

羟基脲致不良反应的文献分析

刘 畅, 韩 滨

天津医科大学总医院 药剂科, 天津 300052

摘要: **目的** 探讨羟基脲致不良反应 (ADR) 发生的一般规律和特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库 (维普) 等数据库建库至 2015 年 9 月报道的羟基脲致 ADR 的文献, 并进行分析和讨论。**结果** 羟基脲引起的不良反应共 52 例, 其中男性明显多于女性, 年龄多集中于 41~80 岁; 慢性粒细胞白血病发生的 ADR 例数最多; 有服用当天或短时间内就出现的 ADR, 服用超过 3 年的患者出现 ADR 占比最大, 为 69.23%; 羟基脲引发的 ADR 以皮肤器官损害为主, 其中皮肤溃疡所占比例最大, 为 82.69%。**结论** 羟基脲引发的 ADR 较为常见, 临床使用时应及时处理, 以确保患者用药安全。

关键词: 羟基脲; 不良反应; 文献分析

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)12-1550-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.12.028

Document analysis on adverse drug reaction induced by hydroxycarbamide

LIU Chang, HAN Bin

Department of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Abstract: Objective To investigate the general regularity and characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by hydroxycarbamide, and to provide the references for the rational use of drugs in clinic. **Methods** China Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), and other databases were retrieved from database foundation to September 2015, and the literature involving cases were analyzed and discussed. **Results** A total of 52 cases reduced by hydroxycarbamide were analyzed, in which men with ADR induced by hydroxycarbamide were more than women, and the ages of patients were mainly 41 — 80 years old. Patients with chronic granulocytic leukemia had the most ADR cases. There were ADR happened in the same day or within a short time, while the most cases (69.23%) occurred in the medication over three years. ADR induced by hydroxycarbamide mainly were skin system, in which skin ulcer took the most ratios (82.69%). **Conclusion** ADR induced by hydroxycarbamide is common in clinic. The using of hydroxycarbamide should be treated promptly, to ensure the medication safety.

Key words: hydroxycarbamide; adverse drug reaction; document analysis

羟基脲为核苷二磷酸还原酶抑制剂, 作用于细胞周期 S 期, 可阻止核苷酸还原为脱氧核苷酸, 干扰嘌呤及嘧啶碱基生物合成, 选择性地阻碍 DNA 合成, 为细胞周期特异性抗恶性肿瘤药物^[1]。近年来, 随着临床应用范围的不断扩大, 羟基脲的许多临床不良反应 (ADR) 报道也相应增多, 但目前对羟基脲 ADR 的文献分析较少, 故检索羟基脲 ADR 的相关文献并对其进行分析总结, 探讨羟基脲致 ADR 发生的一般规律和特点, 为指导临床合理使用

该药及防范处理 ADR 提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库 (维普), 检索关键词为“羟基脲”, 检索时间为建库至 2015 年 9 月, 检索并查阅原文, 收集所有国内报道的有关羟基脲 ADR 的文献, 并对原文逐篇阅读, 剔除同一病例在不同文献的重复报道, 共收集 52 个病例。

收稿日期: 2015-08-07

作者简介: 刘 畅, 女, 研究方向为临床药学。Tel: (022)60362235 E-mail: liuchangzyy@sina.com

1.2 方法

采用回顾性分析方法,对所检索的文献按所涉及的患者基本情况、用药情况以及 ADR 情况进行统计分析。

2 结果

2.1 患者的年龄与性别分布

52 例 ADR 中,女性 15 例,占比 28.85%,男性 37 例,占比 71.15%,男性明显多于女性。年龄分布在 11~80 岁,其中有 29 例没有标明具体年龄,故 23 例为实际分析病例,年龄多集中于 41~80 岁,见表 1。

2.2 原发疾病的分布

52 例 ADR 中,患者服用羟基脲所治疗的原发疾病主要为慢性粒细胞白血病,构成比为 88.46%,见表 2。

表 1 患者的年龄与性别的分布

Table 1 Age and gender distribution of patients

年龄/岁	男/例	女/例	总例数/例	构成比/%
<20	1	0	1	4.35
20~40	4	2	6	26.09
41~60	4	4	8	34.78
61~80	5	3	8	34.78
合计	14	9	23	100.00

表 2 原发疾病的分布

Table 2 Distribution of primary diseases

原发疾病	例数/例	构成比/%
真性红细胞增多症	2	3.85
原发性血小板增多症	4	7.69
慢性粒细胞白血病	46	88.46
合计	52	100.00

2.3 羟基脲的用药方法与剂量

发生 ADR 的 52 例病例中,患者的给药方式均为口服,由于羟基脲在临床使用中都是以肿瘤治疗为主,患者长期服药,给药剂量也随疾病的进展相应增高,从收集文献来看,急性的过敏反应或高热等 ADR 出现时是初次使用或停药一段时间后首次使用,使用剂量为 0.5 g/d,而其他 ADR 出现时患者就医普遍服用剂量已经达到 1.5~3.0 g/d,甚至 4.0 g/d。出现 ADR 时,只有两例是出现在联合用药中,其余均为单独用药时出现。

2.4 ADR 发生的时间

52 例 ADR 中,有服用当天或短时间内就出现的 ADR,通常为过敏或药疹,分别占比为 5.77%、2.85%,随着服药时间增长和剂量的增加,ADR 出现比例越大,服用超过 3 年的患者出现 ADR 占比最大,为 69.23%。见表 3。

2.5 ADR 发生的临床表现

52 例羟基脲所致 ADR 中,皮肤器官所发生的 ADR 比例最大,种类也最大,其中皮肤溃疡所占比例最大,为 82.69%,见表 4。

表 3 ADR 发生的时间

Table 3 Time distribution of ADR

用药时间	例数/例	构成比/%
≤1 d	3	5.77
1 d~1 周	2	3.85
1 周~1 个月	1	1.92
1 个月~1 年	6	11.54
1 年~3 年	4	7.69
>3 年	36	69.23
合计	52	100.00

表 4 ADR 发生的临床表现

Table 4 Clinical manifestation of ADR

临床表现	例数/例	构成比/%
皮肤溃疡	43	82.69
皮肤过敏	3	5.77
皮肤癌	2	3.85
高热	1	1.92
胰腺炎	1	1.92
烟酸缺乏症	1	1.92
肿瘤溶解综合征	1	1.92
合计	52	100.00

2.6 ADR 的临床治疗结果

52 例 ADR 病例中,有 1 例因原发疾病恶化去世,其余经减量或停药,对症和支持治疗后,症状减轻或恢复正常,另有 2 例经停药后自行恢复,2 例癌症并发症病例中,1 例随访中,1 例没有对后期治疗效果进行说明。

3 讨论

3.1 患者的年龄与性别分布

从收集到的病例来看,男性 ADR 的发生率显

著比女性高,但 ADR 发生率是否与性别有关,需要进一步的临床报告验证,从年龄指标来看,随着年龄的增长,ADR 的发生率呈升高趋势,可能是因为随着年龄的增长,机体自身的修复免疫机制有所下降,难以对抗羟基脲造成的机体损伤,导致一定程度的 ADR 发生,如溃疡,羟基脲作用于上皮分裂最活跃的细胞,随着年龄的增长,机体不能再产生正常数量的表皮细胞,从而导致溃疡的发生^[2-4],由于病例收集的数量不多,且有 29 例病例没有标明性别,该结果对临床的指导意义需在后期临床实践中继续观察。

3.2 原发疾病的分布

52 例不良反应病例中,患者服用羟基脲所治疗的疾病中有 2 例为真性红细胞增多症,4 例为原发性血小板增多症,其余 46 例为慢性粒细胞白血病。可以看出在治疗慢性粒细胞白血病过程中,不良反应发生比例最大,可能是因为羟基脲为治疗慢性粒细胞白血病的常用药物,不能说明 ADR 的发生与原发疾病有关联。

3.3 ADR 发生的时间

羟基脲对患者造成的 ADR 的发生时间并没有特定的规律,可发生在用药后很短时间内,也可能是在一段时间甚至数年后才出现 ADR 症状,其中用药后当天出现的,均为高热或过敏反应,也有病例报道在用药 1 周内,患者出现药物相关性皮疹和药疹,说明羟基脲在用药早期有可能出现急性的较为严重的 ADR,所以在用药初期应密切关注用药情况,一旦出现不良反应应该立即停药,及时就诊,以免出现严重的后果。

3.4 ADR 发生的临床表现

羟基脲造成的 ADR 累及的器官包括皮肤血液系统、体温调节系统和消化系统,羟基脲最容易发生 ADR 的部位是皮肤,发生频率最高的是导致皮肤溃疡,发生部位分别在足跟、脚内外踝、小腿根部,溃疡发生初期都是局部瘙痒,抓破后逐渐发展至溃疡,伴随剧烈疼痛,通常止痛药无效,导致患者行动不便,临床治疗皮肤溃疡的方法通常无效,收集的病例中通常是通过减量或停药,根据导致溃疡的原因,给予相应的抗生素或免疫蛋白^[5-6],内服外敷,经过一段时间可以治愈或明显改善溃疡的病情,另有通过给予瘀毒清在没有降低羟基脲剂量的

情况下,将患者溃疡治愈的文献报道^[7]。羟基脲还容易造成急性的过敏反应,可通过停药并给予地塞米松和口服扑尔敏等抗过敏药治疗,另有 1 例报道羟基脲造成药源性高热,经停药后可自行恢复正常,因此在给予羟基脲时早期应适当注意发生过敏或高热情况,出现症状及时就医,另有羟基脲造成溃疡后发展成为皮肤癌 2 例,因此长期服用羟基脲患者出现溃疡症状时,应该及时诊断就医。

肿瘤患者服药过程中还要注意肿瘤溶解综合征的出现^[8],及时停药治疗,另外美国 FDA 也警告临床使用羟基脲时应注意皮肤血管炎毒性,在与抗病毒药物联合用药治疗时,应该注意可能引起的肝毒性和胰腺炎等症状,在与去羟肌酐联用时,随着羟基脲剂量的增大,出现胰腺炎的概率增高,临床使用时需注意。

综上所述,临床使用羟基脲时医务人员需注意用药者过敏史,剂量增大之后要密切观察皮肤溃疡等不良症状,若出现 ADR 时及时减量治疗,注意联合用药时的 ADR,以免造成严重危害,保证患者的用药安全。

参考文献

- [1] 肖佩玉,万正兰,麦海燕,等.羟基脲联合 α -干扰素治疗慢性粒细胞白血病 125 例 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(26): 154-155.
- [2] 张芳芳,刘辉,史晓蔚,等.口服羟基脲致足部皮肤顽固性溃疡 1 例 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(4): 427-428.
- [3] 曹凯,司继刚.羟基脲治疗慢性粒细胞性白血病致局部皮肤溃疡 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(3): 192.
- [4] 郭艳珍,贾竹敏,田红旗.羟基脲治疗慢性粒细胞性白血病致顽固性皮肤溃疡 [J]. 临床荟萃, 2005, 20(12): 706.
- [5] Akinci B, Yesil S, Atabey A, et al. Hydroxyurea associated leg ulcer successfully treated with hyperbaric oxygen in a diabetic patient [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115(2): 143-145.
- [6] 廖明燕.羟基脲致顽固性皮肤溃疡 1 例 [J]. 重庆医学, 2009, 38(12): 1559-1560.
- [7] 古学奎,李文晞.瘀毒清治疗羟基脲所致皮肤顽固性溃疡 8 例报道 [J]. 广西中医药, 2010, 33(2): 49.
- [8] De Benedittis M, Petrucci M, Giardina C, et al. Oral squamous cell carcinoma during long-term treatment with hydroxyurea [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2004, 29(6): 605-607.