

Owrzodzenie podudzi jako powikłanie stosowania hydroksymocznika u pacjentów leczonych z powodu chorób mieloproliferacyjnych

Leg ulcers as a side-effects of using hydroxyurea at patients with myeloproliferative disorders

ANNA MLECZKO

Oddział Dermatologii Szpitala im. J. Strusia, ZOZ Poznań Stare Miasto, ordynator prof. dr hab. med. Ryszard Żaba

Streszczenie

W pracy przedstawiono etiopatogenezę, lokalizację oraz cechy charakterystyczne dla poszczególnych rodzajów owrzodzeń podudzi. Omówiono mechanizm działania hydroksymocznika, wskazania i przeciwwskazania do stosowania w leczeniu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Wykazano zależność między terapią hydroksymocznikiem a występowaniem bolesnych owrzodzeń na kończynach dolnych.

Słowa kluczowe: owrzodzenie podudzi, czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość samoistna, enzymatyczny debridement, tlen pod wysokim ciśnieniem, siniczne zapalenie naczyń, zakrzepica.

Abstract

In this study of leg ulcers etiology, pathogenesis, localization and characteristic features has been shown for different types ulcerations. Hydroxyurea mechanism of action, indications and contraindications for therapy of polycythemia vera and essential thrombocythemia has been described. Dependence between therapy of hydroxyurea and occurrence of painful leg ulcerations has been proven.

Key words: leg ulcers, polycythemia vera, essential thrombocythemia, enzymatic debridement, hyperbaric oxygen, livedoid vasculitis, thrombosis.

(*PDiA 2004; XXI, 5: 255–259*)

Wprowadzenie

Owrzodzenia podudzi stanowią istotny problem kliniczny, a ich podłożem mogą być różne czynniki. Przeprowadzone badania naukowe dowiodły, że 1% populacji świata cierpi na przewlekłe owrzodzenia kończyn dolnych.

Najczęściej spotykaną formą owrzodzeń goleni są owrzodzenia żyłne, będące konsekwencją nieleczenia żylaków podudzi, przebytej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych lub przewlekłej niewydolności żyłnej, która stanowi 80% przypadków owrzodzeń podudzi [1].

Ponadto owrzodzenia mogą powstawać na skutek niedokrwienia związanego z miażdżycą tętnic (zwykle po-

przedzone objawami chromania lub bólu spoczynkowego), niedokrwienia tętniczo-żylnego, przetok tętniczo-żylnych, mikroangiopatii cukrzycowej lub procesu zapalnego w chorobie Bürgera i guzkowym zapaleniu tętnic. Owrzodzenia mogą również towarzyszyć reumatoidalnym zapaleniom stawów oraz być następstwem urazu (szczególnie u osób starszych). Z przyczyn pozanaczyniowych należy wymienić owrzodzenia posterooidowe, neurogenne, nowotworowe, uciskowe (odleżyny), spowodowane niedożywieniem, zakażeniem, zapaleniem kontaktowym skóry i skazami krwotocznymi [1, 2].

Ponadto ważny problem stanowią owrzodzenia podudzi będące powikłaniem terapii hydroksymocznikiem.

Adres do korespondencji: lek. med. Anna Mleczko, Oddział Dermatologii Szpitala im. J. Strusia, ul. Szkolna 8/12, Poznań, e-mail: annamleczko@op.pl

Różnicowanie owrzodzeń jest niezwykle istotne w celu rozpoczęcia właściwego leczenia.

Owrzodzenia żyłne przebiegają zazwyczaj bez dolegliwości bólowych, tworzą się u osób w wieku 60–80 lat, głównie u kobiet, najczęściej są zlokalizowane na przyśrodkowej części 1/3 dolnej nogi, powyżej kostek, ponieważ krew zalega tam najsilniej [1, 2].

Patofizjologia owrzodzenia w zespole pozakrzepowym związana jest z rekanalizacją żył głębokich i przesywających po przebytych procesie zakrzepowym. Zrekanalizowana żyła, będąca sztywną rurą pozbawioną zastawek, zatrzymuje wypełniający ją słup krwi, przez co krew zostaje uwięziona w żyłach nadkostkowych. Zjawisku temu towarzyszy przesiek osocza i wybroczyny krwinkowe. Następuje zwyrodnienie włókien kolagenowych, stwardnienie skóry i tkanki podskórnej.

Proces włóknienia i przebarwienia postępuje na skutek odkładania hemosyderyny. Często pojawia się tzw. biały zanik skóry.

Duże znaczenie ma również reperfuzyja, uwalnianie wolnych rodników w kapilarach, uruchamianie leukocytów oraz zahamowanie przenikania czynników wzrostu. Odkładanie włókniaka wokół kapilarów i mikrozakrzepica dodatkowo prowadzą do zaburzeń ukrwienia. Wynikiem tych zjawisk jest martwica i owrzodzenie.

Według badań angielskich z 1992 r. przyjmuje się częstość występowania owrzodzeń żylnych na ok. 1% populacji, a po 65. roku życia nawet do 3%.

Typowe owrzodzenie żyłne posiada dno pokryte różową ziarniną, brzegi pokryte różowym nabłonkiem, otoczone obszarem skórno-tłuszczowej twardziny z typowymi przebarwieniami [2].

Owrzodzenia pochodzenia tętniczego lokalizują się głównie na grzbiecie palców, stopy i przedniej części nogi. Powstają nagle, w skórze niezmiętej troficznie i cechują się znaczną bolesnością. Ból nie ustępuje w spoczynku, często nasila się pod wpływem ciepła lub po uniesieniu kończyny.

Skóra wokół owrzodzeń może być niezmięta lub mieć objawy niedokrwienia (skóra jest wtedy zimna, biała lub ciemna, bez owłosienia). W dniu owrzodzenia stwierdza się białozółty strup ze strzępami tkanki martwiczej lub odsłoniętego ścięgna. Brzegi są płaskie [1–3].

Patogeneza *owrzodzeń występujących u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem* nie jest znana i prawdopodobnie wieloczynnikowa.

Współistniejące choroby tętnic i żył mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju tych owrzodzeń, dlatego powinny być brane pod uwagę w przypadku stwierdzenia objawów klinicznych [4].

Do cech umożliwiających odróżnienie owrzodzeń powstałych w przebiegu terapii hydroksymocznikiem od

owrzodzeń o innej etiologii należą: występowanie owrzodzeń po długim okresie terapii hydroksymocznikiem w dawce co najmniej 1 g/dobę, lokalizacja zmian w okolicy kostki nogi, szybkie ustępowanie zmian po zaprzestaniu terapii hydroksymocznikiem.

Nie zawsze jednak jest możliwe rozróżnienie owrzodzeń w przebiegu choroby podstawowej od owrzodzeń powstałych w przebiegu terapii hydroksymocznikiem. Jedynym rozróżnieniem może być szybkie ustępowanie zmian w przebiegu terapii po zaprzestaniu podawania hydroksymocznika [4].

Best i wsp. przeprowadzili retrospektywne badania na podstawie dokumentacji pacjentów leczonych hydroksymocznikiem z powodu choroby mieloproliferacyjnej, u których w przebiegu terapii wystąpiły bolesne owrzodzenia kończyn dolnych [5].

Analizie poddano 14 chorych: 8 kobiet i 6 mężczyzn. Średnia wieku pacjentów w momencie diagnozy wynosiła 65 lat (wiek pacjentów mieścił się w przedziale między 41. a 74. rokiem życia). 5 pacjentów miało rozpoznaną czerwienicę prawdziwą, 2 nadpłytkowość samostną, 2 metaplastję szpiku, 4 przewlekłą białaczkę granulocytową, a 1 bliżej nieokreśloną chorobę mieloproliferacyjną. Poza tym 1 pacjent chorował na cukrzycę, a 6 na nadciśnienie tętnicze.

Przeprowadzono nieinwazyjne badania metodą ultradźwiękową, oceniając stan naczyń żylnych i tętniczych u tych pacjentów, celem wykluczenia możliwości przewlekłego występowania owrzodzeń z powodu zmian naczyńowych [5].

Wśród pacjentów poddanych analizie był 69-letni mężczyzna, chorujący na czerwienicę prawdziwą z przejściowym atakiem niedokrwinnym, który otrzymywał 1,5 g hydroksymocznika dziennie. Po 3 latach kontynuacji terapii rozwinęło się u niego bolesne owrzodzenie na tylnej powierzchni prawej łydki. Żadne miejscowe opatrunki na ranę, doustne antybiotyki ani enzymatyczne usunięcie rany (enzymatyczny *debridement*) nie przyniosły poprawy. Kiedy dawka hydroksymocznika została zwiększona z 2 do 2,5 g/dobę, owrzodzenie powiększyło się do wymiarów 3x3 cm. Lek odstawiono dopiero wtedy, kiedy skojarzono możliwość wystąpienia owrzodzenia z terapią hydroksymocznikiem.

Owrzodzenie zagoiło się w ciągu ponad 3,5 mies. i pacjent nie miał dalszych trudności aż do czasu, kiedy 3 lata później lekarz, nieprzekonany o możliwości występowania owrzodzenia jako powikłania leczenia hydroksymocznikiem, włączył do terapii hydroksymocznik. Po 4 mies. leczenia u pacjenta rozwinęły się mnogie bolesne owrzodzenia na obu kostkach. Leczenie zostało znowu przerwane i w ciągu 6 mies. owrzodzenia całkowicie ustąpiły [5].

Kolejną pacjentką, leczoną hydroksymocznikiem z powodu choroby mieloproliferacyjnej (w wywiadzie zakrzepica żyły wrotnej), była 41-letnia kobieta. Otrzymywała hydroksymocznik przez 9 lat, w czasie których nie wystąpiły działania uboczne leku. Jednak kiedy pacjentka zaczęła otrzymywać 1,5 g hydroksymocznika dziennie, pojawiło się bolesne owrzodzenie na lewej kostce bocznej (1x1,5 cm). Leczenie pentoksyfiliną, aspiryną, warfarinem ani unoszenie kończyny nie przyniosły poprawy. Następnie terapię hydroksymocznikiem wycofywano i w jej miejsce zaczęto podawać anagrelid.

Owrzodzenie zagoiło się w ciągu 2 mies. Kilka miesięcy później leczenie hydroksymocznikiem wznowiono w dawce 1,5 g/dobę ze względu na nietolerancję anagrelidu ze strony przewodu pokarmowego. Owrzodzenia na skórze rozwinęły się w ciągu 4 mies. i utrzymywały się przez następne 4 lata, w czasie których pacjentka otrzymywała hydroksymocznik [5].

Najczęstszą lokalizacją owrzodzeń u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem była okolica kostki, choć czasami można je było zaobserwować także na pierszczyli, grzbietowej stronie stopy czy na łydkach.

Owrzodzenia były zazwyczaj bardzo bolesne.

Mnogie owrzodzenia stwierdzono u 9 pacjentów (64%). Leczenie hydroksymocznikiem było przerywane, kiedy dawka leku wynosiła 1–2,5 g/dobę. Średnia łączna dawka hydroksymocznika, zanim rozwinęło się owrzodzenie, wynosiła 3,2 kg.

Pacjenci leczeni byli hydroksymocznikiem średnio przez ok. 6 lat (od 2 do 15 lat), zanim doszło do rozwinęcia się owrzodzenia. Wszystkie owrzodzenia uległy wygojeniu po zaprzestaniu terapii hydroksymocznikiem, a u 2 chorych stwierdzono nawrót owrzodzeń po wznowieniu terapii hydroksymocznikiem [5].

Wyjaśnieniem lokalizacji owrzodzenia na kostce może być mechaniczne uszkodzenie lub uraz.

Toksyczne oddziaływanie hydroksymocznika na skórę, a więc rozwój owrzodzenia, ma charakter przewlekły i jest procesem odwracalnym.

Uszkodzenie komórek obejmuje coraz większą powierzchnię w ten sposób, że mechanizmy naprawcze nie są dłużej zdolne do regeneracji. Prawidłowe funkcjonowanie naskórka, komórek zrębu i śródbłonka zostaje zakłócone – tkanka ulega uszkodzeniu i rozwija się owrzodzenie [5].

Badania histologiczne pokazują zmiany, które jednak nie nadają się do oceny diagnostycznej. Na granicy owrzodzenia widoczna jest pseudonabłonkowa hiperplazja i gąbczasty naskórek. W skórze obecne są nabrznięte komórki śródbłonka, obrzęknięta i gruba ściana naczyń krwionośnych, a także nacieki z limfocytów wokół

naczyń, bez cech ich zapalenia. Bezpośrednio na granicy owrzodzenia w przewlekle uszkodzonych ścianach naczyń krwionośnych widoczne są ogniska hialinizacji i międzyblaszkowe złogi fibrynowideu.

Obrazy te są podobne do niedrożności naczyń, występującej w sinicznym zapaleniu naczyń.

Następnym stadium jest zwłóknienie skóry [5].

Mimo braku korelacji między dawką, czasem trwania leczenia hydroksymocznikiem a występowaniem owrzodzeń udało się u 2 pacjentów zaobserwować rozwój owrzodzenia zależny od wielkości dawki hydroksymocznika – wielkość owrzodzeń korelowała z ilością podawanego hydroksymocznika [5].

Hydroksymocznik stosowany jest w terapii wielu chorób: w chorobach mieloproliferacyjnych (czerwieńca prawdziwa, nadpłytkowość samoistna, osteomielifibroza), nowotworowych (przewlekła białaczka szpikowa, czerniak złośliwy, zaawansowany oporny na leczenie rak jajnika, płaskonabłonkowe raki regionu głowy i szyi), dermatologicznych (łuszczyca), niedokrwistości sierpowatej, w terapii zakażeń wywołanych wirusem HIV i talasemii [6, 7].

Szczególnie istotne jest znaczenie tego leku w leczeniu nadpłytkowości samoistnej i czerwieńcy prawdziwej – chorobach, w których występuje zróżnicowane ryzyko powikłań krwotoczno-zakrzepowych.

W odróżnieniu od innych przewlekłych chorób mieloproliferacyjnych, czerwieńca prawdziwa i nadpłytkowość samoistna charakteryzują się lepszym rokowaniem, jeśli chodzi o częstość występowania transformacji blastycznych. Nadpłytkowość samoistna występuje znacznie częściej u młodych osób, szczególnie kobiet, dlatego strategia terapii hydroksymocznikiem powinna być niezwykle starannie dobrana i uwzględniać: uzyskanie długoletnich przeżyć, występowanie powikłań zakrzepowych, transformacje prowadzące do zwłóknienia szpiku kostnego lub rozwoju ostrej białaczki szpikowej oraz toksyczność, mogącą zagrażać ciąży [8].

W nadpłytkowości samoistnej tendencja do zakrzepów żylnych i zatorów tętniczych występuje u ok. 70% chorych, natomiast krwawienia dotyczą 12–19% pacjentów i mogą mieć charakter zagrażający życiu [9].

Ponieważ leczenie cytoredukcyjne może wykazywać istotne działania uboczne, a nie wszyscy chorzy z rozpoznaną nadpłytkowością samoistną wymagają rozpoczęcia leczenia, ustalono kryteria, wg których osoby z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań naczyniowych są kwalifikowane do przyjmowania leków cytostatycznych. Leczenie cytoredukcyjne powinni rozpocząć pacjenci, którzy spełniają choćby jedno z następujących kryteriów: wiek powyżej 60. roku życia,

incydenty zakrzepowo-zatorowe lub krwotoczne w wywiadzie, liczba płytek powyżej 1000 G/l [9–14].

U tych chorych powinno się stosować hydroksymocznik początkowo w dawce 15–40 mg/kg m.c./dobę; po uzyskaniu remisji w leczeniu podtrzymującym 10–20 mg/kg m.c./dobę, a w zaostrzeniu 25–50 mg/kg m.c./dobę. Należy utrzymywać liczbę płytek poniżej 600 G/l [12, 15].

Dla pacjentów poniżej 60. roku życia bez obecności czynników ryzyka leczenie dobiera się indywidualnie [9, 10].

Często jednak w tej grupie chorych, zaniepokojonych ryzykiem rozwoju białaczki w wyniku toksycznego działania hydroksymocznika, zaleca się stosowanie anagrelidu [8].

W czerwienicy prawdziwej również istnieje tendencja do występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych. W przybliżeniu 20% chorych ma zaburzenia zakrzepowe, u 40% są one przyczyną zgonu, a ryzyko nawracających incydentów zakrzepowo-zatorowych wzrasta u osób powyżej 70. roku życia, szczególnie obciążonych incydem zakrzepowym w wywiadzie.

W przeciwieństwie do zakrzepicy, krwawienia u pacjentów z czerwienicą prawdziwą występują zdecydowanie rzadziej, najczęściej u osób sięgających po NLPZ, i raczej nie stanowią zagrożenia życia [8, 11, 16, 17].

Leczeniem pierwszego wyboru u tych pacjentów są regularne krwiopusty, w których dąży się do obniżenia hematokrytu u kobiet <42%, a u mężczyzn <45%.

Jeśli chory wymaga upustów częściej niż raz na miesiąc, a także jeżeli oprócz nadkrwistości występuje nadpłytkowość (trombocytoza powyżej 800 G/l) i/lub granulocytoza, wymagane jest rozpoczęcie leczenia hydroksymocznikiem. Hydroksymocznik powinien być podawany pacjentom powyżej 60. roku życia, początkowo w dawce 15–20 mg/kg m.c./dobę, a w leczeniu podtrzymującym zwykle 10 mg/kg m.c./dobę. Należy utrzymywać liczbę płytek poniżej 400 G/l, a hematokryt poniżej 45% [15].

U osób poniżej 60. roku życia zaleca się stosowanie interferonu alfa [8].

W przypadku występowania jedynie szybko narastającej nadkrwistości można chorego leczyć pipobromanem [18].

Hydroksymocznik jest cytostatykiem, wykazującym działanie cytotoksyczne i antymitotyczne, polegające na hamowaniu syntezy DNA poprzez blokowanie reduktazy rybonukleotydowej. Efektem jest zatrzymanie wzrostu komórek w fazach S i G1. Ponadto bezpośrednio uszkadza DNA, w wyniku czego dochodzi do złamań i fragmenta-

cji chromosomów. Działając na szpik, powoduje przede wszystkim zahamowanie tworzenia granulocytów, a w mniejszym stopniu płytek krwi i erytrocytów [6].

Hydroksymocznik łatwo przenika przez barierę krew – płyn mózgowo-rdzeniowy, osiągając maksymalne stężenie po 3 godz. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Przenika do łożyska oraz wydzielany jest z mlekiem karmiącej matki. Częściowo metabolizowany jest w wątrobie i nerkach do mocznika [6].

Główną toksycznością hydroksymocznika jest zależna od dawki mielotoksyczność – odwracalne zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku (leukopenia, niedokrwistość typu megaloblastycznego, rzadziej małopłytkowość). Ponadto mogą występować zaburzenia ze strony układu pokarmowego (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, brak apetytu, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, wzdęcia, bóle brzucha), nerwowego (bóle i zawroty głowy, drgawki), złe samopoczucie, gorączka polekowa oraz zmiany dermatologiczne w przebiegu terapii [6].

Do zmian skórnych, będących ubocznym działaniem hydroksymocznika należą łysienie, przebarwienia skóry, zanik pstry skóry, atrofia skóry, zmiany paznokci o charakterze przebarwień i podłużnego czarnego zabarwienia (*melanonychia longitudinalis*), zmiany o charakterze rybiej łuski i liszaja płaskiego, zapalenie skórno-mięśniowe i wykwyty skórne z łuskowatym liniowym rumieniem na stronie grzbietowej dłoni, rumień twarzy, zmiany wrzodziejące na skórze członka, brodawki o umiarkowanej cytologicznej atypii, bolesne owrzodzenia kończyn dolnych, głównie okolicy kostki oraz zmiany nowotworowe skóry (rak podstawnkomórkowy, rak kolczystokomórkowy, keratoakantoza) [19–25].

Zmiany skórne występujące w przebiegu długotrwałej terapii hydroksymocznikiem są spowodowane jego toksycznym oddziaływaniem na warstwę podstawną naskórka i błonę śluzową. Keratynocyty warstwy podstawnej naskórka są najbardziej aktywnymi komórkami naskórka jeśli chodzi o replikację, a uszkodzenie ich przez cytotoksycznie działające chemioterapeutyki prowadzi do powstania zmian patologicznych.

Przez uszkodzenie warstwy podstawnej naskórka (keratynocytów) dochodzi do jej zaniku [5].

Wnioski

Przeprowadzone doświadczenia kliniczne potwierdzają i wyjaśniają związek między terapią hydroksymocznikiem, a występowaniem przewlekłego owrzodzenia kończyn dolnych [5].

Leczenie owrzodzeń (przed odstawieniem hydroksymocznika) przy użyciu miejscowo i ogólnie działającego antybiotyku, pentoksyfiliny, tlenu pod wysokim ciśnieniem, warfariny, prednizonu, miejscowych opatrunków na ranę nie przyniosło poprawy.

Wyniki badań wskazują, że właściwie jedynym sposobem wygojenia tego typu owrzodzeń jest zaprzestanie terapii hydroksymocznikiem.

Poczynione obserwacje pokazują, że u pacjentów, u których wcześniej rozwinęło się indukowane hydroksymocznikiem owrzodzenie na kończynach dolnych i którym przerwano terapię, po ponownym włączeniu hydroksymocznika znowu pojawiły się bolesne owrzodzenia.

Jeśli owrzodzenie na kończynie rozwija się, podczas gdy pacjent przyjmuje hydroksymocznik, terapia tym lekiem powinna zostać przerwana. Hydroksymocznik nie powinien być podawany pacjentom, u których skuteczny jest inny alternatywny lek [5].

Piśmiennictwo

1. Rolka H, Krajewska-Kułak E, Ostapowicz-van Damme K i wsp.: Standard opieki pielęgniarskiej nad pacjentem z owrzodzeniem podudzi, u którego zastosowano w procesie terapii opatrunki wspomagające proces gojenia ran. *Dermatologia Kliniczna* 2004, 6 (2): 79-84.
2. Czajkowski K: Zastosowanie kriochirurgii w leczeniu owrzodzenia żylnego. www.metrum.com.pl/Owrzodzenia.htm.
3. Jabłońska S, Chorzeński T: Owrzodzenia podudzi. *Choroby skóry*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2002, 323-324.
4. Bader U, Banyai M, Boni R, et al.: Leg ulcers in patients with myeloproliferative disorders: disease – or treatment related? *Dermatology* 2000, 200 (1): 45-48.
5. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, et al.: Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med* 1998, 128 (1): 29-32.
6. Stevens MR: Hydroxyurea: an overview. *J Biol Regul Homeost Agents* 1999, 13: 172-175.
7. Gwilt PR, Tracewell WG: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyurea. *Clin Pharmacokinet* 1998, 34 (5): 347-358.
8. Tefferi A, Solberg LA, Sulverstein MN: A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2000, 109: 141-149.
9. Hellmann A, Bieniaszewska M: Nadpłytkowość samoistna. *Postępy Nauk Medycznych* 2000, XIII: 68-71.
10. Storen EC, Tefferi A: Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood* 2001, 97: 863-866.
11. Van Genderen PJJ, Troost MM: Polycythemia vera and essential thrombocythemia in the elderly-epidemiology, management and outcomes. *Drugs & Aging* 2000, 17: 107-119.
12. Lengfelder E, Hehlmann H: Polyzythaemia vera-aktueller Stand der Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2000, 125: 1243-1247.
13. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, et al.: From efficacy to safety: a polycythemia vera study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Sem Hematol* 1997, 34: 17-23.
14. Tatarsky I, Sharon R: Management of polycythemia vera with hydroxyurea. *Sem Oncol* 1997, 34: 24-28.
15. Indeks leków medycyny praktycznej 2004, 60, 264.
16. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al.: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *New Engl J Med* 1995, 332: 1132-1136.
17. Löfvenberg E, Wahlin A: Management of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol* 1988, 41: 375-381.
18. Frydecka I, Kuliczowski K: Standard postępowania w czerwienicy prawdziwej. www.esculap.pl/ONK/pub.html?spec=ONK&pub=208
19. Young HS, Khan AS, Kendra JR, et al.: The cutaneous side-effects of hydroxyurea. *Clin Lab Haematol* 2000, 22 (4): 229-232.
20. Weinlich G, Schuler G, Greil R, et al.: Leg ulcers associated with long-term hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39: 372-374.
21. Kelly RI, Bull RH, Marsden A: Cutaneous manifestations of long-term hydroxyurea therapy. *Australas J Dermatol* 1994, 35 (2): 61-64.
22. Senet P, Aractingi S, Porneuf M, et al.: Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *Br J Dermatol* 1995, 133 (3): 455-459.
23. Renfro L, Kamino H, Raphael B, et al.: Ulcerative lichen planus-like dermatitis associated with hydroxyurea. *J Am Acad Dermatol* 1991, 24: 143-145.
24. Cohen AD, Hallel-Halevy D, Hatskelzon L, et al.: Longitudinal melanonychia associated with hydroxyurea therapy in a patient with essential thrombocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1999, 13 (2): 137-139.
25. Hernandez-Martin A, Ros-Forteza S, de Unamuno P: Longitudinal, transverse, and diffuse nail hyperpigmentation induced by hydroxyurea. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41: 333-334.