**羟基脲**

文章版本号：3

最后发布时间：2014-4-15 9:46:44

**【特别警示】**

本药有致突变、致畸和致癌性。(FDA药品说明书-羟基脲胶囊)

**【药物名称】**

中文通用名称：羟基脲

英文通用名称：Hydroxycarbamide

其他名称：氨基甲酰基羟胺、氨基酰羟基胺、氨甲酰基脲、氨甲酰羟基脲、羟基脲素、羟脲、Droxia、Hydrea、Hydrexyurea、Hydroxicarbamidum、Hydroxycarbamidum、Hydroxyurea、Hydura、Idrossicarbamide。

**【药理分类】**

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>影响核酸生物合成的药物

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.主要用于治疗慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、多发性骨髓瘤。

2.对头颈部鳞癌、复发性转移性卵巢癌、肾癌等也有一定的疗效。与放疗同时应用或作为放疗的增敏剂，可增强头颈癌及子宫颈鳞癌的疗效。

3.用于黑色素瘤。

**其他临床应用参考**

1.用于预防伴危象的中至重度镰状细胞贫血。(FDA批准适应症)

2.用于治疗急性白血病。

3.用于原发性血小板增多症。

4.用于治疗高嗜酸粒细胞综合征。

5.可试用于人类免疫缺陷病毒(HIV)感染。

6.用于顽固性银屑病和脓疱性银屑病。

7.用于治疗脑膜瘤。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·慢性粒细胞白血病

1.口服给药  一日20-60mg/kg，一周2次。6周为一疗程。

·真性红细胞增多症

1.口服给药  一日30-40mg/kg，一日1次或分2次服用。待红细胞或血小板降至正常高限时改为维持剂量，即：一次10-20mg/kg，一日1次。

·头颈癌、宫颈鳞癌、卵巢癌

1.口服给药  一次80mg/kg，每3日1次，与放疗合用。

·急性白血病

1.口服给药  对白细胞计数高者，一次50-70mg/kg，一日1次，通常给药2-3日，白细胞明显成倍下降时尽早开始联合化疗。

·银屑病

1.口服给药  一日500-1500mg，4-8周为一疗程。

◆老年人剂量

老年患者对本药敏感，且肾功能可能较差，故应适当减量。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·慢性粒细胞白血病

1.口服给药  一日20-30mg/kg，至少持续6周，现暂不主张间歇治疗。治疗时应密切观察血象，以防止白细胞计数低于2.5×109/L，或血小板计数低于100×109/L；如白细胞和血小板计数低于上述水平，应停药3日后重测，若所测值接近正常水平，则可重新开始治疗；有贫血时，可在治疗的同时纠正贫血，不必停药。当出现慢性粒细胞白血病原始细胞危象时，为快速减少白细胞计数，使用剂量可高达一日12g。

·头颈癌

1.口服给药  一次80mg/kg，每3日1次。应在放疗前至少7日开始给药，且应持续于放疗全程，在放疗后也应不定期给药。

·黑色素瘤、卵巢癌

1.口服给药  间歇性治疗，一次80mg/kg，每3日1次。持续性治疗，一日20-30mg/kg。

·镰状细胞贫血

1.口服给药  对有周期性发作的中至重度疼痛危象的镰状细胞贫血患者，为减少其疼痛危象发作及减少输血，可先给本药一日15mg/kg，在血液学监测的基础上，每12周增加5mg/kg，直至最高耐受剂量或达到一日35mg/kg(最高推荐剂量)。如血细胞计数在可耐受范围内，可以增加剂量；如血细胞计数处于可耐受水平和中毒水平之间时，无需调整剂量；如血细胞计数达到中毒水平，应停药，直至计数恢复到可耐受水平；重新开始治疗时应将日剂量减小2.5mg/kg。每12周将日剂量增加或减少2.5mg/kg，直至血液学指标稳定24周。两次引起毒性的剂量不应再次使用。对于可耐受/中毒性血细胞计数值可参见下表。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 可耐受/中毒性血细胞计数表 | | |
| 血液成分 | 可耐受(高于) | 中毒性(低于) |
| 中性粒细胞(109/L) | 2.5 | 2 |
| 血小板(109/L) | 95 | 80 |
| 血红蛋白(g/L) | 53 | 45 |
| 网织红细胞(109/L)\* | 95 | 80 |

\*表示当血红蛋白少于90g/L时。

◆肾功能不全时剂量

镰状细胞贫血伴肾功能损伤的患者，应减量50%至一日7.5mg/kg；肌酐清除率大于或等于60ml/min者，推荐剂量为一日15mg/kg，肌酐清除率小于60ml/min者，推荐剂量为一日7.5mg/kg。

◆肝功能不全时剂量

尚无资料报道肝功能不全时的确切用量，建议严密监测血液学参数。

◆老年人剂量

老年患者对本药较敏感，且肾功能可能较差，故服用本药时应适当减少剂量。

◆透析时剂量

镰状细胞贫血伴终末期肾病患者应在血液透析后给予本药一日7.5mg/kg。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者(国外资料)。

2.严重骨髓抑制者(国外资料)。

3.水痘、带状疱疹及各种严重感染患者。

4.妊娠期妇女。

5.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.严重贫血(未纠正前)患者。

2.轻至中度骨髓抑制者。

3.肾功能不全者。

4.痛风患者。

5.有尿酸盐结石史者。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童用药的安全性和有效性尚不明确。

**老人**

老年患者用药参见“用法与用量”项。

**妊娠期妇女**

1.由于本药有致突变、致畸、致癌的可能，故妊娠期妇女禁用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为D级。

**哺乳期妇女**

本药可随乳汁排泄，哺乳期妇女禁用。

**特殊疾病状态**

放疗患者：有放疗史者出现红斑恶化的风险增大。

**【不良反应】**

1.泌尿生殖系统  偶见排尿疼痛。有引起睾丸萎缩的报道。

2.神经系统  偶见中枢神经系统症状。

3.胃肠道  偶见胃肠道反应。

4.血液   可见骨髓抑制，为剂量依赖性，可致白细胞和血小板减少，停药后1-2周可恢复。

5.皮肤  可见皮肤色素沉着，偶见脱发。也可出现皮肤血管毒性反应，包括血管溃疡和血管坏死，一旦出现应停药。

6.其他  有引起药物性发热的报道，重复给药时可再出现。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.活疫苗(如轮状病毒疫苗)：

结果：合用将增加活疫苗感染的风险。

处理：接受免疫抑制化疗的患者不能接种活疫苗。缓解期白血病患者，至少要停止化疗3个月才允许接种活疫苗。

2.别嘌醇、秋水仙碱、丙磺舒等：

结果：合用治疗痛风时，可能提高患者的血尿酸浓度。本药与别嘌醇合用时能预防并逆转本药所致的高尿酸血症。

处理：合用时必须调整上述抗痛风药物剂量。

3.氟尿嘧啶(5-Fu)：

结果：本药可减少5-Fu转变为活性代谢物(Fd-UMP)。

处理：两药合用时应慎重。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.本药对中枢神经系统有抑制作用，故与巴比妥类、安定类、麻醉药等合用时应谨慎。

2.若服用本药已达6周仍未见效，应考虑停药。

3.服用本药时应适当增加液体摄入量，以增加尿量，从而有利于尿酸的排出。

4.本药剂量应依据患者对治疗的反应和耐受性等进行调整。

5.与放疗合用时应在放疗前7日开始给药，并严密观察血象，若出现严重的放疗不良反应，应考虑减量或暂停使用本药。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

治疗前后及治疗期间应定期随访血常规、血尿素氮、尿酸、肌酸酐浓度。

**高警讯药物**

美国安全用药规范研究院(ISMP)将本药定为高警讯药物，使用不当将给患者带来严重危害。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

化疗可引起明显的骨髓抑制(包括血小板减少和凝血功能改变)，牙科操作时应注意其对出血和止血的影响。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：本药常引起嗜睡，罕见定向障碍和幻觉。

2.对精神障碍治疗的影响：本药常引起骨髓抑制，与氯氮平和卡马西平合用应谨慎。

**护理注意事项**

1.评估患者的全血细胞计数、肾功能和肝功能检查结果。

2.观察患者有无中枢神经系统改变、肠胃不适、肝毒性和周围神经病症状。

3.指导患者用药方法，并定期监测。

**【药理】**

**药效学**

本药为细胞周期特异性抗肿瘤药，主要作用于S期细胞。作为核苷二磷酸还原酶抑制药，通过阻止核苷酸还原为脱氧核苷酸而起作用，故选择性地抑制DNA的合成，对RNA及蛋白质的合成无抑制作用。

本药用于顽固性银屑病和脓疱性银屑病，能减轻全身性脓疱性银屑病的脓疱、发热和中毒症状。短期用药，其毒性作用较甲氨蝶呤低，对于因有肝损伤而不宜选用甲氨蝶呤，或用甲氨蝶呤无效的严重银屑病患者，适宜选用本药。

**药动学**

本药口服吸收较快，1-2小时后血药浓度达高峰，可透过血-脑脊液屏障，脑脊液中的达峰时间为3小时。20%在肝内代谢，80%随尿液排出，4小时内可排出60%，12小时内可排出80%。半衰期为3-4小时。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  动物试验表明本药具有遗传毒性。本药可诱导体外的细菌、真菌、原生动物和哺乳动物细胞基因突变，诱导体外仓鼠细胞和人淋巴细胞染色体断裂，并引起胚胎细胞致瘤表型改变。

◆致癌性  无长期用药的致癌性研究数据。腹腔内给予雌性大鼠本药一次125-250mg/kg(按体表面积计，相当于人推荐剂量的0.6-1.2倍)，一周3次，连续用药6个月，可增加乳腺癌的发生率。长期使用本药治疗骨髓增生异常(如真性红细胞增多症和血小板增多症)的患者，有出现继发性白血病的报道；此外还有长期使用本药，导致皮肤癌的报道。

**【制剂与规格】**

羟基脲片  500mg。

羟基脲胶囊  (1)250mg。(2)400mg。(3)500mg。

**【贮藏】**

片剂：遮光、密闭保存。

胶囊：遮光、密闭保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 94063 版本 1.0