

liposom xuống 1,5 mg/m<sup>2</sup>.

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 bông rạt 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. Ở trẻ em dưới 13 tuổi, liều dùng khoảng 3 - 4 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch để tiêm truyền tĩnh mạch: 10 mg/ml, lọ 1 ml và 5 ml.  
Viên nang: 20 mg, 30 mg, 80 mg.

**Dược lực học**

Vinorelbin là thuốc bán tổng hợp từ các alkaloid cây Dừa cạn (*Catharanthus roseus*), nhưng không giống các vinca alkaloid khác, thành phần cantharantin của vinorelbin được biến đổi về mặt cấu trúc. Tác dụng chống ung thư của thuốc là do vinorelbin gắn đặc hiệu với beta tubulin, cản trở sự trùng hợp protein này với alpha tubulin nên các vi quản trong tế bào không được hình thành. Các vi quản này là thành phần cấu tạo của thoi phân bào có vai trò gắn với các nhiễm sắc thể và sắp xếp chúng trên mặt phẳng xích đạo trong kỳ giữa của quá trình nguyên phân. Do vinorelbin ngăn cản hình thành thoi phân bào nên sự phân bào bị chặn lại ở giai đoạn G2-M, làm chết tế bào ở giai đoạn gian kỳ hoặc ở lần phân bào tiếp theo.

Ngoài tác dụng chống ung thư, do sự biến đổi cấu trúc của thành phần cantharantin nên khác với các vinca alkaloid khác (như vincristin và vinblastin), chỉ ở liều cao hơn liều điều trị ung thư vinorelbin mới ức chế hình thành các vi ống trong tế bào thần kinh dẫn đến độc tính do các vi ống tham gia vào một số chức năng của tế bào như: Vận động, thực bào, dẫn truyền thần kinh. Thuốc cũng có thể ảnh hưởng lên: hô hấp tế bào; kênh vận chuyển calci phụ thuộc calmodulin; chuyển hóa của acid amin, AMP vòng và glutathion; sinh tổng hợp acid nucleic và lipid.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Sau khi tiêm tĩnh mạch, dược động học của vinorelbin có 3 pha. Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và nồng độ đỉnh huyết tương đạt sau 1,5 - 3 giờ sau khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng lên hấp thu vinorelbin. Nồng độ thuốc sau khi uống liều 60 và 80 mg/m<sup>2</sup> và nồng độ sau khi tiêm tĩnh mạch liều tương ứng là 25 và 30 mg/m<sup>2</sup> là tương đương nhau. Sinh khả dụng theo đường uống là 43 ± 14%.

**Phân bố:** Thể tích phân bố là 25,4 - 40,1 lít/kg. Vinorelbin được phân bố rộng, đặc biệt ở các mô phổi nhưng lại không thấy có ở hệ TKTW. Tỷ lệ gắn vào protein huyết tương là 79,6 - 91,2% (chủ yếu là gắn vào tiểu cầu và bạch cầu).

**Chuyển hóa:** Vinorelbin được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P450. Chất chuyển hóa có tác dụng của thuốc là 4-O-deacetylvinorelbin (deacetylvinorelbin) được cho là do các carboxylesterase tạo ra.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ trung bình cuối cùng của vinorelbin vào khoảng 28 - 44 giờ. Vinorelbin và các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu 46% ở phân (qua mật); một phần nhỏ (20% liều) được tìm thấy trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng thuốc chưa chuyển hóa.

**Chỉ định**

Ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Ung thư vú tiến triển.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với vinorelbin.

**Dạng thuốc uống:**

Bạch cầu hạt < 1 000/mm<sup>3</sup>.

Người đang xạ trị vùng gan.

Người đang sử dụng liệu pháp oxygen dài hạn.

Người đã phẫu thuật cắt bỏ phần lớn ruột non hoặc dạ dày.

**Thận trọng**

Vinorelbin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị thấp; đáp ứng điều trị thường đi kèm với dấu hiệu bị nhiễm độc. Thuốc phải được

sử dụng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị bằng thuốc có tác dụng độc lên tế bào và chỉ dùng thuốc khi lợi ích do dùng thuốc lớn hơn các nguy cơ có thể xảy ra. Thận trọng khi dùng cho người đã được chiếu xạ trước đó và người có tùy đang phục hồi sau xạ trị.

Thận trọng khi dùng cho người có tiền sử hoặc đang có bệnh thần kinh.

Thận trọng khi dùng cho người bị bệnh gan hoặc bị suy gan vì dễ bị độc hơn. Phải theo dõi các thông số huyết học. Có thể phải giảm liều.

Thận trọng khi dùng cho người mắc bệnh phổi.

Nữ nhân viên y tế mang thai cần tránh bị phơi nhiễm vinorelbin.

Nhân viên y tế phải mang đồ bảo hiểm (khẩu trang, kính, găng tay và tạp dề dùng 1 lần) pha thuốc, tiêm thuốc. Bơm tiêm, dụng cụ truyền phải được lắp chặt để tránh rò rỉ thuốc.

Thuốc rót ra ngoài phải được thấm và lau sạch. Tránh không để thuốc dính vào mắt; nếu bị thì phải rửa ngay mắt bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Chất thải của người bệnh phải được xử lý cẩn thận.

Phải rất thận trọng khi dùng vinorelbin với thuốc gây độc lên tai như các thuốc chống ung thư có platin.

**Thời kỳ mang thai và ở đàn ông**

Không dùng cho phụ nữ mang thai. Trên động vật mang thai, vinorelbin gây chết phôi, thai và có tác dụng gây quái thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ phải tránh thai và nếu có thai phải báo cho thầy thuốc biết để dùng thuốc khác. Nếu bắt đầu có thai trong thời gian trị liệu bằng vinorelbin thì cần phải khám di truyền học để được tư vấn.

Trên nam giới: Vinorelbin có thể gây biến đổi gen, bởi vậy, đàn ông dùng vinorelbin phải được cảnh báo là không nên có con trong thời gian trị liệu cho đến 6 tháng sau khi chấm dứt trị liệu. Trước khi tiến hành trị liệu có thể tư vấn cho người bệnh báo quản tinh trùng trong ngân hàng tinh trùng phòng trường hợp vô sinh không hồi phục do dùng vinorelbin.

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa rõ thuốc có được bài tiết trong sữa hay không. Phải ngừng cho con bú khi bắt đầu dùng vinorelbin.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Rất thường gặp*

Tại chỗ: đau chỗ tiêm, kích ứng chỗ tiêm (đau, đỏ chỗ tiêm, tĩnh mạch mất màu, viêm tĩnh mạch).

Toàn thân: mệt mỏi, sốt, đau.

Huyết học: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt (có phục hồi: Đỉnh hạ bạch cầu xuất hiện sau khi dùng thuốc 7 - 10 ngày, phục hồi sau đó 7 - 14 ngày), giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu.

Thần kinh - cơ: nhược cơ, mất phản xạ gân xương, loạn cảm (tăng hoặc giảm cảm giác).

Da: rụng tóc (độ 1 và 2 tới 35%, độ 3 và 4 từ 4 - 12%), da nhạt màu (mất sắc tố da).

Tiêu hóa: tiêu chảy, táo bón, buồn nôn, nôn, viêm miệng, viêm thực quản, chán ăn, đau, sốt.

Gan: tăng bilirubin huyết, tăng phosphatase kiềm, tăng ASAT, ALAT.

Thận: tăng creatinin huyết.

*Thường gặp*

Toàn thân: nhiễm khuẩn.

Huyết học: giảm bạch cầu trung tính có sốt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, suy tủy (nặng, nhất là nếu kết hợp với cisplatin).

Da: nổi mẩn da, ngứa, nổi mào đay, đỏ ở đầu chi, viêm da dị ứng.

Tiêu hóa: liệt ruột.

Tim - mạch: đau ngực, viêm tĩnh mạch.

Hô hấp: phản ứng dị ứng ở phế quản, khó thở, co thắt phế quản.

**Thần kinh:** mất phản xạ gân cơ sâu, bệnh thần kinh ngoại biên (tăng hoặc giảm cảm giác).

**Cơ - xương - khớp:** đau cơ, đau khớp, đau hàm.

#### **Hiểm gặp**

Tại chỗ: hoại tử chỗ tiêm.

Toàn thân: nhiễm khuẩn huyết.

Tiêu hóa: viêm tụy, tắc ruột do liệt ruột, thủng ruột non, hoại tử ruột.

Tim - mạch: nhồi máu cơ tim, rối loạn điện tâm đồ, cơn đau thắt ngực, thiếu máu cơ tim.

Hô hấp: co thắt phế quản, bệnh phổi kẽ, hội chứng suy hô hấp cấp.

Thần kinh - cơ: đau hàm - mặt, hội chứng Guillain-Barré.

Tai: giảm thính lực, rối loạn tiền đình.

Nội tiết: hội chứng rối loạn bài tiết ADH.

Hóa sinh: hạ natri huyết.

Khác: chảy máu bàng quang.

#### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Đa số ADR của vinorelbin có thể phục hồi được. Nếu có các ADR nặng trong khi dùng vinorelbin thì phải ngừng dùng thuốc hoặc phải giảm liều và áp dụng các biện pháp phù hợp. Phải thận trọng nếu sử dụng lại và đề phòng khả năng bị độc trở lại (xem phần Điều chỉnh liều).

Dặn người bệnh không tiêm vắc xin trong quá trình dùng thuốc (do thuốc ức chế miễn dịch).

Nói rõ các tác dụng độc của thuốc, các triệu chứng của bị độc (nhất là các triệu chứng đòi hỏi cấp cứu như suy hô hấp, co thắt phế quản, thủng ruột...) cho người bệnh và dặn phải báo ngay cho thầy thuốc để có can thiệp kịp thời.

Nếu tiêm tĩnh mạch: Phải thật chắc chắn là kim tiêm hoặc ống cathete đã nằm trong lòng mạch thì mới bơm thuốc để tránh thuốc ra ngoài gây hoại tử mô và/hoặc viêm tắc tĩnh mạch. Ngừng truyền ngay nếu nghi ngờ thuốc ra ngoài mạch máu và hút dịch ra khỏi cathete càng nhiều càng tốt. Đánh giá tổn thương. Pha loãng hyaluronidase trong dung dịch natri clorid 0,9% để có nồng độ 15 đơn vị/ml rồi tiêm 150 đơn vị vào vùng bị thoát thuốc ra ngoài. Nếu cần thì chườm nóng. Nếu bị tổn thương nặng thì có thể cần can thiệp phẫu thuật để cắt bỏ chỗ dính.

Để tránh các phản ứng tại chỗ: Nên tiêm tĩnh mạch trong thời gian từ 6 - 10 phút, không nên tiêm lâu tới 20 phút; nếu truyền tĩnh mạch thì nên truyền nhanh 100 ml dịch trước truyền thuốc và sau khi đã truyền xong thuốc thì truyền tiếp 400 ml dịch có thêm dexamethason.

Nếu bị hội chứng rối loạn bài tiết ADH: Điều trị hỗ trợ, hạn chế truyền dịch, kiểm soát chặt chẽ nước và điện giải.

Nếu bị suy tụy: Dùng yếu tố kích thích tạo máu để làm giảm hiện tượng giảm bạch cầu hạt: Filgrastim 5 microgam/kg/ngày tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch; Sargramostim: 250 microgam/m<sup>2</sup>/ngày truyền tĩnh mạch trong 4 giờ. Theo dõi công thức máu toàn phần.

Nếu bị độc thần kinh: Điều trị triệu chứng. Các triệu chứng thường cục bộ và hồi phục hoàn toàn sau khi ngừng dùng thuốc.

#### **Liều lượng và cách dùng**

Thuốc phải do thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm chỉ định và giám sát trong khi dùng. Phải làm xét nghiệm huyết học, làm công thức máu toàn phần trước mỗi đợt dùng thuốc. Phải đánh giá chức năng tim (điện tâm đồ), cân bằng nước và điện giải trước mỗi đợt dùng thuốc.

**Cách dùng:** Thuốc được dùng theo đường tĩnh mạch hoặc uống. Không tiêm bắp và tiêm dưới da vì gây rất đau. Tuyệt đối không được tiêm thuốc vào trong ống sống vì gây tử vong do ngộ độc thần kinh.

Dung dịch để pha loãng thuốc là dung dịch natri clorid 0,9%, dung

dịch glucose 5%.

Khi dùng theo đường uống, phải nuốt cùng với nước; nên uống thuốc sau bữa ăn. Không nhai vỡ, không mút viên nang.

#### **Liều dùng**

##### **Thuốc uống**

Ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư vú tiến triển: Hóa trị chuẩn: Liều thường dùng là 60 mg/m<sup>2</sup> (tối đa 120 mg), tuần 1 lần trong 3 tuần. Các liều tiếp theo có thể được tăng lên tới 80 mg/m<sup>2</sup> (tối đa 160 mg) căn cứ vào số lượng bạch cầu trung tính. Hóa trị metronomic áp dụng cho các bệnh nhân không phù hợp với hóa trị chuẩn: Vinorelbin 30 - 50 mg/ngày, uống ngày 1, 3, 5 hàng tuần.

##### **Thuốc tiêm**

*Ung thư phổi không tế bào nhỏ: Phác đồ hóa trị tân bổ trợ hoặc bổ trợ sử dụng vinorelbin kết hợp với cisplatin:*

Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> ngày 1 và 8; Vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> ngày 1, 8, 15 và 22; chu kỳ mỗi 28 ngày × 4 chu kỳ hoặc: Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> ngày 1; Vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> ngày 1, 8, 15 và 22; chu kỳ 28 ngày × 4 chu kỳ hoặc: Cisplatin 75 - 80 mg/m<sup>2</sup> ngày 1; Vinorelbin 25 - 30 mg/m<sup>2</sup> ngày 1 và 8; chu kỳ 21 ngày × 4 chu kỳ.

*Ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển:*

Điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển, không cắt bỏ được (giai đoạn III/IV) kết hợp với cisplatin: Vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup>, tuần 1 lần, tiêm tĩnh mạch trong 6 - 10 phút cùng cisplatin truyền tĩnh mạch 100 mg/m<sup>2</sup>/lần; cứ 4 tuần dùng 1 lần. Có thể phải giảm liều của cả 2 thuốc nếu bị ADR. Hoặc theo phác đồ: 30 mg/m<sup>2</sup>, tuần 1 lần tiêm tĩnh mạch trong 6 - 10 phút; cisplatin 120 mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1 và ngày 29; sau đó 6 tuần dùng 1 lần.

Với người bệnh bị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không cắt bỏ được: Dùng kết hợp hóa trị và xạ trị, Hội Lâm sàng Ung thư Hoa Kỳ (ASCO) khuyến điều trị 2 - 4 chu kỳ, dựa vào khởi đầu bằng hóa trị có platin; không dùng quá 4 chu kỳ hóa trị. Với người bệnh bị giai đoạn IV, số chu kỳ hóa trị bước 1 tối đa là 4 chu kỳ nếu không có đáp ứng với thuốc và là 6 chu kỳ nếu có đáp ứng với thuốc.

Đơn trị liệu điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển, không phẫu thuật được (giai đoạn IV): 30 mg/m<sup>2</sup>, tuần 1 lần, tiêm tĩnh mạch trong 6 - 10 phút. Thời gian trị liệu tối đa được ASCO khuyến là 4 tuần nếu không có đáp ứng điều trị và là 6 tuần nếu có đáp ứng điều trị.

*Ung thư vú tiến triển:*

Đơn trị liệu: Liều khởi đầu là 20 - 30 mg/m<sup>2</sup>/tuần, truyền tĩnh mạch trong 20 - 60 phút. Hoặc 30 mg/m<sup>2</sup>/tuần, tiêm/truyền tĩnh mạch trong 6 - 10 phút.

Dùng phối hợp với trastuzumab: Vinorelbin: 30 mg/m<sup>2</sup> hoặc 35 mg/m<sup>2</sup> tiêm tĩnh mạch 1 lần vào ngày 1 và ngày 8; chu kỳ 3 tuần 1 lần. Trastuzumab: 8 mg/kg; truyền tĩnh mạch trong 90 phút ở đợt thứ 1; sau đó 6 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 30 phút ở các đợt tiếp theo.

##### **Điều chỉnh liều**

*Với thuốc tiêm tĩnh mạch:* Không dùng vinorelbin cho người bệnh ngay từ đầu đã có bạch cầu hạt < 1 500/mm<sup>3</sup>. Với những lần truyền tiếp theo:

Nếu bạch cầu hạt ≥ 1 500/mm<sup>3</sup>: 100% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt 1 000 - 1 499/mm<sup>3</sup>: 50% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt < 1 000/mm<sup>3</sup>: Ngừng dùng; đếm bạch cầu hạt hàng tuần; nếu sau 3 tuần liên tiếp vẫn không tăng thì phải chấm dứt trị liệu.

Trong quá trình điều trị, nếu người bệnh có sốt và/hoặc nhiễm khuẩn huyết có giảm bạch cầu hạt hoặc đã phải ngừng dùng thuốc 2 tuần do giảm bạch cầu hạt thì các liều tiếp theo sẽ là:

Nếu bạch cầu hạt  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ : 75% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt  $1\ 000 - 1\ 499/\text{mm}^3$ : 37,5% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ : Ngừng dùng; đếm bạch cầu hạt hàng tuần; nếu sau 3 tuần liên tiếp vẫn không tăng thì phải chấm dứt trị liệu.

Với thuốc uống: Không dùng liều khởi đầu  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$  cho người bệnh ngay từ đầu đã có số lượng tiểu cầu  $< 75\ 000/\text{mm}^3$  hoặc bạch cầu trung tính  $< 1\ 500/\text{mm}^3$ .

Sau 3 tuần đầu, liều khuyến dùng cho tuần thứ 4 phải căn cứ vào số lượng bạch cầu trung tính trong 3 liều trước đây:

Nếu bạch cầu trung tính  $> 1\ 000/\text{mm}^3$  (cả 3 lần):  $80\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

Nếu bạch cầu trung tính  $\geq 500$  và  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  (1 lần):  $80\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

Nếu bạch cầu trung tính  $\geq 500$  và  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  (2 lần):  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

Nếu bạch cầu trung tính  $< 500/\text{mm}^3$ :  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

Tương tự như vậy, với bất kỳ liều nào sau đó được dự tính là  $80\ \text{mg}/\text{m}^2$ , nếu số lượng bạch cầu trung tính  $< 1\ 500/\text{mm}^3$  và/hoặc số lượng tiểu cầu là  $75\ 000 - 100\ 000/\text{mm}^3$  thì phải hoãn trị liệu cho đến khi đã hồi phục. Nếu số lượng bạch cầu trung tính  $< 500/\text{mm}^3$  hoặc có hơn một lần có kết quả là  $500 - 1\ 000/\text{mm}^3$  thì phải ngừng dùng thuốc cho đến khi hồi phục và giảm liều từ  $80\ \text{mg}/\text{m}^2$  xuống còn  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ /tuần cho 3 liều tiếp theo. Có thể tăng liều từ  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$  lên  $80\ \text{mg}/\text{m}^2$  nếu số lượng bạch cầu trung tính không xuống dưới  $500/\text{mm}^3$  hoặc có hơn 2 lần có kết quả là  $500 - 1\ 000/\text{mm}^3$  sau 3 liều  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

Người suy gan: Không cần thiết phải giảm liều ở người bệnh khi thăm dò qua chuyển hóa lidocain không thấy chức năng gan giảm rõ rệt. Có thể phải giảm 50% liều ở người bị suy gan nặng do di căn lan tỏa ở gan, mặc dù bilirubin tăng không nhiều. Các chế phẩm của Anh khuyến cáo nên giảm 1/3 liều ở người bệnh bị suy gan nặng (bilirubin cao gấp 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường và/hoặc có transaminase cao hơn bình thường 5 lần), ở người bị khối u gan to (chiếm hơn 75% thể tích gan). Các nhà sản xuất Hoa Kỳ khuyến nên giảm 50% liều vinorelbin tiêm ở người bệnh có bilirubin toàn phần là 2,1 - 3 mg/100 ml và giảm 75% liều ở người có bilirubin toàn phần  $> 3\ \text{mg}/100\ \text{ml}$ .

Với thuốc uống, các nhà sản xuất Anh quốc khuyến cáo liều mỗi tuần cho người bị suy gan như sau:

Suy gan nhẹ (bilirubin dưới 1,5 lần giới hạn trên của giá trị bình thường và transaminase gấp 1,5 - 2,5 lần giới hạn trên của giá trị bình thường):  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$  (liều chuẩn).

Suy gan vừa (bilirubin 1,5 - 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường):  $50\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

### Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời vinorelbin với BCG, clozapin, conivaptan, natalizumab, pimecrolimus, pimozid, tacrolimus (dùng tại chỗ), vắc xin sống.

Vinorelbin làm tăng nồng độ/tác dụng của clozapin, leflunomid, mitomycin, natalizumab, pimozid.

Vinorelbin làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, coccidioidin (test bì), sipuleucel-T, các vắc xin bất hoạt, các vắc xin sống.

Vinorelbin có thể làm tăng hoặc làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin sống.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của vinorelbin: Cisplatin, conivaptan, các thuốc ức chế CYP3A4, dasatinib, denosumab, gefitinif, itraconazol, các kháng sinh nhóm macrolid, paclitaxel, pimecrolimus, posaconazol, roflumilast, tacrolimus (dùng tại chỗ), trastuzumab, voriconazol.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của vinorelbin: Các thuốc kích thích CYP3A4, deferasirox, echinacea, các thảo dược kích thích CYP3A4, peginterferon alfa-2b, tocilizumab, cô St. John.

### Tương kỵ

Không pha thuốc bằng các dung dịch kiềm vì gây tủa.

Không pha lẫn vinorelbin với bất kỳ thuốc nào.

### Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Liều  $240 - 300\ \text{mg}/\text{m}^2$  gây suy tủy nặng và tử vong.

Các biểu hiện của quá liều tương tự như các ADR. Liều cao hơn 10 lần liều khuyến dùng ( $30\ \text{mg}/\text{m}^2$ ) đã gây liệt ruột, viêm miệng, viêm thực quản, tủy vô sản, nhiễm khuẩn huyết, liệt và tử vong.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho vinorelbin. Điều trị triệu chứng, hỗ trợ.

Nếu uống quá liều: Gây nôn, rửa dạ dày, dùng than hoạt.

Cập nhật lần cuối: 2019.

## VITAMIN B<sub>12</sub>

### (Cyanocobalamin, hydroxocobalamin, mecobalamin)

Tên chung quốc tế: Vitamin B<sub>12</sub> (cyanocobalamin, hydroxocobalamin, mecobalamin)

Mã ATC: Cyanocobalamin: B03BA01.

Hydroxocobalamin: B03BA03, V03AB33.

Mecobalamin: B03BA05.

Loại thuốc: Thuốc điều trị thiếu máu.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Cyanocobalamin

Viên nén: 50 microgam, 100 microgam, 250 microgam, 500 microgam, 1 000 microgam.

Dung dịch uống: 7 microgam/ml (lọ 200 ml), 1 000 microgam/2 ml (ống 2 ml), 1 000 microgam/4 ml (ống 4 ml).

Dung dịch tiêm: 1 000 microgam/1 ml (ống 1 ml), 1 000 microgam/2 ml (ống 2 ml), 1 000 microgam/4 ml (ống 4 ml).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,05% (lọ 10 ml, ống 0,4 ml).

Dạng xịt mũi: 500 microgam/0,1 ml (1 nhát xịt) (bình xịt định liều dùng 1 lần chứa 0,125 ml dung dịch).

Hydroxocobalamin

Bột pha tiêm truyền: 5 g.

Dung dịch tiêm: 500 microgam/1 ml (ống 2 ml), 1 000 microgam/1 ml (ống 1 ml).

Mecobalamin

Dung dịch tiêm: 500 microgam/1 ml (ống 1 ml).

### Dược lực học

Vitamin B<sub>12</sub> là tên gọi chung cho một nhóm các hợp chất có chứa cobalt (các cobalamin), trong đó cyanocobalamin, hydroxocobalamin và mecobalamin là các thuốc được dùng trong lâm sàng.

Ở người lớn, nhu cầu vitamin B<sub>12</sub> hàng ngày khoảng 1 - 2 microgam và lượng này có trong hầu hết các chế độ ăn thông thường. Tuy nhiên, vitamin B<sub>12</sub> chỉ có ở các sản phẩm động vật, không có ở thực vật, vì vậy, chế độ ăn kiêng trong nhiều năm có thể dẫn đến thiếu vitamin B<sub>12</sub>. Tình trạng thiếu vitamin B<sub>12</sub> còn gặp ở những người bệnh có hội chứng kém hấp thu, rối loạn chuyển hóa, bệnh nguyên hồng cầu khổng lồ gây ra do nitơ oxyd hoặc sau phẫu thuật cắt dạ dày hoặc phẫu thuật cắt đoạn hồi tràng dài. Thiếu vitamin B<sub>12</sub> dẫn đến thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và mất myelin cũng như các tổn thương thần kinh khác.

Trong cơ thể người, các cobalamin này tạo thành các coenzym hoạt động là methylcobalamin (mecobalamin) và 5-deoxyadenosylcobalamin (cobamamid) rất cần thiết cho các tế bào sao chép và tăng trưởng, tạo máu, tổng hợp nucleoprotein và