

مقایسه تاثیر درمانی پردنیزولون با پردنیزولون و آسیکلوویر در فلج بل

علیجان احمدی آهنگر^{۱*}، روشنگر ثاقبی^۲

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

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

مواد و روشها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۴۹۶ بیمار مبتلا به فلج بل که با توجه به نوع درمان دارویی آنها به دو گروه تقسیم شده بودند صورت گرفت. گروه اول تحت درمان با پردنیزولون خوراکی و گروه دوم تحت درمان با رژیم ترکیبی پردنیزولون و آسیکلوویر 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: ۲۴۸ بیمار (۱۰۸ بیمار مذکر و ۱۴۰ بیمار مؤنث) با سن متوسط ۳۹ تا ۲۰ سال تحت درمان با پردنیزولون و ۲۴۸ بیمار (۱۳۵ بیمار مذکر و ۱۱۳ بیمار مؤنث) با همان میانگین سنی تحت درمان با پردنیزولون و آسیکلوویر قرار گرفتند. در پایان مطالعه میزان بهبودی در درمان ترکیبی (۹۵/۰۶٪) ۲۳۷ نفر و در درمان با پردنیزولون (۹۱/۲٪) ۲۲۶ نفر بود ($p=0.035$).

نتیجه گیری: نتایج این بررسی نشان داد که ترکیب پردنیزولون و آسیکلوویر رژیم ارجح در درمان فلج بل می باشد. **واژه های کلیدی:** فلج بل، پردنیزولون، آسیکلوویر.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شماره ۲، فروردین - اردیبهشت ۱۳۸۵، صفحه ۴۱-۳۶

مقدمه

فلج بل شایعترین علت 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 می باشد (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 می گیرد 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 (۷-۹). ۷۵٪ بیماران با فلج بل بدون درمان در عرض دو تا سه هفته بهبودی کامل و در ۱۵٪ موارد

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 (۱۱و۱۰). 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 کرده اند (۱۹-۱۳) و درمان ضد ویروس را به تنهایی یا در ترکیب با کورتیکواستروئیدها که بعنوان درمان کلاسیک این بیماری مطرح می باشد، پیشنهاد داده اند (۲۴-۲۰). از طرف دیگر در بعضی از مطالعات اخیر علت ویروسی فلج بل تأیید نشده است (۲۵و۲۰). 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 بررسی های 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 تا ۲۰۰۰ 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 در این 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 بندی House and Brackmann و Yanagihara) در این مطالعه درجات بالاتر از ۳۶ در طبقه بندی Yanagihara موارد بهبودی در نظر گرفته شده بودند (۲۶). امتحان الکترومیوگرافیک در بیمارانی که 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 (student) T 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، زنان ۵۶/۴٪ (۱۴۰ نفر) در گروه اول (درمان با پردنیزولون) و ۵۴/۴٪ (۱۳۵ نفر) 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

حداکثر بهبودی در هر دو گروه تا پایان دو هفته بوده است و میانگین مدت بهبودی در دو 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.

۲۳۷ نفر (۹۵/۰۶٪) از گروه پردنیزولون و آسیکلویر بهبودی نشان دادند (p=۰/۰۳۵) که به تفکیک زمان بهبودی در هر دو گروه بطور مجزا در جدول ۱ و ۲ و مقایسه میزان موارد بهبودی و میزان موارد عدم بهبودی در طی زمانهای مختلف در جدول ۳ نشان داده شد.

()

بهبودی		عدم بهبودی					
هفته دوم	ماه اول	ماه سوم	ماه ششم	جمع	جمع		
تعداد(٪)	۱۴۰(۵۶)	۹۰(۳۶/۳)	۲۸(۱۱/۳)	۷(۲/۹)	۴(۱/۶)	۱۲۹(۵۲/۰)	۱۱(۴/۴)
تعداد(٪)	۱۰۸(۴۴)	۶۵(۲۶/۳)	۲۴(۹/۶)	۵(۲/۰)	۳(۱/۲)	۹۷(۳۹/۲)	۱۱(۴/۴)
تعداد(٪)	۲۴۸(۱۰۰)	۱۵۵(۶۲/۶)	۵۲(۲۰/۹)	۱۲(۴/۹)	۷(۲/۸)	۲۲۶(۹۱/۲)	۲۲(۸/۸)

()

بهبودی		عدم بهبودی				
هفته دوم	ماه اول	ماه سوم	ماه ششم	جمع	جمع	
مونث	تعداد(٪)	۱۳۵(۵۴)	۹۲(۳۷/۱)	۲۷(۱/۹)	۶(۴)	۵(۲/۰)
مذکر	تعداد(٪)	۱۱۳(۴۶)	۶۹(۲۷/۹)	۳۰(۱۲/۱)	۶(۵)	۲(۰/۸)
جمع	تعداد(٪)	۲۴۸(۱۰۰)	۱۶۱(۶۵/۰)	۵۷(۲۳/۰)	۱۲(۴/۸)	۷(۲/۸)
		۲۳۷(۹۵/۶)	۱۱(۴/۴)			

زمان	هفته دوم	ماه اول	ماه سوم	ماه ششم
گروه	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)
پردنیزولون	۱۵۵ (۶۲/۶)	۵۲ (۲۰/۹)	۱۲ (۴/۸)	۷ (۲/۸)
پردنیزولون و آسیکلویر	۱۶۱ (۶۴/۸)	۵۷ (۲۳)	۱۲ (۴/۸)	۷ (۲/۸)
P-value	۰/۲۶۴	۰/۳۳۲	۰/۵	۰/۵

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، نتیجه درمانی در گروه ترکیبی (آسیکلوویر و پردنیزولون خوراکی) $95/50\%$ بهبودی و در گروه درمان با پردنیزولون به تنهایی $91/2\%$ بهبودی بوده است ($p=0/035$). گرچه پردنیزولون از سا لها قبل در درمان فلج بل روش درمانی کلاسیک بوده است (۱۷ و ۱۰ و ۷) ولی استفاده از آسیکلوویر به همراه 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 مثلاً" 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 در گزارش دیگری (۱۵) نیز با استفاده از روش PCR در ۷ مورد 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 مثلاً در مطالعه ای که توسط Hato و همکاران انجام شد ۹۴ بیمار تحت درمان ترکیبی پردنیزولون (۶۰-۴۰ میلی گرم روزانه) و آسیکلوویر (۲۰۰۰ میلی گرم روزانه) و ۳۸۶ بیمار تحت درمان با پردنیزولون به تنهایی (با دوز ۴۰ تا ۶۰ میلی گرم روزانه) قرار گرفتند که میزان بهبودی در گروه اول ($95/7\%$) بطور معنی داری بیشتر از گروه دوم ($88/6\%$) بوده است (۲۷) و این یافته در مطالعات متعدد دیگری نیز گزارش گردید (۲۴ و ۲۱ و ۱۴ و ۷). ولی در مطالعه ای که توسط Furuta و همکاران انجام شده بود اختلاف معنی داری 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 (۲۸ و ۲۵ و ۱).

در مطالعه ما میزان بهبودی در گروهی که تحت درمان با رژیم ترکیبی پردنیزولون و آسیکلوویر قرار داشتند بیشتر از گروهی بود که تنها پردنیزولون دریافت می کرد. ۲۲۶ نفر ($91/2\%$) از گروه پردنیزولون و ۲۳۷ نفر ($95/06\%$) از گروه پردنیزولون و آسیکلوویر

بهبودی کامل داشتند و از نظر آماری نیز این اختلاف معنی دار بود ($p=0/035$). 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 نوکلئوپتید است که با مداخله در کار آنزیم DNA پلی مرز ویروس از تکثیر آن جلوگیری می کند (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 علائم 100% و در صورت شروع درمان بعد از روز چهارم از آغاز علائم حدود 80% بود (۲۷).

با توجه به اینکه فلج بل شایعترین اختلال عصب فاسیال می باشد 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 به همراه پردنیزولون در درمان پارزی فاسیال توصیه می گردد تا از میزان موارد عدم بهبودی کامل که منجر به باقیماندن تغییر شکل صورت می شود، 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 پزشکی این بیماران را فراهم کرده اند قدردانی می شود.

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 Epidemiol* 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.

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 Williams 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, Springer 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.