

發展歷史

在 1869 年，由 Dresler 和 Steinckg 首次合成出 Hydroxyurea，通過抑制核糖核苷酸還原酶的活性，進而影響了 DNA 的合成與修復，而抑制了癌細胞的生存與增殖。從 1960 年代開始多項研究表明，Hydroxyurea 主要是因為其抑制細胞分裂的能力。

Hydroxyurea 於 1967 年通過美國 FDA 允許作為抗癌藥物的使用，推動了其在臨床應用的發展。過去此藥主要合併放射治療用於治療固體腫瘤，廣泛地用於治療頭頸癌、腦部腫瘤、黑色素瘤以及其他非惡性疾病的抗腫瘤藥物。但都已被歷史所淘汰。

目前只用於慢性骨髓性白血病 (CML) 和其他一些血液疾病。透過抑制細胞分裂，Hydroxyurea 可以減少快速增生的腫瘤細胞的量，進而控制疾病進展和症狀。如無法接受增強化療 (intensive chemotherapy) 的急性骨髓白血病的老年患者，hydroxyurea 能有效地降低血液中的白血球數量，從而減輕病人的症狀與疾病的發展。或骨髓增生疾病的控制 (如：真性紅血球增多症 polycythemia vera、原發性血小板增多性 essential thrombocythemia、原發性骨髓纖維化 primary myelofibrosis)，Hydroxyurea 有助於降低紅血球數、白血球和血小板的數量、減少血栓的風險與控制疾病的症狀。Hydroxyurea 調節細胞週期和影響血球產生的能力，使其成為治療以異常細胞分裂和增殖為特徵的疾病的重要工具。

除此之外，hydroxyurea 對於非腫瘤性血液疾病，如鐮刀型貧血中也扮演了重要的角色，用於降低血球數量。在鐮狀細胞疾病中，hydroxyurea 增加胎兒血紅素 (HbF) 的產生，這種血紅素不會像成人血紅素 (HbS) 那樣鐮刀化。紅血球中 HbF 水平的提高可以減少鐮刀化事件和疼痛危機的發生。Hydroxyurea 亦會減少紅血球的黏附性：Hydroxyurea 減少了紅血球與內皮的黏附，降低了鐮狀細胞疾病常見的血管阻塞性危機的風險，這種危機會導致嚴重的疼痛和器官損傷。

參考資料:

[1] Hydroxyurea: a key player in cancer chemotherapy Expert Rev. Anticancer Ther. 12(1), 19–29 (2012),

[2] Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115 (3): 453–474.

常見適應症 (藥物於 1967 年 FDA 允許上市)

- 用於急性骨髓性白血病的細胞減滅術；用於晚期，增生期；分化症候群的慢性粒單核細胞白血病的細胞減滅術；高風險原發性血小板增多症；難治性嗜酸性粒細胞增多症候群；有症狀原發性骨髓纖維化（替代藥物）；高危險真性紅血球增多症。

作用機轉

Hydroxyurea (HU) 為細胞毒性的藥物，主要透過抑制核糖核苷酸還原酶 (ribonucleotide reductase)，減少用於 DNA 合成的脫氧核糖核苷酸三磷酸 (dNTPs) 的數量。這導致細胞週期的合成期 (S 期) 中斷，有效地阻止細胞週期的進行，進而抑制 DNA 的合成，造成細胞的死亡。HU 對於正在進行複製的細胞具特異性，能夠破壞處在對放射線治療較不敏感時期的細胞 (S 期)，並累積存活的細胞到相對放射敏感的時期 (G1、G2 期)。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (<30% 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：中度抑制。白血球減少、血小板減少、貧血。長期使用可能發生次發性白血病。巨紅血球症 (MCV >97: 42%)、嗜中性白血球減少症 (5% 至 13%；嚴重嗜中性白血球減少症：≤1%)、貧血 (4% 至 10%；嚴重貧血：2% 至 3%)、血小板減少症 (7%；嚴重血小板減少症：≤1%)。

注意事項及常見副作用 (部分副作用發生率不明)

- 皮膚：濕疹 (嬰兒和兒童：13%)、乾皮症 (成人：12%)、脫髮、皮膚潰瘍、皮膚反應、腿部潰瘍。

- 感染：細菌感染（兒童青少年：16%；成人：4%）、感染（40%~43%；3/4級：4%~18%）、流感、病毒感染（4%至10%）
- 神經系統：頭痛（兒童及青少年：7%；成人：20%；3/4級頭痛：1%至3%）、疲倦、頭暈、疲勞、嚴重神經系統疾病。
- 心血管：週邊水腫。
- 內分泌及代謝：維生素D缺乏（兒童和青少年：6%）、體重增加（2%至4%）
- 腸胃道：急性皮膚黏膜毒性、便秘、腹瀉、噁心、上腹部疼痛
- 泌尿生殖系統：泌尿系統疾病、泌尿道感染。
- 神經肌肉、骨骼肌：關節痛、背痛、四肢疼痛。
- 腎臟：腎臟疾病。
- 呼吸系統：氣喘、支氣管炎、咳嗽、呼吸困難、鼻咽炎、肺部疾病。
- 其他：發燒。

劑量調整

- 常用劑量：

疾病	劑量
急性骨髓性白血病， cytoreduction (細胞減滅) (Off-label use)	1. 50-100 mg/kg/day 直到 WBC < 100,000/mm ³ 或 2. 50-60 mg/kg/day 直到 WBC < 10,000-20,000/mm ³
慢性骨髓性白血病 (替代藥物)	初始劑量： (短期治療於有症狀且白血球和血小板升高，並正在等待細胞遺傳學結果，以開始使用TKI的病人) 1. 40 mg/kg/day (血小板減少症需減少劑量) 2. 若 WBC < 2,000/mm ³ 需減少劑量至 20 mg/kg/day
慢性粒單核細胞白血病	初始劑量：

晚期・增生期 (Off-label use)	<ol style="list-style-type: none"> 1g 一天一次；調整劑量（每日最高劑量：4g）以維持 WBC 在 5,000 -10,000/ mm³之間。或 500 mg 每天兩次 (若侵犯到內臟：1g 每日兩次)
分化症候群・(細胞減滅, cytoreduction) (Off-label use)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 急性前骨髓細胞白血病 (APL) 分化症候群： <ol style="list-style-type: none"> 1. WBC 10,000-50,000/mm³：口服 500 mg 每日四次 2. WBC >50,000/mm³：口服 1 g 每日四次 (當WBC < 10.000 / mm³時停止) ➢ IDH(Isocitrate dehydrogenase) 分化症後群： <ol style="list-style-type: none"> 1. WBC 25,000-50,000/mm³ & 從基準值絕對增加 15,000-29,000/mm³的病人：口服 1 g 每天一次。 2. WBC 51,000-75,000/mm³ & 從基準值絕對增加 30,000-49,000/mm³的病人：口服 2 g 每天兩次。 3. WBC ≥ 76,000/mm³ & 從基準值絕對增加 ≥ 50,000/mm³的病人：口服 3 g 每天兩次。
原發性血小板增生症・高風險 (Off-label use)	<p>初始劑量：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 每日500mg-1g (調整劑量：維持血小板 < 400,000/mm³) 或 2. 每日 1.5 g (調整劑量：維持血小板 < 450,000/mm³)
原發性、有症狀的骨髓纖維化 (替代藥物)	<p>初始劑量：口服500mg/day (根據藥效和耐受性調整劑量)</p>
真性紅血球增生症・高風險 (Off-label use)	<p>病人 < 65歲：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 口服15-20 mg/kg/day 或 2. 初始劑量：500 mg 每日兩次 (根據目標血球容積比和血液毒性調整劑量) 或 3. 25 mg/kg/day 做誘導治療 (induction therapy) ，達到緩解後，以10-15 mg/kg/day 做維持治療。

TKI (tyrosine kinase inhibitor), APL (Acute promyelocytic leukemia), IDH (Isocitrate dehydrogenase)

➢ 腎功能不全劑量調整：

eGFR ≥ 60 mL/minute	不須調整劑量
eGFR < 60mL/minute	初始劑量：50% 的常用適應症劑量；根據耐受性和反應進行劑量調整。
增強的腎清除率 (augmented renal clearance)	不需調整劑量
間歇性血液透析（每週三次） 腹膜透析 連續性腎臟替代療法(CRRT) 延長的間歇性腎臟替代治療(PIRRT)	初始劑量：50% 的常用適應症劑量；根據耐受性和反應進行劑量調整。 (若在透析當天安排服藥，需在透析過後再使用)

- 肝功能不全劑量調整：無須根據肝功能不全做調整，但須密切監測血液學毒性
- 副作用劑量調整(依照治療當日情況調整)
 1. 皮膚血管炎性潰瘍：停用藥物（或減少劑量）並開始治療血管炎毒性。
 2. 血液學毒性：提供支持性治療並調整藥物劑量或根據臨床指示停藥。如果骨髓功能明顯降低，請勿開始治療。
 3. 溶血性貧血：若確診溶血性貧血（無其他可能的病因），請停止使用藥物。
 4. 胰臟炎：永久停用藥物。
 5. 肺毒性：間質性肺病，停用藥物並依據臨床狀況進行適當處理。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：建議的初始劑量下，可能會導致嚴重或危及生命的骨髓抑制。白血球減少和嗜中性白血球減少為常見現象，貧血和血小板減少較少見。毒性通常在治療中

斷中能迅速逆轉。

- 開始作用時間：中性球數目達最低點在開始使用2至4週。
 - 風險因素：曾經受過細胞毒性化療或放射治療、兒童患者。
- 皮膚血管炎毒性：根據文獻，在Hydroxyurea 治療期間，部分患有骨髓增生症（如：紅血球增多症、血小板增多症）的病人可能會出現，尤其是曾經有干擾素治療史的病人。文獻中最常見的部位為腿部潰瘍，特別是在踝部，很少由過敏性關節炎引起。皮膚的病變可能需要中斷治療、減少劑量或停止治療，取決於嚴重程度。停藥及適當的治療後，完全解決皮膚損傷需中位數5個月（1-28個月）的時間，有些損傷再繼續使用藥物（包含減少劑量）後仍持續存在或惡化。
- 作用機轉：直接抑制DNA的合成，巨紅血球症（macrocytosis）和血小板失調會導致直接的組織破壞，包含了角質細胞（keratinocyte）死亡、微小血栓的形成以及組織修復功能損傷。潰瘍切片的結果顯示出過敏性血管炎、血管周圍淋巴球的浸潤、血栓形成、內皮細胞腫脹以及血管壁的增厚。
 - 開始作用時間：延遲性皮膚黏膜病變發生在開始使用後平均38個月（10至74個月之間）。
 - 風險因子：曾使用過或現使用干擾素的病人、動脈高血壓、糖尿病、周邊血管的病人、老年女性。
- 次發性原發惡性腫瘤：在動物研究中具有致癌性，對人類的影響不明。長期使用Hydroxyurea 治療骨髓增生性疾病（如真性紅血球增多症、血小板增多症）與繼發性白血病有關；目前尚不清楚是否與藥物或疾病有關。也有其他研究指出長期使用會導致皮膚癌。
- 作用機轉：與劑量、時間、作用機轉有關。透過抑制核苷酸還原酶而抑制DNA的合成與阻礙TP53基因的活化（延長DNA的修復），創造了容易基因突變的環境，特別的是第17對染色體。對皮膚癌來說，Hydroxyurea能增強UV的輻射作用與光敏感作用，再加上抑制DNA的修復，導致皮膚癌的發生。
 - 開始作用時間：延遲性，6個月到15年。
 - 風險因素：較高累積劑量、較長的使用時間、過多的陽光曝曬、後續使用busulfan的治療、高齡。

藥物交互作用：

存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

- Hydroxyurea主要是透過腎排除，與其他藥物和同時使用可能會導致腎毒性。
- 疫苗（活疫苗）：增強疫苗的副作用/毒性，感染的風險的可能會增加；活疫苗也會減少Hydroxyurea的療效。Risk: X
- 疫苗（非活性、去活化）：會降低疫苗的治療效果。Risk: D
使用管理：如果可以，在開始化療前至少兩個禮拜接種疫苗。若在化療前14天或治療期間接種疫苗，建議在化療結束後至少三個月再次接種疫苗，以確保免疫系統在接種時能充分反應。

生殖方面：

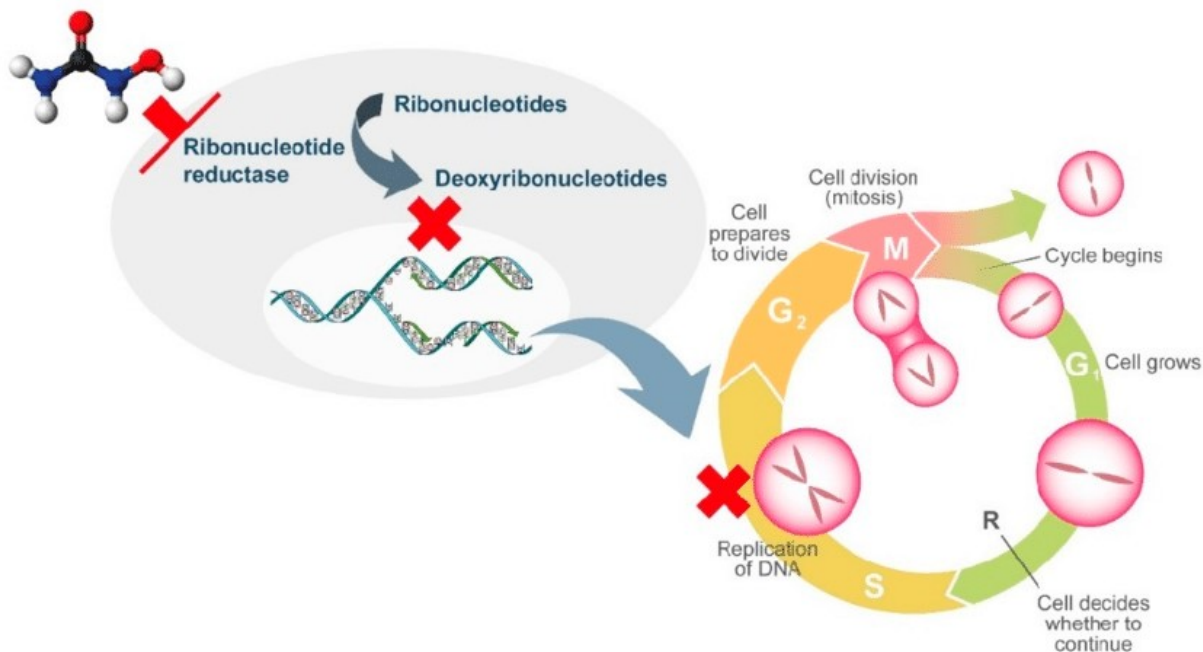
- 懷孕患者使用前須評估懷孕狀況，不建議在懷孕時使用。
- 診斷骨髓增生性腫瘤的病人應在受孕前停用藥物。可能懷孕的病人至少在六個月內使用有效的避孕措施。
- 使用期間應避免哺乳

臨床監測項目

- 全血球計數(Complete Blood Count)：每週一次。
- 腎功能(serum creatinine)和肝功能(AST、ALT、bilirubin)、血清尿酸。
- 疑似溶血的病人：評估LDH (lactate dehydrogenase)、haptoglobin、網狀紅血球計數(reticulocyte)、unconjugated bilirubin、尿液檢查和direct 和indirect antiglobulin (Coombs test)。
- 治療開始前評估懷孕狀況。
- 監測溶血性貧血（急性黃疸、持續血尿、惡性貧血）、皮膚毒性、呼吸道症狀和繼發性惡性腫瘤的情形。
- 治療前檢測乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）與抗體。有慢性或過去有HBV感染的檢驗後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Hydroxyurea (HU) 是一種抗腫瘤的藥物，通過選擇性的抑制核糖核苷酸還原酶 (Ribonucleotide reductase RR)，阻止核糖核苷酸(NTP)轉換為去氧核糖核苷酸 (dNTP)，從而直接的抑制DNA合成作用。此外，Hydroxyurea 使得細胞停留在G1/S期，以維持在G1時期的細胞具放射敏感性，干擾了DNA的修復功能，並增加了抑制性因子p16INK4A、p21Cip1和 p53的表現，進一步的增強了細胞週期的抑制。



參考資料:

[1] Malato, Alessandra, et al. "Drug-related cutaneous adverse events in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: a literature review." *International Journal of Molecular Sciences* 21.11 (2020): 3900.

藥師小叮嚀

1. 無法吞服的病人，可將20顆膠囊的內容物倒入50ml的常溫滅菌水中，攪拌數小時後，過濾掉不溶的賦形劑，最後再加入50ml的矯味糖漿。臨床使用經驗，也可於生物安全櫃中將每次需要劑量之膠囊打開，與30-50ml常溫滅菌水混和，製成管灌用藥。
 2. 避免曝曬陽光，請使用防曬霜並穿著保護皮膚避免被陽光直射的衣服及眼鏡。
 3. 如果出現任何出血症狀(大面積瘀傷、血便或血尿，持續時間較長或無法控制的出血)，應盡速回診就醫。
 4. 若使用時間長於數個月，注意是否有皮膚潰瘍的情形發生，特別是在腿部至踝部。
 5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人及其伴侶於用藥期間至停藥後期間1年，應採有效避孕措施並避免哺乳。
 6. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
- 臨床監測: 全血球計數(Complete Blood Count)、腎功能(serum creatinine)和肝功能(AST、ALT、bilirubin)、血清尿酸。監測溶血性貧血症狀(急性黃疸、持續血尿、惡性貧血)、皮膚毒性、呼吸道症狀和繼發性惡性腫瘤的情形。