● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۲، فروردین – اردیبهشت ۱۳۸۵، صفحه ٤١-٣٦
دریافت: ٨٤/٣/٢٨، پذیرش: ٨٤/٩/٢

مقایسه تاثیر درمانی پردنیزولون با پردنیزولون و آسیکلووِیر در فلج بل

علیجان احمدی آهنگر[1*]، روشنک ثاقبی[2]

۱- استادیار گروه مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- پزشک عمومی

سابقه و هدف: فلج بل شایعترین اختلال عصب فاسیا ل می باشد که با شروع ناگهانی و ایجاد تغییرات ظاهری در صورت همراه است. با توجه به احتمال ویروسی بودن اتیولوژی آن اخیرا اضافه کردن درمان ضدویروسی به درمان کلاسیک آن توصیه می شود. این مطالعه با هدف مقایسه رژیم ترکیبی پردنیزولون و آسیکلووِیر با رژیم پردنیزولون در درمان فلج بل انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه به روش کارآزمائی بالینی بر روی ٤٩٦ بیمار مبتلا به فلج بل که با توجه به نوع درمان داروئی آ نها به دو گروه تقسیم شده بودند صورت گرفت. گروه اول تحت درمان با پردنیزولون خوراکی و گروه دوم تحت درمان بارژیم ترکیبی پردنیزولون و آسیکلووِیر قرار گرفته و در پایان هفته دوم، ماه اول، سوم و ششم، ارزیابی شدند نتایج درمانی در دو گروه تحت بررسی مقایسه گردیدند.

یافته ها: ۲٤٨بیمار(۱۰۸ بیمار مذکر و ۱٤۰ بیمار مؤنث) با سن متوسط ۲۰تا۳۹ سا ل تحت درمان با پردنیزولون و ۲٤٨بیمار (۱۳۵بیمار مذکروا۱۱۳بیمار مؤنث)با همان میانگین سنی تحت درمان با پردنیزولون و آسیکلووِیر قرار گرفتند. در پایان مطالعه میزان بهبودی در درمان ترکیبی(۹۵/۰٦٪) ۲۳۷ نفر و در درمان با پردنیزولون (۹۱/۲٪) ۲۲٦ نفر بود($p=0/035$).

نتیجه گیری: نتایج این بررسی نشان داد که ترکیب پردنیزولون و آسیکلووِیر رژیم ارجح در درمان فلج بل می باشد.

واژه های کلیدی: *فلج بل، پردنیزولون، آسیکلووِیر.*

مقدمه

فلج بل شایعترین علّت پارزی فاسیال محیطی بوده و ۶۲ تا ۹۳ درصد موارد آن را تشکیل می دهد(۱). میزان بروز سالیانه فلج بلز ۱۴ تا ۲۵ مورد درصد هزار نفر جمعیت می‌باشد(۲) میزان بروز مختصری با افزایش سن بیشتر می شود و در دو جنس میزان بروز آن اختلاف ناچیزی دارد(۳). میزان بروز آن در فصل زمستان مختصری بیشتر می شود(۴). این بیماری بطور ناگهانی باعث عدم تقارن صورت و ناتوانی قدرت بستن چشم و باز کردن لبها و عدم توانائی در سوت زدن و انحراف لب به یکطرف در حین صحبت کردن و یا خندیدن می شود که این تغییر شکل ناگهانی صورت برای بیمار بسیار ناراحت کننده می باشد(۵). اختلال تکلم و اشکریزش مختصر نیز ممکن است ایجاد شود(۶). تشخیص این بیماری با توجه به تاریخچه و علائم بالینی که به شکل ضعف عضلات صورتی یکطرفه می باشد و پس از رد دیگر علل فلج عصب فاسیال و با توجه به علایم همراه با فلج صورت می‌گیرد و در صورتی که لازم باشد از تست های آزمایشگاهی و یا از روشهای تصویرداری مغزی برای رد سایر تشخیص های احتمالی علل فلج فاسیال محیطی استفاده می شود(۹-۷). ۷۵٪ بیماران با فلج بل بدون درمان در عرض دو تا سه هفته بهبودی کامل و در ۱۵٪ موارد

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.6.2]

نیز بهبودی قابل ملاحظه ای پیدا می کنند ولی ممکن است درجاتی از عدم تقارن صورت را نشان دهند. در ۵ تا ۱۰ درصد موارد علائم عدم بهبودی و عوارض عصبی و تغییر شکل صورت را خواهند داشت که بخاطر بدشکلی صورت به خصوص برای خانمها مشکلات جدی ایجاد می کند(۱۰). علاوه بر اینها پدیده های ناشی از ترمیم ناکامل و نابجای پارزی فاسیال محیطی باعث عوارضی مانند اسپاسمهای یکطرفه عضلات صورتی می شود(۱۱). این عوارض که باعث بدشکلی چهره میشود بخصوص در ارتباطات اجتماعی بیمار تاثیر منفی داشته و حتی باعث کاهش اعتماد به نفس بیمار می شود(۱۱و۱). با توجه به این موارد درمان صحیح و کامل فلج بل اهمیت فوق العاده دارد(۱۲).

مطالعات متعددی در سالهای اخیر عفونت با هرپس سیمپلکس نوع یک را بعنوان یکی از علل احتمالی فلج بل مطرح کرده‌اند(۱۹-۱۳) و درمان ضد ویروس را به تنهایی یا در ترکیب با کورتیکواستروئیدها که بعنوان درمان کلاسیک این بیماری مطرح می باشد، پیشنهاد داده‌اند(۲۴-۲۰). از طرف دیگر در بعضی از مطالعات اخیر علت ویروسی فلج بل تائید نشده است(۲۵و۲و۱). با توجه به موارد فوق و لزوم درمان زودرس و مؤثر این عارضه این مطالعه با هدف مقایسه دو رژیم درمانی در درمان پردنیزولون + آسیکلوویر و پردنیزولون به تنهایی فلج بل انجام شده است.

مواد و روشها

این مطالعه در دو مرحله در درمانگاه و بخش نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل انجام گردید. در مرحله اول (از سال ۷۴ تا ۷۹) کلیه بیماران با فلج بل، تحت درمان با پردنیزولون به تنهایی و در مرحله دوم (از سال ۷۹ تا پایان سال ۸۲) کلیه بیماران تحت درمان با پردنیزولون و آسیکلوویر قرار گرفتند. بیماران با تشخیصهای دیگر برای علت فلج، سابقه هایپرتانسیون غیر قابل کنترل، دیابت شدید، اولسر پپتیک فعال و نیز بیمارانی که بیشتر از سه روز از شروع بیماری آنها گذشته بود از مطالعه خارج گردیده بودند. بدین ترتیب ۲۴۸ بیمار از گروه درمان ترکیبی (پردنیزولون و آسیکلوویر) انتخاب و از گروه درمان با پردنیزولون نیز بهمین تعداد از بیماران با فلج بل که واجد شرایط مطالعه بودند مورد بررسی قرار گرفتند.

جهت بیماران فوق در اولین مراجعه پس از تشخیص بالینی فلج بل و انجام بررسی‌های لازم برای رد سایر علل احتمالی ایجاد کننده فلج، درمانهای داروئی مربوطه شروع شده بود و دوزاژ پردنیزولون یک میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن، روزانه در طی هفته اول و کاهش تدریجی دوزاژ تا خاتمه آن طی دو هفته بوده است دوزاژ آسیکلوویر در بیماران مربوطه بین ۱۵۰۰ تا۲۰۰۰ میلیگرم روزانه و بمدت ۱۰ روز بوده است. شروع درمان در هر دو گروه حداکثر ظرف سه روز پس از شروع فلج بوده است. بیماران پس از پایان هفته دوم مجدداً ویزیت می شدند و بیمارانی که پارزی فاسیال آنها بهبودی پیدا نمی کرد پس از یک ماه و مجدداً پس از ۳ ماه و در نهایت پس از ۶ ماه ویزیت می شدند. وضعیت پارزی فاسیال بیماران در طی زمانهای مختلف جهت پیگیری سیر بهبودی آنها در طی درمان در پرونده آنها ثبت می شد. در این مطالعه سیر بیماری و نتایج درمانی دراین دو گروه با هم مقایسه شدند.

معیارهای بهبودی و یا عدم بهبودی پارزی فاسیال بررسی بالینی بوده است که شامل قدرت توانائی بستن چشم و باز کردن لبها و نشان دادن دندانها و وضعیت تقارن چینهای بین لب و بینی بوده است(۱۴و۷). با توجه به معیارهای طبقه بندی کلاسیک پارزی فاسیال (مانند طبقه بندیHouse and Brackmann و Yanagihara) در این مطالعه درجات بالاتر از ۳۶ در طبقه بندی Yanagihara موارد بهبودی درنظر گرفته شده بودند(۲۶). امتحان الکترومیوگرافیک در بیمارانیکه پارزی فاسیال آنها بیشتر از یک ماه طول کشیده بود انجام شد ولی در این مطالعه نتایج آن وارد نشده است. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و از تست های آماری T(student) و Q-square و Fisher exact جهت مشخص نمودن نتایج و تفاوتها استفاده شده است و $p<0/05$ معنی دار تلقی شده است.

یافته ها

در میان ۴۹۶ نفر افراد مورد بررسی، زنان۵۶/۴٪ (۱۴۰نفر) در گروه اول (درمان با پردنیزولون) و ۵۴/۴٪ (۱۳۵نفر) در گروه دوم را تشکیل می دادند. در رابطه با وضعیت بهبودی پارزی فاسیال در پایان ماه ششم بطور کلی ۲۲۶ نفر (۹۱/۲٪) از گروه پردنیزولون و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.6.2]

۲۳۷ نفر (۹۵/۰۶٪) از گروه پردنیزولون و آسیکلوویر بهبودی نشان دادند(p=۰/۰۳۵) که به تفکیک زمان بهبودی در هر دو گروه بطور مجزا در جدول ۱ و۲ و مقایسه میزان موارد بهبودی و میزان موارد عدم بهبودی در طی زمانهای مختلف در جدول ۳ نشان داده شد.

حداکثر بهبودی در هر دو گروه تا پایان دو هفته بوده است و میانگین مدت بهبودی دردو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. اگرچه تعداد بیماران مونث در هر دو گروه بیشتر بوده است ولی میزان بهبودی در هر دو جنس تقریباً برابر بوده است.

جدول ۱. وضعیت بهبودي بیماران فلج بل گروه اول (درمان با پردنیزولون) در زمانهاي مختلف

		بهبودی					عدم بهبودی
		هفته دوم	ماه اول	ماه سوم	ماه ششم	جمع	جمع
مونث	تعداد(٪)	۱۴۰(۵۶)	۲۸(۱۱/۳)	۷(۲/۹)	٤(۱/٦)	۱۲۹(۰/۵۲)	۱۱(٤/٤)
مذکر	تعداد(٪)	۱۰۸(٤٤)	۲٤(۹/٦)	۵(۲/۰)	۳(۱/۲)	۹۷(۳۹/۲)	۱۱(٤/٤)
جمع	تعداد(٪)	۲٤۸(۱۰۰)	۵۲(۲۰/۹)	۱۲(٤/۹)	۷(۲/۸)	۲۲٦(۹۱/۲)	۲۲(۸/۸)

جدول ۲. وضعیت بهبودي بیماران فلج بل در گروه دوم (درمان ترکیبي با پردنیزولون و آسیکلووير) در زمان هاي مختلف

		بهبودی					عدم بهبودی
		هفته دوم	ماه اول	ماه سوم	ماه ششم	جمع	جمع
مونث	تعداد(٪)	۱۳۵(۵٤)	۲۷(۱/۹)	٦(٤)	۵(۲/۰)	۱۳۰(۵۲/٤)	۵(۲/۰)
مذکر	تعداد(٪)	۱۱۳(٤٦)	۳۰(۱۲/۱)	٦(۵)	۲(۰/۸)	۱۰۷(٤۳/۲)	٦(۲/٤)
جمع	تعداد(٪)	۲٤۸(۱۰۰)	۵۷(۲۳/۰)	۱۲(٤/۸)	۷(۲/۸)	۲۳۷(۹۵/٦)	۱۱(٤/٤)

جدول ۳ . مقایسه وضعیت بهبودي بیماران فلج بلز در گروه پردنیزولون به تنهائي با گروه آسیکلووير و پردنیزولون با هم در زمانهاي مختلف

زمان	هفته دوم	ماه اول	ماه سوم	ماه ششم
گروه	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)
پردنیزولون	۱۵۵(٦۲/٦)	۵۲(۲۰/۹)	۱۲(٤/۸)	۷(۲/۸)
پردنیزولون و آسیکلویر	۱٦۱(٦٤/۸)	۵۷(۲۳)	۱۲(٤/۸)	۷(۲/۸)
P-value	۰/۲٦٤	۰/۳۳۲	۰/۵	۰/۵

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.6.2]

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، نتیجه درمانی در گروه ترکیبی (آسیکلوویر و پردنیزولون خوراکی) ۹۵/۵۰٪ بهبودی و در گروه درمان با پردنیزولون به تنهایی ۹۱/۲٪ بهبودی بوده است(p=۰/۰۳۵). گرچه پردنیزولون از سا لها قبل در درمان فلج بل روش درمانی کلاسیک بوده است(۱۷و۱۰و۷) ولی استفاده از آسیکلوویر بهمراه پردنیزولون در سا لهای اخیر با توجه به نقش عامل ویروسی در فلج بل جهت افزایش موارد بهبودی این بیماری توصیه شده است. در ارتباط با اتیولوژی ویروسی فلج بل گزارشات زیادی وجود دارد مثلا" در مطالعه Murakami و همکاران(۱۹) توانسته بودند بکمک روش PCR در ۱۱ مورد از ۱۴ بیمار با تشخیص فلج بل ژنوم ویروس هرپس سیمپلکس را از نمونه های مایع اندونوریال عصب فاسیال این بیماران جدا کنند یا درگزارش دیگری (۱۵) نیز با استفاده از روش PCR در ۷مورد از ۲۰ بیمار با فلج بل در مایع اشکی این بیماران DNA ویروس هرپس سیمپلکس مجزا شده بود در حالیکه در گروه شاهد تنها در ۱ مورد مثبت بوده است. گزارشاتی نیز از افزایش میزان بهبودی با روش ترکیبی داده شده است مثلا در مطالعه‌ای که توسط Hato و همکاران انجام شد ۹۴ بیمار تحت درمان ترکیبی پردنیزولون (۶۰ـ۴۰میلی گرم روزانه) و آسیکلوویر (۲۰۰۰میلی گرم روزانه) و ۳۸۶ بیمار تحت درمان با پردنیزولون به تنهایی (با دوز ۴۰ تا۶۰ میلی گرم روزانه) قرار گرفتند که میزان بهبودی در گروه اول (۹۵/۷٪) بطور معنی‌داری بیشتر از گروه دوم (۸۸/۶٪) بوده است(۲۷) و این یافته در مطالعات متعدد دیگری نیز گزارش گردید(۲۴و۲۱و۱۴و۷). ولی در مطالعه‌ای که توسط Furuta و همکاران انجام شده بود اختلاف معنی‌داری در میزان بهبودی بین رژیم ترکیبی پردنیزولون و آسیکلویر با پردنیزولون به تنهایی دیده نشد(۱۳). در بعضی از مطالعات دیگر نیز بر بی تاثیر بودن استفاده از آسیکلوویر در درمان فلج بل تاکید شده است(۲۸و۲۵و۱).

در مطالعه ما میزان بهبودی در گروهی که تحت درمان با رژیم ترکیبی پردنیزولون و آسیکلووویر قرار داشتند بیشتر از گروهی بود که تنها پردنیزولون دریافت می کرد. ۲۲۶ نفر (۹۱/۲٪) از گروه پردنیزولون و ۲۳۷ نفر (۹۵/۰۶٪) از گروه پردنیزولون و آسیکلووویر بهبودی کامل داشتند و از نظر آماری نیز این اختلاف معنی‌دار بود (p=۰/۰۳۵). در این مطالعه تعداد زنان از مردان بیشتر بوده که مطابق با آمارهای مطالعات دیگران می باشد(۱) که علت آن شاید بدلیل مراجعه بیشتر بیماران زن به خاطر حساسیت خانمها به تغییر شکل ظاهری صورت خود باشد.

تجویز آسیکلوویر همانطور که در این مطالعه هم رعایت شده است باید در روزهای اول شروع بیماری باشد، زیرا آسیکلوویر یک آنالوگ نوکلئوپپتید است که با مداخله در کار آنزیم DNA پلی مراز ویروس از تکثیر آن جلوگیری می‌کند(۲۷) و چون قدرت کشندگی ویروس را ندارد، اگر با تأخیر و پس از تکثیر ویروس تجویز شود، تاثیر درمانی زیادی نخواهد داشت بطوریکه در مطالعه ای که توسط Hato در مورد مقایسه اثرات رژیم درمانی ترکیبی پردنیزولون و آسیکلوویر با رژیم پردنیزولون صورت گرفته بود نشان داده شده که میزان بهبودی در درمان ترکیبی در صورت استفاده تا حداکثر سه روز بعد از شروع علایم ۱۰۰٪ و در صورت شروع درمان بعد از روز چهارم از آغاز علایم حدود ۸۰٪ بود(۲۷).

با توجه به اینکه فلج بل شایعترین اختلال عصب فاسیال می‌باشد که در موارد شدید با امکان بهبودی ناکامل و عوارضی مانند باقیماندن تغییر شکل صورت که بیشتر در حین صحبت کردن و خندیدن مشخص می شود، اهمیت آن از جهت باقیماندن این عوارض و بخصوص در زنان که در آنها این بیماری شایعتر هم می باشد مشخص می شود. با توجه به اختلاف واضح وضعیت بهبودی در دو گروه مورد نظر در این مطالعه، استفاده از آسیکلوویر بهمراه پردنیزولون در درمان پارزی فاسیال توصیه می‌گردد تا از میزان موارد عدم بهبودی کامل که منجر به باقیماندن تغییر شکل صورت می‌شود، کاسته شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات کارکنان درمانگاه مغز و اعصاب و قسمت بایگانی بیمارستان شهید یحیی نژاد که امکان ویزیت و نگهداری و دسترسی به پرونده و سوابق بزشکی این بیماران را فراهم کرده اند قدردانی می شود.

****

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.6.2]

References

1. Rowlands S, Hooper R, Hughes R, Burney P. The epidemiology and treatment of Bell's palsy in the UK. Eur J Neurol 2002; 9(1): 63-7.

2. Grogan PM, Gronseth GS. Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. Neurology 2001; 56(7): 830-6.

3. De Diego JI, Prim MP, Galvilan J. Aetiopathogenesis of Bell's idiopathic peripheral facial palsy. Rev Neurol 2001; 32(11): 1055-9.

4. Campbell KE, Brundage JF. Effects of climate, latitude, and season on the incidence of Bell's palsy in the US armed forces, October 1997 to September 1999. Am J Epidermal 2002; 156(1): 32-9.

5. Donald H, Gilden MD. Bell's palsy. New Eng J Med (NEJM) 2004; 351(13): 1323-31.

6. Simmons A. Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infection. J Infect Dis 2002; 186: 71-7.

7. Santos Lasaosa S, Pascual Millan LF, Tejero Juste C, Morales Asin F. Peripheral facial paralysis: etiology, diagnosis and treatment. Rev Neurol 2000; 30(11): 1048-53.

8. Murakami S, Miyamoto N, Watanabe N, Matsuda F. Alpha herpes virus and facial palsy. Nippon Rinsho 2000; 58(4): 906-11.

9. Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71(2): 149-54.

10. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. Eur Neurol 1999; 41(1): 3-9.

11. Valenca MM, Valenca LP, Lima MC. Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy): a study of 180 patients. Arq Neuropsiquiatr 2001; 59(3-B): 733-9.

12. Adour KK, Ruboyianes JM, Von Doersten PG, et al. Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996; 105: 371–8.

13. Furuta Y, Ohtani F, Chida E, et al. Herpes simplex virus type 1 reactivation and antiviral therapy in patients with acute peripheral facial palsy. Auris Nasus larnx 2001; 28: 13-7.

14. Hato N, Honda N, Gyo K, Aono H, Murakami S, Yanagihara N. Treatment of Bell's palsy with acyclovir and prednisolone. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 2000; 103(2): 133-8.

15. Pitkaranta A, Piiparinen H, Mannonen L, et al. Detection of human herpes virus 6 and varicella zoster virus in tear fluid of patients with Bell's palsy by PCR. J Clin Microbiol 2000; 38: 2753-5.

16. Abiko Y, Ikeda M, Hondo R. Secretion and dynamics of herpes simplex virus in tears and saliva of patients with Bell's palsy. Otol Neurotol 2002; 23: 779-83.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.6.2]

17. Takahashi H, Hato N, Honda N, et al. Effects of acyclovir on facial nerve paralysis induced by herpes simplex virus type 1 in mice. Auris Nasus Larynx 2003; 30(1): 1-5.

18. Takahashi H, Hitsumoto Y, Honda N, et al. Mouse model of Bell's palsy induced by reactivation of herpes simplex virus type 1. J Neuropathol Exp Neurol 2001; 60(6): 621-7.

19. Ropper AH, Robert H Brown. Diseases of the cranial nerves. In Adams and Victor's principles of neurology, 8th ed, New York, McGraw Hill 2005: pp. 1180–2.

20. Sipe J, Dunn L. Acyclovir for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev 2001; (2): 1869.

21. Cheuk Yuen M, Crawford I. Bell's palsy and acyclovir. Emerg Med J 2002; 19: 326-7.

22. Holland NJ, Weiner GM. Recent developments in Bell's palsy. BMJ 2004; 329(7465): 553 - 7.

23. Gooch CL. Cranial and peripheral nerve lesions, in: LP Rowland. Merritt's neurology, 11th ed, Philadelphia, Lippincott Wiliams and Wilkins 2005; pp: 523-43.

24. Schmutzhard E. Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. J Neurol 2001; 248(6): 469-77.

25. Naoyuki K, Jun N, Fumio S. Nocturnal onset and development of Bell's palsy. Laryngoscope 2005; 115(1): 99-100.

26. Yanagihara N, Hato N. Assessment of facial nerve function, after acoustic neuroma surgery: facial nerve grading system. In: Kanzaki J, Tos M, Sanna DA. Acoustic neuroma: Consensus on systems for reporting results. Tokyo, Spirnger 2003; pp: 91-8.

27. Hato N, Matsumoto S, Kisaki H, Takahashi H. Efficacy of early treatment of Bell's palsy with oral acyclovir and prednisolone. Otol Neurotol 2003; 24(6): 948-51.

28. Morris AM, Deeks SL, Hill Midroni G, et al. Annualized incidence and spectrum of illness from an outbreak investigation of Bell's palsy. Neuroepidemiology 2002; 21(5): 255-61.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، گروه مغز و اعصاب، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۲۳۵۹۴-۷

alijanahmadiahangar@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.6.2]