

Hydroksymocznik i jego zastosowanie w hematologii

Hydroxycarbamide and its use in hematology



dr n. med. Grzegorz Liczner

Oddział Hematologii, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy
Katedra Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
ORCID: 0000-0003-3505-3295

ISSN 2353-8600; ISSN 1230-4719; nr art. GP.202406.06 © P

DOI: 10.57591/GP.202406.06

Abstract

Hydroxycarbamide is one of the longest used anticancer drugs in hematology. It is registered in the treatment of myeloproliferative diseases such as chronic myelogenous (myeloid) leukemia, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, as well as sickle cell disease. It can also be used as a component of psoriasis ointments. The drug has a cytotoxic and antimetabolic activity, which allows for a quick and effective reduction in selected blood parameters. Heretofore, a drug with similar properties, greater selectivity and less toxicity for the bone marrow has not been invented. Therefore, hydroxycarbamide still remains a first-line therapy of the initial stages of the above-mentioned diseases. Its advantages include, in particular the possibility of outpatient treatment, good dosage control, low price and high availability on the market.

Keywords: hydroxycarbamide, chronic myelogenous (myeloid) leukemia, polycythemia vera, essential thrombocythemia, sickle cell disease, myelotoxicity.

Streszczenie

Hydroksymocznik jest jednym z najdłużej stosowanych leków przeciwnowotworowych w hematologii, zarejestrowanym w leczeniu chorób mieloproliferacyjnych (przewlekłej białaczki szpikowej, czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, mielofibrozy), jak również niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Może być stosowany także jako składnik kremów u chorych na łuszczycę. Lek wykazuje działanie cytotoksyczne i antymitotyczne, co pozwala na szybkie i skuteczne obniżenie wybranych parametrów morfotycznych krwi. Nie udało się dotąd wynaleźć leku o właściwościach zbliżonych do hydroksymocznika, który działałby w sposób bardziej selektywny i mniej toksyczny dla szpiku, przez co hydroksykarbamid pozostaje nadal lekiem pierwszego rzutu w leczeniu początkowych stadiów wyżej wymienionych chorób. Do zalet terapii hydroksymocznikiem zaliczamy przede wszystkim możliwość ambulatoryjnego przyjmowania leku, dobrą sterowność w zakresie dawkowania, niską cenę i wysoką dostępność na rynku.

Słowa kluczowe: hydroksymocznik, hydroksykarbamid, przewlekła białaczka szpikowa, czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość samoistna, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, mielotoksyczność.

Wprowadzenie

Hydroksymocznik (łac. *hydroxycarbamidum*, HU) jest organicznym związkiem chemicznym z grupy amidów, będącym hydroksylową pochodną mocznika pod postacią N-hydroksydiamidu kwasu węglowego. Preparaty hydroksymocznika opracowano pod koniec lat 50. XX w. i są stosowane do dziś. Zastąpiły busulfan jako

lek cytostatyczny pierwszego wyboru u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową [1]. Hydroksymocznik jest cytostatykiem fazy S swoistym – działa wybiórczo na fazę S cyklu komórkowego, powodując zatrzymanie wzrostu komórek w interfazie G1-S. Ponadto hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, przekształcającej rybonukleotydy do deoksyribonu-

kleotydu. W konsekwencji hamuje syntezę DNA bez zahamowania syntezy RNA i białek. Oporność na działanie hydroksymocznika wynika ze zwiększenia stężenia reduktazy rybonukleotydowej wskutek amplifikacji genów w komórkach nowotworowych.

Dokładny mechanizm działania hydroksymocznika w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwińkowej nie został dotąd wyjaśniony. U chorych z anemią sierpowatokrwińkową leczonych hydroksykarbamidem obserwuje się wzrost stężenia hemoglobiny płodowej (HbF), która upośledza polimeryzację nieprawidłowej hemoglobiny (HbS), a tym samym ogranicza powstawanie sierpowatej krwinki czerwonej. Polimeryzacja zredukowanej HbS wywołuje zmianę kształtu erytrocytów, upośledzenie ich zdolności odkształcania, zwiększa również ich przyleganie do śródbłonka naczyń krwionośnych, co sprzyja powstawaniu zakrzepów i zatorów. Badania sugerują wpływ hydroksymocznika na wytwarzanie tlenu azotu, który pobudza wytwarzanie cGMP (cyklicznego guanozynomonofosforanu), co prowadzi do aktywacji kinazy białkowej i zwiększenia wytwarzania hemoglobiny płodowej. Wśród znanych działań hydroksymocznika wymienia się: zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie zawartości wody w erytrocytach, zwiększenie podatności krwinek sierpowatych na odkształcanie oraz modyfikację ich przylegania do śródbłonka.

Hydroksymocznik jest chemioterapeutycznym cytoredukującym pierwszym wyboru w nowotworach mieloproliferacyjnych (MPN – *myeloproliferative neoplasms*), do których należy czerwienica prawdziwa (PV – *polycythemia vera*), nadpłytkowość samoistna (ET – *essential thrombocythemia*), pierwotne włóknienie szpiku (PMF – *primary myelofibrosis*) oraz przewlekła białaczka szpikowa (CML – *chronic myeloid leukemia*). Do zalet terapii hydroksymocznikiem zaliczamy przede wszystkim możliwość ambulatoryjnego przyjmowania leku, co pozwala uniknąć hospitalizacji i ograniczyć koszty leczenia. Lek

cechuje stosunkowo małą toksyczność oraz niską ceną. W wyżej wymienionych wskazaniach jest lekiem w pełni refundowanym (bezpłatnym) [2]. Jak dotąd żaden inny chemioterapeutyk w badaniu randomizowanym, wliczając anagrelid, nie wykazał się większą skutecznością przy porównywalnym profilu toksyczności [3]. Inne leki pozostają alternatywną opcją terapeutyczną w sytuacji nieskuteczności lub nietolerancji HU. Do tych leków, poza anagrelidem, należą interferon alfa (IFN α) i busulfan, którego stosowanie zarzucono w obawie przed toksycznością dla prawidłowej hematopoezy [4,5,6]. Hydroksymocznik oprócz chorób mieloproliferacyjnych znalazł zastosowanie w dermatologii oraz w leczeniu nowotworów głowy i szyi, jajnika i czerniaka.

Charakterystyka HU

Hydroksymocznik dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, a jego dostępność biologiczna wynosi niemal 100%. Lek przenika przez barierę krew-mózg, jednakże nie wpływa to na funkcje ośrodkowego układu nerwowego. Jest częściowo metabolizowany w wątrobie i nerkach do moczownika. W ciągu 12 godzin wydalany jest w 80% z moczem, w tym w 50% w postaci niezmienionej. Lek ulega eliminacji podczas hemodializy, dlatego powinien być przyjmowany tuż po zabiegach leczenia nerkozastępczego (hemodializa zmniejsza ekspozycję na hydroksymocznik nawet o 33%).

Przed rozpoczęciem leczenia, jak również w trakcie stosowania HU należy regularnie kontrolować parametry krwi obwodowej (liczbę krwinek białych, płytek krwi, stężenie hemoglobiny), parametry nerkowe (stężenie kreatyniny i moczownika, stężenie kwasu moczowego) oraz wątrobowe (transaminazy, bilirubina). Stężenie hemoglobiny, całkowitą liczbę leukocytów i płytek krwi należy oznaczać przynajmniej raz w tygodniu. Jeżeli liczba krwinek białych zmniejszy się $< 2,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi obniży się $< 100 \times 10^9/l$, leczenie HU należy przerwać do czasu ich normalizacji.

Na początku leczenia hydroksymocznikiem obserwuje się często samoistnie ustępującą erytropoezę megaloblastyczną, która jest niezależna od niedoboru witaminy B₁₂ i kwasu foliowego. Obserwowano natomiast przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi leczonymi hydroksymocznikiem, której rozpoznanie wymaga odstawienia leku i włączenia alternatywnych metod leczenia cytoredukcyjnego [7].

Zastosowanie HU

Główną przyczyną chorobowości i umieralności pacjentów z czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną są powikłania zakrzepowo-zatorowe. W badaniu (ECLAP – *European Collaboration on Low-dose Aspirin*) obejmującym 1638 pacjentów z czerwienicą prawdziwą śmiertelność związana z powikłaniami sercowo-naczyniowymi odpowiadała za 41% wszystkich zgonów i wynosiła 1,5% pacjentów na rok [8]. Głównym celem leczenia, zarówno u pacjentów z PV, jak i ET, jest obniżenie ryzyka powikłań zakrzepowych oraz zmniejszenie objawów ogólnych związanych z chorobą i splenomegalią. Do powszechnie przyjętych czynników wysokiego ryzyka w PV i ET należą wiek powyżej 60 lat oraz przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości, co stanowi wskazanie do jednoczesnego leczenia cytoredukcyjnego i przeciwpłytkowego. Podejmując decyzję o włączeniu terapii, należy wziąć pod uwagę także ryzyko transformacji do ostrej białaczki. Natomiast wszyscy pacjenci z PV i ET należący do grupy niskiego ryzyka (< 60. r.ż. i bez przebytego epizodu zakrzepowego w przeszłości) powinni otrzymywać co najmniej kwas acetylosalicylowy. Ponadto chorzy z czerwienicą prawdziwą leczeni krwiopustami powinni mieć hematokryt nie wyższy niż 45%.

Dla większości pacjentów lekiem pierwszego wyboru jest hydroksykarbamid (HU). Początkowa dawka wynosi zazwyczaj 0,5 g 2 razy na dobę, którą dostosowuje się do parametrów morfologii krwi obwodowej. U ok. 10% chorych rozwija się

oporność na hydroksymocznik, wyrażająca się jedno- lub dwuliniową cytopenią. U kolejnych 10% pacjentów obserwuje się działania niepożądane pod postacią owrzodzeń na skórze i śluzówkach, gorączki, objawów ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, zaparcia). U pacjentów wymagających wdrożenia terapii drugiego rzutu stosuje się takie leki, jak interferon alfa (IFN α), anagrelid (zalecany dla pacjentów z nadpłytkowością) lub busulfan [9,10,11,12]. Na rynku obecne są również selektywne inhibitory kinaz JAK1 i JAK2 – ruksolitynib i fedratynib.

Interakcje

Hydroksymocznik hamuje syntezę HIV DNA i replikację HIV poprzez zmniejszanie liczby deoksynukleotydów wewnątrzkomórkowych. W konsekwencji może zwiększać antyretrowirusową aktywność nukleotydomów odwrotnej transkryptazy (didanozyna, stawudyna) oraz nasilać ich działania niepożądane (hepatotoksyczność, zapalenie trzustki, neuropatia obwodowa), dlatego nie należy go stosować równoległe z lekami przeciwretrowirusowymi u pacjentów z zakażeniem HIV. Nie zaleca się również podawania hydroksymocznika z lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego ze względu na ryzyko rozwoju nefropatii moczowej. Jeżeli konieczne jest skojarzone stosowanie tych leków (np. kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach, probenecydu, benzobromaronu) z hydroksymocznikiem, zaleca się podawanie allopuryngolu.

Działanie supresyjne hydroksymocznika na szpik kostny nasila się podczas jednoczesnego podawania innych leków hamujących czynność szpiku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku u osób przyjmujących jednocześnie lub uprzednio inne leki przeciwnowotworowe albo poddawanych napromienianiu, gdyż u takich pacjentów reakcje niepożądane mogą występować częściej i mają one na ogół cięższy przebieg.

Hydroksymocznik wykazuje również działanie immunosupresyjne. W przypadku jednoczesnego stosowania ze szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje może wystąpić zmniejszenie wytwarzania przeciwciał, nasilenie działań niepożądanych szczepionki oraz zwiększenie replikacji drobnoustrojów zawartych w szczepionce, mogące prowadzić do ciężkich, zagrażających życiu zakażeń. W związku z powyższym szczepienie z użyciem preparatów zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje można przeprowadzić wyłącznie wtedy, gdy korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko [13,14].

Podsumowanie

Pojawianie się na rynku nowych leków stosowanych w terapii chorób mieloproliferacyjnych (m.in. mielofibrozy będącej następstwem transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej) nie wyeliminowało hydroksykarbamidu z kilku prostych powodów. Jego właściwości i dobra tolerancja pozwalają uzyskać kontrolę tych chorób u większości pacjentów przez wiele lat. Lek jest łatwo dostępny i tani. Poza tym aktualne programy lekowe NFZ nie przewidują leczenia w pierwszej linii ruksolitinibem i fedratynibem u pacjentów z PV lub ET,

o ile nie wystąpi oporność lub nietolerancja na hydroksymocznik.

Nadesłano: 28-10-2024

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

1. Sacha T. Historia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Hematologia* 2011;tom 2, supl. B:1-7.
2. Madaan K, Kaushik D, Verma T. Hydroxyurea: a key player in cancer chemotherapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012;12:19-29.
3. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J i wsp. Final results of the ANAHYDRET study: non-inferiority of anagrelide compared with hydroxyurea in newly diagnosed WHO-essential thrombocythemia patients. *Blood* 2008;112: abstrakt 661.
4. Finazzi G. How to manage essential thrombocythemia. *Leukemia* 2011;Nov 4 [artykuł dostępny *on-line*: doi: 10.1038/leu.2011.306].
5. Peterson EA., Zypchen L, Lee VH, Nitta J, Foltz LM. Published guidelines versus real-life practice in the diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. *Am. J. Hematol.* 2011;86:792-794.
6. Spivak JL, Silver RT. The treatment of essential thrombocytosis revisited. *Blood* 2011;118:1179-1180.
7. Russell E. Ware. Hydroxycarbamide: Clinical Aspects; *Comptes Rendus. Biologies*, 2013;Vol 336(3):177-182.
8. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, *et al.* Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224-2232.
9. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88:507-516.
10. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2015;90:163-173.
11. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012;120:275-284.
12. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, *et al.* Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29:761-770.
13. Musialek MW, Rybaczek D. Hydroxyurea – The Good, the Bad and the Ugly; *Genes (Basel)*. 2021 Jul 19;12(7):1096. doi: 10.3390/genes12071096.
14. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, *et al.* Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinico-hematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood* 2012;119:1363-1369.