

# Vincristine sulfate®

## 文克斯汀注射劑

# Vincristine sulfate

1 mg/ml/vial

專業人員版 | 方麗華藥師撰

### 常見適應症 (藥物於 1963 年 FDA 允許上市)

- 常春花鹼約於 1950 年代從植物 *Catharanthus roseus* 提煉出來，一開始原本欲用於糖尿病治療，但效果不彰，意外發現其有骨髓抑制效果，並將其用於白血病的研究。1963 年 7 月美國 FDA 核可由 Eli Lilly 公司製造的產品(Trade name: Oncovin®)用於白血病之治療，便開啟這個藥的廣泛應用。它可抑制白血病細胞的生成和成熟，vincristine 已成功用於治療兒童急性淋巴細胞白血病和非何杰金氏淋巴瘤，將存活機率從 10% 提高到 95%。
- 同時，vinblastine 是一種有效的細胞分裂抑制劑，已與其他化療藥物聯合用於治療淋巴瘤以及睪丸癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌和肺癌。
- Vinblastine 和 Vincristine 的化學結構相當複雜，植物產生這些化學物質的機制尚不完全清楚。它們可以歸類為生物鹼，一大類天然產物，由幾個含有一個或多個氮原子的環狀結構組成。
- 適應症為：
  1. 成人/兒童淋巴性白血病
  2. 何杰金氏淋巴瘤
  3. 非何杰金氏淋巴瘤
  4. 被套性淋巴瘤
  5. 蕈狀肉芽腫
  6. 神經母細胞瘤
  7. 腎母細胞瘤(威耳姆氏腫瘤)
  8. 橫紋肌肉瘤。

## 作用機轉

細胞毒性藥物。抑制微小管形成，中斷細胞有絲分裂，進而造成腫瘤細胞死亡。

## 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：輕度致吐 (有 < 10% 的病人會發生嘔吐)。
- 骨髓抑制程度：低度抑制。貧血、白血球減少、血小板減少。

## 注意事項及常見副作用

(因為是老藥，過去對副作用收載較不嚴謹，所以副作用發生率不明)

- 中樞神經系統：共濟失調，昏迷，腦神經功能障礙 (聽覺損傷，眼外肌損傷，喉頭肌肉損傷，癱瘓，輕癱，前庭損傷，聲帶麻痺)，頭暈，發燒，頭痛，神經毒性 (劑量相關)，神經性疼痛 (常見)，癲癇發作，眩暈。
- 心臟血管：高血壓、姿勢性低血壓、水腫。
- 皮膚方面副作用：掉髮(常見)、皮疹。
- 代謝及內分泌系統：可能引起抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)(罕見)、高尿酸、低血鉀。
- 胃腸系統：噁心、嘔吐、腹痛、便秘(常見)、腹瀉、口腔黏膜破損、體重減輕。
- 肝臟系統：肝靜脈栓塞症(VOD) (罕見)。
- 骨骼肌肉系統：肌肉無力、肌肉痛、骨頭痛、背痛、垂足。疼痛可用普拿疼緩解。
- 末梢神經系統：末梢神經毒性作用 (和藥物劑量有關)。較常發生在年齡大於40歲的病人，於第三次治療後，但也有在第一次治療後發生。表徵為下肢的肌腱反射消失、麻木、感覺喪失、手指、腳趾感覺異常。
- 泌尿生殖系統：尿液滯留。
- 呼吸系統：支氣管痙攣、呼吸困難。
- 其他：過敏反應(罕見)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

## 劑量調整

- 腎功能不全
  - 無需整劑量
  - 洗腎: 無需整劑量
- 肝功能不全
  - Serum bilirubin 1.5 to 3 mg/dL: Administer 50% of dose.
  - Serum bilirubin >3 mg/dL: Avoid use. 未有肝功能調整資料，不過藥物動力學研究未發現差異於輕度肝功能不全 (bilirubin  $\leq$  ULN and AST > ULN or bilirubin between 1 to 1.5 times ULN) 或中度肝功能不全 (bilirubin between 1.5 to 3 times ULN) 之病人。
- 於治療中發生
  - 便秘 (包括上結腸嵌塞)：可能需要大量灌腸劑和瀉藥。
  - 伴有肺功能障礙的進行性呼吸困難：永久停用 vincristine。
- 外滲處理：
  - 在注射 vincristine 之前，正確定位 IV 針頭或導管非常重要。在 IV 給藥期間外漏到周圍組織中可能會引起相當大的刺激。
  - 如果發生外滲，立即停止注射，然後將任何剩餘部分的劑量，另開新的管路。
  - 局部注射 hyaluronidase 和對滲漏部位熱敷將有助於分散藥物，並被認為可以最大限度地減少不適和發生蜂窩性組織炎的可能性。

## 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 神經毒性：包括周邊神經病變、自主神經失調、中樞神經病變。大部份的副作用是劑量有關，且可恢復，但神經毒性在停藥後，可持續好幾個月。有極少的個案是不可恢復。
- 末梢神經病變是最常見的類型，喪失深腱反射、末梢感覺異常、疼痛和刺痛感。如果治療時間長或高劑量給藥，可能發生手腕和足部下垂、步態不穩和行走困難。顱神經毒性可能導致聲帶麻痺或癱瘓（聲音嘶啞，聲音微弱），眼球運動神經功能障礙（眼瞼下垂，斜視）、雙側面部神經麻痺、或頷部疼痛。嚴重的下頷或腮腺疼痛可發生在vinblastine第一次給藥的幾個小時內。不需要停止治療或改變劑量，只需投與止痛劑。特別是老年人。
- 自主神經病變：腹痛，尿滯留和麻痺性腸阻塞。便秘可能與糞便塞在上部大腸有關。這種情況可用灌腸劑和刺激性瀉劑。大便軟化劑和瀉藥可用於預防便秘。
- 中樞神經病變：包括頭痛、全身乏力、頭暈、癲癇發作、精神抑鬱症、精神異常和SIADH。
- 因腫瘤溶解造成高尿酸血症。處理請詳見《副作用症狀解釋與自我照顧》“高尿酸血症”。
- 優選的給藥方式是在 25 至 50 mL 的注射溶液中進行 5 至 10 分鐘的短時間輸注。一些方案使用 24 小時連續輸注。小量溶液可直接注入 IV 導管或 IV 輸液中。
- 不良反應說明解釋

副作用	處理
外滲	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vincristine是一種發泡劑；確保在輸注之前和期間正確置放針頭或導管，避免外滲。給藥的個人應該在Vincristine給藥方面有經驗。外滲可能會引起明顯的刺激。如果發生外滲，立即停止並開始進行適當的外滲管理，包括局部注射hyaluronidase和對受影響區域適度熱敷。使用單獨的靜脈管路完成給藥。</li> </ul>

胃腸道	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能發生便秘、麻痺性腸阻塞、腸壞死和/或穿孔；便秘可能表現為上結腸嵌塞但空直腸（可能需要腹部X片進行診斷）；通常對高灌腸劑和瀉藥有反應。所有病人都應接受預防性腸道管理方案。</li> </ul>
呼吸系統 影響	<ul style="list-style-type: none"> <li>據報導，長春花生物鹼通常與mitomycin聯合使用時會出現急性呼吸急促和嚴重支氣管痙攣。vincristine給藥後數分鐘至數小時和mitomycin給後，則持續長達2周。可能會出現進行性呼吸困難。</li> </ul>
神經毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能會出現精神狀態的改變，例如憂鬱、精神錯亂或失眠。神經系統影響與劑量有關（可能需要降低劑量），並且可能與其他神經毒性藥物和脊髓放射治療的影響有相加副作用。有先存的神經肌肉疾病和/或伴隨神經毒性藥物的病人慎用。</li> </ul>
尿酸腎病	<ul style="list-style-type: none"> <li>有報導用vincristine引起急性尿酸腎病。</li> </ul>
疾病相關 問題：肝 功能損害	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝功能損害患者慎用。Vincristine可能與肝靜脈栓塞有關，&lt;3歲兒童的風險會增加；肝膽功能不全者慎用。</li> </ul>
其他警告/ 注意事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>僅用於靜脈注射：僅用於靜脈注射；如果由其他給藥途徑，有致命報告。為防止給藥錯誤，Vincristine稀釋於小容量溶液。Vincristine不應同時與任何影響中樞神經系統的藥物給藥。</li> </ul>

## 藥物交互作用

- 主要經 CYP3A4 代謝,少量經 P-glycoprotein/ABCB1 代謝。注意: 基於臨床相關藥物可能相互作用的主要/次要反應藥品狀態。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

## 臨床監測項目

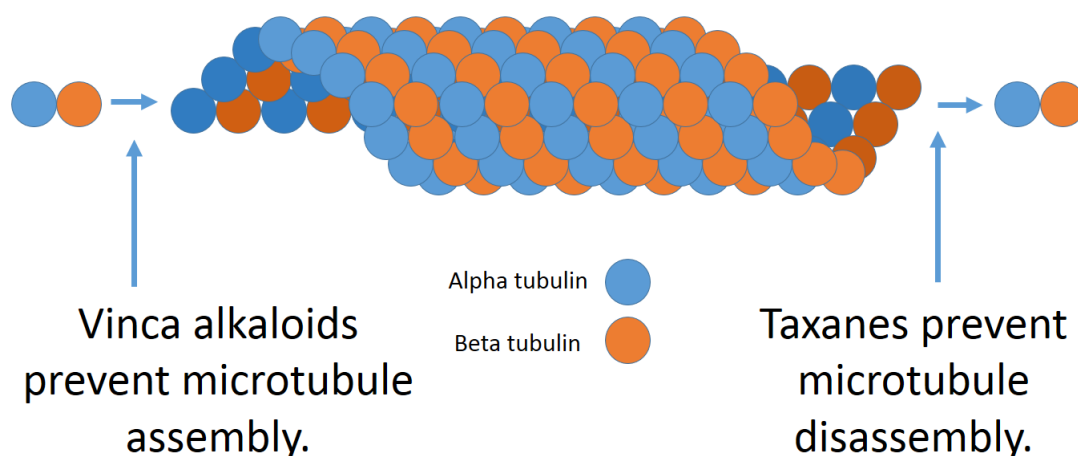
- 監測血清電解質（鈉）、肝功能檢查、CBC 和尿酸值。
- 監測肝靜脈栓塞症候群或症狀，包括膽紅素 >1.4 mg/dL、不明原因的體重

增加、腹水、肝腫大或不明原因的右上腹痛。

- 監測輸液部位，以防藥物外滲。
- 進行神經系統檢查，監測便秘/腸阻塞和末梢神經病變的症狀。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

## 機轉

Vincristine 與微管蛋白結合併抑制微管形成，因此通過破壞有絲分裂紡錘體的形成將細胞停滯在中期；它專一於抑制 M 和 S 階段。Vincristine 也可能通過阻斷 glutamic acid 的利用來干擾核酸和蛋白質的合成。



Reference : Comparative Study Biochemistry . 1996 May 28;35(21):6806-14.  
doi: 10.1021/bi953037i.



### 藥師小叮嚀

1. 小心避免外滲。如有發生外滲，馬上通知護理人員。
2. 神經毒性：包括周邊神經病變、自主神經失調、中樞神經病變。大部份的副作用是劑量有關，且可恢復，但神經毒性在停藥後，可持續好幾個月。有極少的個案是不可恢復。
3. 末梢神經病變是最常見的類型，喪失深腱反射、周邊感覺異常、疼痛和刺痛感。如果治療時間長或高劑量給藥，可能發生手腕和足部下垂、步態不穩和行走困難。顱神經毒性可能導致聲帶麻痺或癱瘓（聲音嘶啞，聲音微弱），眼球運動神經功能障礙（眼瞼下垂，斜視）、雙側面部神經麻痺、或頷部疼痛。
4. 自主神經病變：腹痛，尿滯留和麻痺性腸阻塞。便秘可能與大腸蠕動有關。這種情況可用灌腸劑和刺激性瀉劑。大便軟化劑和瀉藥可用於預防便秘。
5. 中樞神經病變：包括頭痛、全身乏力、頭暈、癲癇發作、精神抑鬱症、精神異常和抗利尿激素分泌不當症候群(血中鈉離子低)。
6. 因腫瘤溶解造成高尿酸血症。處理請詳見《副作用症狀解釋與自我照顧》“高尿酸血症”。
7. 可能懷孕之婦女需採取避孕措施。
8. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 1 個月後才可進行哺乳。
9. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
10. 臨床監測項目: 監測血清電解質（鈉）、肝功能檢查、CBC 和尿酸值。監測便秘/腸阻塞和末梢神經病變的症狀。