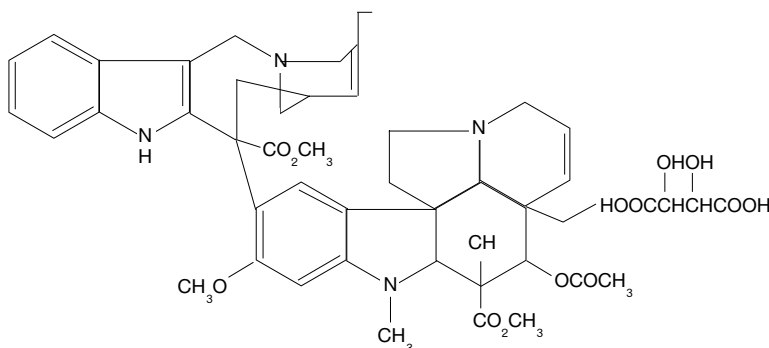


ยานำรู้

Navelbine®

ศศิอาภา ศิลปวุฒิ ภ.บ. *

ชื่อสามัญ Vinorelbine tartrate, VRL, VNL, NVB
 สูตรโครงสร้าง



ประเภทของยา

Antineoplastic Agent กลุ่ม Vinca Alkaloid

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Vinorelbine เป็นสารกึ่งสังเคราะห์กลุ่ม vinca alkaloid และเป็นอนุพันธ์ของ vinblastin ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์โดยจับกับ tubulin ของ mitotic microtubules แบบจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์ในระยะ M phase จึงทำให้เกิดการตายของเซลล์ขึ้น นอกจากนี้ Vinorelbine ยังมีผลรบกวนการสังเคราะห์

nucleic acid และการสังเคราะห์ protein โดยจับกับ glutamic acid อีกด้วย

การทดสอบในหลอดทดลองพบว่า vinorelbine จะแสดงคุณสมบัติเป็นทั้ง multidrug และ non-multidrug resistance โดย Microtubules สามารถพบได้ใน mitotic spindles, neuronal axons และเซลล์อื่นๆ ผลจากการยับยั้ง mitotic microtubules ของยาจะสัมพันธ์กับการมีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งในขณะที่ยับยั้ง axonal microtubules จะสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อระบบประสาท มีการเปรียบเทียบผลการทดสอบในหลอดทดลองระหว่าง

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า

vincristin, vinblastine และ vinorelbine พบว่า vinorelbine จะออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงกับ mitotic มากกว่า axonal microtubules จึงทำให้ vinorelbine มีฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็งได้ดีกว่าและเกิดพิษต่อระบบประสาทน้อยกว่ายาทั้งสองตัวที่กล่าวมา

เภสัชจลนศาสตร์

Vinorelbine อยู่ในรูปแบบสารละลายสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หลังจากที่ยาเข้าสู่ร่างกายแล้วพบว่ามีความสามารถในการกระจายยาในเลือด (Vd) ประมาณ 25.4 - 40.1 ลิตร/กิโลกรัม ส่วนมากประมาณร้อยละ 79.6 - 91.2 จะจับกับเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes และมี Protein binding ประมาณร้อยละ 80 - 90 ยาจะถูกแปรสภาพที่ตับเป็นส่วนใหญ่ผ่าน Cytochrome P450 ทำให้ได้ metabolite 2 ตัวคือ deacetylvinorelbine ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการออกฤทธิ์ และ vinorelbine N-oxide ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 27.7 - 43.6 ชั่วโมง ความสามารถในการกำจัดยาในกระแสเลือดมีค่าเฉลี่ยประมาณ 0.97 - 1.26 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม โดยยาจะถูกกำจัดออกทางอุจจาระร้อยละ 46 และปัสสาวะร้อยละ 18 (ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงประมาณร้อยละ 10 - 12)

ข้อบ่งใช้

- มะเร็งปอดชนิด Non small cell (NSCLC)
- มะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (advanced breast cancer)

ขนาดและวิธีใช้

ขนาดยาในผู้ใหญ่

Non-small cell lung cancer : I.V.:

- Single-agent therapy : 30 mg/m² สัปดาห์ละครั้ง
- Combination therapy with cisplatin : 25 mg/m² วันที่ 1 และ 8 ร่วมกับ cisplatin ขนาด 100 mg/m² (เฉพาะวันที่ 1) โดยให้ยาซ้ำทุก 4 สัปดาห์

- Alternatively : 30 mg/m² ร่วมกับ cisplatin ขนาด 120 mg/m² ทุกวันที่ 1 และ 29 ของแต่ละรอบการรักษา โดยให้ยาซ้ำทุก 6 สัปดาห์

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตเป็นพิษ (hematological toxicity) โดยดูที่ระดับของแกรนูโลไซต์ในวันที่ให้ยา

- Granulocytes ≥ 1500 cells/mm³ : ไม่ต้องปรับขนาดยา
- Granulocytes 1000-1499 cells/mm³ : ปรับขนาดยาลงเหลือ 50% ของขนาดยาปกติ
- Granulocytes < 1000 cells/mm³ : ไม่ควรให้ยานี้แก่ผู้ป่วยและควรตรวจระดับแกรนูโลไซต์ซ้ำอีกครั้งภายใน 1 สัปดาห์ ถ้าระดับแกรนูโลไซต์ยังคง < 1000 cells/mm³ ติดต่อกันเกิน 3 สัปดาห์ ควรหยุดการใช้ยา vinorelbine.

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีไข้หรือเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด หรือไม่สามารถให้ยาได้ติดต่อกันเกิน 2 สัปดาห์ เนื่องจากระดับแกรนูโลไซต์ในเลือดต่ำ

- Granulocytes ≥ 1500 cells/mm³ : ปรับขนาดยาลงเหลือ 75% ของขนาดยาปกติ
- Granulocytes 1000-1499 cells/mm³ : ปรับขนาดยาลงเหลือ 37.5% ของขนาดยาปกติ

ขนาดยาในผู้สูงอายุ : เหมือนขนาดยาในผู้ใหญ่

ขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต

บกพร่อง : ไม่ต้องปรับขนาดยา

ขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ :

- Serum bilirubin ≤ 2 mg/dL : ไม่ต้องปรับขนาดยา
- Serum bilirubin 2.1-3 mg/dL : ปรับขนาดยาลงเหลือ 50% ของขนาดยาปกติ
- Serum bilirubin > 3 mg/dL : ปรับขนาดยาลงเหลือ 25% ของขนาดยาปกติ

การเตรียมและการบริหารยา

- บริหารยาทางหลอดเลือดดำเท่านั้น ด้วยการหยดเข้าหลอดเลือดดำภายใน 6-10 นาที การ

บริหารยาเป็นเวลานานอาจทำให้ปวดและเกิดหลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) ตรงบริเวณที่บริหารยาได้ ห้ามบริหารยาด้วยการฉีดเข้าไขสันหลังเพราะทำให้เสียชีวิตได้

- หลังจากบริหารยาควรล้างหลอดเลือดดำด้วย NSS หรือ D5W ประมาณ 150-250 มิลลิลิตร เพื่อลดการเกิดหลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) และการอักเสบตรงบริเวณที่ให้ยา

- สารละลายที่พึงผสม (Compatibility Fluids) ได้แก่ D₅W, NS, 1/2 NS, D₅ 1/2 NS, LR

รูปแบบและวิธีการเก็บรักษา

- ยาอยู่ในรูปสารละลายสำหรับฉีดขนาด 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และ 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร โดยใน 1 และ 5 มิลลิลิตรจะประกอบด้วย vinorelbine tartrate 13.85 และ 69.25 มิลลิกรัม ซึ่งเทียบเท่ากับ vinorelbine base 10 และ 50 มิลลิกรัมตามลำดับ

- อายุของยาที่ยังไม่เปิดใช้จะคงตัวที่อุณหภูมิ 2-8°C เป็นเวลา 3 ปี ถ้าแช่แข็งที่อุณหภูมิ -15°C และปล่อยให้ละลายที่อุณหภูมิ +4°C จะไม่ทำให้สารละลายเปลี่ยนแปลงในกรณีที่ไม่ได้แช่แข็งเป็นเวลานานกว่า 72 ชั่วโมง และสารละลายอุณหภูมิสูงถึง 30°C แต่ไม่ถูกแสงจะไม่มีผลทำให้ผลิตภัณฑ์เสื่อมคุณภาพ

- อายุของยาหลังผสมในสารละลายจะคงตัวเป็นเวลา 8 วัน ที่อุณหภูมิห้องโดยไม่ถูกแสงและที่อุณหภูมิ 2-8°C ในขวดแก้ว, PVC หรือถุง EVA

ข้อควรระวังในการใช้

- ระวังการรั่วของยาออกนอกเส้นเลือด (extravasation)

- ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องและเกิดอาการพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) เช่นเกิดอาการชาตามปลายมือปลายเท้า กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดชากรไกร และอาจมีอาการเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลางเช่น มีอาการประสาทหลอน ซึม ชัก เป็นต้น

- ควรตรวจวัดระดับ CBC ของผู้ป่วยทั้งระหว่างและหลังรับการรักษาเพื่อดูผลข้างเคียงจากการกดไขกระดูกของยา โดยระดับแกรนูโลไซต์ที่ลดต่ำลงจะสัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ถ้าจำนวนเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 1,000 และ 2,000/mm³ และ/หรือ เกร็ดเลือดอยู่ระหว่าง 75,000-100,000/mm³ ควรเลื่อนการให้ยาจนกว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวจะกลับเป็นปกติ

- ควรบริหาร vinorelbine ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น ห้ามบริหารยาด้วยการฉีดเข้าไขสันหลังเพราะทำให้เสียชีวิตได้

- ไม่ควรให้ vinorelbine รวมกับการฉายรังสีที่ตับ

- ควรระวังการใช้ vinorelbine ในผู้ป่วยที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

- มีรายงานการเกิดภาวะการหยุดหายใจและหลอดลมหดตัวอย่างรุนแรงเมื่อให้ vinorelbine ร่วมกับ mitomycin

ข้อห้ามใช้

- ผู้ที่แพ้ vinorelbine หรือสารอื่นที่เป็นส่วนประกอบในยา

- ผู้ป่วยที่ severe bone marrow suppression (โดยมีระดับ granulocyte counts <1000 cells/mm³)

- สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

อาการอันไม่พึงประสงค์

ที่พบมากกว่า 10% :

ระบบประสาทส่วนกลาง : อ่อนเพลียไม่มีแรง (27%)

ระบบผิวหนัง : ผื่นร่วง (12%)

ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ (44%, รุนแรง <2%), อาเจียน (20%), ท้องผูก (35%), ท้องเสีย (17%)

ระบบเลือด : กดการทำงานของไขกระดูกโดยจะสัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ มีผลทำให้ระดับแกรนูโลไซต์ในเลือดลดต่ำลงอย่างรุนแรง (90%), ระดับลิโคไซต์ในเลือดต่ำ (92%) และเกิดภาวะโลหิตจาง (83%)

Myelosuppressive :

WBC : ปานกลาง - รุนแรง

Onset : 4 - 7 วัน

Nadir : 7 - 10 วัน

Recovery : 14 - 21 วัน

ตับ : เพิ่มระดับ SGOT (67%), เพิ่มระดับ total bilirubin (13%)

อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ : Injection site reaction (28%), ปวดตรงตำแหน่งที่ให้ยา(16%)

ระบบกล้ามเนื้อและประสาทส่วนปลาย : กล้ามเนื้ออ่อนแรง(36%), ชาบริเวณปลายมือปลายเท้า(20% - 25%)

ปฏิกิริยาระหว่างยา/อาหาร

- **Cisplatin :** มีผลทำให้ระดับแกรนูโลไซด์ในเลือดลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการให้ vinorelbine เพียงตัวเดียว.

- **CYP3A4 inducers :** มีผลลดระดับและประสิทธิภาพของยา vinorelbine ได้แก่ amino-glutethimide, carbamazepine, nafcillin, nevirapine, phenobarbital, phenytoin และ rifamycins.

- **CYP3A4 inhibitors:** มีผลเพิ่มระดับและประสิทธิภาพของยา vinorelbine ได้แก่ azole antifungals, ciprofloxacin, clarithromycin, diclofenac, doxycycline, erythromycin, imatinib, isoniazid, nefazodone, nifedipine, propofol, protease inhibitors, quinidine และ verapamil.

- **Mitomycin-C :** มีรายงานการเกิดภาวะการหยุดหายใจและหลอดลมอักเสบอย่างรุนแรง

- **Herb/Nutraceutical :** St John's wort มีผลลดระดับยา vinorelbine

การให้คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย

- ระหว่างการรักษาผู้ป่วยควรได้รับสารอาหารและน้ำอย่างเพียงพอ(ประมาณ 2-3 ลิตร/วัน ยกเว้นในผู้ป่วยที่ต้องจำกัดปริมาณน้ำ)

- ผู้ป่วยอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน แนะนำให้รับประทานอาหารที่ละเอียดๆ แต่บ่อยครั้งและหมั่นดูแลสุขภาพของช่องปาก การอมลูกอมหรือเคี้ยวหมากฝรั่งอาจช่วยลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนลงได้

- ผู้ป่วยอาจมีอาการง่วงซึม มึนงง สายตาพร่ามัว จึงควรหลีกเลี่ยงการขับรถและการทำงานหนัก รวมถึงการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลต่าง ๆ

- ป้องกันการเกิดแผลในช่องปาก โดยเลือกใช้แปรงสีฟันที่นิ่ม แปรงอ่อนนุ่มและหมั่นดูแลสุขภาพช่องปากสม่ำเสมอ

- ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำ ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย ควรหลีกเลี่ยงการอยู่ในที่ชุมชนและการใกล้ชิดกับบุคคลที่เป็นโรคติดต่อ เช่น ไข้หวัด วัณโรค

- อาการที่พบได้บ่อยคือ ผม่วงแต่สามารถคืนสู่สภาพปกติได้หลังจากหยุดรับการรักษา

- ถ้ามีอาการดังต่อไปนี้ให้รีบพบแพทย์ทันที เช่น อ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ มีอาการติดเชื้อ (เช่น มีไข้ หนาวสั่น เจ็บคอ ปวดหรือแสบขณะปัสสาวะ) นิ้วมือ นิ้วเท้า มีความรู้สึกปวดหรือเหมือนของแหลมทิ่มแทง เกิดผื่น ผื่นหนังหรือผื่นคัน คลื่นไส้ อาเจียนอย่างรุนแรง และหายใจลำบาก เป็นต้น

- ควรคุมกำเนิดและหลีกเลี่ยงการให้นมบุตรระหว่างการรักษา

บรรณานุกรม

1. GlaxoSmithKline. Navelbine product monograph - product monograph revisions. Mississauga : Ontario; 6 April, 2001
2. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editors. Drug Information Handbook 2004 - 2006. 12th ed. Ohio : Lexi-comp, 2006.
3. BC Cancer Agency care and research. Available : <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/Vinorelbine.htm>