

Postępowanie w wynacznieniu leków przeciwnowotworowych

Management of extravasation of antineoplastic agents

Maryna Rubach

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rubach M. Management of extravasation of antineoplastic agents. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 15–22. DOI: 10.5603/OCP.2018.0006.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: chemioterapia, wynacznienie, leki cytotoksyczne, leki cytostatyczne

Key words: chemotherapy, extravasation, cytotoxic drugs, cytostatic drugs

Spis treści

Wstęp.....	16
Definicja wynacznienia	17
Podział leków pod względem następstw wynacznienia	17
Czynniki ryzyka wynacznień	17
Zapobieganie wynacznieniom	18
Mechanizm uszkodzania tkanek przez leki cytotoksyczne i cytostatyczne	19
Objawy wynacznienia.....	19
Diagnostyka różnicowa.....	19
Postępowanie w przypadku wynacznienia.....	19
Wynacznienia związane z portami lub innymi wkłuciami do naczyń centralnych	21
Obserwacja po wynacznieniu	21
Podsumowanie.....	23
Piśmiennictwo	23

Poniższe wytyczne są oparte na wynikach badań bez losowego doboru chorych (niemożliwe do przeprowadzenia ze względów etycznych) oraz na doświadczeniu klinicznym i opinii ekspertów — II–IV kategoria jakości naukowych dowodów oraz poziom rekomendacji A–C.

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Powinny one być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Wstęp

Leczenie systemowe chorych na nowotwory bardzo często wiąże się z występowaniem działań niepożąda-

nych, którymi są — między innymi — odczyny miejscowe wskutek wynacznienia leków cytotoksycznych i cytostatycznych. Wynacznienia powstają w przypadku 0,1–7% wszystkich dożylnych iniekcji leków cytotoksycznych. Poważne następstwa wynacznień występują z częstością 0,01–1%. Wyniki retrospektywnej analizy z MD Anderson wskazują, że w 2002 roku odnotowano 10 razy mniej wynacznień niż 15 lat wcześniej (0,01% wobec 0,1%) [1–3].

Nasilenie odczynu po wynacznieniu może mieć różny obraz kliniczny (od niewielkiego zaczerwienienia i obrzęku do ciężkiego, nieodwracalnego owrzodzenia, martwicy i silnego bólu, najczęściej wymagającego leczenia chirurgicznego). Wielu wymienionych zdarzeń można uniknąć poprzez przestrzeganie zasad profilaktycznych.

Tabela 1. Podział leków pod względem następstw wynacznienia

Leki silnie uszkadzające	
Wysoki potencjał niszczący	Niski potencjał niszczący
Wiążące DNA	Cisplatyna (< 0,5 mg/ml)
Bendamustyna	Etopozyd w wysokim stężeniu
Cisplatyna (> 0,5 mg/ml)	Fluorouracyl w wysokich stężeniach
Daktynomycyna	Oksaliplatyna
Daunorubicyna	
Doksorubicyna	
Epirubicyna	
Idarubicyna	
Mitoksantron	
Mitomycyna C	
Nitrogranulogen	
Niewiążące DNA	
Docetaksel	
Kabazitaksel	
Paklitaksel	
Trabektydyna	
Winblastyna	
Windezyna	
Winflunina	
Winkrystyna	
Winorelbina	

Tabela 2. Podział leków pod względem następstw wynacznienia

Drażniące	Niedrażniące
Cisplatyna	Afilbercept
Dakarbazyna	Alemtuzumab
Daunorubicyna lizosomalna	Amifostyna
Doksorubicyna lizosomalna	Asparaginaza
Etopozyd	Bewacyzumab
Fluorouracyl	Bleomycyna
Ifosfamid	Bortezomid
Iksabepilon	Cetuksymab
Irinotekan	Cyklofosfamid
Karboplatyna	Cytarabina
Karmustyna	Fludarabina
Melfalan	Gemcytabina
Mitoksantron	Interferony
Oksaliplatyna	Interleukina 2
Streptozotocyna	Kladrybina
Tenipozyd	Merkaptopuryna
Topotekan	Metotreksat
	Oktreotyd
	Pamidronian
	Pemetreksed
	Przeciwciała monoklonalne
	Raltitreksed
	Rituksymab
	Temsirolimus
	Tiotepa
	Trastuzumab

Definicja wynacznienia

Wynacznienie jest przypadkowym i niezamierzonym przedostaniem się leku poza naczynie żyłne do tkanek otaczających lub bezpośrednim nacieczeniem tkanek przez błędne podanie leku, które może prowadzić do miejscowych stanów zapalnych, owrzodzeń, a w skrajnych przypadkach do martwicy [3, 4].

Podział leków pod względem następstw wynacznienia

Obraz kliniczny uszkodzeń miejscowych różni się w zależności od rodzaju wynacznionego leku cytotoksycznego lub cytostatycznego, co uzasadnia zawarty w tabelach 1 i 2 podział na leki:

- silnie uszkadzające (*vesicant*);
- drażniące (*irritant*);
- nieuszkadzające (*nonvesicant*).

Leki silnie uszkadzające dzielą się na podgrupy o wysokim lub niskim potencjale niszczącym oraz wiążące i niewiążące DNA. Leki należące do grupy silnie

uszkadzających mogą powodować poważne odczyny zapalne, pęcherze, głębokie uszkodzenia tkanek otaczających naczynie, z martwicą wązycznie, oraz silny ból. Wymienione objawy mogą wystąpić natychmiast po wynacznieniu lub kilka dni bądź nawet kilka tygodni po zdarzeniu. Czasami możliwe są odległe skutki, które mogą się zakończyć kalectwem. Leki drażniące wprawdzie powodują ból lub nawet zaczerwienienie i objawy nacieczenia, jednak nie wywołują trwałych uszkodzeń i nieodwracalnych skutków. Leki nieuszkadzające rzadko powodują dłużej utrzymujące się reakcje miejscowe, jeśli przedostaną się do tkanek otaczających naczynie [5].

Piśmiennictwo nie zawiera jednoznacznych informacji na temat cisplatyny, oksaliplatyny oraz taksoidów, ale zaliczenie wymienionych leków do grupy silnie uszkadzających i wymagających większej uwagi nie jest błędem.

Czynniki ryzyka wynacznień

Zmniejszenie konsekwencji wynacznienia cytostatyków wymaga zidentyfikowania chorych z grup podwyższonego ryzyka i wdrożenia postępowania pro-

filaktycznego (np. założenie portu donaczyniowego). Wśród czynników ryzyka wynacznienia należy wyróżnić czynniki zależne od chorego oraz czynniki związane z procedurą podawania cytostatyków [3–7].

Do czynników zwiększających ryzyko wynacznienia zależnych od chorego zaliczają się:

- drobne i kruche żyły;
- grube i/lub stwardniałe żyły w następstwie uszkodzeń po poprzednich wkłuciach;
- żyły ruchome;
- schorzenia związane z zaburzeniami krążenia (np. zespół Raynauda, cukrzyca, obrzęk limfatyczny, zespół żyły głównej górnej, niewydolność serca, uszkodzenia popromienne);
- skłonność do krwawień, zaburzenia krzepnięcia;
- otyłość;
- zaburzenia czucia obwodowego, niedowład;
- trudności w komunikacji z chorym (np. chorzy nieprzytomni lub upośledzeni, małe dzieci);
- długotrwały wlew;
- wiek chorych (osoby w podeszłym wieku i dzieci).

Do czynników związanych z techniką wkłucia i procedurą wlewu należą:

- niedoświadczony lub niekompetentny personel podający leki;
- wielokrotne próby wkłucia;
- niewłaściwe miejsce wkłucia;
- podawanie leków w formie bolusów;
- podawanie leków pod dużym ciśnieniem;
- używanie niewłaściwego sprzętu (np. ostre igły, motylki i inne);
- niewłaściwe zabezpieczenie i umocowanie wkłucia;
- nieprawidłowe założenie portu donaczyniowego;
- uszkodzenie portu donaczyniowego.

Zapobieganie wynacznieniom

Jeśli przestrzega się zasad prawidłowego podawania dożylnego leków, to ryzyko powikłań wynacznienia można znacznie ograniczyć — zapobieganie jest bardzo ważnym elementem postępowania. Podczas stosowania leków cytotoksycznych i cytostatycznych — w każdym ośrodku chemioterapii — konieczne jest przestrzeganie zasad, które obejmują [3–6]:

1. Umieszczenie w widocznym miejscu wytycznych na temat obchodzenia się z lekami cytotoksycznymi i cytostatycznymi i postępowania w razie wynacznienia oraz wykorzystania dostępnego zestawu ratunkowego;
2. Udostępnienie specjalnego formularza do sporządzania raportów do historii choroby chorego oraz dla władz i administracji szpitala;
3. Zatrudnienie wyspecjalizowanego i regularnie szkolonego w zakresie działań niepożądanych leków (w tym powikłań wynacznień) personelu podającego leki;

4. Wybieranie właściwego naczynia krwionośnego przed wlewem lub wstrzyknięciem i unikanie podawania leków do naczyń położonych na grzbietowej części dłoni i w okolicy stawów, ponieważ powstałe w tych okolicach wynacznienia mogą prowadzić do ograniczeń ruchowych i kalectwa (najwłaściwsza jest okolica przedramienia);
5. Unikanie podawania leków do naczyń, w których w ciągu ostatnich 48 godzin wykonane było wkłucie powyżej planowanego;
6. Podawanie leków silnie uszkadzających — o ile to możliwe — przez wkłucia centralne (obowiązkowe w przypadku wlewów ciągłych tych leków);
7. Podawanie leków przez dożylnie kaniule (nawet w przypadku krótkotrwałych wstrzyknięć), a nie przez zwykłe ostre igły i igły zwane „motylkami”;
8. Unikanie podawania leków do naczyń drobnych, łamliwych oraz na kończynach z upośledzonym krążeniem (np. po stronie wykonanej limfadenektomii) oraz obrzękiem i porażeniami neurologicznymi;
9. Unikanie podawania leków do naczyń żylnych, które sąsiadują ze ścięgnami, nerwami, tętnicami, oraz do miejsc o wysokim ciśnieniu żylnym;
10. Mocowanie kaniul lub innych igieł z zachowaniem dobrej widoczności wkłucia oraz stosowanie przezroczystego opatrunku mocującego;
11. Bezwzględny zakaz sprawdzania wkłucia poprzez przepłukiwanie cytostatykiem;
12. Podawanie leków silnie uszkadzających i drażniących w pierwszej kolejności;
13. Podawanie leków wymienionych w punkcie 12 w stężeniu wskazanym przez producenta (nie wyższym);
14. Ścisła obserwacja okolicy wkłucia podczas podawania leków — podczas wlewu należy pytać chorego o dolegliwości (np. ból, pieczenie, obrzęk, zmiana zabarwienia i inne), a w przypadku ich wystąpienia natychmiast zakończyć podawanie leku poprzez zatrzymanie kroplówki, zaaspirowanie możliwie największej objętości podawanego leku, pozostawienie kaniuli na swoim miejscu i wezwanie lekarza (specjalista onkolog);
15. Częste sprawdzanie ewentualnego wstecznego wpływu krwi;
16. Przepłukiwanie naczynia objętością około 10 ml 0,9% NaCl lub 5% glukozy przed podaniem leku, w trakcie podawania „z ręki” co 2–3 minuty oraz zawsze po zakończeniu stosowania chemioterapii (konieczne jest płukanie naczynia między poszczególnymi podawanymi lekami);
17. Zachowanie szczególnej ostrożności podczas podawania leków osobom w starszym wieku i z „kruchymi” naczyniami oraz dzieciom;
18. W przypadku wystąpienia wynacznienia odnotowanie zdarzenia i postępowania leczniczego w historii choroby.

Mechanizm uszkodzania tkanek przez leki cytotoksyczne i cytostatyczne

Mechanizm uszkodzeń tkanek różni się przede wszystkim w zależności od rodzaju wynaczynionego leku. Stopień uszkodzeń zależy również od stężenia i wynaczynionej objętości leku. Najlepiej poznano mechanizmy uszkodzenia tkanek spowodowanych przez wynaczynione leki z grupy antracyklin oraz alkaloidów *Vinca*.

Antracykliny po przedostaniu się do otoczenia są absorbowane przez komórki, w których wiążą się z kwasem deoksyrybonukleinowym (DNA), powodują ich bezpośrednie niszczenie. Następnie leki te są z nich uwalniane (*endocytolysis*), przedostają się do sąsiednich komórek, które też uszkodzają i niszczą. Proces ten przypomina reakcję łańcuchową i może trwać długo oraz powodować bardzo rozległe i głębokie owrzodzenia, z martwicą włącznie. Cząsteczki leku z grupy antracyklin mogą być obecne w tkankach otaczających wynacznienie przez kilka tygodni lub nawet miesięcy po wynacznieniu. Należy odróżnić wynacznienie od miejscowej nadwrażliwości na dokсорubicynę, którą obserwuje się u 3% dorosłych i u 21% dzieci. Nadwrażliwość miejscowa objawia się najczęściej rumieniową pręgą wzdłuż żyły z pokrzywką lub bez niej. Wymienione objawy ustępują po około 30 minutach, niezależnie od leczenia.

Leki, które nie wiążą się z DNA (np. alkaloidy *Vinca* lub pochodne podofilotoksyny), charakteryzują się innym mechanizmem miejscowego uszkodzenia tkanek. W tym przypadku same leki ulegają metabolizmowi, a za uszkodzenie tkanek odpowiadają głównie lipofilne substancje, w których leki te są rozpuszczone. Tego rodzaju wynacznienia łatwiej jest zneutralizować [4, 6–9].

Objawy wynacznienia

Wynacznienia powstają niekiedy niezależnie od podejmowanych działań profilaktycznych. Na ogół wynaczyniony lek silnie uszkodzający powoduje podskórny naciek, któremu najczęściej towarzyszą natychmiastowy, intensywny ból oraz pieczenie, obrzęk i zaczerwienienie. Obrzęk i bolesne zaczerwienienie rozwijają się zwykle w ciągu kilku godzin, a nacieczenie tkanek i pęcherze — w ciągu kilku dni. Do rozwoju martwicy i głębokiego owrzodzenia dochodzi w ciągu 7–28 dni. Martwica występuje w około 25% przypadków wszystkich wynacznień leków silnie uszkodzających. Owrzodzenia nigdy nie goją się samoistnie. Głęboka martwica najczęściej obejmuje okostną, pochewki ścięgna i ścięgna — stąd martwicy towarzyszy bardzo silny ból, który wymaga leczenia silnymi środkami przeciwbólowymi z grupy opioidów włącznie. Natomiast powstałe owrzodzenia muszą być zaopatrzone chirurgicznie (głównie wykonuje się przeszczep skóry). Leki drażniące powodują

najczęściej objawy typu miejscowej reakcji zapalnej, a więc świąd, obrzęk, ból, pieczenie, zaczerwienienie, dyskomfort, a czasami miejscowe objawy zapalenia żyły. Wymienione dolegliwości ustępują samoistnie lub po leczeniu przeciwzapalnym i nie powodują odległych skutków — poza leczeniem objawowym (zimne okłady, wyższe ułożenie, leki przeciwzapalne i przeciwbólowe) nie wymagają innego postępowania.

Podejrzanie, że doszło do wynacznienia, mogą nasuwać następujące objawy: brak wstecznego wypływu krwi, przerwanie lub zwolnienie swobodnego wlewu leku oraz wyraźny opór tłoka strzykawki w czasie podawania leku [3–6].

Diagnostyka różnicowa

Niektóre leki mogą powodować reakcje miejscowe podczas prawidłowego podawania, a odczyny przypominają wynacznienie (np. nadwrażliwość na dokсорubicynę). Do objawów imitujących wynacznienie należą również: rumień wokół miejsca wkłucia i wzdłuż żyły (zjawisko *flare*), pokrzywka i miejscowy świąd. Innym objawem klinicznym, który należy wziąć pod uwagę w różnicowaniu z wynacznieniem, jest zapalenie żyły spowodowane podawanym lekiem. Ten rodzaj zapalenia może się ewentualnie rozwinąć po zakrzepicy lub stwardnieniu żyły i powodować pieczenie lub skurcze wzdłuż żyły.

Reakcje miejscowe wywołują: asparaginaza, cisplatyna, daunorubicyna, dokсорubicyna, epirubicyna, fludarabina, nitrogranulogen oraz melfalan.

Zapalenie żyły mogą powodować: amsakryna, cisplatyna, dakarbazyna, epirubicyna, fluorouracyl we wlewie ciągłym, zwłaszcza w połączeniu z cisplatyną, gemcytabina, karmustyna, nitrogranulogen oraz winorelbina [3].

Postępowanie w przypadku wynacznienia

W przypadku wynacznienia leku cytotoksycznego lub cytostatycznego należy w pierwszej kolejności przerwać podawanie kroplówki lub podawanie leku „z ręki”. Przed usunięciem igły z naczynia trzeba podjąć próbę aspiracji pozostałego w nim płynu. Jeżeli istnieje antydium dla stosowanego leku, to należy je podać tą samą drogą, w celu najskuteczniejszej neutralizacji (nie należy podawać antydium pod wysokim ciśnieniem, by nie rozprzestrzeniać wynaczynionego leku). Dodatkowo preparatem tym ostrzykujemy tkanki otaczające wynacznienie. Dotyczy to przede wszystkim stosowania hialuronidazy. Po podaniu antydium wyjmujemy igłę lub kaniulę. Następnie u wszystkich chorych należy zastosować okłady, a kończyny, w których doszło do

wynaczynienia, powinny pozostawać w pozycji uniesionej przynajmniej przez pierwsze 2 doby po tym zdarzeniu. Uniesienie kończyny przyspiesza reabsorpcję wynaczynionego leku przez obniżenie ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych. Następnie należy stopniowo uruchamiać kończynę i stosować fizykoterapię.

Omówiony schemat jest szeroko stosowany i powszechnie akceptowany. W przypadku wynaczynień spowodowanych alkaloidami *Vinca* i taksoidami stosuje się najczęściej hialuronidazę (poziom rekomendacji V, C). Hialuronidaza jest enzymem, który powoduje degradację kwasu hialuronowego, zwiększa przepuszczalność tkanek i przyspiesza absorpcję wynaczynionej substancji. Najczęściej 150 jednostek hialuronidazy rozpuszcza się w 1 ml 0,9% roztworu NaCl i podaje bezpośrednio do naczynia, następnie podobną dawkę leku rozpuszcza się w 1 ml soli fizjologicznej i niewielkimi objętościami (0,1–0,2 ml) roztworu ostrzykuje okolicę wynaczynienia, za każdym razem zmieniając igłę. Większość autorów podaje 5 iniekcji po 0,2 ml płynu każda. Tę czynność można powtórzyć w ciągu 3–4 godzin. Maksymalna dawka hialuronidazy wynosi 900–1500 jednostek. Zastosowanie hialuronidazy zaleca się w przypadku, gdy wynaczynieniu uległo więcej niż 50% planowanej dawki leku.

Większość autorów opracowań jest zgodna co do potrzeby wykonywania ciepłych okładów w celu przyspieszenia przepływu i absorpcji leku (zasada „rozrzedzaj i rozcieńczaj”) w przypadku wynaczynień spowodowanych alkaloidami *Vinca* i taksoidami, a niektórzy zalecają również podobne postępowanie w przypadku wynaczynienia pochodnych platyny, co dotyczy zwłaszcza oksaliplatyny [zalecenie *European Society for Medical Oncology — European Oncology Nursing Society* (ESMO-EONS)]. Najczęściej ciepłe okłady stosuje się przez 15–20 minut 4 razy na dobę w ciągu pierwszych 24–48 godzin po wynaczynieniu lub przez 30–60 minut bezpośrednio po wynaczynieniu, następnie naprzemiennie co 15 minut przynajmniej przez 24 godziny. Istnieją również instrukcje, które zalecają stosowanie takich okładów tylko przez pierwsze 4 godziny.

Wśród ekspertów nie ma pełnej zgody, jeśli chodzi o metody przeciwdziałania najgroźniejszym wynaczynieniom powodowanym przez leki z grupy antracyklin. Według wielu autorów i zgodnie z instrukcjami dwóch szpitali onkologicznych (Washington University Hospital w Seattle oraz Royal Marsden w Londynie) w sytuacji, gdy dojdzie do wynaczynienia antracyklin, nie zaleca się podawania żadnych leków, z wyjątkiem kortykosteroidów, które są stosowane w Royal Marsden oraz w wielu szpitalach w Wielkiej Brytanii (1% maść z hydrokortyzonu). Istnieją jednak prace, które mówią o braku skuteczności lub nawet szkodliwości kortykosteroidów. Jedynym wyjątkiem jest zalecenie stosowania kortykosteroidów doustnie w przypadku wynaczynienia

dużej objętości oksaliplatyny (wskazane jest 8 mg deksametazonu 2 razy w ciągu doby nawet do 14 dni) [10].

Natomiast wytyczne ESMO-EONS, *Oncology Nursing Society* w Stanach Zjednoczonych oraz *National Institute for Cancer Research* w Genewie zalecają smarowanie lub stosowanie okładów w miejscach, w których doszło do wynaczynienia antracyklin, przy użyciu 50–99% roztworu dimetylosulfotlenku (DMSO) (poziom rekomendacji IV, B). Dimetylosulfotlenek jest popularnym rozpuszczalnikiem, który przenika do tkanek i ma zdolność usuwania wolnych rodników oraz może spowodować przyspieszenie ewakuacji leku z okolicy narażonej na wynaczynienie. Po zaaplikowaniu leku na skórę w miejscu wynaczynienia (jeśli stosuje się płyn, to np. 4 krople na 10 cm² powierzchni skóry na obszar 2-krotnie przekraczający powierzchnię wynaczynienia) należy poczekać do wyschnięcia leku bez nakładania opatrunku i dopiero potem przyłożyć zimny okład. Aplikacji DMSO dokonuje się najczęściej co 8 godzin przez co najmniej 7–14 dni. Dimetylosulfotlenek jest również rekomendowany przez wyżej wymienionych autorów w sytuacji, gdy dojdzie do wynaczynienia podczas podawania mitomycyny C oraz pochodnych platyny [3]. Jednak pierwsze doniesienia o pełnej skuteczności DMSO nie zostały potwierdzone przez co najmniej trzy następne badania, a jedno z nich wykazało nawet, że DMSO podany śródskórnym sam wywołał martwicę, natomiast stosowany powierzchownie wydłużył czas gojenia. Jednak w latach 80. XX wieku wykazano w badaniu pilotażowym obejmującym 20 chorych korzyść kliniczną po zastosowaniu DMSO u pacjentów z wynaczynieniem spowodowanym antracyklinami, a w 1995 roku opublikowano pracę oceniającą skuteczność DMSO u 144 chorych z wynaczynieniami różnych leków (epirubicyna, cisplatyna, doksorubicyna, ifosfamid, fluorouracyl, karboplatyna, mitoksantron oraz mitomycyna C) i tylko u 1 pacjenta z tej grupy wystąpiło owrzodzenie po wynaczynieniu epirubicyny [3, 11, 12]. Działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem DMSO mogą być miernie nasilone miejscowe pieczenie i zaczerwienienie skóry oraz charakterystyczna dla DMSO nieprzyjemna woń z ust. W Polsce jest obecnie dostępny (jedynie w ramach importu docelowego) żel Dolbene[®], zawierający DMSO, heparynę i dekspantenol, a także preparaty RIMSO 50[®] — DMSO 50% (fiolka 50 ml — import docelowy) i Cryo-Pur[™] — DMSO 100% (strzykawki o objętości 10, 20, 30 i 50 ml — wyrób medyczny klasy IIa). Doświadczenia własne związane ze stosowaniem żelu DMSO (żel Dolbene[®]) w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie wskazują na jego skuteczność miejscową w przypadku natychmiastowego zastosowania po zdarzeniu przy niewielkiej rozległości wynaczynienia.

Obecnie liczne doniesienia w piśmiennictwie oraz wytyczne ESMO-EONS zalecają stosowanie deksametazonu u chorych, u których doszło do wynaczynienia an-

tracyklin (poziom rekomendacji III, B). Dekszazosan, który jest katalitycznym inhibitorem topoizomazy II, wiąże i wypiera żelazo z kompleksów antracyklina-żelazo, przez co zapobiega tworzeniu się wolnych rodników tlenowych. Dekszazosan należy podać dożylnie, nie później niż 6 godzin po wynacznieniu, w dawce 1000 mg/m² przez 2 pierwsze doby i 500 mg/m² w dobie 3. Wśród innych danych literaturowych należy wymienić próby stosowania w wynacznieniach antracyklin czynników wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów oraz terapię tlenem hiperbarycznym. Jednak metody te należy jeszcze zaliczyć do eksperymentalnych.

W przypadku, gdy dojdzie do wynacznienia spowodowanego przez antracykliny lub inne leki (wyjątek stanowią alkaloidy *Vinca*, taksoidy i pochodne platyny — zwłaszcza oksaliplatyna ze względu na nasilenie neuropatii przez zimny okład), zawsze stosuje się okłady zimne (0°) lub czasem nawet z lodu (okłady ciepłe są wręcz szkodliwe). Jednak metody ich wykonywania są zróżnicowane. Jedni autorzy proponują zimne kompresy przez 15–20 minut 4 razy na dobę przez 24–48 godzin, inni przez 30–60 minut, a następnie naprzemiennie co 15 minut przez 24 godziny. Okłady zimne powodują zwężenie naczyń, które prowadzi do ograniczenia obszaru wynacznienia, a przez to do zwiększenia w danym miejscu rozkładu toksycznych metabolitów. Dodatkowo zimny okład może zmniejszyć miejscowy stan zapalny i ból.

W przypadku wynacznień spowodowanych przez nitrogranulogen, cisplatynę, bendamustynę i dakarbazynę w dużym stężeniu amerykańskie *Oncology Nursing Society* proponuje zastosować tiosiarczek sodu (poziom rekomendacji V, C) w celu zneutralizowania niepożądanego działania miejscowego tych leków. Uzasadnieniem jest fakt, że tiosiarczek sodu stanowi konkurencyjny cel w procesie alkilacji — stosuje się go podskórnio w dawce 2 ml na każdy miligram wynacznionego leku.

W przypadku utrzymywania się objawów mimo stosowania powyższych zabiegów (przede wszystkim, gdy nadal utrzymuje się silny ból), chorego należy koniecznie skonsultować z chirurgiem ze względu na możliwą potrzebę chirurgicznego zaopatrzenia zmiany, z przeszczepieniem skóry włącznie. Jak wspomniano wyżej, owrzodzenie po wynacznieniu antracyklin powstaje nawet po niewielkim wynacznieniu, powiększa się skrycie (pod strupem), zwykle jest głębsze niż można sądzić po wyglądzie i nie ma tendencji do samoistnego gojenia się. Dlatego interwencja chirurgiczna u takich chorych ma zasadnicze znaczenie. Leczenie chirurgiczne można podjąć natychmiast po wynacznieniu lub w trybie odroczone. Jeśli bardzo silny ból i nacieczenie występują od samego początku wynacznienia, wówczas jest zalecane chirurgiczne wycięcie nacieczonej okolicy (wskazana ocena rozległości wynacznienia pod mikroskopem fluorescencyjnym) w okresie od 1.

do 7. doby po zdarzeniu. Najczęściej jednak stosuje się postępowanie zachowawcze, ponieważ jedynie w około 25% przypadków wynacznień leków uszkadzających obserwuje się objawy niegojącego się owrzodzenia i martwicy. Natomiast w przypadku utrzymujących się dłużej zmian (obrzęk, rumień, rozległe nacieczenie z owrzodzeniem lub bez oraz towarzyszący ból) należy zastosować zabieg chirurgiczny odroczone, który zwykle powinien być wykonany po około 2–3 tygodniach od zdarzenia [3–6, 8, 11–18].

Wynacznienia związane z portami lub innymi wkłuciami do naczyń centralnych

Wynacznienia leków cytostatycznych lub cytotoksycznych podawanych do wkłuc centralnych występują bardzo rzadko. Powikłania obserwowano jedynie u 0,24% spośród 815 chorych. Powikłania mogą być bardzo groźne z powodu ryzyka wystąpienia zapalenia śródpiersia (wynaczniony lek może się przedostać do śródpiersia, jamy opłucnej lub podskórnio w okolicę klatki piersiowej i szyi). Najczęstszym objawem klinicznym jest silny ból w klatce piersiowej. Rozpoznanie powikłania opiera się na objawach klinicznych potwierdzonych w badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej. W przypadku wystąpienia wynacznienia należy przede wszystkim przerwać wlew leku i zaaspirować możliwie największą jego objętość z wkłucia centralnego. Jeśli wynacznionym lekiem jest antracyklina, to można rozważyć podanie dekshazosanu do żyły na obwodzie. Można zastosować antybiotyki i kortykosteroidy dożylnie oraz silne leki przeciwbólowe i inne leki, których celem jest opanowanie zapalenia śródpiersia lub opłucnej. Najczęściej stosuje się leczenie zachowawcze, jednak w wyjątkowych sytuacjach można podjąć leczenie chirurgiczne, którego celem jest usunięcie możliwie największej ilości wynacznionego leku [3, 17, 18, 20, 21].

Obserwacja po wynacznieniu

W związku z faktem, że objawy kliniczne wynacznienia mają różny charakter — od niewielkich objawów zapalnych występujących bezpośrednio po wynacznieniu do poważnych owrzodzeń i martwicy rozwijających się powoli i często skrycie — bardzo ważna jest ścisła obserwacja chorych po takim zdarzeniu. Zgodnie z propozycją ESMO-EONS tacy chorzy powinni zgłaszać się na badania kontrolne w pierwszym tygodniu po wynacznieniu codziennie lub co 2 dni, a następnie raz w tygodniu do momentu zagojenia zmiany [3].

Tabela 3. Zalecenia w przypadku wynacznienia leków z grupy uszkodzających

Lek	Antidotum	Postępowanie
Amzakryna	Nie istnieje	
Antracykliny (daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, idarubicyna)	DMSO Deksrazoksan	Zastosować bezpośrednio po zdarzeniu i kontynuować co 8 godzin przez 7–14 dni 1000 mg/m ² do 6 godzin po zdarzeniu przez 2 doby (w 3. dobie 500 mg/m ²) Okład zimny lub z lodu
Cisplatyna	DMSO? Tiosiarczek sodu	Okład zimny
Oksaliplatyna	Tiosiarczek sodu?	Okład ciepły
Daktynomycyna	Nie istnieje	
Karmustyna	Nie istnieje	
Melfalan	Nie istnieje	
Mitomycyna C	DMSO	Zastosować bezpośrednio po zdarzeniu i kontynuować co 8 godzin przez 7–14 dni
Mitoksantron	DMSO?	Jw.
Nitrogranulogen Cisplatyna Bendamustyna Dakarbazylna	Tiosiarczek sodu	2 ml roztworu sporządzonego z 4 ml tiosiarczku i 6 ml wody do iniekcji i/lub 2 ml tiosiarczku na każdy 1 mg leku
Streptozotocyna	Nie istnieje	
Taksoidy (docetaksel, paklitaksel)	Hialuronidaza	1–6 ml 150–1500 j./ml dożylnie i podskórnie (najczęściej 1 ml a 150 j. w 5 dawkach po 0,2 ml) Ciepły okład
Alkaloidy <i>Vinca</i> (winblastyna, winkrystyna, winorelbina, windezyna)	Hialuronidaza	1–6 ml 150–1500 j./ml dożylnie i podskórnie (najczęściej 1 ml a 150 j. w 5 dawkach po 0,2 ml) Ciepły okład

Tabela 4. Zawartość tacy z materiałami ratunkowymi stosowanymi w wynacznieniach

Materiały i leki	Postać	Ilość
Strzykawki	2 ml	5 sztuk
	5 ml	5 sztuk
	10 ml	5 sztuk
Igły	0,5, 0,6, 0,8, i 1,2	Po 10 sztuk
Sterylnie opatrunki	10 × 10 cm	10 sztuk
Gaziki nasączone alkoholem		10 sztuk
Torebki na odpady		3 sztuki
Maść Dolbene® lub inne postacie DMSO		1 opakowanie
Hialuronidaza	150 I.E.	1 opakowanie (10 sztuk) w lodówce
Tiosiarczek sodu 20–25%	Ampułki a 5–10 ml	2 sztuki
Deksrazoksan	Ampułki a 500 mg	10 sztuk
Woda do iniekcji	10 ml	4 ampułki
0,9% roztwór NaCl	10 ml	4 ampułki
Okład typu „ice pack”	2 sztuki	W lodówce
Okład typu „cold/hot pack”	2 sztuki	Na tacy

Podsumowanie

Postępowanie terapeutyczne w wynacznieniach leków cytotoksycznych i cytostatycznych jest nadal przedmiotem kontrowersji. Kontrolowane badania kliniczne na temat wynacznień nie mogą być prowadzone z powodów etycznych. Najważniejsze jest zapobieganie wynacznieniom. W przypadku wynacznień spowodowanych lekami z grupy alkaloidów *Vinca* i taksoidów należy stosować hialuronidazę i ciepłe okłady, natomiast w przypadku innych leków należy stosować przede wszystkim zimne okłady. Gdy dojdzie do wynacznienia antracyklin, zaleca się stosować okłady i DMSO oraz deksrazoksan dożylnie. Maści lub inne formy DMSO zaleca się stosować również w przypadku wynacznień mitomycyny oraz ewentualnie mitoksantronu i cisplatyny. W każdej sytuacji należy przez przynajmniej 2 doby unieruchamiać i układać wyżej kończynę. Jeżeli objawy nie ustępują (zwłaszcza ból), to zawsze należy podejmować leczenie chirurgiczne.

Piśmiennictwo

- Larson DL. Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. *Cancer*. 1982; 49: 1796–1799.
- Langstein HN, Duman H, Seelig D, et al. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. *Ann Plast Surg*. 2002; 49(4): 369–374, doi: [10.1097/01.SAP.0000018030.28610.7A](https://doi.org/10.1097/01.SAP.0000018030.28610.7A), indexed in Pubmed: [12370641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12370641/).
- Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, et al. ESMO Guidelines Working Group, ESMO Guidelines Working Group. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012; 23 Suppl 7(5): vii167–vii173, doi: [10.1093/annonc/mds294](https://doi.org/10.1093/annonc/mds294), indexed in Pubmed: [22997449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997449/).
- Cosciato DA, Lowitz BB. Extravasation of antitumor agent. *Man Clin Oncol*. 1995: 479–480.
- Unsel M. Extravasation of chemotherapy. *ESMO Handbook of Oncological Emergencies*. 2016: 58–68.
- Dutcher JP, Wiernik P. Nagle przypadki w hematologii i onkologii. PZWL 1993.
- Rudolph R, Larson DL. Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: a review. *J Clin Oncol*. 1987; 5(7): 1116–1126, doi: [10.1200/JCO.1987.5.7.1116](https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.7.1116), indexed in Pubmed: [3298560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3298560/).
- Dorr RT, Alberts DS. Failure of DMSO and vitamin E to prevent doxorubicin skin ulceration in the mouse. *Cancer Treat Rep*. 1983; 67(5): 499–501, indexed in Pubmed: [6850665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6850665/).
- Langer SW. Dextrazoxane in anthracycline extravasation. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 3064.
- Kretzschmar A. Extravasations of oxaliplatin. *J. Clin. Oncol*. 2003; 21(1): 4068.
- Bertelli G. Topical Dimethylsulfoxide for prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 2851–2855.
- Oliver IN. A prospective study of topical dimethylsulfoxide for treating anthracycline extravasation. *J. Clin Oncol*. 1988; 6: 1732–1735.
- Dorr RT. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasation. *Blood Rev*. 1990; 4: 41–60.
- Schulmeister L. Managing vesicant extravasations. *Oncologist*. 2008; 13(3): 284–288, doi: [10.1634/theoncologist.2007-0191](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0191), indexed in Pubmed: [18378538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378538/).
- Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. *Semin Oncol Nurs*. 2011; 27(1): 82–90, doi: [10.1016/j.soncn.2010.11.010](https://doi.org/10.1016/j.soncn.2010.11.010), indexed in Pubmed: [21255716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21255716/).
- Albanell J, Baselga J. Systemic therapy emergencies. *Semin Oncol*. 2000; 27(3): 347–361, indexed in Pubmed: [10864222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10864222/).
- Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003; 14(supl. 3): 26–30.
- Langer SW, Sehested M, Jensen P. Dextrazoxane is a potent and specific inhibitor of anthracycline induced subcutaneous lesions in mice. *Annals of Oncology*. 2001; 12(3): 405–410, doi: [10.1023/a:1011163823321](https://doi.org/10.1023/a:1011163823321).
- Kosmidis PA, Schrijvers D, Andre F, et al. Extravasation of chemotherapy. *ESMO Handbook of oncological emergencies*. Taylor & Francis. 2005: 37–43.
- Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*. 2004; 15: 858–862.
- Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol*. 2016; 7(1): 87–97, doi: [10.5306/wjco.v7.i1.87](https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.87), indexed in Pubmed: [26862492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26862492/).