

Ung thư tinh hoàn: Ban đầu là 3 mg/m². Các liều cách nhau 7 ngày trở lên.

Liều cho người lớn:

Liều bắt đầu điều trị thường là 3,7 mg/m² diện tích cơ thể, tiêm tĩnh mạch một lần. Cứ sau 7 ngày lại điều chỉnh liều dựa trên biểu hiện huyết học. Liều có thể tăng tới 5,5 mg/m² (liều thứ 2); tới 7,4 mg/m² (liều thứ 3); tới 9,25 mg/m² (liều thứ 4) và 11,1 mg/m² (liều thứ 5). Các liều cách nhau trên 7 ngày. Liều thường dùng là 5,5 - 7,4 mg/m²/lần. Mục đích của điều chỉnh liều là làm giảm bạch cầu xuống khoảng xấp xỉ 3 000/mm³.

Bệnh Hodgkin (trị liệu phối hợp): Liều thường dùng là 6 mg/m²; 2 tuần một lần.

Ung thư tinh hoàn (trị liệu phối hợp): Liều thường dùng là 0,11 mg/kg/ngày trong 2 ngày; lặp lại sau 3 tuần; hoặc 6 mg/m²/ngày trong 2 ngày; lặp lại sau 3 - 4 tuần.

Ung thư bàng quang (trị liệu phối hợp): Liều thường dùng là 3 mg/m² vào các ngày thứ 2, 15, 22 và 28 trong chu kỳ điều trị 28 ngày. Lặp lại sau 3 - 4 tuần.

Ung thư tế bào hắc tố (trị liệu phối hợp): 2 mg/m² các ngày 1 - 4 và 22 - 25 của chu kỳ điều trị 6 tuần.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (trị liệu phối hợp): 4 mg/m² vào ngày 1, 8, 15, 22 và 29; lặp lại sau 2 tuần.

Ung thư buồng trứng (trị liệu phối hợp): 0,11 mg/kg/ngày trong 2 ngày; lặp lại sau 3 tuần.

Ung thư tuyến tiền liệt (trị liệu phối hợp): 4 mg/m²/tuần, dùng trong 6 tuần; nghỉ 2 tuần rồi lặp lại (chu kỳ 8 tuần).

Ung thư vú hoặc ung thư tế bào thận: Liều thường dùng là 6 mg/m²; lặp lại sau ít nhất 1 tuần.

Điều chỉnh liều:

Không cần điều chỉnh liều ở người suy thận.

Điều chỉnh liều ở người suy gan:

Theo FDA, nếu bilirubin huyết thanh > 3 mg/100 ml thì dùng 50% liều. Có tác giả khuyên nếu bilirubin huyết thanh > 3,1 mg/100 ml hoặc các transaminase tăng cao hơn 3 lần mức bình thường thì không nên dùng thuốc.

Nếu bilirubin huyết thanh 1,5 - 3 mg/100 ml hoặc AST tăng (60 - 180 đơn vị): Giảm 50% liều.

Nếu bilirubin huyết thanh là 3 - 5 mg/100 ml: Dùng 25% liều.

Nếu bilirubin huyết thanh > 5 mg/100 ml: Không dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Khi dùng vinblastin cùng với phenytoin, nồng độ phenytoin trong huyết thanh bị giảm, có lẽ do giảm hấp thu và tăng chuyển hóa của phenytoin. Do đó cần phải theo dõi nồng độ phenytoin và điều chỉnh liều lượng phenytoin.

Vinblastin được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A của cytochrom P450. Dùng vinblastin cùng với các thuốc ức chế mạnh isoenzym này (như các thuốc chống nấm itraconazol, voriconazol), chuyển hóa của vinblastin có thể bị ức chế, dẫn đến xuất hiện sớm hoặc tăng mức độ nặng của các ADR của thuốc. Nếu dùng đồng thời thì phải giảm liều vinblastin.

Vinblastin làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tolterodin; phải giảm 50% liều tolterodin nếu dùng đồng thời.

Thận trọng khi dùng vinblastin đồng thời với thuốc chống nôn apretitant là thuốc có thể ức chế hoặc kích hoạt CYP3A.

Độc tính lên tai của thuốc tăng khi dùng đồng thời với các thuốc khác độc lên tai như các thuốc chống ung thư có platin. Phải rất thận trọng khi dùng các thuốc này.

Độc tính của thuốc tăng khi dùng đồng thời với erythromycin.

Dasatinib, lopinavir, chất ức chế P-glycoprotein, trastuzumab làm tăng nồng độ và tác dụng của vinblastin do ức chế CYP3A4.

Deferasirox, Echinacea, chất kích hoạt P-glycoprotein (những chất

kích hoạt CYP3A4) làm giảm nồng độ vinblastin.

Vinblastin làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của mitomycin, natalizumab, vắc xin (sống).

Vinblastin làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của dabigatran etexilat, cơ chất của P-glycoprotein, vắc xin (khử hoạt).

Không dùng đồng thời vinblastin với natalizumab, vắc xin sống, có St. John.

Tương kỵ

Nếu trộn vinblastin cùng với furosemid trong cùng dây truyền hoặc bơm tiêm sẽ gây kết tủa ngay lập tức.

Quá liều và xử trí

ADR của vinblastin phụ thuộc vào liều dùng. Vì vậy nếu tiêm liều cao hơn liều được khuyến cáo, người bệnh có thể bị những ADR nói trên một cách quá mức. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Vì vinblastin bài xuất chủ yếu qua gan - mật, nên độc tính của thuốc có thể tăng khi bị suy gan. Việc chăm sóc hỗ trợ khi quá liều bao gồm: Theo dõi tim mạch, dùng thuốc chống co giật, phòng ngừa tắc ruột, xét nghiệm máu hàng ngày để xác định yêu cầu truyền máu và để đánh giá nguy cơ nhiễm khuẩn. Tác dụng chủ yếu của quá liều vinblastin là suy tủy xương có thể đe dọa tính mạng. Không có thông tin về hiệu quả của thẩm phân hoặc của cholestyramin trong điều trị quá liều.

Cập nhật lần cuối: 2021.

VINCRISTIN SULFAT

Tên chung quốc tế: Vincristine.

Mã ATC: L01CA02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư - vinca alkaloid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 1 mg/1 ml; 2 mg/2 ml; 5 mg/5 ml.

Thuốc tiêm dạng liposom: 5 mg/31 ml (0,16 mg/ml).

Dược lực học

Vincristin, một alkaloid chống ung thư chiết xuất từ cây Dừa cạn (*Catharanthus roseus*) có tác dụng kích ứng mạnh các mô.

Cơ chế tác dụng còn chưa được biết thật chi tiết, nhưng vincristin là chất ức chế mạnh tế bào và có hoạt tính chống ung thư phổ rộng. Thuốc liên kết đặc hiệu với tubulin (protein ống vi thể), phong bế sự tạo thành các thoi phân bào cần thiết cho sự phân chia nhiễm sắc thể của tế bào. Do đó, vincristin có tính đặc hiệu cao trên chu kỳ tế bào và ức chế sự phân chia tế bào ở kỳ trung gian.

Ở nồng độ cao, thuốc có tác dụng theo cơ chế phức tạp đến tổng hợp acid nucleic và protein. Vincristin còn có hoạt tính ức chế miễn dịch.

Dược động học

Hấp thu: Vincristin hấp thu kém ở ống tiêu hóa. Ở người bệnh có chức năng gan và chức năng thận bình thường, sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh 2 mg vincristin, nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 0,19 - 0,89 micromol đạt hầu như tức thời và thuốc nhanh chóng phân bố vào các mô. Diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian của vincristin trong trường hợp truyền tĩnh mạch liên tục tăng so với tiêm tĩnh mạch cùng liều. Sau khi truyền tĩnh mạch 1 giờ vincristin sulfat dạng liposom 2,25 mg/m² ở bệnh nhân có bệnh bạch cầu cấp thể lympho, nồng độ đỉnh trung bình là 1 220 nanogam/ml và các thông số cho thấy thuốc không đạt sinh khả dụng ngay lập tức như dạng thông thường.

Phân bố: Thuốc gắn nhiều vào protein (75%); sau 15 - 30 phút tiêm, 90% thuốc từ máu đi vào các mô. Dược động học diễn ra theo một mô hình 2 ngăn mở, có pha phân bố ban đầu ngắn. Thể tích

phân bố rất lớn (ở trạng thái cân bằng là $8,4 \pm 3,2$ lít/kg), cho thấy thuốc gắn sâu vào các mô cơ thể và cơ chế gắn có thể dễ dàng đảo ngược. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc và các chất chuyển hóa của thuốc nhanh chóng được phân bố khắp cơ thể, nồng độ trong huyết thanh giảm theo ba pha. Nửa đời thải trừ của từng pha lần lượt là 5 phút, 2,3 giờ và pha cuối là 85 giờ (dao động từ 15 - 155 giờ). Pha cuối kéo dài do thể tích phân bố lớn và giải phóng thuốc chậm ở các vị trí liên kết với các mô ở sâu. Nồng độ thuốc cao nhất ở gan, mật và lách; thuốc ít vào dịch não tủy và các mô mỡ, việc phân bố vào sữa mẹ không rõ ràng.

Chuyển hóa: Vincristin bị chuyển hóa ở gan, bởi hệ thống enzym của cytochrom P450, isoenzym CYP3A4 và CYP3A5.

Thải trừ: Vincristin và các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu qua mật và theo phân. Ở người lớn có chức năng gan và chức năng thận bình thường, sau khi tiêm tĩnh mạch, khoảng 70 - 80% liều được bài xuất qua phân; khoảng 10 - 20% được đào thải qua nước tiểu, trong đó < 1% thuốc dưới dạng không thay đổi. Chuyển hóa thuốc giảm ở người bị suy gan. Do phân bố nhiều vào các mô, không thể loại bỏ được vincristin bằng thẩm phân máu. Độ thanh thải thuốc dạng liposom thấp hơn so với dạng viên thông thường (345 so với 11 340 ml/giờ). Chỉ một lượng nhỏ vincristin được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Đối với vincristin sulfat dạng tiêm thông thường: Sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống ung thư khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, bệnh bạch cầu mạn dòng lympho, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, cơn kịch phát thể nguyên bào của bệnh bạch cầu mạn dòng tủy, bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin, đa u tủy, u nguyên bào thần kinh và nguyên bào tủy, u nguyên bào võng mạc, u nguyên bào gan, u Wilms, sarcom cơ vân thể phôi, sarcom Kaposi liên quan đến AIDS, sarcom xương (trong đó có sarcom Ewing), sarcom mô mềm, ung thư lá nuôi, ung thư não, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư vú, ung thư vùng đầu cổ, ung thư tuyến ức. Thuốc còn được sử dụng trong điều trị ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn, thuốc có cho thấy hiệu quả trong ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và trong một số trường hợp kiểm soát bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn.

Vincristin sulfat tiêm dạng liposom có hiệu quả trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho tái phát (ít nhất hai lần) hoặc kháng trị (tiến triển sau ít nhất hai phác đồ điều trị), âm tính với nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph-).

Chống chỉ định

Quá mẫn với vincristin sulfat.

Hội chứng Charcot-Marie-Tooth thể hủy myelin và các rối loạn thần kinh cơ khác.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên nghiêm trọng.

Người bệnh đang chiếu xạ tia X vùng tĩnh mạch cửa và gan.

Suy gan nặng.

Táo bón và có nguy cơ tắc ruột, đặc biệt ở trẻ em.

Sử dụng qua đường tiêm nội tủy.

Phụ nữ cho con bú.

Sử dụng đồng thời với vắc xin sống giảm độc lực.

Thận trọng

Các chế phẩm vincristin chỉ dùng đường tĩnh mạch. Vincristin sulfat không được dùng tiêm nội tủy, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Vincristin sulfat tiêm nội tủy thường dẫn đến tử vong.

Khi vô tình tiêm nội tủy, cần can thiệp phẫu thuật thần kinh ngay lập tức để ngăn chặn tình trạng liệt tăng dần dẫn đến tử vong. Ở một số rất ít bệnh nhân, tình trạng liệt đe dọa tính mạng và tử vong sau đó đã được ngăn chặn nhưng để lại di chứng thần kinh nặng nề,

với khả năng hồi phục hạn chế.

Dựa trên việc xử trí các trường hợp sống sót này đã được công bố, nếu vincristin bị tiêm nhầm qua đường tiêm nội tủy, điều trị sau đây nên được bắt đầu ngay sau khi tiêm: Loại bỏ càng nhiều dịch não tủy càng an toàn càng tốt thông qua đường vào tại thất lưng. Đặt cathete ngoài màng cứng vào khoang dưới nhện qua khoang đĩa đệm phía trên đường vào tại thất lưng ban đầu và bơm rửa bằng dung dịch Ringer lactat. Bỏ sung thêm 25 ml huyết tương tươi đông lạnh vào mỗi 1 lít dung dịch Ringer lactat ngay khi có thể. Đặt ống dẫn lưu hoặc cathete não thất được thực hiện bởi bác sĩ phẫu thuật thần kinh và tiếp tục bơm rửa với dẫn lưu dịch qua đường vào tại thất lưng nối với hệ thống dẫn lưu kín. Truyền liên tục dung dịch Ringer lactat với tốc độ 150 ml/giờ, hoặc với tốc độ 75 ml/giờ khi đã thêm huyết tương tươi đông lạnh. Tốc độ truyền được điều chỉnh để duy trì mức protein dịch não tủy là 150 mg/dl. Ngoài ra, các biện pháp sau cũng đã được sử dụng nhưng có thể không cần thiết:

Tiêm tĩnh mạch acid folinic liều bolus 100 mg, sau đó truyền với tốc độ 25 mg/giờ trong 24 giờ, tiếp đó tiêm liều 25 mg mỗi 6 giờ trong 1 tuần. Tiêm tĩnh mạch 10 g acid glutamic trong 24 giờ, tiếp theo là uống 500 mg ba lần mỗi ngày trong một tháng. Truyền 50 mg pyridoxin trong 30 phút mỗi 8 giờ. Chưa rõ vai trò của các thuốc này trong việc làm giảm độc tính thần kinh.

Vincristin là một chất gây kích ứng mô và có thể gây viêm tĩnh mạch và hoại tử. Thoát mạch vincristin có thể gây đau và viêm mô tế bào. Nếu nghi ngờ thoát mạch, ngừng truyền ngay lập tức và xem xét các biện pháp điều trị tại chỗ.

Bệnh tắc tĩnh mạch gan, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng vincristin, đặc biệt ở những bệnh nhân trẻ em dùng vincristin kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác. Độc tính trên gan, đôi khi gây tử vong, cũng đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng vincristin dạng liposom. Nồng độ AST tăng độ 3 trở lên đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở 6 - 11% bệnh nhân dùng vincristin dạng liposom.

Nồng độ thuốc trong máu tăng và nửa đời thải trừ kéo dài ở người bệnh có suy giảm chức năng gan, làm tăng nguy cơ xảy ra ADR. Cần điều chỉnh liều hoặc ngừng thuốc ở những bệnh nhân này.

Độc tính trên thần kinh với bệnh thần kinh cảm giác và vận động là thường gặp và có tính chất tích lũy. Theo dõi bệnh nhân về các triệu chứng của bệnh lý thần kinh vận động và cảm giác ngoại vi, bệnh lý TKTW và tự chủ, ví dụ như giảm cảm giác, tăng cảm giác, dị cảm, giảm phản xạ, mất phản xạ, đau dây thần kinh, đau hàm, giảm cảm giác rung, bệnh thần kinh sợ, liệt ruột, cảm giác nóng, đau khớp, đau cơ, co thắt cơ, hoặc yếu cơ, cả trước và trong khi điều trị. Có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế đứng. Tăng nguy cơ độc tính trên người bệnh có bệnh lý nền thần kinh, thần kinh - cơ hoặc đang dùng thuốc có tác dụng độc lên thần kinh; do đó, cần thông báo cho những người bệnh này về nguy cơ và theo dõi chặt chẽ để điều chỉnh phác đồ phù hợp. Người cao tuổi cũng nhạy cảm hơn với các độc tính này.

Để dự phòng nguy cơ táo bón, cần áp dụng các biện pháp như điều chỉnh chế độ ăn và sử dụng các thuốc nhuận tràng (ví dụ như lactulose).

Thận trọng ở người có bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Vincristin ít gây giảm bạch cầu hơn so với các thuốc chống ung thư khác, tuy nhiên vẫn có những báo cáo về thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Cần xét nghiệm công thức máu trước mỗi lần dùng thuốc và có các biện pháp chống nhiễm trùng phù hợp. Nếu có giảm bạch cầu độ 3 - 4, nhiễm khuẩn, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu, cần xem xét kỹ về liều dùng kế tiếp, ngừng thuốc và áp dụng các biện pháp hỗ trợ. Đặc biệt phải theo dõi chặt chẽ người bệnh có

dấu hiệu bị ức chế tùy do trị liệu trước đó hoặc do chính bệnh gây ra vì tăng nguy cơ bị giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Tăng acid uric huyết thanh cấp tính có thể xảy ra trong quá trình điều trị, cần theo dõi thường xuyên acid uric huyết thanh trong 3 - 4 tuần đầu điều trị hoặc áp dụng các biện pháp thích hợp để ngăn ngừa bệnh thận do urat.

Vì vincristin sulfat thâm nhập vào hàng rào máu - não kém, có thể cần phối hợp thêm các thuốc khác trong điều trị bệnh bạch cầu hệ TKTW.

Khó thở cấp tính và co thắt phế quản nặng đã được báo cáo sau khi dùng các vinca alkaloid. Những phản ứng này thường gặp nhất khi sử dụng vinca alkaloid phối hợp với mitomycin C và có thể cần điều trị tích cực, đặc biệt khi đã có rối loạn chức năng phổi từ trước. Những phản ứng này có thể xảy ra vài phút đến vài giờ sau khi tiêm vinca alkaloid và có thể đến 2 tuần sau khi dùng mitomycin. Khó thở tiến triển mạn tính cần điều trị có thể xảy ra, vincristin sulfat không nên sử dụng lại trên những bệnh nhân này.

Vincristin sulfat có tính kích ứng cao nên khi tiếp xúc với mắt có thể gây loét giác mạc. Nếu vô tình làm thuốc nhiễm vào mắt, cần rửa kỹ mắt ngay lập tức.

Người bệnh khi dùng thuốc cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc do nguy cơ mệt mỏi và tác dụng trên thần kinh ngoại vi. Vincristin sulfat dạng liposom có thể gây ra mệt mỏi mức độ nặng, có thể cần trì hoãn thời gian đưa liều tiếp, giảm liều hoặc ngừng điều trị. Cần giám sát và đánh giá các dấu hiệu của hội chứng hoại tử u trên bệnh nhân đang dùng dạng liposom điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho để có biện pháp quản lý phù hợp.

Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* đều chưa chứng minh được vincristin là chất gây đột biến gen. Chưa có các nghiên cứu ở người đánh giá về khả năng sinh sản khi dùng vincristin đơn trị liệu cho bệnh ác tính. Các báo cáo lâm sàng trên cả bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ được đa hóa trị liệu bao gồm vincristin đã cho thấy tình trạng không có tinh trùng trong tinh dịch và vô kinh có thể xảy ra ở bệnh nhân sau dậy thì. Các tình trạng này có thể hồi phục sau nhiều tháng ngừng hóa trị ở một số bệnh nhân nhưng không phải tất cả. Khi điều trị tương tự được áp dụng cho bệnh nhân trước tuổi dậy thì, ít có khả năng gây ra hiện tượng không có tinh trùng trong tinh dịch và vô kinh. Đã quan sát thấy tình trạng không có tinh trùng trong mào tinh, thoái hóa và teo tinh hoàn ở chuột cống dùng vincristin dạng liposom.

Đã ghi nhận các trường hợp xuất hiện ung thư thứ phát ở những bệnh nhân sử dụng hóa trị liệu có vincristin phối hợp cùng các thuốc điều trị ung thư khác. Các thuốc khác này đã có ghi nhận về khả năng gây ung thư, còn vai trò đầy đủ của vincristin trong các trường hợp này vẫn chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù dữ liệu về dùng thuốc ở phụ nữ mang thai còn hạn chế, các bằng chứng từ nghiên cứu trên động vật cho thấy vincristin có thể gây quái thai và độc tính với thai nhi. Nên áp dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trên cả bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ trong thời gian điều trị và trong sáu tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu người bệnh có thai trong thời gian dùng thuốc, cần cảnh báo về nguy cơ thuốc gây tổn hại nặng cho thai. Phụ nữ mang thai sử dụng các thuốc điều trị ung thư luôn cần được theo dõi chặt chẽ và chăm sóc đặc biệt.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin đầy đủ về nồng độ vincristin trong sữa mẹ; tuy nhiên, nhiều loại thuốc được bài tiết vào sữa mẹ và chưa thể loại trừ nguy cơ trên trẻ đang bú mẹ. Đề thận trọng, không cho con bú khi sử dụng vincristin hoặc ngược lại; cần cân nhắc tính cần thiết điều

trị để ra quyết định ngừng điều trị hay ngừng cho bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Độc tính trên hệ thần kinh là ADR đáng chú ý nhất của vincristin, có mối liên hệ với liều và độ tuổi. Rụng tóc cũng là tác dụng phổ biến nhất được ghi nhận và có thể phục hồi khi ngừng thuốc.

Rất thường gặp

Máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ natri huyết, giảm cân.

Thần kinh: dị cảm.

Tiêu hóa: đau bụng, táo bón, buồn nôn, nôn, chán ăn, sút cân.

Da và mô dưới da: rụng tóc.

Cơ, xương: đau cơ, đau xương.

Thường gặp

Tiêu hóa: liệt ruột (đặc biệt ở trẻ nhỏ), tiêu chảy.

Sinh dục, tiết niệu: bí tiểu.

Hô hấp: đau hầu họng.

Cơ, xương: đau hàm.

Thần kinh: bệnh thần kinh ngoại vi (cảm giác và vận động), thường diễn biến theo một trình tự nhất định với biểu hiện ban đầu là rối loạn cảm giác và dị cảm; nếu tiếp tục dùng thuốc có thể có đau dây thần kinh, khó vận động và các biến chứng như rối loạn gân, yếu cơ, hội chứng bàn chân khoèo, mất điều vận và liệt. Ghi nhận các tổn thương dây thần kinh (ví dụ ở mắt).

Tại chỗ: kích ứng nơi tiêm.

Ít gặp

Thần kinh: co giật (thường đi kèm với tăng huyết áp), hôn mê (trẻ em), các độc tính trên TKTW như rối loạn ý thức, trầm cảm, kích động, mất ngủ, lú lẫn, loạn thần và ảo giác.

Máu và hệ bạch huyết: suy tủy nặng, giảm bạch cầu.

Tai: điếc.

Tim mạch: bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim.

Sinh dục, tiết niệu: đa niệu, khó tiểu, bí tiểu do bàng quang mắt trương lực, tăng acid uric máu, bệnh thận do urat, vô kinh.

Tại chỗ: viêm tĩnh mạch, đau, viêm mô tế bào và hoại tử (sau khi có kích ứng nơi tiêm hoặc thoát mạch).

Toàn thân: sốt.

Hiếm gặp

Thần kinh: đau đầu.

Bệnh lý ác tính: bệnh lý ung thư thứ phát.

Miễn dịch: phản ứng dị ứng (phản vệ, phát ban và phù nề).

Tim mạch: tăng và hạ huyết áp động mạch.

Tiêu hóa: viêm niêm mạc miệng, hoại tử và/hoặc thủng ruột, bệnh tắc tĩnh mạch gan (đặc biệt ở trẻ em).

Nội tiết: Hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (SIADH).

Rất hiếm gặp

Tiêu hóa: viêm tụy.

Sinh dục, tiết niệu: bất lực.

Chưa xác định được tần suất

Máu và hệ bạch huyết: thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu trung tính.

Miễn dịch: phù mạch.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: mất nước.

Thần kinh: bệnh não chất trắng.

Mắt: mù vô não thoáng qua, teo dây thần kinh thị giác.

Tai và tiền đình: chóng mặt.

Hô hấp: hội chứng suy hô hấp cấp, khó thở và co thắt phế quản nặng đã được báo cáo khi sử dụng vinca alkaloid, đặc biệt khi kết hợp với mitomycin C.

Da và mô dưới da: phát ban.

Cơ xương: teo cơ, đau tứ chi, đau lưng.

Sinh dục, tiết niệu: không có tinh trùng trong tinh dịch.

Khác: nhiễm trùng, nhiễm trùng huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để hạn chế các độc tính tại chỗ, chỉ dùng thuốc theo đường tĩnh mạch và sử dụng đúng hướng dẫn (về pha loãng và tốc độ tiêm truyền). Khi nghi ngờ thoát mạch, cần ngừng tiêm ngay (nếu tiêm qua cathete yêu cầu rút ra hết lượng thuốc còn trong ống), phần liều còn lại phải tiêm vào tĩnh mạch khác. Xử trí bằng hyaluronidase. Chườm nóng ở vùng thoát mạch sẽ làm vincristin khuếch tán dễ hơn, tăng máu lưu thông đến vùng tổn thương, làm giảm khó chịu và nguy cơ viêm mô tế bào. Chườm lạnh không được khuyến cáo do ghi nhận nguy cơ gây tổn thương mô trên động vật.

Nếu bị thuốc vào mắt, phải rửa mắt với nhiều nước và thăm khám chuyên khoa khi có kích ứng dai dẳng.

ADR của vincristin phụ thuộc vào liều dùng tại một thời điểm cũng như tổng liều tích lũy.

Khi xuất hiện bệnh thận do urat, cần kiểm hóa nước tiểu, kiểm soát tình trạng tăng acid uric huyết và dùng thuốc ức chế tổng hợp acid uric như alopurinol.

Cần tính toán chính xác liều vincristin, quá liều có thể gây độc tính thần kinh nghiêm trọng, thậm chí tử vong. Cần theo dõi chặt chẽ các biểu hiện độc tính thần kinh (như rối loạn cảm giác, dị cảm, giảm vận động, đau dây thần kinh, đau hàm, đau, co thắt hoặc yếu cơ, hạ huyết áp tư thế) và điều chỉnh liều tùy mức độ độc tính.

Táo bón và liệt ruột thường gặp và thường kèm theo co cứng bụng. Nên dùng các chất làm mềm phân, thuốc nhuận tràng và thụt tháo. Trường hợp vincristin gây tiết hormon chống bài niệu, cần hạn chế dùng chất lỏng.

Liều lượng và cách dùng

Vincristin là thuốc có độc tính cao và khoảng điều trị hẹp. Chỉ nên dùng dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ đã có kinh nghiệm sử dụng các thuốc gây độc tế bào.

Cách dùng

Vincristin hiện đang lưu hành hai chế phẩm dạng tiêm là vincristin sulfat thông thường và vincristin sulfat liposom. Cả hai dạng đều chỉ được tiêm tĩnh mạch. Không được tiêm bắp, dưới da hoặc trong màng cứng (tiêm nội tủy, sẽ gây tử vong do nhiễm độc thần kinh). Dung dịch có thể tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, trực tiếp hoặc qua một đường dịch truyền.

Dạng tiêm thông thường có thể được pha loãng với một thể tích thích hợp dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% đến nồng độ 0,0015 - 0,08 mg/ml (ví dụ 1 mg pha vào túi dịch truyền 50 ml hoặc ống tiêm 30 ml), tiêm hoặc truyền tĩnh mạch trong 5 - 10 phút ở người lớn và với thời gian dài hơn ở trẻ em. Nếu tiêm thuốc qua đường truyền chày tự do, cần đảm bảo tiêm hết thuốc vào đường truyền trong vòng 1 phút. Vincristin cũng có thể pha loãng và được truyền chậm hơn trong 4 - 8 giờ, hoặc truyền liên tục từ 4 - 5 ngày. Không đưa thêm các loại dịch khác vào lọ thuốc, kể cả để lấy hết toàn bộ liều. Rút dung dịch vincristin vào bơm tiêm chính xác khô, lấy liều một cách cẩn thận.

Vincristin là một chất kích ứng mô, có thể gây viêm tĩnh mạch và hoại tử. Thoát mạch vincristin có thể gây đau và viêm mô tế bào. Phải chắc chắn kim đã luồn vào đúng trong lòng tĩnh mạch trước khi tiêm, để tránh thuốc thâm nhập vào mô xung quanh gây kích ứng mạnh. Không khuyến cáo sử dụng bơm tiêm điện để tránh tạo áp lực lên tĩnh mạch ngoại vi. Để tránh kích ứng, cần xả dịch toàn bộ đường truyền tĩnh mạch sau khi tiêm vincristin sulfat.

Tránh thuốc nhiễm vào mắt, vincristin là chất kích thích mạnh có thể gây loét giác mạc.

Chế phẩm vincristin sulfat tiêm tĩnh mạch dạng liposom được cung cấp thành một bộ chế phẩm (kít) gồm ba lọ, chứa dung dịch

vincristin sulfat, hỗn dịch liposom và dung dịch đệm natri phosphat. Việc chuẩn bị thuốc này cần được giám sát chặt chẽ nhiều yếu tố (ví dụ nhiệt độ và thời gian) và sử dụng các thiết bị chuyên biệt để đảm bảo vincristin được bao trong liposom. Sau đó, hỗn dịch đậm đặc vincristin sulfat liposom cần được pha loãng trước khi truyền tĩnh mạch.

Việc chuẩn bị thuốc phải được đảm bảo các điều kiện vô trùng và an toàn nghiêm ngặt. Trước khi tiêm phải kiểm tra bằng mắt xem dung dịch thuốc có bị biến màu hoặc có cặn, tủa không. Nếu có, tuyệt đối không sử dụng cho bệnh nhân.

Liều vincristin sulfat dạng thông thường

Người lớn: Chế độ liều có thể đa dạng tùy thuộc các phác đồ hiện hành. Vincristin đơn độc thường được dùng với chế độ liều hàng tuần, khi dùng phối hợp tân suất có thể thay đổi tùy phác đồ. Chế độ liều thấp hàng ngày không được khuyến cáo do nguy cơ độc tính nghiêm trọng mà không gia tăng lợi ích điều trị.

Liều khởi đầu thường dùng là 1,4 - 1,5 mg/m² tiêm tĩnh mạch, 1 lần/tuần (tối đa là 2 mg/tuần). Các liều tiếp theo được điều chỉnh dựa trên đáp ứng lâm sàng, huyết học và khả năng dung nạp của bệnh nhân để tối ưu kết quả điều trị và giảm thiểu ADR.

Trẻ em:

Trẻ nặng ≤ 10 kg: Liều ban đầu là 0,05 mg/kg, tuần một lần; những liều tiếp theo hiệu chỉnh theo độc tính.

Trẻ nặng > 10 kg: 1,4 - 2 mg/m², mỗi tuần 1 lần (tối đa là 2 mg/tuần); những liều tiếp theo hiệu chỉnh theo độc tính.

Với bệnh nhân có ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, vincristin không được khuyến cáo lựa chọn đầu tay mà chỉ dùng khi bệnh nhân không đáp ứng với cắt lách và điều trị ngăn ngừa bằng steroid vô thương thận. Một số bệnh nhân đã hồi phục hoàn toàn sau khi dùng vincristin với liều khuyến cáo hàng tuần trong 3 - 4 tuần. Ngược lại, nếu bệnh nhân không đáp ứng sau 3 - 6 liều, hiệu quả điều trị không được thấy rõ khi tiếp tục dùng thêm.

Liều vincristin sulfat dạng liposom

Trong điều trị bệnh bạch cầu cấp Ph- ở bệnh nhân tái phát lần thứ hai trở lên hoặc có bệnh tiến triển sau ít nhất hai liệu pháp trước đó, liều khuyến cáo cho người lớn của vincristin sulfat dạng liposom là 2,25 mg/m² (tính theo vincristin sulfat), truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, một lần mỗi tuần.

An toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em chưa được thiết lập.

Hiệu chỉnh liều

Bệnh nhân suy gan: Giảm 50% liều dùng trên bệnh nhân có nồng độ bilirubin liên hợp trong huyết thanh trên 3 mg/dl (tương đương 51 micromol/lít). Việc giảm liều cũng được khuyến cáo trên bệnh nhân có vàng da ứ mật hoặc các rối loạn chức năng gan khác.

Độc tính trên thần kinh:

Khi bệnh nhân dùng vincristin dạng liposom xuất hiện bệnh thần kinh ngoại vi mức độ 3 (các triệu chứng gây ảnh hưởng đến các hoạt động tự chăm sóc hàng ngày) hoặc mức độ 2 kéo dài, nên tạm ngừng điều trị. Nếu bệnh vẫn không cải thiện hoặc trầm trọng hơn kể cả khi đã tạm ngừng thuốc, nên dùng điều trị. Nếu bệnh thần kinh ngoại vi cải thiện về mức độ thấp hơn, có thể tiếp tục điều trị sau đó với mức liều giảm xuống 2 mg/m².

Nếu bệnh thần kinh ngoại vi mức độ 2 kéo dài sau khi giảm liều xuống 2 mg/m², nên ngừng điều trị vincristin dạng liposom trong tối đa 7 ngày. Nếu bệnh tăng lên mức độ 3 hoặc 4, nên dùng điều trị. Nếu bệnh cải thiện về mức độ 1, giảm liều vincristin dạng liposom xuống 1,825 mg/m².

Nếu bệnh thần kinh ngoại vi mức độ 2 kéo dài sau khi giảm liều xuống 1,825 mg/m², nên ngừng điều trị vincristin dạng liposom trong tối đa 7 ngày. Nếu bệnh tăng lên mức độ 3 hoặc 4, nên dùng điều trị. Nếu bệnh cải thiện về mức độ 1, giảm liều vincristin dạng

liposom xuống 1,5 mg/m².

Độc tính trên huyết học, gan, phổi: Cần nhắc giảm liều hoặc tạm ngừng dùng thuốc nếu xuất hiện các độc tính trên huyết học (giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu) mức độ 3 hoặc 4, độc tính trên gan, phổi (khó thở tiến triển) hoặc mệt mỏi.

Tương tác thuốc

Các phối hợp chống chỉ định

Do nguy cơ ức chế miễn dịch, dùng phối hợp vincristin với vắc xin sống sẽ làm tăng phát triển virus trong vắc xin, tăng ADR toàn thân (có thể gây tử vong), đồng thời làm giảm đáp ứng sinh kháng thể của người bệnh với vắc xin. Do đó, không dùng vắc xin sống giảm độc lực khi đang sử dụng và cho đến 6 tháng sau khi ngừng dùng hóa chất.

Các phối hợp cần theo dõi, hiệu chỉnh liều

Dùng đồng thời phenytoin và vincristin sẽ làm giảm nồng độ phenytoin trong máu và làm tăng các cơn động kinh. Phải theo dõi sự xuất hiện các cơn co giật do giảm hấp thu phenytoin ở ống tiêu hóa do vincristin. Tăng liều phenytoin phải dựa vào kết quả định lượng nồng độ phenytoin trong máu.

Việc sử dụng đồng thời với các thuốc có độc tính trên tai sẽ làm tăng nguy cơ tổn thương ốc tai - tiền đình. Khi sử dụng đồng thời với glycopeptid như vancomycin và teicoplanin, aminoglycosid, các dẫn chất platin hữu cơ và thuốc lợi tiểu quai, cần tăng cường theo dõi chức năng thính giác.

Cần theo dõi các dấu hiệu trên thần kinh khi dùng cùng với isoniazid hoặc L-asparaginase. Độc tính trên thần kinh của vincristin tăng khi dùng cùng với các thuốc khác cũng độc trên thần kinh như isoniazid hoặc ở người đang xạ trị. Dùng L-asparaginase trước vincristin sẽ làm giảm độ thanh thải của vincristin ở gan, do vậy, cần dùng vincristin 12 - 14 giờ trước khi dùng enzym này để làm giảm độc tính.

Tăng nguy cơ hình thành huyết khối và xuất huyết trong các bệnh lý về khối u khi dùng đồng thời với các kháng vitamin K. Cần theo dõi thường xuyên INR.

Tương tác dược lực học có thể xảy ra với các thuốc kim tế bào khác do tăng tác dụng điều trị và độc tính. Ví dụ dùng đồng thời với doxorubicin (đặc biệt khi dùng cùng prednison) có thể làm tăng tác dụng ức chế tủy xương.

Sử dụng đồng thời với các thuốc gây ức chế miễn dịch (như ciclosporin hay tacrolimus) gây ức chế tủy, làm gia tăng nguy cơ tăng sinh lympho.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc ức chế chuyển hóa bởi các cytochrom P450 isoenzym CYP3A, ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan. Đã có ghi nhận về việc khởi phát sớm hơn và/hoặc làm trầm trọng các ADR trên thần kinh cơ khi sử dụng đồng thời vincristin sulfat với itraconazol hoặc fluconazol. Tương tác được cho là có liên quan đến ức chế chuyển hóa vincristin. Cần theo dõi chặt chẽ lâm sàng và cận lâm sàng.

Nên tránh sử dụng đồng thời vincristin với các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A (ví dụ: carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, rifapentin, cô St. John.

Vincristin sulfat là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp). Sử dụng đồng thời với các chất ức chế hoặc cảm ứng P-gp có thể làm thay đổi dược động học hoặc dược lực học của vincristin. Tránh sử dụng đồng thời với các chất ức chế hoặc cảm ứng mạnh P-gp.

Có thất phế quản cấp hoặc suy hô hấp cấp, thường gặp khi dùng đồng thời với mitomycin-C, đặc biệt trên bệnh nhân đã có rối loạn chức năng hô hấp từ trước. Các phản ứng này có thể phát triển nhanh trong khi tiêm hoặc sau đó vài giờ, hoặc thậm chí có thể xảy ra chậm 2 tuần sau liều mitomycin cuối cùng. Các triệu chứng thường hồi phục nhưng một số trường hợp có thể không hồi phục.

tiến triển nặng. Khi đó, không tái sử dụng vincristin sulfat.

Theo dõi nguy cơ tăng độc tính của crizotinib do giảm chuyển hóa và/hoặc tăng sinh khả dụng khi dùng đồng thời.

Hấp thu của digoxin có thể bị giảm ở những bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị liệu làm giảm hiệu quả điều trị ở một số bệnh nhân. Cần hết sức thận trọng khi sử dụng phối hợp và có thể cần hiệu chỉnh liều của digoxin.

Một số tương tác khác

Khi sử dụng đồng thời vincristin và các yếu tố tăng trưởng (G-CSF, GM-CSF), ghi nhận nhiều hơn các bệnh lý thần kinh không điển hình với cảm giác ngứa ran hoặc bỏng rát ở các chi xa.

Ở bệnh nhân có khối u Wilms, nhiễm độc gan nặng đã được báo cáo khi kết hợp vincristin và dactinomycin.

Khi phối hợp với bleomycin, vincristin có thể gây ra hội chứng Raynaud phụ thuộc liều.

Vincristin sulfat có thể làm tăng sự hấp thu methotrexat của các tế bào ác tính và tương tác này đã được áp dụng trong liệu pháp methotrexat liều cao.

Tương kỵ

Không được pha lẫn vincristin với dung dịch khác ngoài dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm glucose 5% và không được thay đổi pH ra ngoài khoảng 3,5 - 5,5. Thuốc tủa ngay lập tức nếu có tiếp xúc với furosemid (trong ống tiêm hoặc chạc chữ Y).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: ADR do dùng vincristin tỷ lệ với liều dùng; trong trường hợp quá liều (từ 3 mg/m² trở lên), độc tính thường là biểu hiện quá mức của ADR. Các tình trạng suy gan, bệnh thần kinh hoặc co giật mức độ nặng, tăng AST và bilirubin huyết đã xảy ra sau khi sử dụng vincristin sulfat liposom 2,4 mg/m². Ở trẻ em dưới 13 tuổi, liều dùng khoảng 3 - 4 mg/m² gây các triệu chứng nặng và tăng trên 10 lần liều khuyến cáo sẽ gây tử vong. Ở người lớn, các triệu chứng nặng có thể xuất hiện khi dùng các liều đơn từ 3 mg/m² trở lên.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu với vincristin, các biện pháp xử trí chính là điều trị hỗ trợ giảm triệu chứng.

Cần giám sát các chỉ số về điện giải, các dấu hiệu về tim mạch và công thức máu.

Khi có dấu hiệu của bài tiết quá mức hormon chống bài niệu, cần hạn chế dịch và dùng một thuốc lợi niệu có tác dụng trên quai Henle và trên ống lượn xa.

Phòng ngừa co giật bằng thuốc (như phenobarbital).

Phòng ngừa và điều trị liệt ruột bằng thuốc nhuận tràng.

Truyền máu nếu cần.

Một số khuyến cáo cho phép xử trí quá liều bằng 100 mg acid folic tiêm tĩnh mạch mỗi 3 giờ trong 24 giờ, sau đó mỗi 6 giờ trong ít nhất 48 giờ. Tuy nhiên, acid folic không có tác dụng đảo ngược độc tính trên thần kinh cơ và không thay thế được các biện pháp quản lý triệu chứng khác. Thâm phân máu không có hiệu quả trong loại bỏ vincristin khỏi cơ thể.

Không có dữ liệu lâm sàng được báo cáo về hậu quả của việc uống vincristin. Nếu nuốt phải, nên hút sạch dạ dày, sau đó uống than hoạt và thuốc tẩy.

Cập nhật lần cuối: 2021.

VINORELBIN

Tên chung quốc tế: Vinorelbine.

Mã ATC: L01CA04.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, vinca alkaloid bán tổng hợp.