

بررسی تأثیر افزودن کاپتوپریل به رژیم استاندارد شیمی درمانی حاوی کپسیتابین در پیش‌گیری از بروز سندرم دست و پا در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

مهناز رعایایی^۱، نادیا نجفی‌زاده^۲، مهران شریفی^۳، نوشین ناظمی‌نژاد^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه با هدف تعیین تأثیر کاپتوپریل در پیش‌گیری و درمان سندرم دست و پا، در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی درمانی با کپسیتابین انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۶۶ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی درمانی با رژیم حاوی کپسیتابین، در دو گروه ۳۳ نفره توزیع شدند. گروه اول، روزانه ۵۰ میلی‌گرم کاپتوپریل و گروه شاهد، دارونما با دز مشابه از یک هفته قبل از شروع شیمی‌درمانی تا پایان دوره‌ی سوم درمان دریافت کردند. بیماران دو گروه در سه و شش هفته بعد از شروع شیمی درمانی و چهار هفته بعد از پایان سه دوره‌ی شیمی درمانی، از نظر بروز سندرم دست و پا بررسی و مقایسه شدند.

یافته‌ها: در انتهای مطالعه، ۲ نفر (۶/۱ درصد) از گروه مورد و ۸ نفر (۲۴/۲ درصد) از گروه شاهد مبتلا به سندرم دست و پا بودند ($P = ۰/۰۳۹$). بروز سندرم دست و پا در دو گروه مورد و شاهد، در سه هفته بعد از شروع درمان، صفر و در شش هفته بعد از شروع درمان در دو گروه مورد و شاهد، به ترتیب ۳ مورد (۹/۱ درصد) و ۵ مورد (۱۵/۲ درصد) بود ($P = ۰/۴۵۰$) و در چهار هفته بعد از اتمام سه دوره‌ی شیمی درمانی، ۲ مورد (۶/۱ درصد) و ۸ مورد (۲۴/۲ درصد) بود ($P = ۰/۰۳۹$).

نتیجه‌گیری: تجویز کاپتوپریل در بیماران تحت شیمی درمانی حاوی کپسیتابین، باعث کاهش بروز علائم سندرم دست و پا در چهار هفته بعد از اتمام سه دوره‌ی شیمی درمانی گردید و با توجه به شباهت پاتوژنز سندرم دست و پا با دیگر اختلالات عروقی، به نظر می‌رسد تجویز کاپتوپریل با کاهش بروز علائم سندرم دست و پا همراه باشد.

واژگان کلیدی: سندرم دست و پا، کاپتوپریل، کپسیتابین

ارجاع: رعایایی مهناز، نجفی‌زاده نادیا، شریفی مهران، ناظمی‌نژاد نوشین. بررسی تأثیر افزودن کاپتوپریل به رژیم استاندارد شیمی درمانی حاوی کپسیتابین در پیش‌گیری از بروز سندرم دست و پا در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۵): ۸۳۱-۸۲۴

مقدمه

سرطان از مهم‌ترین علل مرگ و میر در سراسر جهان به شمار می‌رود و حدود ۱۳ درصد علل مرگ را تشکیل می‌دهد. در این بین، سرطان روده‌ی بزرگ، چهارمین سرطان شایع و سومین عامل مرگ ناشی از سرطان در دنیا می‌باشد (۱). مرگ و میر ناشی از سرطان کولورکتال، نزدیک به ۶۰۹۰۰۰ تخمین زده می‌شود (۲-۳). بر اساس مطالعات اخیر، بروز این سرطان در ایران بین ۱۷/۶۲-۲/۳۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر متفاوت است و میزان بروز این بیماری در ایران، سیر صعودی داشته

است (۴).

جهت درمان سرطان کولورکتال، از روش‌های مختلف درمان سرطان شامل جراحی، شیمی درمانی، پرتودرمانی و غیره استفاده می‌شود. داروهای شیمی درمانی متفاوتی در درمان این سرطان کاربرد دارند که از آن جمله می‌توان به فلوروراسیل-۵ (FU-5)، لکوزورین، اگزالی پلاتین، ایرینوتکان، کپسیتابین و غیره اشاره کرد (۲). در این بین، داروی کپسیتابین (زلودا)، یک پیش‌داروی سیستمیک FU-5 است که به صورت خوراکی تجویز می‌شود (۵). این دارو، در درمان

- ۱- دانشیار، گروه رادیوانکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- استادیار، گروه رادیوانکولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- استادیار، گروه خون و سرطان بالغین، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۴- دستیار، گروه رادیوانکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: نوشین ناظمی‌نژاد

Email: nooshin.nazemi@yahoo.com

حمایتی، قطع درمان یا کاهش دز، به عنوان اصول اصلی مدیریت این سندرم ذکر شده‌اند (۱۳). همچنین، از فرمولاسیون‌های موضعی و مواد سیستمیک و در رأس آن‌ها مهارکننده‌های Cyclooxygenase-2 (COX2) استفاده شده است (۱۳).

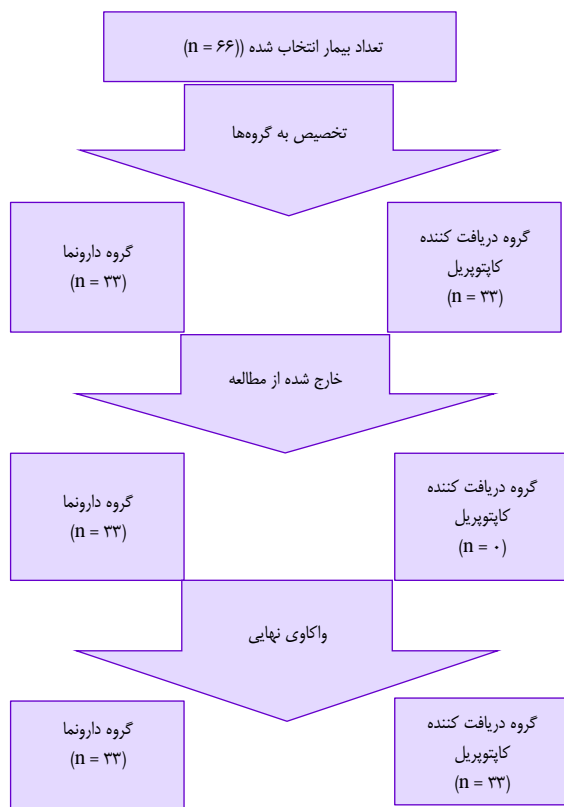
در یک گزارش بیمار، خانم ۵۵ ساله مبتلا به سرطان پستان تحت شیمی‌درمانی با داروی کپسیتابین و پکلی‌تاکسل، عارضه‌ی سندرم دست و پا رخ داد و با تجویز امولسیون حاوی آلوورا، ویتامین E و پیریدوکسین به صورت ۴۰ میلی‌گرم روزانه، تا حدودی تحت کنترل قرار گرفت و توانست دوره‌ی سوم درمان را کامل کند (۱۴). در مطالعات دیگری، مواردی نظیر قطع و کاهش دز دارو، اقدامات حمایتی مراقبت موضعی زخم، بالا بردن اندام و کمپرس سرد جهت کاهش درد، مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، کاهش جریان خون اندام و مصرف موضعی دی‌متیل سولفوکسید ۹۹ درصد، تا حدی در کنترل این عارضه، مؤثر دانسته شده‌اند (۱۹-۱۵). همچنین، به نقش آموزش بیماران در جهت شناخت سریع‌تر این عارضه توسط خود فرد و مراجعه‌ی سریع‌تر جهت اقدام فوری در این زمینه اشاره شده است (۲۰).

با توجه به بروز به نسبت بالای عارضه‌ی دارویی سندرم دست و پا در بیماران دریافت‌کننده‌ی داروی کپسیتابین و عدم وجود اطلاعات قوی در دسترس در پیش‌گیری از بروز این عارضه‌ی دارویی شایع و مهم و محدودکننده‌ی دز و نیز خصوصیات ضد التهابی و حفظ و ترمیم جدار مویرگی داروهای دسته‌ی ACEI Angiotensin-converting-enzyme inhibitor نظیر کاپتوپریل (۲۱) و طبق راهنماهای موجود و تجارب گذشته (۲۴-۲۲)، فرضیه‌ی مطرح در مطالعه‌ی حاضر این بود که تجویز این دارو، می‌تواند همراه با کاهش بروز HFS در بیماران تحت شیمی‌درمانی با کپسیتابین باشد. طبق راهنمای American College of Cardiology/American Heart Association (ACC-AHA) در سال ۲۰۰۵ تا به امروز برای مدیریت بیماران با بیماری عروق محیطی، توصیه به استفاده از مهارکننده‌های ACEI (کاپتوپریل) برای بیماران علامت‌دار یا بدون علامت اندام با بیماری عروق محیطی، برای کاهش خطر حوادث قلبی-عروقی نموده‌اند (۲۵). در تعدادی از مطالعات، به ارتباط بین داروهای ACEI شامل کاپتوپریل و تأثیر آن‌ها در پیش‌گیری از حوادث عروقی پرداخته شده است (۲۳-۲۵). در مطالعه‌ی Hirsch و همکاران نشان داده شده است که اختلال عملکرد اندوتلیال، گام اولیه‌ی پاتوفیزیولوژیک در پیشرفت صدمه‌ی عروقی است و همچنین، به اثبات رسیده است که پرفشاری خون نیز منجر به اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود و در نتیجه، درمان با داروهای ACEI، باعث بهبود اختلال عملکرد اندوتلیال می‌گردد (۲۳). در مطالعه‌ی Yusuf و همکاران، اشاره شده

سرطان‌های متعددی نظیر پستان، کولورکتال، گاستروازوفازیا، هپاتوسلولار، پانکراس و غیره و در خطوط متنوع درمان کاربرد دارد (۲). اسهال و سندرم دست و پا (Hand and foot syndrome) یا HFS عوارض جانبی اصلی این دارو می‌باشند (۲). به اثبات رسیده است که عارضه‌ی دارویی سندرم دست و پا، توکسیسیته محدودکننده‌ی دز مزمن این دارو می‌باشد و منجر به بروز قابل‌ملاحظه‌ی بیماری و ناخوشی، در افراد دریافت‌کننده‌ی آن می‌شود (۵). شیوع دقیق این عارضه‌ی دارویی نامشخص است، اما طبق مطالعات، حدود بیش از ۵۰ درصد بیماران، از این عارضه رنج می‌برند (۶).

سندرم دست و پا به صورت یک عارضه‌ی پوستی بروز می‌کند که در کف دست‌ها و پاها رخ می‌دهد و بروز آن در دست‌ها شدیدتر است (۷). تظاهر بالینی سندرم دست و پا، به صورت Dysesthesia در کف دست و پا و در ادامه‌ی آن اریتم، ادم متقارن و دردناک و با حدود مشخص در کف دست و پا، پوسته‌ریزی و غیره می‌باشد (۷). متوسط بروز علائم ۷۹ روز است و با قطع دارو در طی یک تا دو هفته، رژنراسیون رخ می‌دهد (۷). پاتوفیزیولوژی و مکانیسم دقیق این عارضه‌ی دارویی نامعلوم است، اما احتمالاتی ناشی از نقش تجمع متابولیت‌های دارو در مویرگ‌ها و دژنراسیون و التهاب مویرگی، واکنش نوع التهابی سیکلواکسیژناز، آنزیم‌ها و منتقل‌کننده‌های دخیل در جذب، کاهش لایه‌ی شاخی پوست از طریق تحریک اختلال عملکرد میتوکندریال داخل سلولی و در نهایت، فعال‌سازی مسیر آپوپتوز وابسته به کاسپاز، افزایش واسکولاریزاسیون و فشار و دما در دست و پا، سطوح Thymidine phosphorylase (TP) بالا یا سطوح پایین آنزیم Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)، در بروز آن دخیل دانسته‌اند (۹-۸). از موارد دیگر با احتمال مشارکت در این سندرم، اشاره به نقش دفع دارو در تعریق و فشار موضعی می‌باشد (۱۰). همچنین، از سایر عوامل مؤثر در بروز سندرم دست و پا، میزان هموگلوبین با نقطه‌ی برش ۱۲ میلی‌گرم/دسی‌لیتر است که به صورت قابل‌ملاحظه‌ای با بروز این سندرم مرتبط می‌باشد (۱۱).

بر اساس یافته‌های سایر مطالعات، از سایر علل مرتبط با این سندرم می‌توان به سن، جنس، وضعیت عملکردی (Performance status) بر اساس معیار Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)، مصرف داروهای هم‌زمان، تعداد و محل متاستازها، یافته‌های معاینه‌ی فیزیکی، نوع سرطان، رخداد قلبی استوماتیت ناشی از شیمی‌درمانی و غیره اشاره کرد (۱۲، ۴). هم‌اکنون با توجه به نامعلوم بودن مکانیسم و پاتوفیزیولوژی این سندرم، مناسب‌ترین اقدام در مدیریت آن نیز نامشخص است، اما در مطالعات مختلف، به شیوه‌هایی برای پیش‌گیری از این سندرم اشاره شده است. برای مثال، در یکی از مطالعات، تشخیص زودرس، آموزش به بیمار، اقدامات



شکل ۱. الگوریتم اجرای طرح

پس از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه که با کد IR.MUI. MED.REC.1397.025 به تصویب رسید و انجام هماهنگی‌های لازم، از یک هفته قبل از شروع شیمی‌درمانی برای بیماران گروه مورد، روزانه دو عدد قرص ۲۵ میلی‌گرمی کاپتوپریل (ساخت کارخانه‌ی داروسازی اکسیر با نام تجاری کاپتوپریل اکسیر) تجویز شد و در گروه شاهد نیز روزانه دو عدد قرص دارونما که ظاهری مشابه داروی کاپتوپریل ۲۵ میلی‌گرمی دارد، از یک هفته قبل از شروع شیمی‌درمانی تا پایان دوره‌ی سوم آن، تجویز گردید.

رژیم شیمی‌درمانی در تمامی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، به صورت رژیم *Practical use of capecitabine plus oxaliplatin (CAPEOX)* با دز ۱۳۰ میلی‌گرم/مترمربع داروی اگزالی پلاتین در روز ۱ و دز ۱۰۰۰ میلی‌گرم/مترمربع داروی کاپیسیتابین به صورت روزانه دو بار در روزهای ۱۴-۲ بود.

کلیه‌ی بیماران در سه و شش هفته بعد از شروع درمان و چهار هفته بعد از اتمام سومین نوبت شیمی‌درمانی، تحت معاینه و بررسی قرار گرفتند و میزان بروز و شدت عارضه‌ی سندرم دست و پا در آنان تعیین و ثبت گردید.

در خلال درمان، کلیه‌ی بیماران از نظر عوارض جانبی شایع کاپتوپریل (افت زیاد فشار خون، سرگیجه، سرفه‌ی خشک، شب

است که پرفشاری خون، به عنوان یکی از عوامل خطر اصلی برای رخداد توسعه‌ی دیابتیک رتینوپاتی است و داروهای ACEI، اثرات سودمندی بر اختلالات عروقی ناشی از دیابت در همودینامیک رتین و نفوذپذیری عروقی دارند (۲۵).

با توجه به فراوانی به نسبت بالای عارضه‌ی دارویی سندرم دست و پا در بیماران دریافت‌کننده‌ی کپسیتابین و عدم وجود روشی استاندارد در پیش‌گیری از این عارضه و با توجه به خصوصیات ضد التهابی و حفظ و ترمیم جدار مویرگی و ضد فشار خون داروهای دسته‌ی ACEI نظیر کاپتوپریل و عدم انجام مطالعات کافی، این مطالعه با هدف تعیین تأثیر کاپتوپریل در پیش‌گیری و درمان سندرم دست و پا، در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی‌درمانی با کپسیتابین، انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور شاهددار تصادفی شده بود که در سال ۱۳۹۶ در بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، شامل بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نیازمند شیمی‌درمانی با داروی کپسیتابین بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل ابتلا به سرطان کولورکتال کاندیدای دریافت شیمی‌درمانی با داروی کپسیتابین، عدم مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم، باربیتورات‌ها، آلپورینول، سیپروفلوکسازین، ایماتینیب، تمسیرولیموس، دنوزوماب، دیکلوفناک سیستمیک، فنی‌توئین، آنتاگونیست‌های ویتامین k نظیر وارفارین در زمان مطالعه، عدم ابتلا به بیماری متابولیک از جمله دیابت و بیماری کلیوی، عدم ابتلا به پرفشاری خون و یا مصرف سایر داروهای ضد فشار خون، عدم سابقه‌ی حساسیت دارویی به کاپتوپریل و رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند. همچنین، فوت بیمار قبل از اتمام مداخله، انصراف از ادامه‌ی حضور در مطالعه و بروز حساسیت به کاپتوپریل، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شدند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی شیوع در دو گروه، هر کدام به تعداد ۳۳ بیمار برآورد شد. روش نمونه‌گیری به شیوه‌ی آسان می‌باشد و ۶۶ بیمار حایز شرایط ورود با روش تخصیص تصادفی با استفاده از نرم‌افزار *Random allocation* در دو گروه ۳۳ نفره‌ی مورد و شاهد توزیع شدند. الگوریتم اجرای طرح در شکل ۱ نشان داده شده است.

روش کورسازی بدین صورت بود که دارو توسط مجری طرح برای بیماران تجویز می‌شد و بررسی پیامد درمان و معاینه‌ی بیماران توسط یک پزشک دیگر که نسبت به داروی تجویز شده بی‌اطلاع بود، صورت می‌گرفت. همچنین، بیماران نیز از نوع داروی دریافتی بی‌اطلاع بودند.

بود. ۱۱ بیمار (۱۶/۷ درصد) در مرحله‌ی ۲ (Stage)، ۵۴ نفر (۸۱/۸ درصد) در مرحله‌ی ۳ و ۱ نفر (۱/۵ درصد) در مرحله‌ی ۴ بیماری بودند.

در جداول ۱ و ۲، توزیع متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران به تفکیک در دو گروه مورد و شاهد آمده است. بنا بر نتایج پیش گفته، توزیع سنی و جنسی، درجه و مرحله‌ی بیماری در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی درمانی با رژیم حاوی کپستاتین، در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد		گروه شاهد		مقدار P
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
سن (سال)	۵۹/۹ ± ۸/۹	۶۲/۷ ± ۱۰/۱	۰/۲۴۰		
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)			
فراوانی	۱۹ (۵۷/۶)	۲۴ (۷۲/۷)	۰/۲۰۰		
جنس	۱۴ (۴۲/۴)	۹ (۲۷/۳)			
درجه‌ی سرطان	۵ (۱۵/۲)	۷ (۲۱/۲)	۰/۴۷۰		
کولورکتال	۱۹ (۵۷/۶)	۱۴ (۴۲/۴)			
مرحله‌ی سرطان	۹ (۲۷/۳)	۱۲ (۳۶/۴)	۰/۴۸۰		
کولورکتال	۴ (۱۲/۵)	۶ (۱۸/۲)			
	۲	۲۶ (۷۸/۸)			
	۳	۲۸ (۸۷/۵)			
	۴	۱ (۳/۰)			

جدول ۲. توزیع فراوانی بروز و شدت سندرم دست و پا در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی درمانی با رژیم حاوی کپستاتین، در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	زمان	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P
بروز سندرم دست و پا	سه هفته بعد از شروع شیمی درمانی	۰ (۰)	۰ (۰)	
	شش هفته بعد از شروع شیمی درمانی	۳ (۹/۱)	۵ (۱۵/۲)	۰/۴۵۰
	چهار هفته بعد از اتمام سه دوره‌ی شیمی درمانی	۲ (۶/۱)	۸ (۲۴/۲)	۰/۰۳۹
شدت سندرم دست و پا	سه هفته بعد از شروع شیمی درمانی	۳۳ (۱۰۰)	۳۳ (۱۰۰)	> ۰/۹۹۹
	خفیف	۰ (۰)	۰ (۰)	
	متوسط	۰ (۰)	۰ (۰)	
	شدید	۰ (۰)	۰ (۰)	
	ندارد	۳۰ (۹۰/۹)	۲۸ (۸۴/۸)	۰/۴۵۰
	خفیف	۳ (۹/۱)	۵ (۱۵/۲)	
	متوسط	۰ (۰)	۰ (۰)	
	شدید	۰ (۰)	۰ (۰)	
	ندارد	۳۱ (۹۳/۹)	۲۵ (۷۵/۸)	۰/۰۷۰
	خفیف	۲ (۶/۱)	۳ (۹/۱)	
	متوسط	۰ (۰)	۵ (۱۵/۲)	
	شدید	۰ (۰)	۰ (۰)	

ادرازی، تکرر ادرار، تهوع، استفراغ، اسهال و غیره) مورد پرسش قرار گرفتند که موردی مشاهده نشد. میزان پاسخ به درمان، میزان بروز و شدت عارضه بر اساس معیارهای Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) نسخه ۵/۰ تعیین و ثبت شد.

جدولی است که بر اساس معاینه‌ی بالینی و پرسش از بیمار در مورد علائم پوستی، بیمار را در یکی از سه درجه‌ی خفیف، متوسط یا شدید قرار می‌دهد.

معیار بررسی در این مطالعه، از طریق مشاهده بود و علائم عارضه‌ی سندرم دست و پا شامل اریتم، ادم، پوسته‌ریزی و غیره در اندام‌ها بود.

داده‌های مطالعه در نهایت وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با استفاده از آزمون‌های آماری Mann-Whitney U (برای مقایسه‌ی داده‌های رتبه‌ای بین دو گروه) و t (برای مقایسه‌ی داده‌های کمی بین دو گروه)، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۶۶ بیمار تحت درمان با کپستاتین با میانگین سنی ۶۱/۳ ± ۹/۶ سال (دامنه‌ی ۳۷-۸۴ سال) مورد مطالعه قرار گرفتند. ۴۳ نفر (۶۵/۲ درصد) بیماران مرد و ۲۳ نفر (۳۴/۸ درصد) زن بودند. درجه‌ی (Grade) سرطان کولورکتال در ۱۲ نفر (۱۸/۲ درصد) بالا، در ۳۳ نفر (۵۰/۰ درصد) متوسط و در ۲۱ نفر (۳۱/۸ درصد) پایین

جدول ۳. توزیع فراوانی بروز سندرم دست و پا در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی درمانی با رژیم حاوی کپستاتین بر حسب مشخصات دموگرافیک و وضعیت بالینی سرطان کولورکتال

مقدار P	ابتلا به سندرم دست و پا		متغیر
	خیر	بلی	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۲۰۰	۸ (۱۴/۵)	۴ (۳۶/۴)	Poor
	۲۸ (۵۰/۹)	۵ (۴۵/۵)	Moderate
	۱۹ (۳۴/۵)	۲ (۱۸/۲)	Well
۰/۰۴۴	۱۱ (۲۰/۰)	۰ (۰)	۲
	۴۴ (۸۰/۰)	۱۰ (۹۰/۹)	۳
	۰ (۰)	۱ (۹/۱)	۴
۰/۷۳۰	۳۵ (۶۳/۶)	۸ (۷۲/۷)	مرد
	۲۰ (۳۶/۴)	۳ (۲۷/۳)	زن
میانگین ± انحراف معیار		میانگین ± انحراف معیار	
۰/۴۵۰	۶۱/۷ ± ۹/۶	۵۹/۳ ± ۹/۶	سن (سال)

که بیماران مبتلا و غیر مبتلا به HFS از نظر میانگین سنی تفاوت معنی دار نداشتند (P=۰/۴۵). همچنین، بروز HFS در مردان ۸ مورد (۱۸/۶ درصد) و در زنان ۳ مورد (۱۳/۰ درصد) در شش دوره بعد از شروع شیمی درمانی بود و جنسیت بیماران نیز تأثیری در ابتلا به HFS نداشت (P = ۰/۷۳۰) (جدول ۳).

بحث

این مطالعه، با هدف تعیین اثر کاپتوپریل بر پیشگیری از سندرم دست و پا ناشی از شیمی درمانی یا داروی کپستاتین و مقایسه آن با دارونما در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، در جهت پیشگیری از این عارضه مهم، شایع و آسیب رسان انجام شد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز ۵۰ میلی گرم کاپتوپریل خوراکی روزانه در طی شیمی درمانی، می تواند بروز سندرم دست و پا را تا حد قابل قبولی کاهش دهد؛ به طوری که بروز سندرم دست و پا در چهار هفته بعد از اتمام دوره سوم شیمی درمانی، در گروه مورد به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود.

در نهایت، بنا بر یافته های مطالعه حاضر، فراوانی بروز عارضه سندرم دست و پا در مصرف کنندگان کپستاتین، نسبت به سایر مطالعات کمتر بود که این اختلاف، به احتمال زیاد ناشی از کم بودن حجم نمونه، کوتاه بودن دوره پی گیری، دز متفاوت داروی مصرفی در بیماران و همچنین، اشکال در مشاهده عوارض باشد و لازم است در مطالعات بعدی مورد توجه قرار گیرد.

نتیجه گیری نهایی این که تجویز کاپتوپریل در بیماران تحت شیمی درمانی، باعث کاهش بروز سندرم دست و پا در این بیماران می شود. هر چند که مطالعه دیگری اثر کاپتوپریل را در پیشگیری

در انتهای مطالعه (چهار هفته پس از اتمام سه دوره شیمی درمانی)، ۱۰ بیمار مبتلا به سندرم دست و پا شدند که ۲ نفر (۶/۱ درصد) از گروه مورد و ۸ نفر از گروه شاهد (۲۴/۲ درصد) بودند و بروز عارضه در بین دو گروه تفاوت معنی داری داشت (P = ۰/۰۳۹). بروز سندرم دست و پا در مقاطع زمانی در جدول ۲ آمده است که طبق آن، بروز عارضه در سه هفته بعد از شروع درمان و شش هفته بعد از شروع درمان بین دو گروه متفاوت نبود (P = ۰/۴۵۰). شدت سندرم دست و پا در شش هفته بعد از شروع شیمی درمانی در هر ۸ بیمار مبتلا (۳ نفر از گروه مورد و ۵ نفر از گروه شاهد) در حد خفیف بود. شدت این عارضه، در چهار هفته بعد از اتمام سه دوره شیمی درمانی، در ۲ نفر از گروه مورد و ۳ نفر از گروه شاهد در حد خفیف و در ۵ بیمار از گروه شاهد، در حد متوسط ارزیابی شد، اما شدت عارضه در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (P = ۰/۰۷۰) (جدول ۲).

بر حسب نتایج به دست آمده، بروز سندرم دست و پا بر حسب درجه ی سرطان کولورکتال تفاوت معنی داری نداشت، اما بر حسب مرحله ی بیماری، اختلاف معنی داری داشت؛ به طوری که از مجموع ۱۱ بیمار مبتلا به سندرم دست و پا در شش دوره ی بعد از شیمی درمانی، ۴ نفر (۳۶/۴ درصد) در درجه ی پایین، ۵ نفر (۴۵/۵ درصد) در درجه ی متوسط و ۲ نفر (۱۸/۲ درصد) در درجه ی بالا بودند (P = ۰/۲۰۰). از نظر مرحله ی بیماری، در مرحله ی دو هیچ بیماری مبتلا نشد، اما در مرحله ی سه، ۱۰ نفر (۹۰/۹ درصد) و در مرحله ی چهار، ۱ نفر (۹/۱ درصد) مبتلا به سندرم دست و پا در شش دوره بعد از شیمی درمانی شدند (P = ۰/۰۴۴).

بررسی بروز سندرم دست و پا بر حسب سایر متغیرها نشان داد

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی پرتودرمانی است که با کد ۳۹۶۵۰۵ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان تصویب شد و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

از این عارضه بررسی نکرده نبود، اما به علت پاتورژن مشابه، سندرم دست و پا با دیگر اختلالات عروقی و نقش کاپتوپریل در بهبود عملکرد عروقی، به نظر می‌رسد استفاده از کاپتوپریل در این بیماران مؤثر و مفید واقع گردد و نتایج به دست آمده از این مطالعه، منطقی باشد، اما با توجه به محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر نظیر کم بودن حجم نمونه، پیشنهاد می‌گردد مطالعات دیگری با حجم نمونه‌ی بیشتر و در سطح وسیع‌تر در این زمینه انجام گیرد.

References

1. Amori N, Aghajani M, Asgarian FS, Jazayeri M. Epidemiology and trend of common cancers in Iran (2004-2008). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26(5).
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles and practice of oncology. 10th ed. LWW; Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
3. Emami MH, Fatemi AM, Farajzadegan Z, Movahed Abtahi SM. Epidemiology of colorectal cancer In Isfahan Province. *Govaresh* 2005; 10(3): 134-9. [In Persian].
4. Rahimi Pordanjani S, Baeradeh N, Lotfi MH, Pourmohammadi B. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival rates and risk factors. *Razi J Med Sci* 2016; 23(144): 41-50. [In Persian].
5. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12(3): 131-41.
6. Chen M, Chen J, Peng X, Xu Z, Shao J, Zhu Y, et al. The contribution of keratinocytes in capecitabine-stimulated hand-foot-syndrome. *Environ Toxicol Pharmacol* 2017; 49: 81-8.
7. Lokich JJ, Moore C. Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101(6): 798-9.
8. Lou Y, Wang Q, Zheng J, Hu H, Liu L, Hong D, et al. Possible pathways of Capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Chem Res Toxicol* 2016; 29(10): 1591-601.
9. Saif MW. Capecitabine and hand-foot syndrome. *Expert Opinion on Drug Safety* 2011; 10(2): 159-69.
10. Lorusso D, Di SA, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1159-64.
11. Naito M, Yamamoto T, Hara S, Shimamoto C, Miwa Y. Hemoglobin Value Is the Most Important factor in the development of hand-foot syndrome under the Capecitabine regimen. *Chemotherapy* 2017; 62(1): 23-9.
12. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Yasui K, Hongo F, Yamaguchi K, Moriguchi M, et al. Predictive factors for sorafenib-induced hand-foot skin reaction using ordered logistic regression analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73(1): e18-e23.
13. Nikolaou V, Syrigos K, Saif MW. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(12): 1625-33.
14. Lal HS. Hand and foot syndrome secondary to capecitabine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80(5): 427-30.
15. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(4): 225-34.
16. Vukelja SJ, Lombardo FA, James WD, Weiss RB. Pyridoxine for the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1989; 111(8): 688-9.
17. Fabian CJ, Molina R, Slavik M, Dahlberg S, Giri S, Stephens R. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 1990; 8(1): 57-63.
18. Bertelli G, Gozza A, Forno GB, Vidili MG, Silvestro S, Venturini M, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1995; 13(11): 2851-5.
19. Chin SF, Tchen N, Oza AM, Moore MJ, Warr D, Siu LL. Use of "Bag Balm" as topical treatment of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES) in patients receiving selected chemotherapeutic agents [abstract 1632]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 409a.
20. Yamagiwa K, Shigematsu T, Takeda K, Shirai M, Amemori K, Sunda K, et al. Assessment of hand-foot syndrome in cancer patients treated with capecitabine-containing chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40(Suppl 2): 161-3. Japanese
21. Zhang JZ, Xi X, Gao L, Kern TS. Captopril inhibits capillary degeneration in the early stages of diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2007; 32(10): 883-9.
22. Coppola G, Romano G, Corrado E, Grisanti RM, Novo S. Peripheral artery disease: potential role of ACE-inhibitor therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(6): 1179-87.
23. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the

ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113(11): e463-e654.

24. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004; 25(1): 17-24.
25. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145-53.

The Effect of Captopril Added to Standard Chemotherapy Regimen Containing Capecitabine in the Prevention of Hand and Foot Syndrome in Patients with Colorectal Cancer

Mahnaz Roayaei¹, Nadia Najafizadeh², Mehran Sharifi³, Nooshin Nazeminejad⁴

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to evaluate the effect of captopril added to standard chemotherapy regimen containing capecitabine in the prevention of hand and foot syndrome in patients with colorectal cancer.

Methods: In a clinical trial study, 66 patients with colorectal cancer under chemotherapy with capecitabine-containing regimens were distributed in two groups of 33. The first group received 50 mg of captopril daily and the control group, placebo with a similar dose from one week before commencement of chemotherapy to the end of third course of treatment. Patients in two groups were evaluated for the onset of hand and foot syndrome three and six weeks after starting chemotherapy, and four weeks after the end of third course of chemotherapy.

Findings: At the end of our study, 2 patients (6.1%) in the intervention group and 8 patients (24.2%) in the control group suffered from hand and foot syndrome ($P = 0.039$). Six weeks after the start of treatment, the prevalence of hand and foot syndrome in intervention and control groups was 3 (9.1%) and 5 (15.2%) ($P = 0.45$), and 2 (6.1%) and 8 (24.2%) cases four weeks after the completion of the three courses of chemotherapy, respectively ($P = 0.039$).

Conclusion: Administration of captopril in patients undergoing chemotherapy with capecitabine-containing regimen reduced symptoms of hand and foot syndrome four weeks after the completion of the three courses of chemotherapy. According to the similarity of the pathogenesis of hand and foot syndrome with other vascular disorders, administration of captopril seems to reduce the symptoms of hand and foot syndrome.

Keywords: Hand-foot syndrome, Captopril, Capecitabine

Citation: Roayaei M, Najafizadeh N, Sharifi M, Nazeminejad N. **The Effect of Captopril Added to Standard Chemotherapy Regimen Containing Capecitabine in the Prevention of Hand and Foot Syndrome in Patients with Colorectal Cancer.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(535): 824-31.

1- Associate Professor, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Hematology and Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Resident, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nooshin Nazeminejad, Email: nooshin.nazemi@yahoo.com