

# “DBL” 敏伯斯登注射液

## Vinblastine sulfate

### 1 mg/ml/ 10 ml/vial

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

#### 常見適應症 (於 FDA 核准 1960 年代上市)

##### ➤ 藥物發展史

Vinblastine(長春花鹼)於 1956 年由兩位美國科學家 Robert Noble 和 Charles Wall 首次從長春花植物 ( Catharanthus roseus ) 中分離出來的，隨後在 1957 年分離出長春新鹼 (Vincristine)。他們當時在 Lederle Laboratories 工作，後來被 Wyeth Pharmaceuticals 收購。該化合物最初被命名為“Vinblastine”，因為它最初是從 Vinca rosea 中分離出來的，與 Vincristine 有相似的特性。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屬一大類天然產物，由幾個含有一個或多個氮原子的環狀結構組成。長春花鹼 (Vinblastine) 和長春新鹼 (Vincristine) 可抑制微管蛋白 (Tubulin) 組成微管，造成細胞紡錘絲無法形成，細胞無法進行分裂與生長。這兩種藥物至今仍廣泛用於治療癌症，vincristine 常用於治療白血病和淋巴瘤，而 vinblastine 更常用於治療固體癌如睪丸癌、卵巢癌和乳腺癌。

20 世紀 60 年代初，vinblastine 被美國食品和藥物管理局 ( FDA ) 批准用於治療睪丸癌。vinblastine 的開發是化學療法領域的一個重要里程碑，至今仍與其他藥物聯合廣泛用於治療癌症。它被認為是治療睪丸癌的“一線”藥物，經常與其他藥物聯合使用來治療其他類型的癌症。長春花鹼還用於治療何杰金氏淋巴瘤和非何杰金氏淋巴瘤、卵巢癌和乳腺癌。

Vinblastine 及其衍生物的開發也導致了其他重要抗癌藥物的發現，例如 vincristine。今日長春鹼仍然是許多癌症治療方案中的關鍵成分。

##### ➤ 適應症

##### ■ 何杰金氏淋巴瘤

- 卡波西肉瘤
- 蘭格罕細胞組織球增生症
- 非何杰金氏淋巴瘤：淋巴細胞淋巴瘤、組織細胞淋巴瘤和晚期蕈狀肉芽腫
- 睪丸癌

## 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：輕致吐風險 (< 10%)
- 抑制血球生長程度：貧血、骨髓抑制（常見）、是中性球減少（常見；最低點：5 至 10 天；恢復：7 至 14 天；劑量與毒性有正相關）、溶血性尿毒症候群、白血球減少症（常見；最低點：5 至 10 天；恢復：7 至 14 天；劑量限制性毒性）、血小板減少症（幾天內恢復）、血栓性血小板低下紫斑症。

## 注意事項及常見副作用

(副作用發生率無清楚收錄。因為是老藥，過去對副作用收載較不嚴謹)

- 中樞末梢神經系統：深部腱反射減弱、抑鬱、頭暈、頭痛、不適（常見）、金屬味、神經毒性（持續：>24 小時）、感覺異常、周圍神經炎、癲癇發作、腫瘤疼痛（常見）、眩暈。
- 心臟血管：心絞痛、腦血管、心電圖異常、高血壓（常見）、缺血性心臟病、四肢缺血、心肌梗塞、雷諾現象。
- 皮膚方面副作用：脫髮（常見）、皮炎、皮膚水皰、皮膚光敏性（罕見）、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。
- 胃腸系統：腹痛、厭食、便秘（常見）、腹瀉、小腸結腸炎（出血性）、胃腸道出血、腸梗阻、噁心（輕度）、麻痺性腸梗塞、口腔炎、中毒性巨結腸、嘔吐（輕度）。
- 肝臟系統：肝靜脈栓塞症(VOD) (罕見)。

- 骨骼肌肉系統：下巴疼痛（常見）、肌痛、骨痛（常見）、虛弱。疼痛可用普拿疼緩解。
- 泌尿生殖系統：無精子症、尿滯留。
- 呼吸系統：支氣管痙攣、呼吸困難。
- 眼球震顫
- 耳部：聽覺障礙、耳聾、前庭障礙
- 其他：放射回復現象。

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 > 3 mg/dL: Administer 50% of dose.
- Serum bilirubin 1.5 to 3 mg/dL or transaminases 2 to 3 times ULN: Administer 50% of dose

外滲處理	在注射 vinblastine 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

1. 神經毒性 (<1%)：包括中樞和末梢神經病變。神經毒性的風險因子可能與高劑量或長期治療有關。神經毒性，可出現於治療開始後的幾天到數週，恢復的時間可在停藥後的數星期至數月。神經毒性不常見，但比 vincristine 嚴重。輕度感覺異常 (20%) 是最常見的神經系統毒性，通常在停藥後可逆的。其他神經毒性：可能有麻木、神經炎、肌肉痙攣、深腱反射喪失、頭痛、全身乏力、四肢無力、頭暈、癲癇、抑鬱症、精神病、嚴重的面部和下巴疼痛、嚴重的立即或延遲腫瘤部位疼痛、骨疼痛、聲帶麻痺。眼毒性包括：上瞼下垂和自主神經失調。
2. 高劑量(> 20mg)，可導致自主神經功能失調，包括：尿滯留、姿態性低血壓和便秘。病人接受 vinblastine 當併用 morphine 時，要很小心，會增加自主神經病變，可能導致嚴重的便秘。開始 vinblastine 治療，就應該預防或治療便秘發生。
3. 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，只需投與止痛藥。第八對顱神經的損傷，臨床表現為頭暈、眼球震顫、眩暈、聽力障礙。聽力損傷可以是部分或全部，也可能是短暫或永久損傷。Vinblastine 如同時接受其他耳毒性化療藥物如鉑金，需謹慎使用。
4. 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”。
5. 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。

### ➤ 不良反應說明解釋

副作用	處理
外滲：	■ Vinblastine 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 Vinblastine 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

其他警告/注意事項：	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。
骨髓抑制	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 常見白血球減少；更高劑量的嗜中性球減少可能會很嚴重。白血球最低點一般出現在給藥後 5-10 天；恢復通常發生在 7 到 14 天後。白血球減少症在惡病質和皮膚潰瘍病人可能更明顯，並且在用於維持治療的較低劑量下可能不太明顯。當骨髓被惡性細胞浸潤時，中等劑量的白血球和血小板可能會顯著下降（不建議在這種情況下進一步使用）。血小板減少症和貧血可能很少發生。</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或直腸（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處理。</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。vinblastine 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>
缺血性心臟病：	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 缺血性心臟病人慎用。</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，Vinblastine 稀釋於小容量溶液。Vinblastine 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

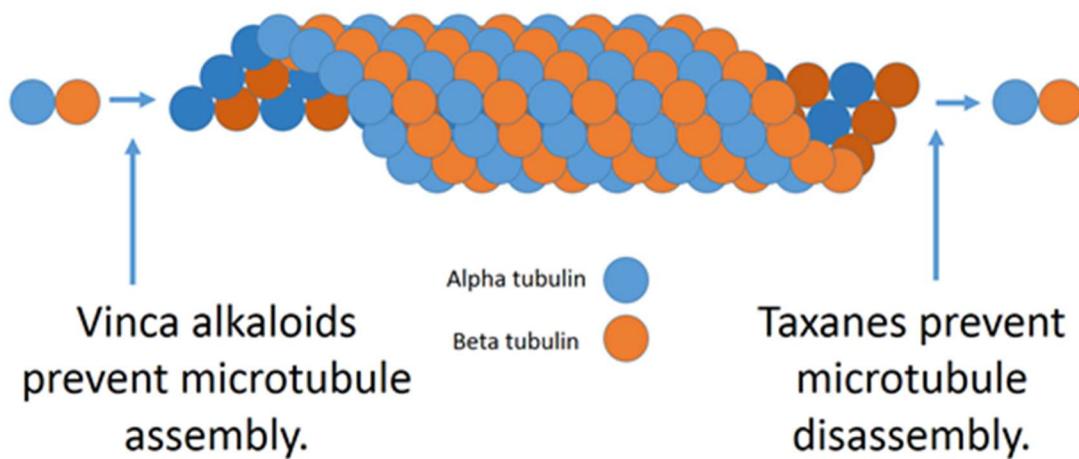
- 主要經 CYP2D6 (minor), CYP3A4 (major), 少量經 P-glycoprotein/ABCB1 代謝。注意: 基於臨床相關藥物可能相互作用的主要/次要反應藥品狀態。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

### 臨床監測項目

- 監測血清電解質 ( 鈉 )、肝功能檢查、血球計數 和尿酸值。
- 感染症狀(特別 WBC <2,000/mm<sup>3</sup>)
- 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

Vinblastine 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。Vinblastine 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。國際共識小組已經發布了妊娠期血液惡性腫瘤的指南。Vinblastine 是 ABVD 方案的一個組成部分，用於治療杰金氏淋巴瘤。如果早期杰金氏淋巴瘤的治療不能延遲到分娩後，可以在妊娠後期安全有效地使用 ABVD（基於有限的數據）；對於晚期疾病病人，ABVD 可在妊娠中期和晚期給藥。
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。