

W trakcie leczenia chemicznego, poza działaniami niepożądanymi mogą wystąpić miejscowe działania uboczne w postaci wynaczynienia leku. Odczyny miejscowe mogą pojawić się w trakcie podawania leku lub po jego zakończeniu. Konsekwencje wynaczynienia bywają różne – od niewielkiego zaczerwienienia i bólu do martwicy i głębokich uszkodzeń okolicznych tkanek oraz zaburzeń drożności naczyń żylnych. Wynaczynienie cytostatyku to niezamierzone przesączenie lub wyciek leku do przestrzeni okołonaczyniowej lub podskórnej w trakcie podawania. Czynniki, od których zależy stopień zniszczenia okolicznych tkanek związane są ze stanem naczyń żylnych, techniką kaniulacji, stężeniem leku, wielkością wynaczynienia oraz jego umiejscowieniem. W celu uniknięcia odczynu miejscowego wskazana jest obserwacja miejsca wkłucia w trakcie podawania cytostatyków. W przypadku wystąpienia wynaczynienia można zastosować leki działające miejscowo. Istnieją specyficzne środki (antidota), zalecane dla nielicznej grupy leków, takich jak cisplatyna, dactynomycyna, doxorubicyna, epirubicyna, idarubicyna, mitomycyna mitoxantron, paklitaxel, docetaxel i alkaloidy vinca. Dotychczas stosowane środki o działaniu miejscowym to: tiosiarczan sodu, hialuronidaza, dimetylosulfoksyd lub sterydy. Dla pozostałych cytostatyków brak jest specyficznego antidotum. W przypadku odczynu miejscowego po zastosowaniu tych leków, w celu uniknięcia poważnych powikłań w obszarze wynaczynionym można zastosować podanie podskórnie soli fizjologicznej i/lub hialuronidazy oraz zimnego okładu. W przypadku wystąpienia głębokiego i długotrwałego owrzodzenia wskazane jest leczenie chirurgiczne. Celem naszej pracy jest analiza czynników związanych z wynaczynieniem, metody zapobiegania oraz postępowania przy wynaczynieniu.

Słowa kluczowe: wynaczynienie cytostatyków, zapobieganie i postępowanie.

Postępowanie przy wynaczynieniu leków stosowanych w leczeniu nowotworów

Management of extravasation of drugs applied in cancer therapy

Bożenna Karczmarek-Borowska, Małgorzata Matczuk

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

WSTĘP

Chemioterapia nowotworów związana jest z ryzykiem występowania różnych działań niepożądanych. Zalicza się do nich także odczyny miejscowe o różnym nasileniu, będące wynikiem przypadkowego wynaczynienia leku.

Wynaczynienia cytostatyków – to niezamierzone przesączenie lub wyciek tych leków do przestrzeni okołonaczyniowej lub podskórnej w trakcie podawania.

Konsekwencje wynaczynienia są bardzo różne, od niewielkiego zaczerwienienia i bólu, do martwicy i głębokich uszkodzeń okolicznych tkanek oraz zaburzenia drożności naczyń żylnych. Czynniki, od których zależy stopień zniszczenia tkanek są stężenie leku, wielkość wynaczynienia, umiejscowienie oraz postępowanie w momencie wynaczynienia.

Niewynaczyniony lek podany bezpośrednio do żyły może wywołać różne odczyny w obrębie naczyń. Często miejscowe zapalenie żył obserwuje się przy podaniu karmustyny. Szybkość pojawiania się tych objawów jest bardzo różna. W przypadku vinkrystyny i vinblastyny pojawiają się wkrótce po podaniu, natomiast w przypadku

antracyklin rozwijają się powoli zazwyczaj ok. tygodnia po podaniu. Może pojawić się owrzodzenie, które często wymaga interwencji chirurgicznej.

Częstość występowania wynaczynienia jest trudna do oszacowania. Liczbę chorych, u których doszło do tego zdarzenia szacuje się 0,45–6,4 proc. [1, 2]. Zdarzenia niepożądane w trakcie chemioterapii do niedawna opisywane były tylko w przypadku stosowania antracyklin i alkaloidów vinca.

CZYNNIKI ZWIĄZANE Z PODAWANIEM LEKÓW

Czynniki te związane są z miejscem wkłucia, sposobem kaniulacji oraz techniką wstrzyknięcia. Optymalnym miejscem jest przedramię, z uwagi na widoczne, szerokie żyły oraz nieobecność stawów, a dobrze rozwinięta tkanka podskórna chroni przed uszkodzeniem nerwów i ścięgien. W trudnych przypadkach rozważa się inne miejsca podawania leków. Szczególnie niekorzystnym miejscem jest wewnętrzna strona nadgarstka, z powodu powierzchownego przebiegu naczyń krwiono-

During chemotherapy besides the systemic side effects also local side effects may occur such as those observed after drug extravasation. Topical reaction may occur during or after completion of therapy. The consequences of extravasation vary from mild rubor and pain to necrosis and deep injury of adjacent tissues and venous vessel patency disorders. Cytostatic drug extravasation is described as an unintended leak or transudation of administered drug to perivascular or subcutaneous space. Factors that influence the degree of adjacent tissue damage include: the status of venous vessels, cannulation technique, drug concentration, the size of extravasation and its localization. To avoid the topical reaction careful observation of injection site during drug administration is recommended. When extravasation occurs some locally acting drugs may be administered. There are specific agents that are recommended in such cases for some cytostatics such as cisplatin, dactinomycin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mitomycin, mitoxantrone, paclitaxel, docetaxel and vinca alkaloids. Locally acting agents utilized to date include sodium thiosulfate, hyaluronidase, dimethylsulfoxide and steroids. There are no specific antidotes for other cytostatic drugs. In the case of topical reaction after they were administered, to avoid severe complications concerning the place of extravasation, subcutaneous injection of isotonic salt solution and/or hyaluronidase, or a cold compress may be applied. When there is deep and long-lasting ulceration, surgical intervention is recommended. The aim of the study is the analysis of factors involved in extravasation, methods of prevention and management of cases of extravasation.

Key words: extravasation of cytostatics, prevention and management

śnych, nerwów i ścięgien. Należy unikać zgięcia łokciowego, ponieważ pierwsze objawy odczynu w tej okolicy są trudne do oceny.

CZYNNIKI ZWIĄZANE Z CHORYM

Jakość sieci żyłnej wpływa na częstość miejscowej toksyczności chemioterapii. Osoby starsze mają żyły kruche o małej średnicy i u tej grupy chorych najczęściej powstają owrzodzenia, obejmujące całe drzewo żyłne proksymalnie od miejsca podawania leku [3]. Słaba wytrzymałość ścian żylnych w połączeniu ze zmniejszonym przepływem obwodowym mogą spowodować przeciekanie leku przez ściany w ilości dostatecznej do wywołania martwicy. Zwiększonym ryzykiem objęte są kobiety po radykalnej mastektomii oraz chorzy po uprzednim napromienianiu miejsc wstrzyknięć.

ZALECENIA W CELU ZAPOBIEGANIA WYNACZYNIENIU CYTOSTATYKÓW

1. Zapoznanie się z możliwością miejscowej toksyczności leku.
2. Wybranie najlepszego miejsca wkłucia.
3. Założenie kaniuli tuż przed podaniem leku, unikając wielokrotnych nakłuć żyły.
4. Unikanie wstrzykiwania leku pod ciśnieniem, należy pozwolić, aby przechodził on do żyły pod wpływem siły ciężkości.
5. Obserwowanie odpływu krwi, szybkości przepływu i wyglądu całej kończyny.
6. Zwracanie uwagi na sygnalizowaną przez chorego zmianę odczuć w okolicy miejsca podawania leku.

POSTĘPOWANIE I ZAPOBIEGANIE WYNACZYNIENIU CYTOSTATYKÓW

Dla uniknięcia przedostania się cytostatyków poza żyłę należy po

wkłuciu igły do żyły, za pomocą kilku ml 0,9-proc. roztworu NaCl sprawdzić, czy nie nastąpiło jej przebicie i dopiero wówczas podłączyć roztwór cytostatyku. Jeżeli żyła została przekłuta, należy nakłuć inną, nie wolno zwłaszcza nakłuwać dystalnie w stosunku do miejsca przekłucia żyły. Następnie pozostawić dostępne do kontroli wzrokowej miejsca, gdzie znajduje się koniec igły, która powinna leżeć wzdłuż naczynia, a nie przylegać końcem do ściany. Należy zwracać uwagę, czy chory nie odczuwa bólu w miejscu wkłucia. Jeśli podaje się kolejno kilka cytostatyków, mniej drażniące powinny być zastosowane w pierwszej kolejności. Po zakończeniu podawania cytostatyku wskazane jest przepłukanie żyły kilkoma ml 0,9-proc. NaCl [4].

OGÓLNE ZALECENIA PO WYNACZYNIENIU CYTOSTATYKU

W przypadku wynacznienia natichmiasz przerwać podawanie leku. Aspirować wynacznioną treść przez kaniulę (o ile jest to możliwe). Wskazane unieruchomienie kończyny. Należy zastosować odpowiednie *antidotum* i wdroyć postępowanie indywidualnie dla leku wynacznionego, dokumentując przebieg interwencji.

Generalnie brak jest leków zmniejszających ryzyko działania niepożądanego w przypadku wystąpienia wynacznienia. Istnieją specyficzne środki zalecane dla nielicznej grupy leków, tj. cisplatin, daktynomycyny, doksorubicyny, daunorubicyny, epirybicyny, idarubicyny, mitomycyny C, mitoxantronu, paklitakselu, leków z grupy *vinca rosea*/vinblastyny, vinkrystyny, vindezyiny, vinorelbiny.

DOTYCHCZAS ZNANE ŚRODKI DZIAŁAJĄCE MIEJSCOWO

1. Tiosiarozan sodu (TS) – preparat o działaniu przeciwgrzybi-

- czym. Zastosowany miejscowo na skórę ogranicza procesy zapalne [5].
2. Hialuronidaza o działaniu enzymatycznym, ułatwia dyfuzję podawanych parenteralnie leków i działa odwracalnie depolimeryzując na kwas hialuronowy, stanowiący składnik tkanki łącznej. Występuje jako preparat *hylase amp.* 150 j.m. [5].
 3. Dimetylosulfoksyd (DMSO) – preparat o podwójnym działaniu, przeciwzapalnym i rozszerzającym naczynia. Szybko penetruje do tkanek otaczających [6–8]. Występuje jako płyn do stosowania na skórę o nazwie *brodacid* lub żel *dolobene* o działaniu przeciwzapalnym, przeciwobrzękowym i przeciwbólowym.
 4. Sterydy w leczeniu wspomagającym mogą być zastosowane jako leki przeciwzapalne.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYNACZENIA

Leki posiadające specyficzne antidotum

Cisplatyna posiada antidotum w postaci 99-proc. DMSO, który jest stosowany jako zimny okład na okolicę wynaczynioną przez 8 godz. do czasu ustąpienia objawów. Dodatkowo, miejscowo można stosować hydrokortison 1 proc. krem i heparynę w maści [8, 9]. Daktynomycyna posiada antidotum w postaci 99-proc. DMSO, który stosuje się podobnie jak w przypadku Cisplatyny [10].

Doksorubicyna, Epirubicyna, Idarubicyna – dla tej grupy środków o działaniu miejscowym jest DMSO, stosowany roztworach od 50 proc. do 99 proc. do stosowania jako zimny okład na 2–4 godz. przez kilka dni. Bezpośrednio po wynaczeniu można ostrzyknąć miejsce 8 mg deksawenu lub hydrokortisonu. Natomiast na skórę zastosować maść ze sterydem i antybiotykiem. Jeżeli po kilku

dniach odczyn utrzymuje się, stosować maści złuszczące, zawierające kwas salicylowy. Można stosować także okład z 2-proc. tiosiarczku sodu aż do ustąpienia objawów [11–14].

Mitomycyna C, mitoksantron – można podać na skórę 99-proc. DMSO w postaci zimnego okładu na 8 godz. do czasu ustąpienia objawów. Bezpośrednio po wynaczeniu ostrzyknąć 100 mg hydrokortisonu podskórnym. Na skórę można podać maści ze sterydem i antybiotykiem. Jeżeli po 5 dniach objawy nie ustąpią, można zastosować maści złuszczące, zawierające kwas salicylowy [8, 12, 14, 15].

Paklitaksel, Docetaksel – specyficznym antidotum jest hialuronidaza podawana podskórnym 150–300 IU w 6 ml 0,9-proc. NaCl. Na skórę można zastosować zimny okład oraz rozważyć podanie antybiotyku doustnie [16, 17].

Alkaloidy Vinca (vinblastyna, vinkrystyna, vindezyna, vinrelbina). Postępowanie dla tej grupy leków to stosowanie hialuronidazy podskórnym wokół miejsca wynaczenia, ciepły kompres na 30 do 60 min oraz maść ze sterydem i antybiotykiem. Okolicę wynaczynioną należy ostrzyknąć hialuronidazą stosowaną w dawce 250 IU w 6 ml 0,9-proc. NaCl [3, 18–21].

Leki nieposiadające specyficznego antidotum

W pozostałych grupach cytostatyków nieposiadających specyficznego antidotum działanie w celu uniknięcia poważnych powikłań w obszarze wynaczynionym polega na podaniu podskórnym roztworu soli fizjologicznej i/lub hialuronidazy oraz założeniu zimnego okładu. Nie należy stosować kompresów zawierających alkohol, rozgrzewających czy uciskowych. Leki należące do tej grupy to bleomycyna, busulfan, kladribina, cyclofosfamid, cytarabina, fludarabina, gemcytabina, melfalam, strepto-

cyna [22]. Do innej grupy leków, w której stosuje się jako niespecyficzne antidotum 99-proc. DMSO w postaci okładów, jak również sterydy (hydrokortison *i.v.* lub hydrokortison 1 proc. krem) należą: karboplatyna, fluorouracyl, ifosfamid [8, 15]. W przypadku wynaczenia Etopozidu należy miejsce ostrzyknąć 150 IU w 1–3 ml 0,9-proc. NaCl. Dodatkowo na skórę 99-proc. DMSO przez 3–4 godz. w ciągu kilku dni i/lub hydrokortison 1 proc. krem 2 razy dziennie przez 60 min oraz ciepły kompres przez 30–60 min [10, 17, 21].

Leczenie miejscowe wynaczeń powinno być kontynuowane aż do ustąpienia objawów.

PODSUMOWANIE

Liczba preparatów stosowanych w leczeniu wynaczeń jest ograniczona. Obserwowano i zarejestrowano pozytywny wpływ ww. środków dla łagodzenia dolegliwości związanych z miejscowym wynaczeniem cytostatyku. Zważywszy na uciążliwość i czas trwania leczenia odczynu po wynaczeniu zasadnym wydaje się stosowanie tych środków. W przypadku pojawienia się owrzodzenia wskazana jest interwencja chirurgiczna. Skracanie okresu trwania objawów niepożądanych wpływa w znacznym stopniu na poprawę ogólnej kondycji psychofizycznej pacjenta.

PIŚMIENNICTWO

1. Laughlin RA, Landdeen JM, Habal MB. *The management of inadvertent subcutaneous adriamycin infiltration.* Am J Surg 1979; 137: 408-12.
2. Barlock AL, Howser DM, Hubbard SM. *Nursing management of adriamycin extravasation.* Am J Nurs 1979; 79: 94-6.
3. Ignoffo RJ, Friedman MA. *Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs.* Cancer Treat Rev 1980; 7: 17-27.
4. Harwood K VS, Strauman JJ. *Postępowanie przy wynaczeniu chemioterapeutyków do tkanek.* W: *Nagłe przy-*

- padki w hematologii i onkologii. Dutcher JP, Wiernik P (red.). PZWL Warszawa 1993; 302-11.
5. Mader I, Furst-Weger PR, Mader RM, Seminitz EI, Terkola R, Wassertheurer SM. *Extravasation of cytotoxic agents. Compendium for prevention and management.* Springer-Verlag Wien 2003; 24-31.
 6. Gorog P, Kovacs IB. *Effect of dimethylsulfoxide (DMS) on various experimental cutaneous reactions.* Pharmacology 1969; 2: 313-9.
 7. David NA. *The pharmacology of dimethylsulfoxide 6544.* Ann Rev Pharmacol 1972; 12: 353-74.
 8. Bertelli G, Gozza A, Forno GB, et al. *Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study.* J Clin Oncol 1995; 13: 285-2855.
 9. Cox K, Stuart-Harris R, Abdini G, et al. *The management of cytotoxic-drug extravasation: guide-lines drawn up by a working party for the Clinical Oncological Society of Australia.* Med J Aust 1988; 148: 185-9.
 10. Dorr RT. *Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations.* Blood Rev 1990; 4: 41-60.
 11. Olver IN, Aisner J, Hament A, et al. *A prospective study of topical dimethylsulfoxide for treating anthracycline extravasation.* J Clin Oncol 1988; 6: 1732-5.
 12. Lawrence HJ, Walsh D, Zapotowski KA, et al. *Topical dimethylsulfoxide may prevent tissue damage from anthracycline extravasation.* Cancer Chemother Pharmacol 1989; 23: 316-8.
 13. Tsavaris NB, Karagiaouris P, Tzannou I, et al. *Conservative approach to the treatment of chemotherapy – induced extravasation.* J Dermatol Surg Oncol 1990; 16: 519-22.
 14. Tsavaris NB, Komitsopoulou P, Karagiaouris P, et al. *Prevention of tissue necrosis due to accidental extravasation of cytostatic drugs by a conservative approach.* Cancer Chemother Pharmacol 1992; 30: 330-333.
 15. Bertelli G, Dini D, Forno G, et al. *Dimethylsulphoxide and cooling after extravasation of antitumour agents.* Lancet 1993; 341: 1098-9.
 16. Bertelli G, Cafferata MA, Ardizzoni A, et al. *Skin ulceration potential of paclitaxel in mouse skin model on vivo.* Cancer 1997; 79: 2266-8.
 17. Schneider G. *Paravasate von Zytostatica. Diagnostik und Therapie.* Aina S. Schneider Verlag, 6th edition 1999; 1-17.
 18. Bertelli G, Dini D, Forno GB, et al. *Hyaluronidase as an antidote to extravasation of vinca alkaloids: Clinical results.* J Cancer Res Clin Oncol 1994; 120: 505-6.
 19. *Summary of product characteristics Navelbine (Austria),* Boehringer Ingelheim Austria, August 1999.
 20. Mullin S, Beckwith MC, Tyler LS. *Prevention and management of antineoplastic extravasation injury.* Hosp Pharm 2000; 35: 57-76.
 21. Schneider SM, Distelhorst CW. *Chemotherapy-induced emergencies.* Semin Oncol 1989; 16: 572-8.
 22. Stanley A. *Managing complications of chemotherapy.* In: Allwood M, Stanley A, Wright P (red.) *The Cytotoxics Handbook.* Radcliffe Medical Press 3rd edition 1997; 105-24.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Bożenna Karczmarek-Borowska**
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
 ul. Jaczewskiego 7
 20-090 Lublin
 tel. 0 (prefiks) 81 747 75 11
 tel/faks 0 (prefiks) 81 747 32 34
 tel. kom. 0 602 519 301