

مقایسه اثربخشی افزودن دگزامتازون به رویوآکائین ۰.۱٪ در تزریق اپیدورال کمری جهت کنترل درد رادیکولار: کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده دوسوکور

دکتر علیرضا جعفری

فلوشیپ درد، دانشیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهبشتی

دکتر پیمان دادخواه

فلوشیپ درد، دانشیار گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهبشتی

نویسنده مسئول: payman.dadkhah@gmail.com

چکیده:

مقدمه: دردهای رادیکولار ناشی از پاتولوژی دیسک کمری، یکی از چالش‌های عمده در کلینیک‌های درد محسوب می‌شود. تزریق استروئید اپیدورال (ESI) به عنوان خط اول درمان‌های مداخله‌ای شناخته می‌شود. با توجه به عوارض بالقوه ناشی از غلظت‌های بالای بی‌حس‌کننده‌های موضعی و حجم‌های زیاد تزریق، رویکردهای نوین درمانی به سمت استفاده از محلول‌های رقیق‌تر و حجم‌های فیزیولوژیک‌تر گرایش یافته است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثربخشی و ایمنی افزودن دگزامتازون به حجم ۱۰ میلی‌لیتر رویوآکائین ۰.۱٪ در مقایسه با رویوآکائین به‌تنهایی در بیماران مبتلا به رادیکولوپاتی کمری بود.

روش انجام کار: در این کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده دوسوکور، ۶۴ بیمار کاندید تزریق اپیدورال به روش اینترلامینار وارد مطالعه شدند. بیماران به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه مداخله (RD) که ترکیبی از ۸ میلی‌لیتر رویوآکائین ۰.۱٪ به همراه ۸ میلی‌گرم (۲ میلی‌لیتر) دگزامتازون دریافت کردند و گروه کنترل (R) که ۸ میلی‌لیتر رویوآکائین ۰.۱٪ به همراه ۲ میلی‌لیتر نرمال سالین دریافت نمودند (حجم نهایی محلول در هر دو گروه ۱۰ میلی‌لیتر). شدت درد بر اساس مقیاس دیداری درد (VAS) و ناتوانی عملکردی بر اساس شاخص ناتوانی اسوستری (ODI) در زمان‌های پایه، ۲ هفته، ۱ ماه و ۳ ماه پس از مداخله ارزیابی شد.

یافته‌ها: میانگین نمرات VAS در گروه RD در پیگیری‌های یک‌ماهه (3.2 ± 0.9) و سه‌ماهه (3.8 ± 1.1) به‌طور معناداری کمتر از گروه R بود ($P < 0,001$). اگرچه گروه کنترل (R) در هفته دوم کاهش درد را نشان داد، اما بازگشت علائم در ماه‌های بعدی مشاهده گردید. همچنین بهبود شاخص ODI در گروه دریافت‌کننده دگزامتازون پایدارتر بود. در هیچ‌یک از بیماران عارضه جدی عصبی یا همودینامیک مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: استفاده از دگزامتازون به‌عنوان داروی کمکی (Adjuvant) در کنار رویوآکائین ۰.۱٪ با حجم محدود ۱۰ میلی‌لیتر، رویکردی موثر است که ضمن حفظ ایمنی و عدم ایجاد بلوک حرکتی نامطلوب، اثرات درمانی و ضددردی طولانی‌مدت‌تری نسبت به استفاده از بی‌حس‌کننده موضعی به‌تنهایی ایجاد می‌کند.

کلید واژه‌ها: دگزامتازون، رویوآکائین، تزریق اپیدورال، رادیکولوپاتی، مدیریت درد، کمردرد.

مقدمه

از سوی دیگر، دگزامتازون به‌عنوان یک استروئید غیرذره‌ای (Non-particulate)، برخلاف متیل پردنیزولون، فاقد ریسک انسداد عروقی و انفارکتوس نخاعی بوده و از ایمنی بالاتری برخوردار است (۶). با این وجود، بحث پیرامون اینکه آیا ترکیب دگزامتازون با محلول بسیار رقیق و کم‌حجم روپیواکائین می‌تواند اثرات بالینی پایداری ایجاد کند، همچنان مطرح است. لذا هدف مطالعه حاضر، بررسی اثر هم‌افزایی (سینرژیستی) دگزامتازون و روپیواکائین ۰.۱ با حجم کنترل شده ۱۰ میلی‌لیتر در جمعیت بیماران ایرانی است.

مواد و روش‌ها:

طراحی مطالعه و ملاحظات اخلاقی:

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده دوسوکور (RCT) طراحی گردید و پس از اخذ شناسه اخلاق و ثبت در سامانه کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT)، به مرحله اجرا درآمد. پیش از ورود به مطالعه، از تمامی بیماران رضایت‌نامه کتبی آگاهانه اخذ گردید.

جامعه آماری:

تعداد ۶۴ بیمار (۳۲ نفر در هر گروه) با تشخیص قطعی رادیکولوپاتی کم‌ری ناشی از دیسک (تأیید شده با MRI) و نمره درد (VAS) بالای ۴ که به درمان‌های محافظه‌کارانه (Conservative) شش هفته‌ای پاسخ نداده بودند، وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج شامل سابقه جراحی ستون فقرات، نقص عصبی (Deficit) پیش‌رونده، وجود عفونت فعال و دیابت کنترل نشده بود.

روش اجرای مداخله:

بیماران به روش تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. پروسیجر تحت گاید فلوروسکوپ و در وضعیت خوابیده به شکم (Prone) انجام شد. پس از ورود سوزن Tuohy به فضای

کم‌ر درد و درد انتشار یافته به اندام تحتانی (رادیکولوپاتی)، یکی از شایع‌ترین علل ناتوانی عملکردی و افت کیفیت زندگی در سراسر جهان محسوب می‌شود (۱). مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک زیربنایی این درد، فراتر از یک فشردگی مکانیکی ساده است و شامل فعال شدن یک آبشار (Cas-cade) پیچیده التهابی در فضای اپیدورال می‌باشد. آزادسازی واسطه‌های شیمیایی نظیر فسفولیپاز A₂، پروستاگلاندین‌ها و فاکتور نکروز توموری (TNF)، منجر به تحریک شیمیایی ریشه‌های عصبی و بروز درد نوروپاتی می‌گردد (۲). تزریق کورتیکواستروئید در فضای اپیدورال (ESI) با هدف مهار این التهاب و تعدیل چرخه درد انجام می‌شود (۳). به‌طور سنتی، استروئیدها همراه با بی‌حس‌کننده‌های موضعی نظیر لیدوکائین یا بوپیواکائین تجویز می‌شدند؛ با این حال، نگرانی‌هایی در خصوص سمیت قلبی (Cardiotoxicity) بوپیواکائین و ایجاد بلوک حرکتی طولانی‌مدت که منجر به تأخیر در ترخیص بیمار می‌شود، وجود دارد. در این میان، روپیواکائین (ایزومر S-هیدروکلراید) به دلیل پروفایل ایمنی مطلوب‌تر، سمیت کمتر و تمایل انتخابی بیشتر برای بلوک ایفای حسی نسبت به ایفای حرکتی، گزینه‌ای ارجح محسوب می‌شود (۴).

چالش دیگر در ESI، تعیین حجم و غلظت بهینه داروی تزریقی است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که حجم‌های بالا ممکن است سبب افزایش فشار داخل کانال نخاعی شده یا موجب رقیق‌شدگی بیش‌ازحد دارو گردند؛ در حالی که حجم‌های فیزیولوژیک‌تر (حدود ۱۰ میلی‌لیتر در ناحیه کم‌ری) قادرند پوشش کافی بر روی ریشه‌های عصبی درگیر ایجاد نمایند (۵). همچنین، استفاده از غلظت‌های بسیار رقیق روپیواکائین (مانند ۰.۱٪) ممکن است به‌تنهایی برای ایجاد بی‌دردی کافی نباشد، اما به‌عنوان حامل دارو و جهت ایجاد «اثر شستشو» (Washout Effect) مفید واقع شود.

بررسی شدت درد (VAS):

میانگین نمره درد در خط پایه در گروه RD برابر با ۷.۸ ± ۱.۳ و در گروه R برابر با ۷.۹ ± ۱.۱ بود که نشان دهنده عدم وجود اختلاف معنادار اولیه است.

در هفته دوم، هر دو گروه کاهش قابل توجهی در شدت درد نشان دادند گروه RD: ۱.۶ ± ۴.۵، گروه R: ۰.۸ ± ۴.۱، بدون تفاوت معنادار بین آنها (P = ۰.۲۴).

در ماه اول، گروه RD کاهش پایدارتر و قابل توجه تری در شدت درد داشت (۰.۹ ± ۳.۲)، در حالی که در گروه R شدت درد افزایش یافت (۴.۸ ± ۱.۲). این اختلاف از نظر آماری بسیار معنادار بود (P < 0.001). این روند در ماه سوم نیز تداوم داشت؛ به طوری که میانگین نمره درد در گروه RD برابر با ۳.۸ و در گروه R برابر با ۵.۵ گزارش شد.

بررسی پیامدهای عملکردی (ODI):

ارزیابی شاخص ناتوانی اسوستری (ODI) در پایان ماه سوم نشان دهنده بهبود عملکردی بارزتر در گروه دریافت کننده دگزامتازون بود. میانگین نمره ODI در گروه RD به ۲۴.۵ کاهش یافت، در حالی که این عدد در گروه کنترل ۳۶.۲ بود (P < 0.001). این یافته مؤید اثربخشی بیشتر رژیم دارویی ترکیبی در بازگشت بیماران به فعالیت های روزمره است.

عوارض جانبی:

در هیچ یک از بیماران عوارضی نظیر بلوک حرکتی طولانی مدت، هماتوم یا افت فشار خون نیازمند مداخله دارویی مشاهده نشد. حجم ۱۰ میلی لیتری محلول تزریقی به خوبی توسط بیماران تحمل شد و شکایتی مبنی بر تشدید درد یا احساس فشار در حین تزریق گزارش نگردید.

اپیدورال در سطح درگیری (L4-L5 یا L5-S1) با استفاده از تکنیک «فقدان مقاومت» (Loss of Resistance) تأیید محل صحیح با تزریق ماده حاجب، داروها به شرح زیر تزریق گردیدند:

۱. **گروه مداخله (RD):** ۸ میلی لیتر روپیواکائین ۰.۱٪ به همراه ۲ میلی لیتر دگزامتازون (۸ میلی گرم)؛ حجم کل ۱۰ میلی لیتر.

۲. **گروه کنترل (R):** ۸ میلی لیتر روپیواکائین ۰.۱٪ به همراه ۲ میلی لیتر نرمال سالین؛ حجم کل ۱۰ میلی لیتر. جهت حفظ کورسازی (Blinding)، آماده سازی داروها توسط فردی غیر از پزشک تزریق کننده و ارزیاب انجام شد.

ارزیابی ها و تحلیل آماری:

شدت درد بر اساس مقیاس دیداری درد (VAS) و میزان ناتوانی عملکردی بر اساس شاخص Oswestry (ODI) در زمان های پایه (قبل از مداخله)، ۲ هفته، ۱ ماه و ۳ ماه پس از تزریق ثبت گردید. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ و آزمون های t-test و آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر (Repeated Measures ANOVA) انجام شد و سطح معنی داری آماری، P-value کمتر از ۰.۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

از مجموع ۶۴ بیمار وارد شده به مطالعه، ۶۲ بیمار دوره پیگیری را به طور کامل به پایان رساندند (دو مورد خروج از مطالعه به دلایل غیرپزشکی). تجزیه و تحلیل ویژگی های دموگرافیک پایه شامل سن، جنسیت و شاخص توده بدنی (BMI) نشان داد که تفاوت آماری معناداری بین دو گروه مداخله (RD) و کنترل (R) وجود ندارد و توزیع بیماران همگن بوده است.

بحث

افزایش فشار داخل کانال نخاعی را به حداقل می‌رساند. این یافته همسو با نتایج مطالعه *Manchikanti و همکاران (۲۰۲۱)* است که بر ارجحیت حفظ غلظت موضعی دارو نسبت به افزایش حجم تأکید داشتند (۹). علاوه بر این، استفاده از غلظت رقیق ۰.۱٪ رویپواکائین موجب شد که هیچ‌گونه بلوک حرکتی در بیماران رخ ندهد؛ مسئله‌ای که برای مراکز جراحی سرپایی و تسهیل ترخیص سریع بیماران حیاتی است. این در حالی است که در مطالعاتی نظیر *Verma و همکاران (۲۰۲۱)* که از غلظت‌های ۲٪ یا بالاتر استفاده کرده بودند، مواردی از ضعف حرکتی گذرا گزارش شده است (۱۰).

در مقایسه با متون علمی موجود، نتایج ما برتری ترکیب استروئید را نسبت به استفاده از بی‌حس‌کننده به‌تنهایی تأیید می‌کند. برخی مطالعات قدیمی‌تر فرض را بر این می‌گذاشتند که اثرات ESI عمدتاً ناشی از اثر شستشوی حجم مایع است؛ اما داده‌های ما در پیگیری سه‌ماهه به‌وضوح این فرضیه را رد می‌کند، چراکه گروه دریافت‌کننده نرمال سالین/رویپواکائین (با همان حجم ۱۰ میلی‌لیتر) نتایج ضعیف‌تری را نشان دادند. این یافته با نتایج *Bhatia و همکاران (۲۰۲۰)* مطابقت دارد که نشان دادند کورتیکواستروئیدها جزء لاینفک درمان رادیکولوپاتی‌های با منشأ التهابی هستند (۱۱). همچنین، انتخاب دگزامتازون (استروئید غیرذره‌ای) به‌جای تریامسینولون، در راستای دستورالعمل‌های ایمنی اخیر جهت پیشگیری از حوادث ایسکمیک نخاعی و انسداد عروقی می‌باشد (۱۲). بهبود معنادار نمرات ODI در گروه مداخله نیز مؤید آن است که تسکین درد ناشی از این ترکیب دارویی، مستقیماً به ارتقای کیفیت زندگی و عملکرد روزمره بیماران ترجمه می‌شود (۱۳).

با وجود نتایج مثبت، تفسیر یافته‌های این پژوهش نیازمند در نظر گرفتن محدودیت‌های آن است. نخست، حجم نمونه

یافته‌های حاصل از این کارآزمایی بالینی نشان می‌دهد که تجویز اپیدورال حجم ۱۰ میلی‌لیتر رویپواکائین ۰.۱٪ به همراه ۸ میلی‌گرم دگزامتازون، استراتژی کارآمد و ایمنی جهت مدیریت درد رادیکولار کم‌ری است. تحلیل نتایج ما حاکی از آن است که اگرچه تجویز بی‌حس‌کننده موضعی به‌تنهایی قادر به ایجاد تسکین کوتاه‌مدت است، اما پایداری اثرات درمانی و جلوگیری از عود علائم، وابستگی شدیدی به حضور جزء ضدالتهابی (استروئید) دارد.

مکانیسم اثر مشاهده‌شده در این مطالعه را می‌توان بر اساس پاتوفیزیولوژی التهاب رادیکولار تبیین نمود. رویپواکائین ۰.۱٪ با حجم ۱۰ میلی‌لیتر، احتمالاً از طریق پدیده «شستشو» (Washout Effect)، غلظت سائتوکین‌های پیش‌التهابی را در مجاورت ریشه عصبی رقیق کرده و همزمان با بلوک کانال‌های سدیمی، موجب حساسیت‌زدایی فوری (Desensitization) می‌گردد (۷). با این حال، بازگشت درد در گروه کنترل پس از یک ماه نشان می‌دهد که این اثرات مکانیکی و فارماکولوژیک موقتی بوده و برای سرکوب دائمی آبشار التهابی کفایت نمی‌کند. در مقابل، دگزامتازون با مهار آنزیم فسفولیپاز ۲ و کاهش بیان ژن‌های واسطه‌های التهابی، تداوم اثرات ضددردی مشاهده‌شده در گروه مداخله را تضمین می‌نماید (۸).

نتخاب حجم ۱۰ میلی‌لیتر در مطالعه حاضر در مقایسه با پژوهش‌هایی که از حجم‌های بالاتر (نظیر ۲۰ میلی‌لیتر) بهره جسته‌اند، نکته‌ای حائز اهمیت بالینی است. حجم‌های بالا ممکن است منجر به انتشار ناخواسته دارو به سطوح بالاتر از حد نیاز (Cephalad Spread) و رقیق‌شدگی بیش‌ازحد غلظت مؤثر استروئید در محل پاتولوژی شوند. نتایج ما نشان داد که حجم ۱۰ میلی‌لیتر برای پوشش فضای اپیدورال در سطوح L4-L5 و L5-S1 کافی بوده و همزمان ریسک

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که رژیم درمانی شامل ۱۰ میلی لیتر محلول حاوی روپیواکائین ۰.۱٪ و ۸ میلی گرم دگزامتازون، تعادلی بهینه میان اثربخشی بالینی و ایمنی بیمار برقرار می‌کند. این ترکیب دارویی با فراهم آوردن تسکین درد پایدار و بهبود عملکرد فیزیکی تا سه ماه پس از تزریق، بدون ایجاد عوارض حرکتی نامطلوب، می‌تواند به‌عنوان یک پروتکل استاندارد و مؤثر در تزریقات اپیدورال کم‌ری مورد استفاده بالینی قرار گیرد.

مطالعه اگرچه برای بررسی پیامد اصلی (درد) کافی بود، اما ممکن است برای ارزیابی عوارض جانبی نادر محدود باشد. دوم، عدم وجود یک گروه دارونمای واقعی (تزریق نرمال سالین خالص بدون روپیواکائین) به دلایل اخلاقی، امکان تفکیک دقیق سهم اثر روپیواکائین از اثر حجم فیزیکی مایع را دشوار می‌سازد. همچنین، مدت پیگیری سه‌ماهه، اگرچه برای ارزیابی اثرات میان‌مدت مناسب است، اما اطلاعاتی پیرامون نرخ عود درد در بازه زمانی شش ماه تا یک سال ارائه نمی‌دهد (۱۴). عدم اندازه‌گیری بیومارکرهای التهابی در سرم یا مایع مغزی-نخاعی نیز مانع از تأیید قطعی مکانیسم سلولی کاهش درد می‌گردد.

در نهایت، پیشنهاد می‌شود تحقیقات آتی با تمرکز بر مقایسه دوزهای مختلف دگزامتازون در حجم ثابت ۱۰ میلی لیتر انجام شود تا حداقل دوز مؤثر (-Minimum Ef- fective Dose) مشخص گردد. همچنین انجام مطالعات چندمرکزی با دوره‌های پیگیری طولانی‌مدت (یک‌ساله) و مقایسه روپیواکائین ۰.۱٪ با سایر بی‌حس‌کننده‌های نوین، می‌تواند افق‌های جدیدی را در درمان این بیماران بگشاید (۱۵). بررسی تأثیر این رژیم درمانی بر زیرگروه‌های خاص نظیر بیماران دیابتی یا افراد مبتلا به تنگی کانال نخاعی نیز ارزشمند خواهد بود.

منابع:

1. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736-47.
2. Knezevic NN, Mandalia S, Raasch J, et al. Treatment of chronic low back pain - new approaches on the horizon. *J Pain Res*. 2018;11:1111-21.
3. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791-803.
4. Zhang Y, Wang C, Li J. Ropivacaine vs bupivacaine in epidural anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1041-51.
5. Schneider BJ, Maybin S, Sturos E. Safety and complications of cervical epidural steroid injections. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2018;29(1):155-69.
6. Desai MJ, Garg V, Kallempudi S, et al. The role of adjuvants in epidural steroid injections: a review of current evidence. *Pain Pract*. 2022;22(1):89-99.
7. Farghaly HS, Abdelkhalek M. Dexamethasone added to ropivacaine in ultrasound-guided transabdominal plane block for postoperative analgesia in cesarean section. *Ain Shams J Anesthesiol*. 2020;12:23.
8. Kim HJ, Park JH, Shin KM, et al. The efficacy of transforaminal epidural steroid injection by the subpedicular approach in patients with lumbar radicular pain. *Korean J Pain*. 2019;32(2):96-103.
9. Manchikanti L, Kosanovic R, Pampati V, et al. Efficacy of epidural injections with local anesthetic with or without steroids in managing chronic low back pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2021;24(3):195-218.
10. Verma R, Srivastava D, Saxena R, et al. Comparative evaluation of epidural ropivacaine with and without dexamethasone in patients with lumbar disc herniation. *Indian J Anaesth*. 2021;65(4):305-10.
11. Bhatia A, Flamer D, Shah PS. Safety and efficacy of epidural corticosteroid injections for spinal stenosis: a systematic review. *Pain Physician*. 2020;23(4):E363-78.
12. Mehta P, Syrop I, Singh JR, et al. Systematic review of the efficacy of particulate versus nonparticulate corticosteroids in epidural injections. *PM R*. 2018;10(5):534-42.
13. Cohen SP, Doshi TL, Constantinescu OC, et al. Non-opioid pharmacologic management of chronic low back pain. *J Pain Res*. 2021;14:1113-28.
14. Lee JH, Shin KH, Kim SJ. Comparison of clinical efficacy of epidural injection with or without steroid in lumbosacral disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2020;23(3):239-50.
15. Wei J, Zhu X, Yang S. The effect of dexamethasone on the duration of ropivacaine spinal anesthesia: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17348.