

مقایسه اثر درمانی پردنیزولون و آسیکلویر به تنهایی و توأمان در مبتلایان به فلج بلز

دکتر احمد چیت‌ساز^۱، دکتر فرشته اشتري^۲، علی مهربانی کوشکی^۳

دریافت مقاله: ۸۴/۱/۹ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۴/۱۱/۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۶/۶ پذیرش مقاله: ۸۵/۶/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: فلج بلز (Bell's) شایع‌ترین نوع فلج عصب هفتم می‌باشد. علت این بیماری ناشناخته است ولی از آن جایی که رد پایی از ویروس هرپس را در این بیماری پیدا کرده‌اند، در درمان آن تجویز داروی آسیکلویر پیشنهاد شده است، لذا جهت تعیین اثر این دارو و مقایسه آن با درمان مرسوم توسط پردنیزولون و بررسی این که آیا تجویز توأم این دو دارو موجب بهبودی سریع‌تر و نیز کاهش عوارض ناشی از بیماری می‌شود، مطالعه حاضر انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود که بر روی سه گروه از بیماران مبتلا به عارضه فوق انجام شد. بیماران به طور تصادفی به سه گروه تقسیم و به هر گروه به ترتیب پردنیزولون، آسیکلویر و پردنیزولون- آسیکلویر داده شد و در پایان داده‌های مربوط به سه گروه با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان داد که نسبت بهبودی در گروه دریافت کننده توأم پردنیزولون و آسیکلویر ۸۰/۷۶٪، و در گروهی که آسیکلویر تنها دریافت کردند نسبت بهبودی ۶۵/۳۸٪ و در بیمارانی که پردنیزولون تنها دریافت کردند ۶۹/۲۳٪ بود. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که در بیماران تحت درمان توأم پردنیزولون و آسیکلویر سیر درمانی سریع‌تر و پاسخ درمانی بهتر می‌باشد.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که درمان توأم پردنیزولون و آسیکلویر در بهبود سریع‌تر مبتلایان به فلج بلز مؤثرتر است و نیز در مواردی که تجویز پردنیزولون محدودیت کاربرد دارد، نظیر مبتلایان به دیابت می‌توان از آسیکلویر به عنوان درمان جانشین استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: فلج بلز، پردنیزولون، آسیکلویر

مقدمه

علت آن ناشناخته است را فلج بلز (Bell's Palsy) می‌نامند [۱-۴]. شیوع فلج بلز ۲۳ در صد هزار نفر می‌باشد [۵]. نسبت آن در افراد مذکر و مؤنث برابر است، این بیماری در هر سنی

فلج خودبخود و یک طرفه محیطی عصب (زوج) هفتم (Facial nerve) که همراه با بیماری یا آسیب دیگری نیست و

۱- (نویسنده مسئول) دانشیار گروه آموزشی نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تلفن: ۰۳۱۱-۶۶۱۲۷۳۸، فاکس: ۰۳۱۱-۶۵۴۰۷۲۲، پست الکترونیکی: chitsaz@med.mui.ac.ir

۲- دانشیار گروه آموزشی نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- کارشناس ارشد گروه آموزشی آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

بهبودی سریع‌تر و پیشگیری از اقدامات پرهزینه مانند الکترومیوگرافی، فیزیوتراپی مکرر و کاهش عوارض ناشی از بیماری می‌گردد، انجام گرفت [۱۵].

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی (Clinical trial) می‌باشد، بیماران مبتلا به فلج بلز که طی ۷ روز از شروع بیماری به کلینیک‌های نورولوژی دانشگاهی شهر اصفهان مراجعه می‌کردند به طور تصادفی به سه گروه ۲۶ نفری تقسیم شده و تحت معاینه نورولوژیک قرار گرفتند و در مواردی که احتمال می‌رفت فلج فاسیال ناشی از یک بیماری زمینه‌ای باشد از مغز بیماران تصویربرداری (CT-scan یا MRI) و الکترومیوگرافی (EMG) انجام شد و موارد غیر از فلج بلز از مطالعه حذف شدند. برای همه بیماران اطلاعاتی در مورد طرح داده می‌شد و پس از کسب رضایت وارد مطالعه می‌شدند. در زمان مراجعه بیماران به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند، روش مورد استفاده جهت تخصیص بیماران به هر یک از گروه‌ها بدین ترتیب بود: پس از آن که در فرد فلج بلز تشخیص داده می‌شد به ترتیب نفر اول در گروه تحت درمان با پردنیزولون، نفر دوم در گروه تحت درمان با آسیکلوویر و نفر سوم در گروه تحت درمان توأم پردنیزولون و آسیکلوویر قرار می‌گرفت و به این سیکل در طول مدت درمان که ۷ روز بود ادامه داده شد تا حجم بیماران در هر گروه به ۲۶ نفر رسید. حجم نمونه مورد نیاز با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه دو نسبت و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ جهت دو گروه محاسبه و نظر به این که در این مطالعه سه گروه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، به تعداد ۲۶ نفر در هر گروه تعیین گردید. در زمان مراجعه هر سه گروه بر اساس تقسیم‌بندی House-Brukman درجه‌بندی می‌شدند و سپس به صورت تصادفی به گروه اول قرص پردنیزولون به مقدار ۵۰ mg/day به مدت یک هفته تجویز و سپس در عرض ۲ هفته قطع شد، به گروه دوم قرص آسیکلوویر به مقدار ۴۰۰ mg هر ۶ ساعت به مدت یک هفته و

رخ می‌دهد ولی در سنین ۲۰-۴۰ سالگی شایع‌تر است [۴]. خطر بروز فلج بلز در خانم‌های حامله ۲/۳ برابر بیشتر است و افراد دیابتیک در ریسک بالای این بیماری می‌باشند (۴/۵ برابر)، میزان گرفتاری فامیلی ۱۴٪ است و میزان عود بلز پالزی حدود ۱۰٪ می‌باشد [۶-۷]. علائم و نشانه‌های بیماری عبارتند از: عدم بسته شدن چشم‌ها، غیرقرینه بودن صورت، کاهش حس چشایی در سمت گرفتار، عدم حرکت ابرو، بی‌حسی صورت و ریزش اشک در سمت مبتلا و گاهی افزایش درک صوت (Hyperacusis). بر اساس تقسیم‌بندی House-Bruckman عملکرد (Function) عصب فاسیال را به ۶ درجه (Grade) تقسیم می‌کنند که در درجه ۱ عملکرد فاسیال در همه قسمت‌ها طبیعی است و درجه ۶ حاکی از فلج کامل عصب فاسیال می‌باشد [۸].

تشخیص فلج بلز بر اساس شرح حال و معاینه بالینی می‌باشد [۳]. با توجه به این که در پاتوژنز این بیماری عوامل التهابی، خودایمنی و ویرال دخیل دانسته شده است، در درمان آن از پردنیزولون و آسیکلوویر استفاده می‌شود [۹-۱۳]. جهت حفاظت قرنیه چشم، از پمادهای چشمی و گذاشتن pad روی چشم در هنگام خواب استفاده می‌شود و در موارد فلج شدید، ۱۰ روز پس از شروع بیماری، فیزیوتراپی ناحیه صورت انجام می‌شود. در موارد نادری decompression عصب فاسیال انجام می‌گردد [۱۴]. از آن جایی که در درصدی از بیماران فلج صورت به صورت کامل یا نسبی (partial) باقی می‌ماند و بهبودی ۱۰٪ نیست، درمان‌های دارویی هر چه سریع‌تر آغاز می‌شود. بیمارانی که مبتلا به دیابت هستند مصرف پردنیزولون با دوز بالا می‌تواند منجر به عوارض جدی گردد، بنابراین استفاده از آسیکلوویر می‌تواند در این بیماران مفید باشد. از آن جایی که مطالعات قبلی در مورد تأثیر مصرف توأم پردنیزولون و آسیکلوویر از طریق کارآزمایی‌های بالینی تصادفی و کنترل‌دار اندک می‌باشد، این مطالعه به منظور تعیین اثر آسیکلوویر و مقایسه آن با درمان رایج پردنیزولون و مشخص نمودن این که آیا تجویز توأم این دو دارو باعث

بر مبنای شیفت بیماران از درجه‌های بالاتر (VI) به درجه‌های پایین‌تر (I) و نیز بر مبنای نسبت بیماران درمان شده متعاقب ۳۰ روز پیگیری مورد بررسی قرار گرفته است. جدول ۱ نتایج درمان بیماران را در سه گروه مورد آزمون نشان می‌دهد. بر طبق جدول فوق متعاقب ۳۰ روز پیگیری از شروع درمان مشاهده گردید که در گروه تحت درمان با پردنیزولون ۶۹/۲٪ از بیماران بهبودی یافته و در گروه دریافت کننده آسیکلوویر ۶۱/۵٪ و در گروه تحت درمان توام پردنیزولون و آسیکلوویر ۸۰/۸٪ بیماران بهبودی پیدا کردند. با وجودی که نسبت بیماران درمان شده در گروه تحت درمان توأم پردنیزولون و آسیکلوویر بالاتر از دو گروه درمانی دیگر می‌باشد ولی آنالیز داده‌های فوق با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis H test نشان داد که از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد.

به گروه سوم ترکیبی از پردنیزولون به روش گروه اول و آسیکلوویر به روش گروه دوم به مدت یک هفته تجویز شد. جهت حصول اطمینان از عدم استفاده از درمان‌های مخدوشگر دیگر نظیر فیزیوتراپی از بیماران پیگیری منظم به عمل آمد. بیماران در روزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ پس از درمان ویزیت می‌شدند و در این زمان‌ها مجدداً درجه بندی عملکرد عصب فاسیال ثبت می‌گردید، جهت تعیین اختلاف نسبت تعداد بیماران در درجه‌های مختلف با توجه به این که متغیر مورد نظر درجه‌بندی ماهیت رتبه‌ای دارد از آزمون آماری Kruskal-Wallis H test جهت بررسی تفاوت بین سه گروه استفاده گردید.

نتایج

در این مطالعه نتایج درمان با سه روش مختلف ذکر شده

جدول ۱- نتایج درمان بیماران در سه گروه مورد آزمون

گروه درمان	بهبودی		عدم بهبودی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
پردنیزولون	۱۸	۶۹/۲	۸	۳۰/۸	۲۶	۱۰۰
آسیکلوویر	۱۶	۶۱/۵	۱۰	۳۸/۵	۲۶	۱۰۰
پردنیزولون + آسیکلوویر	۲۱	۸۰/۸	۵	۱۹/۲	۲۶	۱۰۰
جمع	۵۵	۷۰/۵	۲۳	۲۹/۵	۷۸	۱۰۰

I و II انتقال یافته‌اند. مقایسه نتایج مشابه در گروه‌های درمانی بعدی نشان می‌دهد که این تفاوت در گروه تحت درمان با آسیکلوویر ۵۴/۵٪ و در گروه تحت درمان پردنیزولون و آسیکلوویر ۶۶/۷٪ بوده است، یعنی می‌توان گفت که تأثیر درمان موجب شده است که در گروه بیماران تحت درمان توأم پردنیزولون و آسیکلوویر تعداد بیشتری از بیماران از درجه‌های شدیدتر (III و V) به درجه‌های خفیف‌تر (I و II) انتقال یابند، ولی علی‌رغم این که در درجه II نیز تعدادی از بیماران در

جدول ۲، توزیع فراوانی بیماران موجود در درجه‌های مختلف را به تفکیک گروه‌های درمانی سه‌گانه در قبل و بعد از درمان نشان می‌دهد. مطابق داده‌های این جدول در گروه تحت درمان با پردنیزولون در شروع درمان ۷/۷٪ از بیماران در درجه I قرار داشته‌اند ولی بعد از ۳۰ روز پیگیری از شروع درمان این رقم به ۲۶/۶٪ تغییر نموده است. به عبارت دیگر با شروع درمان با پردنیزولون و ادامه آن و پیگیری در طی ۳۰ روز، ۴۱/۷٪ از بیماران موجود درجه‌های ۳ الی ۵ به درجه‌های

ملایم بیماری (II, I) افزایش پیدا کرده‌اند، در طول پیگیری از درجه‌های شدیدتر بیماری کاسته شد. ولی آنالیز داده‌ها نشان داد تفاوت معنی‌داری از این نظر بین سه گروه درمانی وجود نداشته است ($p=0/56$)

تداوم درمان به درجه پایین‌تر منتقل شده‌اند ولی اختلاف نسبت بین سه گروه درمانی در مقایسه با درجه I کاملاً عکس می‌باشد. بررسی مشابه در مورد درجه‌های III, IV, V نشان می‌دهد به همان نسبتی که بیماران موجود در درجه‌های

جدول ۲- توزیع فراوانی بیماران تحت مطالعه بر حسب عملکرد عصب فاسیال و نوع درمان

گروه درمان	آسیکلوویر		پردنیزولون		آسیکلوویر و پردنیزولون		جمع
	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	
عملکرد عصب فاسیال	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
I	۲ (۷/۷۹)	۷ (۲۶/۹۱)	۲ (۷/۷)	۸ (۳۰/۸)	۴ (۱۵/۴۰)	۱۲ (۴۶/۲۰)	۸ (۱۰/۳) (۳۴/۶)
II	۴ (۱۵/۴)	۱۱ (۴۲/۳)	۴ (۱۵/۴)	۹ (۳۶/۶)	۵ (۱۹/۲)	۹ (۳۶/۶)	۱۳ (۱۶/۹) (۳۷/۲)
III	۷ (۲۶/۹۱)	۳ (۱۱/۵)	۸ (۳۰/۸)	۵ (۱۹/۲)	۹ (۳۴/۶)	۲ (۷/۷۱)	۲۴ (۳۰/۸) (۱۲/۸)
IV	۶ (۲۳/۱)	۲ (۷/۶۹)	۷ (۲۶/۹)	۳ (۱۱/۵)	۵ (۱۹/۲۱)	۲ (۷/۶۹)	۱۸ (۲۳/۱) (۹)
V	۷ (۲۶/۹)	۳ (۱۱/۵)	۵ (۱۹/۲)	۱ (۳/۸)	۳ (۱۱/۵)	۱ (۳/۸۱)	۱۵ (۱۹/۲) (۶/۴)
جمع	۲۶ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)	۷۸ (۱۰۰)

بحث

درمان مرسوم در فلج بلز، پردنیزولون خوراکی است ولی به علت بروز درد اطراف گوش و بروز وزیکول در کانال گوش در بعضی بیماران، احتمال می‌دهند که ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۲ در بروز آن نقش داشته باشد [۹]، بنابراین توصیه می‌شود که علاوه بر پردنیزولون، به رژیم درمانی مبتلایان به فلج بلز قرص آسیکلوویر نیز اضافه گردد [۲]. در سال ۲۰۰۰، Nippon تأثیر آسیکلوویر را به تنهایی در درمان فلج بلز

بررسی نمود و نتیجه گرفت که در مقایسه با درمان توأم با پردنیزولون و آسیکلوویر اثر آن کمتر می‌باشد. در مطالعه حاضر اساس تحقیق بر مقایسه درجه‌بندی عملکرد فاسیال در سه گروه مجزا که به صورت اتفاقی به یک گروه پردنیزولون، به یک گروه آسیکلوویر و به گروه سوم ترکیبی از آسیکلوویر و پردنیزولون تجویز شد، می‌باشد. پژوهش حاضر نشان داد در گروه بیماران تحت درمان توأم با پردنیزولون و آسیکلوویر نسبت بیشتری از بیماران درجه V (نوع شدید بیماری) به

شد که بیماران تحت درمان توأم این داروها سریع‌تر و کامل‌تر درمان می‌شوند [۱۸]، که با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

نتیجه‌گیری

بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که تجویز توأم پردنیزولون و آسیکلوویر موجب بهبودی سریع‌تر و پیشگیری از اقدامات پرهزینه نظیر الکترومیوگرافی (EMG)، فیزیوتراپی و کاهش عوارض ناشی از بیماری می‌شود و در بیماران دیابتی مبتلا به فلج بلز که مصرف پردنیزولون با مقادیر بالا منجر به عوارض جدی می‌شود، استفاده از آسیکلوویر به تنهایی مفید می‌باشد.

سمت درجه I (که نشان دهنده بهبودی عملکرد فاسیال است) رفته‌اند که حاکی از بهبود بیشتر عملکرد عضلات صورت در پاسخ به درمان توأم پردنیزولون و آسیکلوویر می‌باشد. Adourk با مطالعه ۶۹ بیمار مبتلا به فلج بلز که آسیکلوویر به میزان ۲۰۰ mg/day و پردنیزولون به مقدار ۴۰-۶۰ mg/day طی ۷ روز از شروع درمان دریافت کرده بودند، ۹۵/۷٪ بهبودی گزارش نمود [۱۷] که این درصد بهبودی در مطالعه ما ۸۰/۸٪ بوده است. در یک مطالعه به صورت دوسوکور تصادفی شده که تعدادی از بیماران با پردنیزولون و عده دیگری با تجویز توأم آسیکلوویر و پردنیزولون تحت درمان قرار گرفتند، نتیجه‌گیری

References

- [1] Waltor G. in Brodleg, *Neurlogy in clinical practice*. 4th ed, co, Philadelphia. Bulter worth .2004; pp: 2116-7.
- [2] Maurice Victor. Bell's palsy in Adams. *principles of neurology*. 7th ed. New York, Mc Graw – Hill. 2001; pp: 1452-4.
- [3] Lewis p. *Cranial neuropathy in Merritt. Neurology*. 10 th ed, Philadelphia. Lippicott. 2000; pp: 441-2.
- [4] Kedor KA. Bell's palsy in *Facial Palsy*. 1 st ed. Philadelphia. Williams and wilkins 1996; pp:1053-65.
- [5] Hauser WA, Karns WE, Annis J, kurland LT: Incidence and prognosis of Bell's palsy. *Myoclinic proc*, 1996; 46: 258.
- [6] Cohen Y, Lovie O, Granvosky S. Bell's palsy complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2000; 55: 184-8.
- [7] Shmorgun D, Chan WS, Ray JG. Association between Bell's palsy in pregnancy and pre-edampsia. *Q j Med*, 2002; 95: 359-62.
- [8] Gary C, Petor C. Facial Nerver, current treatment. *Med Clin North America*, 1999; 3: 175-99.
- [9] Baringer JM. Herpes simplex virus and Bell's palsy. *Ann Intern Med*, 1996; 124: 63.
- [10] Merakam IS, Hondo N, Mr zobuchi M. Rapid diagnosis of varicella zoster virus in acute facial palsy. *Neurology*. 1998; 51: 1202.
- [11] Murakami S, Mr zobuchi M, Nakeshiro Y. Bell's palsy and herpes simplex virus. *Ann Intern Med*, 1996; 124: 27.
- [12] Furutar, Fukuda S, Child E. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patient with Bell's palsy. *J Med Virol*, 1998; 54: 162-6.
- [13] Murakami S, Nakashito Y, Mirzobuehi M, Hato N, Honda N, Gyo K. varicella –zoster virus distribution in Ramsay Hunt syndrome related by polymerase chain reaction. *Acta Otolaryngol*, 1998; 118(2): 145-9.
- [14] May M, Kelin Sr, Taylor FH. Idiopathic (Bell's) facial palsy: natural history defies steroid and surgical treatment. *Laryngoscope*. 1985; 95(4): 406-9.
- [15] de Diego JA, Prim MP, De Sarria MJ, Modero R, Gavilan J. Idiopathic facial paralysis: a randomized, prospective, and controlled study using single – dose prednisone versus acychovir three times daily. *Laryngoscope*. 1998; 108(4pt7); 573-5.
- [16] Nippon J. Treatment of Bell's palsy with acyclovir. *Otolayngol*. 2000; 103(2): 133-8.

[17] Adour KK, Ruboyanes JM, Von Doersten PG, Byl FM, Trent CS. Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisolon compared with prednisolone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhino Laryngol*, 1996; 105(5): 371-8

[18] Whitley Ry, Weiss H, Gnann JW. Acyclovir with and with out prednisone for the treatment of herpes zostor: A randomized, placebo, controled trial. *Ann Intern Med*, 1996; 125: 376.