب الکترود ابتدا از راه

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

پوست در فضای اپیدورال وارد می شود و به یک مولد پالس موقت خارج از بدن (مرحله آزمایشی) متصل می شود. مولد پالس موقت خارجی تنها در صورتی با یک مولد پالس کاشته شده جایگزین می شود که درمان آزمایشی اولیه منجر به کاهش قابل توجه درد شود. در غیر این صورت، سرب حذف می شود و هیچ درمانی SCS ارائه نمی شود (۶۵).

مطالعات مختلف نشان داده اند که SCS علائم درد و کیفیت زندگی ۶۰ بیمار PDN را برای یک دوره ۶ ماهه بهبود بخشیده است (۶۵). مطالعه دیگری موفقیت این مداخله را برای ۸۶ درصد از بیماران PDN پس از ۱ سال شروع درمان SCS و در ۵۵ درصد از بیماران PDN پس از ۵ سال نشان داده است (۶۶).

بحث و نتیجه گیری

نوروپاتی دیابتی یک اختلال پیچیده و تخریب کننده ی عصبی است که ۴۰ تا ۸۰ درصد از افراد مبتلا به دیابت را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می دهد. اختلال در مسیرهای سیگنالینگ اساساً مسئول شروع پاتوژنز نوروپاتی دیابتی هستند(۵). در حالی که برای درک درستی از نحونه ی توسعه ی بیماری و تنظیم دقیق این مکانیسم پاتولوژیک که در ایجاد درمان دقیق برای نوروپاتی دیابتی مشکل ایجاد می کند، مطالعات جامع در سطوح رونویسی و بیان ژن مورد نیاز است. کاهش سرعت این مکانیسم پاتولوژیک هدف اصلی برای مدیریت مبتنی بر علامت نوروپاتی دردناک دیابتی است. برای کاهش علائم دردناک مرتبط با بیماری، چندین داروی ضد افسردگی سه حلقه ای، ضد تشنج و مواد افیونی برای بیماران دیابتی تجویز می شود(۱۰). اثر درمانی دارو به روشی که باعث سرکوب و یا فعال شدن مسیر های سرکوب و یا فعال سازی متابولیسم نوروپاتیک دارد، وابسته است. شواهد حاصل از مطالعات بالینی و پیش بالینی نشان می‌دهد که سرکوب نوروپاتیک مولکول‌های سیگنال‌دهنده از طریق آلدوز ردوکتاز، MAPKs، ایزوفرم‌های PKC و استرس اکسیداتیو در مقابله با علائم دردناک دیابت مؤثر بوده است. اثبات شده است که اینها در تحریک آسیب عصبی مفید هستند. در حال حاضر، مدیریت نوروپاتی دردناک دیابتی به صورت موضعی و همچنین سیستمیک انجام می شود. داروهای تجاری موجود برای تسکین درد نوروپاتیک دیابتی که شامل درمان موضعی است، کپسایسین، پچ لیدوکائین ۵٪ و اسپری نیترات هستند. در طرف دیگر داروهای سرکوب سیستمیک درد نوروپاتیک دیابتی، گاباپنتینوئیدها (پره گابالین و گاباپنتین)، دولوکستین و مواد افیونی نیز در دسترس اند. تأییدیه اخیر FDA بر سیستم تحریک نخاع نیز در تسکین PDN امیدوارکننده به نظر می رسد. علاوه بر این، آزمایشات بالینی در مقیاس بزرگ با تجزیه و تحلیل مقایسه ای عوامل دارویی موجود و جدید به منظور ایجاد یک جایگزین درمانی موضعی و قوی تر با عوارض جانبی کمتر مورد نیاز است. در این راستا باید رویکرد محققین در مدیریت نوروپاتی دردناک ناشی از دیابت در آینده، معطوف به درک مکانیسم‌های دخیل در نوروپاتی دردناک دیابتی، ابداع دارو های جدید (مهارکننده‌ها یا سرکوب‌کننده‌ها) و همچنین تحول در سیستم تحویل دارو به ارگان ها می باشد.

تشکر و قدردانی

از همه شرکت‌کنندگانی که در این پژوهش شرکت کردند نهایت تشکر و قدردانی می‌شود.

حامی مالی

این مقاله حامی مالی ندارد.

تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

References

1. Izenberg A, Perkins BA, Bril V, editors. Diabetic neuropathies. Seminars in Neurology; ۲۰۱۵: Thieme Medical Publishers.

2. Boulton AJ, editor Diabetic neuropathy: is pain God's greatest gift to mankind? Seminars in vascular surgery; ۲۰۱۲: Elsevier.

3. Huang Q, Liu Q, Ouyang D. Sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in fighting against diabetic complications. Medicinal Chemistry. ۲۰۱۹;۱۵(۱):.۷-۳

4. Piero M, Nzaro G, Njagi J. Diabetes mellitus-a devastating metabolic disorder. Asian journal of biomedical and pharmaceutical sciences. ۲۰۱۵;۵(۴۰):.۱

5. Heath O. Diabetes ۲۰۲۱[Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.

6. Chan JC, Lim L-L, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. The Lancet. ۲۰۲۰;۳۹۶(۱۰۲۶۷):.۸۲-۲۰۱۹

7. Baxi H, Habib A, Hussain MS, Hussain S, Dubey K. Prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in patients with diabetes mellitus: Evidence from a cross-sectional study. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. ۲۰۲۰;۱۹(۲):-۱۰۱۱ .۷

8. Said G. Diabetic neuropathy—a review. Nature clinical practice Neurology. ۲۰۰۷;۳(۶):331-40

9. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. Current diabetes reports. ۲۰۱۹;۱۹(۱۰):1-8

10. Gylfadottir SS, Weeracharoenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: clinical characteristics and diagnostic issues. Journal of diabetes investigation. ۲۰۱۹;۱۰(۵):1148-57.

11. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, Shigeta Y, Kikkawa R, Kaneko T, et al. Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a ۵۲-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. Diabetes care. ۲۰۰۱;۲۴(۱۰):1776-82.

12 . Yang XD, Fang PF, Xiang DX, Yang YY. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. Experimental and therapeutic medicine. ۲۰۱۹;۱۷(۳):1963-76.

13 . Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. Therapeutic advances in chronic disease. ۲۰۱۵;1(6):15-28

14 . Luo X, Wu J, Jing S, Yan L-J. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. Aging and disease. ۲۰۱۶;۷(۱):90.

15 . Arora K, Tomar PC, Mohan V. Diabetic neuropathy: an insight on the transition from synthetic drugs to herbal therapies. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. ۲۰۲۱;۲۰(۲):1773-84.

16. Goto Y, Hotta N, Shigeta Y, Sakamoto N, Kikkawa R. Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. Biomedicine & pharmacotherapy. ۱۹۹۵;۴۹(۶):269-77.

17. Le Y, Chen L, Zhang Y, Bu P, Dai G, Cheng X. Epalrestat stimulated oxidative stress, inflammation, and fibrogenesis in mouse liver. Toxicological Sciences. ۲۰۱۸;۱۶۳(۲):397-408.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

18. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. Cochrane database of systematic reviews.2007;2007(4).

19. Sekiguchi K, Kohara N, Baba M, Komori T, Naito Y, Imai T, et al. Aldose reductase inhibitor ranirestat significantly improves nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy: A randomized double-blind placebo-controlled study in Japan. Journal of diabetes investigation.2019;10(2):466-74.

20. Popa AR, Bungau S, Vesa CM, Bondar AC, Pantis C, Maghiar O, et al. Evaluating the efficacy of the treatment with benfotiamine and alpha-lipoic acid in distal symmetric painful diabetic polyneuropathy. Rev Chim. 2019;70(9):3108-14.

21. Mousa SA, Shaqura M, Winkler J, Khalefa BI, Al-Madol MA, Shakibaei M, et al. Protein kinase C-mediated mu-opioid receptor phosphorylation and desensitization in rats, and its prevention during early diabetes. Pain. ۲۰۱۶;۱۵۷(۴):910-21.

22. Borghini I, Ania-Lahuerta A, Regazzi R, Ferrari G, Gjinovci A, Wollheim CB, et al. α, βI, βII, δ, and ε protein kinase C isoforms and compound activity in the sciatic nerve of normal and diabetic rats. Journal of neurochemistry. ۱۹۹۴;۶۲(۲):686-96.

23. Zan Y, Kuai C-X, Qiu Z-X, Huang F. Berberine ameliorates diabetic neuropathy: TRPV ۱modulation by PKC pathway. The American Journal of Chinese Medicine. ۲۰۱۷;۴۵(80):1709-23

24. Zhou Y-f, Ying X-m, He X-f, Shou S-Y, Wei J-J, Tai Z-x, et al .Suppressing PKC-dependent membrane P۲X ۳receptor upregulation in dorsal root ganglia mediated electroacupuncture analgesia in rat painful diabetic neuropathy. Purinergic signalling. ۲۰۱۸;۱۴(۴):359-69.

25. Tavakoli MJ, Malik RA. Expression of skin Glyoxalase-I, advanced glycation end products (AGEs) and receptor (RAGE) in pa-tients with long-term type ۱diabe-tes and diabetic neuropathy Brunei International Medical Journal.2017;13(6):180-93.

26. Rhee SY, Kim YS. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications. Diabetes & metabolism journal.2018;42(3):188-95.

27. Xu S, Li J, Zhai M, Yao X, Liu H, Deng T, et al. ۱, ۲۵-(OH) ۲D ۳protects Schwann cells against advanced glycation end products-induced apoptosis through PKA-NF-κB pathway. Life sciences. ۲۰۱۹; 225:107-16.

28. Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. BMJ Open Diabetes Research and Care. ۲۰۱۶;۴(۱):e.148000.

29. Zhang X, Xu L, Chen W, Yu X, Shen L, Huang Y. Pyridoxamine alleviates mechanical allodynia by suppressing the spinal receptor for advanced glycation end product-nuclear factor-κ B/extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in diabetic rats. Mol Pain. 2020; 16: 1744806920917251

30. Yu M-x, Lei B, Song X, Huang Y-m, Ma X-q, Hao C-x, et al. Compound XiongShao Capsule ameliorates streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy in rats via inhibiting apoptosis, oxidative-nitrosative stress and advanced glycation end products. Journal of Ethnopharmacology. ۲۰۲۱;268:113560.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

31. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. Oxidative medicine and cellular longevity. ۲۰۱۳;.۲۰۱۳

32. Yerra VG, Negi G, Sharma SS, Kumar A. Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf ۲and NF-κB pathways in diabetic neuropathy. Oxid Med Cell Longev. 2013:2013:168039

33. Ranjithkumar R, Prathab Balaji S, Balaji B, Ramesh R, Ramanathan M. Standardized aqueous Tribulus terristris (Nerunjil) extract attenuates hyperalgesia in experimentally induced diabetic neuropathic pain model :role of oxidative stress and inflammatory mediators. Phytotherapy Research. ۲۰۱۳;۲۷(۱۱):1646-57.

34. Sandireddy R, Yerra VG, Komirishetti P, Areti A, Kumar A. Fisetin imparts neuroprotection in experimental diabetic neuropathy by modulating Nrf ۲ and NF-κB pathways. Cellular and molecular neurobiology. ۲۰۱۶;۳۶(۶):883-92.

35. Kishore L, Kaur N, Singh R. Effect of Kaempferol isolated from seeds of Eruca sativa on changes of pain sensitivity in Streptozotocin-induced diabetic neuropathy. Inflammopharmacology. ۲۰۱۸;۲۶(۴):993-1003.

36. Mijnhout G, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo H. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes. Neth J Med. ۲۰۱۰;۶۸(۴):158-62.

37. Sergi G, Pizzato S, Piovesan F, Trevisan C, Veronese N, Manzato E. Effects of acetyl-L-carnitine in diabetic neuropathy and other geriatric disorders. Aging clinical and experimental research. ۲۰۱۸;۳۰(۲):133-8.

38. Krumova EK, Zeller M, Westermann A, Maier C. Lidocaine patch (٪۵) produces a selective, but incomplete block of Aδ and C fibers. Pain. ۲۰۱۲;۱۵۳(۲):273-80.

39. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness , tolerability, and impact on quality of life of the ٪۵lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. Archives of neurology. ۲۰۰۴;۶۱(۶):914-8.

40. Ten Hoope W, Hollmann MW, de Bruin K, Verberne HJ, Verkerk AO, Tan HL, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of lidocaine in a rodent model of diabetic neuropathy. Anesthesiology. ۲۰۱۸;۱۲۸(۳):609-19.

41. Buksnys T, Armstrong N, Worthy G, Sabatschus I, Boesl I, Buchheister B, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of lidocaine ۷۰۰mg medicated plaster vs. pregabalin. Current medical research and opinion. ۲۰۲۰;۳۶(۱):101-15.

42. Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating pain in diabetic neuropathy: current and developmental drugs. Drugs. ۲۰۲۰;۸۰(۴):363-84.

43. Rayman G, Baker NR, Krishnan ST. Glyceryl trinitrate patches as an alternative to isosorbide dinitrate spray in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. Diabetes Care. ۲۰۰۳;۲۶(۹):2697-8.

44. Rondón LJ, Farges M-C, Davin N, Sion B, Privat A, Vasson M-P, et al. L-Arginine supplementation prevents allodynia and hyperalgesia in painful diabetic neuropathic rats by normalizing

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

plasma nitric oxide concentration and increasing plasma agmatine concentration. European journal of nutrition. ۲۰۱۸;۵۷(۷):2353-63.

45. Quattrini C, Harris ND, Malik RA, Tesfaye S. Impaired skin microvascular reactivity in painful diabetic neuropathy. Diabetes care. ۲۰۰۷;۳۰(۳):655-9.

46. Hossain SM, Hussain SM, Ekram AS. Duloxetine in painful diabetic neuropathy. The Clinical journal of pain. ۲۰۱۶;۳۲(۱۱):1005-10.

47. Tawfik MK, Helmy SA, Badran DI, Zaitone SA. Neuroprotective effect of duloxetine in a mouse model of diabetic neuropathy: role of glia suppressing mechanisms. Life sciences. ۲۰۱۸; 205:113-24.

48. Zhou D-m, Zhuang Y, Chen W-j, Li W, Miao B. Effects of duloxetine on the toll-like receptor ۴signaling pathway in spinal dorsal horn in a rat model of diabetic neuropathic pain. Pain Medicine. ۲۰۱۸;۱۹(۳):580-8.

49. Majdinasab N, Kaveyani H, Azizi M. A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of duloxetine and gabapentin on painful diabetic peripheral polyneuropathy. Drug design, development and therapy. ۲۰۱۹;17(13):1985-92.

50. Cox F. Patient-reported improvement in pain with pregabalin for painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia is promising but needs further investigation. Evidence-based nursing. ۲۰۱۹;23(1):91-103.

51. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin ۶۰۰mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. BMC neurology. ۲۰۰۸;۸(۱):1-13.

52. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes care. ۲۰۱۷;۴۰(۱):136-54.

53. Taylor CP. Mechanisms of action of gabapentin. Revue neurologique. ۱۹۹۷;۱۵۳:S.۴۵-۳۹

54. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane database of systematic reviews.2014; 2014(4):CD007938. .(۴)۲۰۱۴

55. Miranda HF, Noriega V, Prieto JC, Zanetta P, Castillo R, Aranda N, et al. Antinociceptive interaction of tramadol with gabapentin in experimental mononeuropathic pain. Basic & clinical pharmacology & toxicology. ۲۰۱۶;۱۱۹(۲):210-4.

56. 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 Journal. ۲۰۱۴;19(3):192-8.

57. Markowitz SM, Gonzalez JS, Wilkinson JL, Safren SA. A review of treating depression in diabetes: emerging findings. Psychosomatics. ۲۰۱۱;۵۲(۱):1-18.

58. Tzschentke T, Christoph T, Schröder W, Englberger W, De Vry J, Jahnel U, et al. Tapentadol :mit zwei Mechanismen in einem Molekül wirksam gegen nozizeptive und neuropathische

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]

Schmerzen. Der Schmerz. ۲۰۱۱;۲۵(۱):19-25.

59. Freo U, Romualdi P, Kress HG. Tapentadol for neuropathic pain: a review of clinical studies. Journal of Pain Research.2019;16(12):1537-51.

60. Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, Rauschkolb C, Vinik AI, Lange B, et al. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. Clinical Drug Investigation. ۲۰۱۵;۳۵(۲):95-108.

61. Abrams RM, Pedowitz EJ, Simpson DM. A critical review of the capsaicin ٪۸ patch for the treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy of the feet in adults. Expert review of neurotherapeutics. ۲۰۲۱;۲۱(۳):259-66.

62. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin ٪۸patch in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. The Journal of Pain. ۲۰۱۷;۱۸(۱):42-53.

63. Kulkantrakorn K, Lorsuwansiri C, Meesawatsom P. ٪۰،۰۲۵capsaicin gel for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. Pain Practice. ۲۰۱۳;۱۳(۶):497-503.

64. Basson A, Olivier B, Ellis R, Coppieters M, Stewart A ,Mudzi W. The effectiveness of neural mobilization for neuromusculoskeletal conditions: a systematic review and meta-analysis. journal of orthopaedic & sports physical therapy. ۲۰۱۷;۴۷(۹):593-615.

65. de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. PAIN®. ۲۰۱۴;۱۵۵(۱۱):2426-31.

66. van Beek M, Geurts JW, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, et al. Severity of neuropathy is associated with long-term spinal cord stimulation outcome in painful diabetic peripheral neuropathy: five-year follow-up of a prospective two-center clinical trial. Diabetes Care. ۲۰۱۸;۴۱(۱):32-8

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-14]