



**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

Studium Kształcenia Podyplomowego

Wojciech Maślowski

**Prewencja i leczenie wynaczynień leków cytostatycznych**

Specjalizacja: farmacja kliniczna

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Maciej Milczarek

Bydgoszcz 2024

## SPIS TREŚCI

<b>I. WSTĘP</b> .....	<b>3</b>
1. Definicja pojęć .....	3
1.1. Lek cytostatyczny .....	3
1.2. Wynacznienie.....	3
2. Etiologia wynacznień .....	3
3. Mechanizm uszkodzenia tkanek przez leki cytotoksyczne i cytostatyczne .....	4
<b>II. PREWENCJA WYNACZYNIEŃ</b> .....	<b>6</b>
1. Diagnostyka różnicowa.....	6
2. Podział leków cytostatycznych ze względu na ich potencjał uszkodzający .....	7
3. Czynniki zwiększające ryzyko wynacznienia .....	8
4. Sposoby zmniejszania ryzyka wynacznienia .....	9
<b>III. LECZENIE WYNACZYNIEŃ</b> .....	<b>11</b>
1. Postępowanie w przypadku wynacznienia z wklucia obwodowego.....	11
1.1 Działania specyficzne .....	12
2. Postępowanie w przypadku wynacznienia z wklucia centralnego.....	13
3. Działania poekspozycyjne .....	14
4. Zestaw do wynacznień .....	15
5. Specyficzne środki lecznicze .....	16
6. Interwencje chirurgiczne .....	19
<b>IV. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>22</b>

## **I.WSTĘP**

### **1. Definicja pojęć**

#### **1.1. Lek cytostatyczny**

**Lek Cytotoksyczny (LC)** – lek zakwalifikowany według międzynarodowej klasyfikacji ATC do grupy L01 lub L04AX, zaliczany do grupy leków niebezpiecznych (NIOOSH) stosowany w chemioterapii nowotworów i innych chorób, posiadający co najmniej jedno z działań: mutagenne, teratogenne i kancerogenne.

#### **1.2. Wynaczynienie**

**Wynaczynienie** – każde niezamierzone wydostanie się leku poza naczynie żyłne do tkanek otaczających lub bezpośrednio nacieczenie tkanek, występujące na skutek nieprawidłowego podania leku lub pęknięcia naczynia żylnego. Proces, w którym jakikolwiek płyn (roztwór lub lek) przypadkowo wycieka do otaczającej tkanki. W kontekście terapii przeciwnowotworowej wynaczynienie odnosi się do nieumyślnego przeniknięcia cytostatyku do tkanki podskórnej lub tkanek znajdujących się głębiej, otaczających miejsce podania dożylnego lub dotętniczego. [3,4,5]

### **2. Etiologia wynaczynień**

Uszkodzenie wskutek wynaczynienia definiuje się jako niezamierzone podanie leków dożylnych do tkanek miękkich, zamiast do układu naczyniowego. Częstość występowania wynaczynień u pacjentów leczonych systemowo waha się na poziomie 0,1-7% w stosunku do liczby ogółem leczonych lekami cytostatycznymi drogą dożylną, natomiast u mniej niż 1% chorych mają miejsce poważne komplikacje.[3,5] Niewłaściwe zarządzanie takim przypadkiem może spowodować katastrofalne uszkodzenia, w zależności od rodzaju perfundowanych leków. Istnieją dwa rodzaje takich substancji: leki powodujące martwicę i owrzodzenia oraz leki drażniące. Leki z pierwszej wymienionej grupy mają zdolność powodowania miejscowych stanów zapalnych, martwicy i owrzodzeń, a także różnorodnych uszkodzeń tkanek

podskórnych, gdy lek zostanie przypadkowo rozprzestrzeniony. Z kolei leki drażniące to substancje, nie niszczące tkanek, jeśli dojdzie do ich wynacznienia, lecz powodujące działania takie jak: ból, świąd, obrzęk, zaczerwienienie, miejscowe ocieplenie, uczucie rozpierania.[5]

Wynacznienia leków cytotoksycznych są klasyfikowane jako poważne zdarzenia niepożądane występujące w trakcie chemioterapii. Powikłania po wynacznieniach mogą zagrażać zdrowiu, niekorzystnie wpływać na jakość życia, stan psychofizyczny pacjenta, a także potencjalnie prowadzić do odroczenia kolejnego cyklu chemioterapii. Stan ten może prowadzić od zaczerwienienia i niewielkiego obrzęku, wystąpienia miejscowego stanu zapalnego, aż do wystąpienia owrzodzenia z uszkodzeniem mięśni, ścięgien i nerwów, a nawet martwicy tych tkanek.

### **3. Mechanizm uszkodzenia tkanek przez leki cytotoksyczne i cytostatyczne**

Mechanizm uszkodzenia tkanek zależy od rodzaju leku. Intensywność uszkodzenia zależy od stężenia i objętości substancji. Najlepiej poznane są mechanizmy uszkodzenia tkanek wywołane wynacznieniem antybiotyków antracyklinowych oraz alkaloidów Vinca.

Po wydostaniu się do otaczających tkanek, antracykliny są wchłaniane przez komórki, w których wiążą się z kwasem deoksyrybonukleinowym (DNA) i powodują uszkodzenia bezpośrednie. Następnie uwalniają się z komórek (endocytoliza) i wchodzą do sąsiednich komórek, które także ulegają uszkodzeniu, co prowadzi do ich zniszczenia. Ten proces przypomina reakcję łańcuchową i może trwać długo, prowadząc do rozległych i głębokich owrzodzeń, w tym martwicy. Cząsteczki leku antracyklinowego mogą pozostawać w otaczających tkankach przez kilka tygodni, a nawet miesięcy po incydencie. Ważne jest, aby odróżnić wynacznienie leku od miejscowej nadwrażliwości na doksorubicynę, która występuje u 3% dorosłych i 21% dzieci.[3]

Leki, które nie wiążą się z DNA (takie jak alkaloidy Vinca czy taksoidy), charakteryzują się innym mechanizmem miejscowego uszkodzenia tkanek. W tym przypadku same leki są metabolizowane, ale uszkodzenie tkanek wynika głównie z lipofilnych substancji, w których te leki są rozpuszczone. Tego rodzaju wynacznienie

jest łatwiejsze do leczenia. Objawy mogą pojawić się natychmiast, po kilku godzinach, a nawet po kilku dniach i tygodniach.[4] Początkowe objawy – uczucie mrowienia, pieczenia, dyskomfort, ból lub obrzęk, zaczerwienienie w okolicy wklucia. Objawy późne – pęcherze, owrzodzenie i martwica tkanek.

Wynaczynienie wymaga natychmiastowego działania, a w najcięższych przypadkach może wymagać pilnej interwencji chirurgicznej.[2] Przy podejrzeniu wynaczynienia nie należy usuwać wklucia. Należy natychmiast podjąć czynności ratunkowe, aby zminimalizować niekorzystne skutki wynaczynienia (patrz: Instrukcja postępowania w przypadku wynaczynienia z wklucia obwodowego).[3]

## **II. PREWENCJA WYNACZYNIENI**

### **1. Diagnostyka różnicowa**

Niektóre leki (np. doxorubicyna, fludarabina) mimo prawidłowego podania mogą wywołać reakcje miejscowe niebędące wynaczynieniem – miejscowe reakcje skórne (rumień wokół wkłucia i wzdłuż żyły, pokrzywka, świąd) albo chemiczne zapalenie żyły prowadzące do zakrzepicy lub zwłóknienia żyły (uczucie pieczenia w miejscu wkłucia i skurcze wzdłuż żyły proksymalnie do miejsca wkłucia). W przypadku podejrzenia wynaczynienia należy zawsze wykluczyć podrażnienie i zapalenie żyły. Miejscowa nadwrażliwość objawia się najczęściej rumieniowym pasem wzdłuż żyły, z pokrzywką lub bez. Objawy te ustępują po około 30 minutach, niezależnie od zastosowanego leczenia.[3]

### **2. Podział leków cytostatycznych ze względu na ich potencjał uszkodzający**

Leki cytostatyczne można podzielić ze względu na ich potencjał uszkodzający do jednej z 3 grup. Podział oraz proponowane oznaczenie kolorystyczne tych leków przedstawiono w Tabeli 1.[3,4,5]

<b>Leki powodujące owrzodzenia i martwicę tkanek</b>  <b>(Czerwony kolor etykiety)</b>	<b>Leki o działaniu drażniącym na ścianę naczyń krwionośnych i tkanek</b>  <b>(Niebieski kolor etykiety)</b>	<b>Leki, które nie drażnią ściany naczyń krwionośnych i tkanek</b>  <b>(Zielony kolor etykiety)</b>
<b>Wysoki potencjał niszczący</b> Bendamustyna Cisplatyna (>0,5mg/ml) Doksorubicyna Mitomycyna C Paklitaksel i pochodne Winkrystyna <b>Niski potencjał niszczący</b> Cisplatyna (w mniejszych stężeniach<0,5mg/ml) Etopozyd w wysokim stężeniu 5-Fluorouracyl (w dużych stężeniach) Oksaliplatyna Mitoksantron	5-Fluorouracyl Doksorubicyna liposomalna Etopozyd Ifosfamid Karboplatyna Topotekan	Alemtuzumab Bewacizumab Bortezomib Cyklofosfamid Cytarabina, Fludarabina Gemcytabina Kladrybina Metotreksat Rituxymab

**Tabela 1.** Klasyfikacja leków cytotoksycznych w zależności od działania uszkodzającego tkanki w trakcie wynaczynienia.

### 3. Czynniki zwiększające ryzyko wynaczynienia:

#### ❖ Zależne od pacjenta:

- ✓ żyły małe i delikatne
- ✓ żyły uszkodzone po wielu wcześniejszych cyklach chemioterapii
- ✓ żyły wypukłe, ale ruchome (np. u osób starszych)
- ✓ choroby związane z zaburzonym przepływem krwi (np. choroba Raynauda, zaawansowana cukrzyca, inne ciężkie choroby żył obwodowych)
- ✓ zaburzenia krzepnięcia i skłonność do krwawień
- ✓ upośledzone czucie obwodowe
- ✓ utrudniona komunikacja z pacjentem (brak wczesnego zgłaszania niepokojących symptomów)
- ✓ męczące, długotrwałe wlewy
- ✓ czynniki ryzyka związane z pacjentem, które mogą prowadzić do intensyfikacji środków zapobiegawczych lub do implantacji wszczepialnego centralnego dostępu żylnego (portu naczyniowego)
- ✓ twarde i/lub stwardniałe żyły na skutek wcześniejszych wielokrotnych kursów chemioterapii lub nadużywania leków/narkotyków
- ✓ wydatne, ale przesuwalne żyły (np. u osób starszych)
- ✓ choroby lub stany związane ze zmienionym/upośledzonym krążeniem, na przykład zespół Raynauda, zaawansowana cukrzyca, ciężka choroba naczyń obwodowych, obrzęk limfatyczny lub zespół żyły głównej górnej
- ✓ predyspozycje do krwawienia, zwiększona przepuszczalność naczyń lub pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia
- ✓ otyłość, w której obwodowy dostęp żylny jest trudniejszy
- ✓ zaburzenia czucia, które pogarszają zdolność do odczuwania zmian w miejscu podawania chemioterapii
- ✓ pacjenci z trudnościami komunikacyjnymi lub małe dzieci (utrudniona zdolność do zgłaszania wczesnych objawów wynaczynienia)



❖ Zależne od procedury wkłucia i podaży leku:

- ✓ niedostatecznie wyszkolony personel
- ✓ wielokrotne próby nakłucia żyły
- ✓ niewłaściwy wybór miejsca wkłucia
- ✓ wstrzyknięcia „bolusy”
- ✓ wysokie ciśnienie infuzji
- ✓ niewłaściwy wybór sprzętu (rodzaj wkłucia, rozmiar, użycie metalowej igły typu „motylek”)
- ✓ niewłaściwe założenie wkłucia, zbyt duża jego ruchomość, utrudniony dostęp do portu

**4. Sposoby zmniejszania ryzyka wynaczynienia:**

- ❖ systematyczne szkolenie personelu biorącego udział w leczeniu lekami cytotoksycznymi (lekarze, pielęgniarki / położne, farmaceuci)
- ❖ przestrzeganie procedur i stosowanie potwierdzonych technik podaży leku:
  - ✓ wybór miejsca wkłucia powinien być dobrze przemyślany - jeżeli dostęp do żył obwodowych jest utrudniony, należy rozważyć wkłucie centralne
  - ✓ do wkłuć obwodowych zalecane są duże żyły na przedramieniu
  - ✓ wkłucia powinny być oddalone od stawów
  - ✓ wkłucia nie powinno się zakładać na wewnętrznej stronie nadgarstka i na kończynach dolnych
  - ✓ żyły w zgięciu łokcia lub na stronie grzbietowej dłoni nie są zalecane, w szczególności dla leków powodujących owrzodzenia i martwicę tkanek
  - ✓ należy unikać miejsc z obrzękiem limfatycznym/po stronie mastektomii
  - ✓ metalowe igły typu „motylek” nie mogą być stosowane, ponieważ mogą się łatwo przesunąć i spowodować przebicie żyły
  - ✓ należy używać cewników o odpowiedniej elastyczności
  - ✓ dla leków powodujących owrzodzenia i martwicę tkanek, o długim czasie wlewu wysoce rekomendowane jest wkłucie centralne

- ✓ po założeniu wkłucia należy sprawdzić, czy możliwe jest odciągnięcie krwi, następnie przepłukać wkłucie 10 ml 0,9% NaCl i upewnić się, że nie ma symptomów wynaczynienia
  - ✓ zaleca się każdorazowe przepłukiwanie wkłucia 10-20 ml 0,9% NaCl pomiędzy podaniem kolejnych leków
  - ✓ przez cały czas podaży bolusa należy kontrolnie sprawdzać możliwość odciągnięcia (zaaspirowania) krwi
  - ✓ iniekcja w postaci bolusa dla leków powodujących owrzodzenia i martwicę tkanek powinna być wykonywana z jednoczesną infuzją obojętnego roztworu płuczącego
- ❖ regularna kontrola miejsca wkłucia i obserwacja pod kątem pojawienia się takich objawów jak obrzęk, ból, narastające w trakcie podaży leku zaczerwienienie w okolicy wkłucia
  - ❖ wczesna identyfikacja pacjentów z grup podwyższonego ryzyka wystąpienia wynaczynienia
  - ❖ uświadamianie pacjentów i ich rodzin/opiekunów w zakresie obserwacji miejsca podania i szybkiego zgłaszania niepokojących symptomów

### **III. LECZENIE WYNACZYNIENÍ**

#### **1. Postępowanie w przypadku wynacznienia z wkłucia obwodowego:**

##### **Krok 1**

Przerwać wlew i odłączyć od wkłucia. Pozostawić igłę na miejscu.

##### **Krok 2**

Zidentyfikować wynaczniony lek.

##### **Krok 3**

Pozostawiając wkłucie na miejscu, spróbować delikatnie odciągnąć przez kaniulę możliwie największą ilość wynacznionego roztworu. Nie należy uciskać na obszar wynacznienia. Zanotować w dokumentacji pacjenta usuniętą objętość roztworu.

Usunąć kaniulę.

##### **Krok 4**

Zaznaczyć długopisem lub markerem obwód obszaru wynacznienia.

##### **Krok 5**

Wezwać lekarza. Jak najszybciej rozpocząć działania specyficzne.

##### **Krok 6**

Unieść i unieruchomić kończynę. W razie potrzeby podać leki przeciwbólowe.

## 1.1 Działania specyficzne

Działania specyficzne w przypadku zależności od wynaczonego leku przedstawiono w Tabeli 2.

Leki powodujące owrzodzenia i martwicę tkanek oraz leki o działaniu drażniącym na ścianę naczyń krwionośnych i tkanek		Leki, które nie drażnią ściany naczyń krwionośnych i tkanek
<p><b>ZLOKALIZOWAĆ I ZNEUTRALIZOWAĆ</b></p> <p>dla leków:</p> <p>Cisplatyna (st.&lt; 0,5mg/ml)</p> <p>Doksorubicyna liposomalna</p> <p>Mitomycyna-C</p> <p>Mitoksantron</p> <p>Doxorubicyna</p>	<p><b>ROZPROSZYĆ I ROZCIEŃCZYĆ</b></p> <p>dla leków:</p> <p>Vincristina</p> <p>Paklitaksel</p>	Zastosować miejscowo <b>zimne</b> , suche okłady/kompresy, zastosować elewację narażonej kończyny.
<p><b>Krok 5A. MIEJSCOWO</b></p> <p>Przykładać <b>zimne</b>, suche okłady/kompresy (na 20 minut, 4 razy dziennie przez 1-2 dni).</p> <p>Nie stosować kompresów zawierających alkohol.</p>	<p><b>Krok 5A ROZPROSZENIE</b></p> <p>Przykładać <b>ciepłe</b>, suche okłady/kompresy (na 20 minut, 4 razy dziennie przez 1-2 dni).</p>	
<p><b>Krok 5B NEUTRALIZACJA</b></p> <p>Użyć specyficznego antidotum</p> <p>Doxorubicyna/mitoksantron:</p> <p>DMSO (<i>Dolobene Sport Gel</i>)</p> <p>lub</p> <p>Deksrazoxan (<i>Cardioxane</i>)</p>	<p><b>Krok 5B ROZCIEŃCZENIE</b></p> <p>Podawać środki zwiększające resorpcję:</p> <p>Hialuronidaza (<i>Hylase</i>)</p>	

Tabela 2. Działania specyficzne w przypadku wynaczonego z wkłucia obwodowego.

## 2. Postępowanie w przypadku wynacznienia z wkłucia centralnego:

### Krok 1

Przerwać wlew i odłączyć od wkłucia. Nie usuwać kaniuli.

### Krok 2

Zidentyfikować wynaczniony lek.

### Krok 3

Pozostawiając wkłucie na miejscu, spróbować delikatnie odciągnąć przez kaniulę możliwie największą ilość wynacznionego roztworu. Nie należy uciskać na obszar wynacznienia, Zanotować w dokumentacji pacjenta usuniętą objętość roztworu. Usunąć kaniulę. W przypadku wynacznienia do tkanki podskórnej podjąć dodatkowo działania specyficzne jak w przypadku wynacznienia z wkłucia obwodowego.

### Krok 4

Działania specyficzne: jeżeli wynacznionym lekiem jest antracyklina, należy rozważyć wczesną podaż dożylną leku Dexrazoxane.

### Krok 5

Zidentyfikować obszar wynacznienia wykonując pilnie RTG lub TK klatki piersiowej. Niezwłocznie skontaktować się z chirurgiem.

### Krok 6

OPŁUCNA	ŚRÓDPIERSIE	TKANKA PODSKÓRNA
Rozważyć pilne nakłucie lub drenaż jamy opłucnej	Rozważyć pilną torakoskopię lub torakotomię	Rozważyć drenaż chirurgiczny wynacznionego roztworu

### Krok 7

Zastosować płynoterapię i leczenie przeciwbólowe. Rozważyć antybiotykoterapię i tlenoterapię.

### Krok 8

Postępująca poprawa:	Brak poprawy:
Opieka ambulatoryjna	Wykonać TK
Stopniowo odstawiać leki przeciwbólowe	Rozważyć dalsze procedury chirurgiczne

### Krok 9

Usunąć wkłucie centralne. Rozważyć założenie nowego wkłucia centralnego po przeciwnej stronie lub wkłucia obwodowego do następnych podań leków.

### 3. Działania poekspozycyjne

Każde stwierdzone wynacznienie jako zdarzenie niepożądane musi być zgłoszone i odpowiednio udokumentowane. W formularzu należy zawrzeć następujące dane: imię i nazwisko pacjenta oraz PESEL / datę urodzenia, datę i godzinę wystąpienia wynacznienia, nazwę wynacznionego leku oraz użytego rozcieńczalnika, stwierdzone objawy wynacznienia, opis rodzaju wkłucia, określenie obszaru wynacznienia, przybliżoną objętość wynacznionego leku oraz opis podjętych działań z data i godziną.

Zalecana jest dokumentacja fotograficzna miejsca wynacznienia w celu obserwacji zmian i ułatwienia dalszego postępowania. Pacjent musi zostać poinformowany o skali problemu i możliwych konsekwencjach.

Należy kontrolować stan pacjenta po wynacznieniu leków powodujących owrzodzenia i martwicę tkanek, ponieważ niektóre symptomy wynacznienia mogą być początkowo mało widoczne i narastać w kolejnych dniach. Zaleca się kontrolę

pacjenta codziennie lub raz na 2 dni w pierwszym tygodniu po wynacznieniu, a następnie raz w tygodniu, aż do całkowitego ustąpienia objawów.

#### **4. Zestaw do wynacznień**

Zestaw pierwszej pomocy do natychmiastowego zastosowania w przypadku wynacznienia powinien znajdować się w łatwo dostępnym miejscu we wszystkich oddziałach prowadzących leczenie lekami cytotoksycznymi.

Zalecany skład zestawu pierwszej pomocy do natychmiastowego zastosowania w przypadku wynacznienia

- strzykawki (1 ml, 5 ml, 10 ml) – po 5 szt.
- igły (0,5; 0,6; 0,8; 1,2) – po 5 szt.
- kompresy sterylne 10 x 10 cm – 10 szt.
- bezalkoholowy środek dezynfekcyjny – 1 op.
- okłady ciepło/zimno – 2 szt. (1 szt. w lodówce)
- marker do zaznaczenia obszaru wynacznienia – 1 szt.
- 0,9% NaCl (ampułki 10 ml) – 10 amp.
- woda do iniekcji 100 ml – 2 op.
- płyn Ringera z mleczanami 500 ml – 1 op.
- hialuronidaza (Hylase) – 10 fiol. po 150 j.m. (w lodówce - temp. przechowywania 2-8 °C)
- Deksraxoxan (Cardioxane) – 10 fiol. po 500 mg
- DMSO żel (Dolobene Sport Gel) – 1 op.

## 5. Specyficzne środki lecznicze

### ❖ Zimne suche okłady

- ✓ **Ważne:** niezalecane jest przykładanie zimnych okładów bezpośrednio do skóry. Nie stosuje się do wynaczynień spowodowanych alkaloidami Vinca oraz oksaliplatyną.
- ✓ **Efekt:** wywołują skurcz naczyń krwionośnych, co spowalnia dyfuzję i zmniejsza eliminację leku, zmniejsza wchłanianie komórkowe i cytotoksyczny efekt antracyklin
- ✓ **Zalety:** łatwe w zastosowaniu, nieinwazyjne
- ✓ **Wady:** mogą zwiększyć toksyczność alkaloidów Vinca; ograniczona skuteczność, gdy stosowane są samodzielnie.
- ✓ **Zastosowanie:** zwykle stosowane w połączeniu z DMSO dla leków takich jak: dokсорubicyna, epirubicynina, mitomycyn

### ❖ Ciepłe suche okłady:

- ✓ **Ważne:** nie zalecane jest przykładanie ciepłych okładów bezpośrednio do skóry, nie powinno się stosować wilgotnych okładów ponieważ może to zmiękczyć skórę i prowadzić do martwicy.
- ✓ **Efekt:** rozszerzają naczynia, poprawiają krążenie krwi i przyspieszają eliminację leku, tym samym zmniejszając lokalne stężenie leku cytostatycznego.
- ✓ **Zalety:** łatwe w zastosowaniu, nieinwazyjne.
- ✓ **Wady:** mogą zwiększyć aktywność niektórych leków cytostatycznych, takich jak dokсорubicyna, co może prowadzić do większych uszkodzeń tkanek.
- ✓ **Zastosowanie:** zwykle stosowane w połączeniu z hialuronidazą dla alkaloidów Vinca, taksoidów.



#### ❖ **Deksrazoksan (Savene®)**

- ✓ **Ważne:** musi być podany w ciągu 6 godzin po wystąpieniu wynaczynienia. Infuzja powinna trwać 1-2 godziny. Nie stosować jednocześnie z DMSO.
- ✓ **Efekt:** chelatuje żelazo i hamuje topoizomerazę II, zmniejszając skutki wynaczyńień spowodowanych przez antybiotyki antracyklinowe.
- ✓ **Zalety:** zatwierdzony lek do leczenia wynaczyńień antracyklinami z udowodnioną skutecznością kliniczną.
- ✓ **Wady:** musi być podany systemowo, istnieje ryzyko poważnych działań niepożądanych i zwiększenia toksyczności chemioterapii, zwłaszcza hematologicznej. Koszt terapii jest wysoki.
- ✓ **Podanie:** przygotować zgodnie z instrukcją produktu. Podawać dożylnie przez 1 - 2 godziny przez dużą żyłę w kończynie niezajętą wynaczynieniem. Lek podaje się raz dziennie przez trzy dni z rzędu (pojedyncza dawka może przekroczyć 2000 mg):
  - Dzień 1: 1000 mg/m<sup>2</sup>
  - Dzień 2: 1000 mg/m<sup>2</sup>
  - Dzień 3: 500 mg/m<sup>2</sup>
- ✓ Należy dostosować dawkowanie w przypadku niewydolności nerek.
- ✓ **Zastosowanie:** w przypadku małych wynaczyńień i bez objawów klinicznych leczenie może być pominięte.

#### ❖ **Dimetylosulfotlenek (DMSO):**

- ✓ **Ważne:** stosować stężenie 99%, unikać jednoczesnego stosowania z deksrazoksanem. Przeciwwskazany w przypadku wynaczynienia liposomalnych antracyklin.
- ✓ **Efekt:** DMSO działa przeciwzapalnie, jako środek znieczulający miejscowo, rozszerzający naczynia, oraz rozpuszczający kolagen. Szybko penetruje tkanki i działa jako silny neutralizator wolnych rodników, co czyni go skutecznym w przypadku leków takich jak antracykliny.
- ✓ **Zalety:** łatwy w zastosowaniu, nieinwazyjny, dobrze tolerowany, z udokumentowaną skutecznością kliniczną.

- ✓ **Wady:** powoduje charakterystyczny zapach czosnku, a także reakcje skórne (np. pieczenie, rumień, pęcherze). Są one odwracalne.
- ✓ **Zastosowanie:** należy stosować 4 krople 99% DMSO na 10 cm<sup>2</sup> powierzchni skóry natychmiast po wynaczeniu (w ciągu 10-25 minut). Dla najlepszych efektów należy połączyć z suchymi zimnymi okładami.

#### ❖ **Hialuronidaza:**

- ✓ **Ważne:** należy zapewnić odpowiednią dawkę, do 1 500 I.U. na leczenie. Lek stosowany poza wskazaniami.
- ✓ **Efekt:** enzymatycznie degradowuje kwas hialuronowy, chondroitynę i mukopolisacharydy, rozluźniając strukturę tkanek łącznych i wspomagając wchłanianie leku z miejsca wynaczenia.
- ✓ **Zalety:** zwykle dobrze tolerowana, minimalne działania niepożądane, może wykazywać synergizm z ciepłymi suchymi okładami w leczeniu alkaloidami Vinca.
- ✓ **Wady:** wymaga iniekcji, może powodować ból podczas podania.
- ✓ **Zastosowanie:** należy podać wokół miejsca wynaczenia 5 nakłuć po 0,2 ml (podskórnym lub śródskórnym) z użyciem 150 I.U. roztworu hialuronidazy (1 ml rozpuszczalnika, np. sól fizjologiczna 0,9%).

#### ❖ **Środki niewskazane**

- ✓ **Wodorowęglan sodu** - nie zaleca się stosowania z powodu ryzyka martwicy.
- ✓ **Tiosiarczan sodu** - inwazyjny środek, którego można uniknąć, stosując DMSO w celu uzyskania podobnych rezultatów terapeutycznych.
- ✓ **Steroidy** - nie zaleca się stosowania steroidów ani ogólnych, ani miejscowych.

## 6. Interwencje chirurgiczne

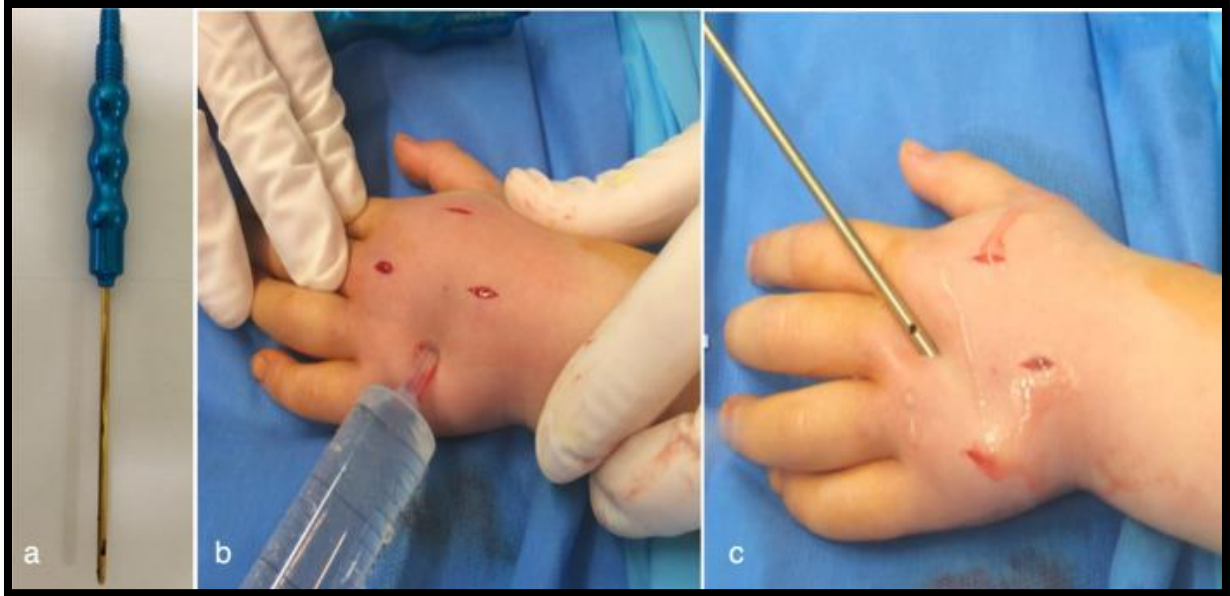
Interwencje chirurgiczne mogą obejmować rozległe oczyszczanie rany z martwych tkanek z późniejszym ich pokryciem plastyką skóry lub tzw. technikę "SWOP" (*ang. Subcutaneous wash-out procedure* – procedura płukania solą fizjologiczną/podskórna) i która powinna być przeprowadzana wyłącznie przez odpowiednio wykwalifikowany personel.[2,6]

Procedura płukania solą fizjologiczną jest bezpieczną, prostą znacząco zmniejszającą częstość występowania rozległych uszkodzeń skóry. Nie mniej jednak kluczowe jest wczesne zastosowanie procedury.[6]

Procedura wypłukiwania solą fizjologiczną powinna zostać zastosowana jeśli to możliwe, w ciągu sześciu godzin po incydencie. Polega ona na podaniu 0,9% roztworu soli fizjologicznej do tkanek podskórnych za pomocą strzykawki w sterylnych warunkach wokół dotkniętego obszaru. Objętość użytego płynu jest stosunkowo wysoka (200 ml do 500 ml) i zależy od dotkniętego obszaru anatomicznego w celu uzyskania maksymalnego efektu rozcieńczenia. Następnie wykonuje się wiele (minimum cztery) małych nacięć skóry, aby umożliwić umieszczenie tępej kaniuli o średnicy 2 mm. Następnie wprowadza się kaniulę w celu utworzenia drenaży podskórnych. Kolejnym etapem jest przeprowadzenia lipoaspiracji kaniulą przez wykonane nacięcia, aby odessać roztwór soli fizjologicznej z wynaczynionym lekiem cytotoksycznym.[2]

Procedurę tę powtarza się kilka razy, aby uzyskać maksymalne rozcieńczenie substancji cytotoksycznej. Wykonane nacięcia pozostawia się nie zaszyte w celu zapewnienia usunięcia roztworu soli. Nie stosuje się miejscowych środków przeciwbólowych. Nacięcia należy przykryć płatkami nasączonymi 5% roztworem glukozy dla lepszego wchłaniania pozostałych resztek soli fizjologicznej.[2]

Przebieg procedury oraz jej efekty zobrazowano na zdjęciach 1 – 3.



**Zdjęcie 1.** Wykonywanie procedury płukania SWOP.[2]



**Zdjęcie 2.** Przedstawienie efektu procedury natychmiast po oraz 6 miesięcy od jej przeprowadzenia.[2]



**Zdjęcie 3.** Zdjęcie przedstawiające przedramię 15 letniej pacjentki po 10 miesiącach od wdrożenia procedury. Wynaczyniona została winkrystyna w lewym przedramieniu. Martwicze zapalenie powięzi wystąpiło 48 godzin po zabiegu płukania solą fizjologiczną, co wymagało chirurgicznego oczyszczenia i przeszczepu skóry. Należy zauważyć, że w tym przypadku procedurę SWOP przeprowadzono w terminie, ale objętość wynaczynionego leku była duża - 55 ml.[2]

#### IV. BIBLIOGRAFIA

1. ESMO Pocket Guidelines Supportive Care 2020 Tłumaczenie: lek. Łukasz Kwinta, dr n. med. Dariusz Stencel
2. Mas V, Simon AL, Presedo A, Mallet C, Ilharreborde B, Jehanno P. Upper limb extravasation of cytotoxic drugs: results of the saline washout technique in children. *J Child Orthop.* 2020 Jun 1;14(3):230-235.
3. Management of extravasation of antineoplastic agents, Rubach M. *Oncology in Clinical Practice* 2018, Vol. 14, No. 1, 15–22.
4. Extravasation in Oncology, medac GmbH Pharmacovigilance July 2014
5. Wynacznienia Leków Przeciwnowotworowych. Profilaktyka – Postępowanie Terapeutyczne – Edukacja Rekomendacje PSPO, Warszawa 2017 pod redakcją PASEK M. i JOB DY B.,
6. Steiert A, Hille U, Burke W, Gohritz A, Zilz S, Herold C, Vogt PM. Subcutaneous wash-out procedure (SWOP) for the treatment of chemotherapeutic extravasations. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Feb;64(2):240-7.