

مقایسه اثر درمانی پردنیزولون با رژیم توأم پردنیزولون – آسیکلوویر در درمان

فلج بل

دکتر سیدعلی رودباری* – دکتر محمدباقر رنجبر**

*استادیار گروه نورولوژی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی گیلان

**دستیار نورولوژی- دانشگاه علوم پزشکی گیلان

چکیده

مقدمه: فلج بل شایعترین بیماری عصب زوج هفتم است. با توجه به یافته‌های اخیر مبنی بر وجود ژنوم ویروس هرپس در اطراف این عصب، ممکن است درمان ضدویروسی در آن مؤثر باشد. استفاده از آسیکلوویر و کورتیکواستروئید باهم، در درمان این بیماری تحت مطالعه است.

هدف: مقایسه اثر درمانی آسیکلوویر و پردنیزولون در مقایسه با فقط پردنیزولون در درمان فلج بل.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی دوکوسور تعداد ۶۵ بیمار مبتلا به فلج بل انتخاب و بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۳۲ بیمار تحت درمان پردنیزولون قرار گرفتند. دوز آن هفته اول ۶۰ میلی گرم واز هفته دوم هر روز ۵ میلی گرم از دارو کم، و سپس قطع می شد. ۳۳ بیمار تحت درمان آسیکلوویر با دوز روزانه ۲۰۰۰ میلی گرم (۴۰۰ میلی گرم ۵ بار در روز) بمدت ۵ روز همراه با پردنیزولون با دوز ذکر شده در بالا قرار گرفتند و زمان بهبود کامل در تمام بیماران یادداشت می شدند.

با استفاده از آزمون t-test و تست فیشر و مجذور کای نتایج به دست آمده در دو گروه تجزیه و تحلیل شد. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS.9 آنالیز شد. نتایج: بهبود نهایی به صورت کامل در دو گروه مورد مطالعه ما تفاوت معنی داری نداشت ولی زمان طول کشیده برای بهبود در گروهی که آسیکلوویر و پردنیزولون دریافت کرده بودند (۹/۸ ± ۲۳/۷) بطور قابل ملاحظه‌ای کمتر از گروهی بود که فقط پردنیزولون دریافت کرده بودند (۱۵/۸ ± ۳۶/۹) (P=0.000 1). نتیجه گیری: اضافه کردن آسیکلوویر به کورتیکواستروئید در درمان فلج بل در سرعت بهبود مؤثر است ولی بر روی بهبود نهایی اثر قابل ملاحظه‌ای ندارد.

کلیدواژه‌ها: آسیکلوویر / پردنیزولون / فلج بل / فلج بل- درمان

مقدمه

در سالهای اخیر آثاری از ویروس هرپس تیپ I در مبتلایان به فلج بل پیدا شده است، به طوری که با تزریق ویروس هرپس به اپی نوریم عصب زوج هفتم فلج محیطی عصب فاسیال ایجاد شده و هم چنین در سالمندانی که ۶ هفته قبل از مرگ، به فلج بل مبتلا بوده‌اند ژنوم این ویروس را از گانگلیون ژنیکوله جدا کرده‌اند.

اخیراً نیز murakami و همکاران با استفاده از تکنیک P.C.R سکانس ژنی این ویروس را از مایع اندرنوریال ۱۱ بیمار از ۱۴ بیماری که بدلیل درمان فلج بل تحت عمل جراحی دکمپرسیون عصب قرار گرفته بودند پیدا نمودند (۳و۱).

فلج بل (Bell's palsy) شایعترین بیماری عصب زوج هفتم (حدود ۷۵٪-۶۵٪)، و میزان بروز آن ۲۳ نفر به ازای ۱۰۰/۰۰۰ نفر در سال می باشد (۱). عصب زوج هفتم تمام عضلات صورت را عصب دهی می کند و در صورت فلج باعث عدم تقارن صورت در حال استراحت و ضعف حرکتی عضلات نیمه صورت می شود.

این بیماری، زن و مرد را کم یا بیش به یک نسبت مبتلا می کند و در هر فصلی از سال و در هر سنی (با تمایل بیشتر در دهه سوم تا پنجم) ممکن است اتفاق بیفتد (۲و۱). نیمه راست و چپ صورت نیز تقریباً به یک نسبت مبتلا می شوند (۲).

همچنین در مطالعه‌ای در سال ۱۹۷۵ در ۴۰ بیمار مبتلا به فلج بل آنتی‌بادی ضد ویروس را در سرم آنها اندازه‌گیری نموده و با ۴۰ نفر از افراد گروه شاهد که از نظر سن و جنس و نژاد و سطح اجتماعی و اقتصادی مشابه بودند مقایسه نمودند و نتیجه گرفتند که فعالیت مجدد ویروس هرپس در این افراد علت احتمالی فلج بل در مبتلایان است (۴)، بهمین علت نیز برخی مطالعات تجویز توأم آسیکلوویر و پردنیزولون را بجای درمان پردنیزولون به تنهایی پیشنهاد کرده‌اند (۷و۸و۹).

در برخی مطالعات دیگر نیز هنوز برتری رژیم توأم بر پردنیزولون به تنهایی اثبات نشده است (۲و۸). لذا با توجه به نتایج فوق برآن شدیم تاثیر نهایی دو روش درمانی فوق را بررسی نمائیم.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی دوسوکور انجام شده است. جامعه مورد نظر بیماران مراجعه کننده با شکایت انحراف صورت ناشی از فلج محیطی حاد و ایزوله زوج هفتم (بدون درگیری سایر اعصاب کرانیال و یا هرگونه اختلال نورولوژیک دیگر) به مطب خصوصی و درمانگاه نورولوژی بیمارستان پورسینا در دوره‌ی دی ماه ۱۳۸۰ لغایت مهرماه ۱۳۸۱ می‌باشد. کلیه بیماران بعد از معاینه کامل و رد سایر علل فلج محیطی صورت با توجه به شرح حال و نتایج معاینه و در صورت لزوم انجام آزمایشات پاراکلینیک پس از اخذ رضایت نامه و پرکردن فرم ثبت مشخصات به یکی از داروخانه‌های شهر رشت معرفی می‌شدند. کلیه بیماران در سنین ۱۳ سال به بالا بودند و ظرف ۷۲ ساعت اولیه پس از شروع فلج به کلینیک مراجعه نموده بودند و چنانچه بیمار پس از این مدت مراجعه می نمود و یا احیاناً کنترااندیکاسیونی جهت مصرف آسیکلوویر و پردنیزولون نظیر زخم پپتیک فعال، بیماری عفونی فعال و یا ناراحتی کبد و کلیه داشت و یا اینکه حامله بود و یا در آزمایشات بیوشیمیک شواهد ابتلا

به دیابت و یا اینکه در معاینه فیزیکی یافته غیرطبیعی دیگری بجز درگیری زوج هفتم تغییر درگیری سایر اعصاب کرانیال کورتیکواسپینال، اختلال مخچه‌ای، اتوره چرکی را نشان می‌دادند از مطالعه حذف می‌گردید. با توجه به شرایط فوق تعداد ۶۵ بیمار در مدت زمان مذکور وارد مطالعه گردیدند. پس از مراجعه به داروخانه، داروساز از تعداد ۸۰ برگه که در ۴۰ برگ آن رژیم پلاسیبو + پردنیزولون (P+P) و ۴۰ برگ دیگر رژیم آسیکلوویر + پردنیزولون (A+P) ثبت شده بود. یک برگه را برمی داشت و داروی مورد نظر را به بیمار تحویل می‌داد. جیره‌ی دارویی در رژیم پردنیزولون ۶۰ میلی گرم روزانه در هفته اول بود که بعد از آن هر روز ۵ میلی گرم از میزان مصرف روزانه کم می‌شد تا وقتی دارو قطع می‌گردید. برنامه‌ی آسیکلوویر جیره دارویی ۲۰۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۵ روز بود. دراین میان نه پزشک معاینه کننده و نه بیمار از نوع درمان دریافت شده آگاه نبودند. تمامی بیماران یک هفته بعد و سپس هر دو هفته به مدت یک ماه و پس از آن هر ۴ هفته یک بار به مدت ۴ ماه معاینه گردیدند.

بهبود کامل به شکل برگشت کامل صورت به حالت اول و برقراری مجدد تقارن بین دو نیمه صورت به عنوان پاسخ مطلوب درمانی و بهبودی ناقص بعنوان عدم پاسخ مطلوب درمانی در نظر گرفته شدند بعد از اتمام مدت مذکور کلیه پرونده‌ها از درمانگاه و مطب شخصی جمع‌آوری گردید و با برگه‌های جمع‌آوری شده از داروخانه تطبیق داده شدند نوع درمان دریافت شده نیز زیر برگه مشخصات بیمار ذکر گردید و با استفاده از تست فیشر و t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

از تعداد ۶۵ بیمار ۳۳ نفر (۵۰/۵٪) مرد و ۳۲ نفر (۴۹/۵٪) زن بودند که همگی در محدوده سنی ۷۰-۱۳ سال قرار داشتند. تعداد ۳۰ بیمار فلج سمت چپ و ۳۵ بیمار فلج سمت راست صورت داشتند. از تعداد ۶۵ بیمار، ۴۳ مورد

(۶۷/۶٪) درد پشت گوش داشتند.

تعداد ۳۳ بیمار رژیم توأم آسیکلوویر و پردنیزولون و تعداد ۳۲ مورد نیز پردنیزولون و پلاسبو دریافت نمودند که نتایج آن در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

جدول شماره ۱: فراوانی بیماران برحسب نوع درمان و پاسخ بدرمان

نوع درمان	* A+P	• P+P	جمع کل
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
+	۳۲ (۹۷)	۲۹ (۹۰/۶)	۶۱ (۹۳/۸)
-	۱ (۳)	۳ (۹/۴)	۴ (۶/۲)
جمع کل	۳۳ (۱۰۰)	۳۲ (۱۰۰)	۶۵ (۱۰۰)

*: گروهی از بیماران که آسیکلوویر و پردنیزولون دریافت کرده‌اند.

•: گروهی از بیماران که فقط پردنیزولون و پلاسبو دریافت کرده‌اند.

از نظر معاینه مدت زمان بهبودی کامل از شروع فلج در گروه تحت درمان ما رژیم توأم A+P ($23/7 \pm 9/8$ روز) نسبت به پردنیزولون + پلاسبو ($36/9 \pm 15/8$ روز) تفاوت معنی داری وجود داشت ($P=0.0001$) میانگین مدت زمان بهبودی در گروه مصرف کننده پردنیزولون و پلاسبو با گروه مصرف کننده پردنیزولون با آسیکلوویر برحسب جنس و گروه سنی (زیر ۴۰ سال و بالای ۴۰ سال) اختلاف معنی دار آماری داشتند ($P<0/0001$).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه تفاوت معنی داری بین نتیجه نهایی درمان با رژیم توأم پردنیزولون + آسیکلوویر با رژیم پردنیزولون + پلاسبو مشاهده نگردید (۹۷٪ در مقابل ۹۰/۶٪)، ولی مدت زمان بهبود از زمان شروع فلج در دو گروه تحت مطالعه به طور معنی داری با یکدیگر متفاوت بود (متوسط $23/7$ روز در مقابل $36/9$ روز) ($P=0/0001$).

این نتایج نشان می‌دهد که رژیم توأم آسیکلوویر + پردنیزولون به طور محسوسی روند بهبود نهایی فلج بل را شتاب می‌دهد. این یافته با نتایج به دست آمده در مطالعه انجام گرفته در سال ۱۹۹۶ مشابه است.

این یافته می‌تواند مبین این مسئله باشد که احتمالاً شروع فلج با دخالت ویروس هرپس و ناشی از فعالیت مجدد ویروس بوده ولی ادامه فلج و تشدید اختلال در عملکرد عصب منشأ ایمونولوژیک و التهابی دارد و برای کاستن از شدت پروسه التهابی تخریب عصب نیز استروئید نقش بسزا دارد (۵،۷ و ۸) و همچنین داروهای ضدویروس هرپس مثل آسیکلوویر احتمالاً باعث کاهش اثر مخرب آغازین ویروس در ایجاد پاسخ التهابی و تورم ایسکمی و گرفتار شدن عصب هفتم در سوراخ گوش میانی و ایجاد نورآپراکسی و یا دژنرسانس عصب، و در نهایت باعث تسریع روند بهبودی و اثر بهتر استروئید می‌شود. بنابراین درمان طبی باید متوجه هر دو مسئله عامل عفونی و پدیده التهابی باشد و برای کاستن از شدت پدیده التهابی فوق و تخریب عصب هم استروئید و هم داروی ضدویروس آسیکلوویر نقش بسزایی دارند، چون آسیکلوویر باعث کاهش اثرات مخرب و التهاب زایی آغازین ویروس می‌شود اثر ضدالتهابی استروئید رانیز نتیجتاً تسریع می‌کند. اما این که چرا در مطالعه ما در نتیجه نهایی تفاوت معنی داری مشاهده نگردید شاید به این علت باشد که در این مطالعه، تنها بهبود کامل فلج و نه بهبود نسبی به عنوان نتیجه نهایی درمان در نظر گرفته شد، اگر از درجه بندی (Brackman Grading) در بررسی نتیجه نهایی درمان استفاده می‌گردید، با احتمال نقش درمان ترکیبی فوق الذکر در بهبود عارضه نیز مشاهده می‌شد. کما این که در برخی مطالعات این اثر مشاهده گردیده است (۷).

از مطالعه فوق می‌توان نتیجه گرفت که تجویز رژیم توأم پردنیزولون و آسیکلوویر با توجه به ایجاد تسریع در روند بهبود بر رژیم پردنیزولون به تنهایی ترجیح دارد.

منابع

1. Victor M, Ropper AH. Adam's and Victor's Principles of Neurology. 7 th ed. New york: MC Graw-Hill, 2001.
2. Rowland LP. Merritt's Neurology. 10 th ed. Philadelphia: Lippincott Willam's & Wilkins, 2000.
3. Murakami S. Bell Palsy and Herpes Simplex Virus: Identification of Viral DNA in Endoneurial Fluid and Muscle. Ann Intern Med 1996;124(pt 1): 27-30.
4. Adour KK, Bell DN, Hilsinger RL jr. Herpes Simplex Virus in Idiopathic Facial Paralysis (Bell palsy). JAMA 1975: 235:527-30.
5. Adour k k, Rubboyianes JM, Von Doersten P G, et al. Bell's Palsy Treatment with Acyclovir and Prednisone Compared with Prednisolone Alone. Ann Otol Rhino Laryngol 1996: 105:371-378.
6. Adour KK, Winged J, Bell D M, et al. Prednisone Treatment for Idiopathic Facial Paralysis (Bell's Palsy). N Engl J Med 1972: 287:1268-72.
7. Adour KK. Combination Treatment with Acyclovir and Prednisone for Bell Palsy. Arch of Otolaryng Head and Neck Surg 1998: 124 (7): 824.
8. Coker NJ. Bell Palsy: A Herpes Simplex Mononeuritis?. Arch of Otolaryng Head and Neck Surg 1998: 124(7): 823-4.
9. Knox GW. Treatment Controversies in Bell Palsy. Arch of Otolaryng Head and Neck Surg 1998: 124(7): 821-3.

A Comparison between Prednisolon and Acyclovir Regimen With Prednisolone Alone in Treatment of Bell's Palsy

Roodbari S A, Ranjbar M B.

Abstract

Introduction: The most common disease of the facial nerve is Bell's palsy. The recent finding of viral genome surrounding the seventh nerve suggests that antiviral agents may be useful in the management of Bell's palsy. The use of Acyclovir and Corticosteroid in combination was under study for treatment of this disease.

Objective: The present study aim was to compare Prednisolon and Acyclovir regimen with Prednisolone alone in treatment of Bell's palsy.

Materials and Methods: Our study was double blind, and for comparison outcomes between two groups, we used the t-test, Fisher's exact test and χ^2 analysis. We compared the final outcome of 65 patients with Bell's palsy, in Rasht, treated with either acyclovir-prednisolone (33 patient) or prednisolone alone (32 patients). For patients receiving Acyclovir, the dosage was 2000mg (400 mg 5 times daily) for five days. The dosage of Prednisolone in both groups of patients was 60 mg daily for the first week and then tapered. The time of complete improvement in all patients was recorded.

Results: Final Complete improvement did not differ between two groups, but in Acyclovir- Prednisolone group, improvement was earlier (mean duration of improvement in Acyclovir- Prednisolone group was 23.7 ± 9.8 days but in Prednisolone group was 36.9 day's, $P=0.0001$).

Conclusion: We conclude that adding Acyclovir to Corticosteroids can reduce the time of improvement but does not alter final recovery.

Key words: Acyclovir/ Bell Palsy/ Bell Palsy- Therapy/ Prednisolone