

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЭКСТРАВАЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

(НА ОСНОВЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ESMO-EONS 2012)

Экстравазация противоопухолевых химиопрепаратов – процесс случайного попадания лекарственных препаратов в подкожную клетчатку или дерму в месте сосудистого доступа (внутривенного или внутриартериального).

По типу повреждающего действия все противоопухолевые препараты делятся:

1. Кожно-нарывные
2. Раздражающие
3. Не кожно-нарывные
4. ДНК-связывающие
5. ДНК-несвязывающие
6. Эксфолианты
7. Воспалительные

Классификация препаратов в зависимости от типа повреждающего действия представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Кожно-нарывные	Раздражающие	Не кожно-нарывные
<i>ДНК-связывающие</i>	Алкилирующие агенты	Триоксид мышьяка
Алкилирующие агенты	Кармустин	Аспарагиназа
Мехлорэтамин	Ифосфамид	Блеомицин
Бендамустин	Стрептозоцин	Бортезомиб
Антрациклины	Дакарбазин	Кладрибин
Доксорубицин	Мелфалан	Цитарабин
Даунорубицин	Липосомальный доксорубицин	Этопозид фосфат
Эпирубицин	Липосомальный даунорубицин	Гемцитабин
Идарубицин	Митоксантрон	Флударабин
Дактиномицин	Ингибиторы топоизомеразы II	Интерфероны
Митомицин С	Этопозид	Интерлейкины-2
Митоксантрон	Тенипозид	Метотрексат

Кожно-нарывные	Раздражающие	Не кожно-нарывные
<i>ДНК-не связывающие</i>	Антиметаболиты	Моноклональные антитела
Винкаалколоиды	Фторурацил	Пеметрексед
Винкристин	Производные платины	Ралтитрексед
Винбластин	Карбоплатин	Темсиrolimus
Виндезин	Цисплатин	Тиотепа
Винорельбин	Оксалиплатин	Циклофосфамид
Таксаны	Ингибиторы топоизомеразы I	
Доцетаксел	Иринотекан	
Паклитаксел	Топотекан	
Трабектедин	Иксабепилон	

Очень важно помнить, что степень повреждения зависит от вида лекарства, его концентрации, локализации и длительности инъекции. В большинстве случаев, предотвратить попадание лекарства в подкожную клетчатку или дерму можно путем внедрения протоколов по профилактике.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ЭКСТРАВАЗАЦИИ

Выбор места инъекции:

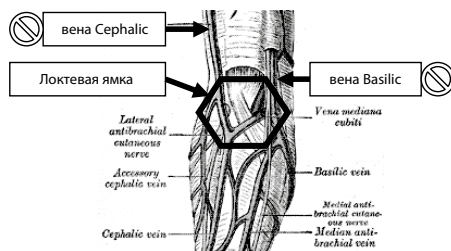
- Если выбор периферического венозного доступа затруднен или «невозможен» необходимо использовать центральный сосудистый доступ.
- «Крупные вены» на предплечье рекомендуются для периферического сосудистого доступа.
- Пункция вены должна выполняться осторожно, без воздействия на сустав.
- Внутренняя поверхность запястья и вены нижних конечностей не должны использоваться для введения х/препаратов.
- Пункции периферических вен *cephalic* и *basilic* (рис.1) выше локтевой ямки, а также вен тыльной поверхности кисти, особенно для введения препаратов кожно-нарывного действия – не рекомендуются.
- Избегать пункции вен в области лимфедемы.
- Пункция вен со стороны мастэктомии остается предметом дискуссии.

Пункция вен:

- Иглы типа «бабочка» не должны использоваться для инфузии химиотерапевтических препаратов обладающих кожно-нарывным действием.
- Предпочтительнее использование периферических катетеров типа «браунюля».
- Для препаратов кожно-нарывного действия с длительным периодом инфузии 12-24 часа предпочтительнее использовать центральный сосудистый доступ.

Дополнительные процедуры:

- После пункции вен проверить правильность установки путем «проверки тока крови», затем ввести 10 мл 0.9 NaCl для исключения экстравазации.
- Необходимо «промывать вену» 10-20 мл 0.9 NaCl между введениями разных химиотерапевтических препаратов.
- Перед болюсным введением химиопрепаратов обязательная «проверка тока крови».
- В период инфузии химиопрепаратов обязательно выполняется периодическая проверка места пункции вены на наличие симптомов: отека, припухлости, покраснения, боли.
- Болюсное введение химиопрепаратов, обладающих кожно-нарывным действием, может производиться только с одновременным, быстрым, внутривенным введением растворов.

Рис. 1. Части периферических вен cephalic и basilic.

Иногда, даже в случае правильного введения некоторых цитостатиков могут возникать реакции, напоминающие экстравазацию: эритема, чувство жжения вены, крапивница, зуд.

В таблице 3, представлены препараты вызывающие местные кожные реакции и химические флебиты.

Таблица 3. Препараты вызывающие местные кожные реакции и химические флебиты.

Локальные кожные реакции	Химические флебиты
Аспарагиназа	Амзакрин
Цисплатин	Кармустин
Даунорубицин	Цисплатин
Доксорубицин	Дакарбазин
Эпирубицин	Эпирубицин
Флударабин	5-фторурацил
Мехлорэтамин	Гемцитабин
Мелфалан	Мехлорэтамин
	Винорельбин

Схема 1. Алгоритм действия при экстравазации химиотерапевтических препаратов через периферический сосудистый доступ.

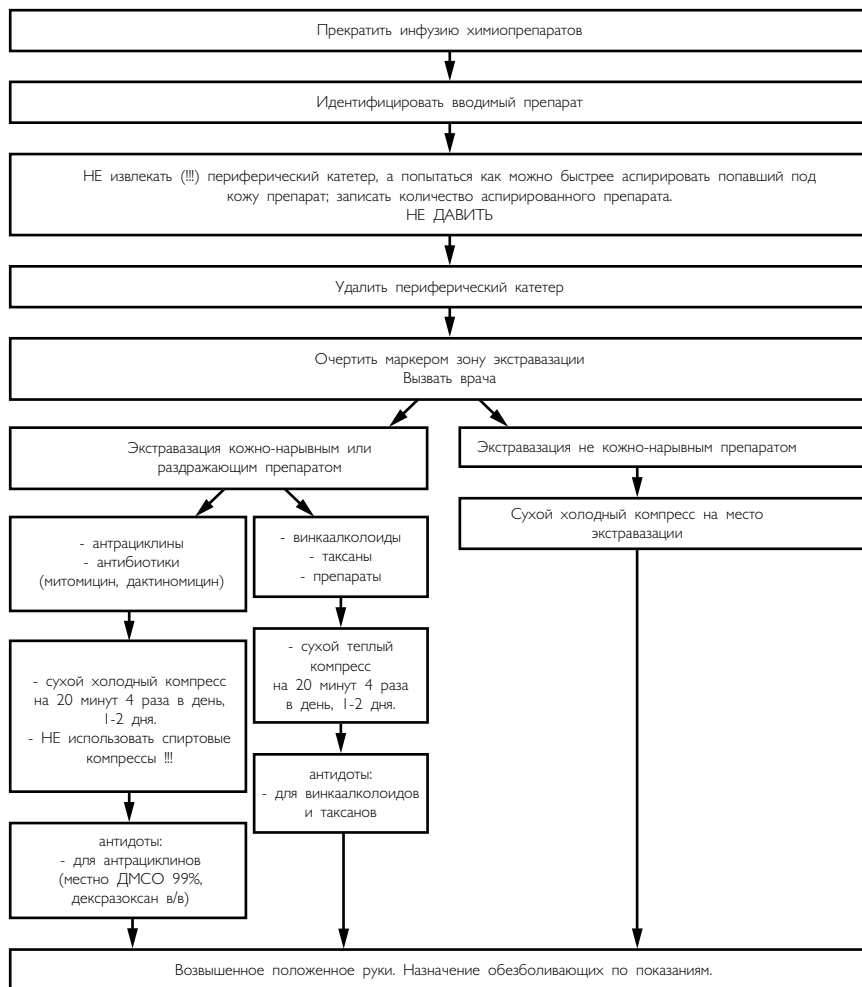
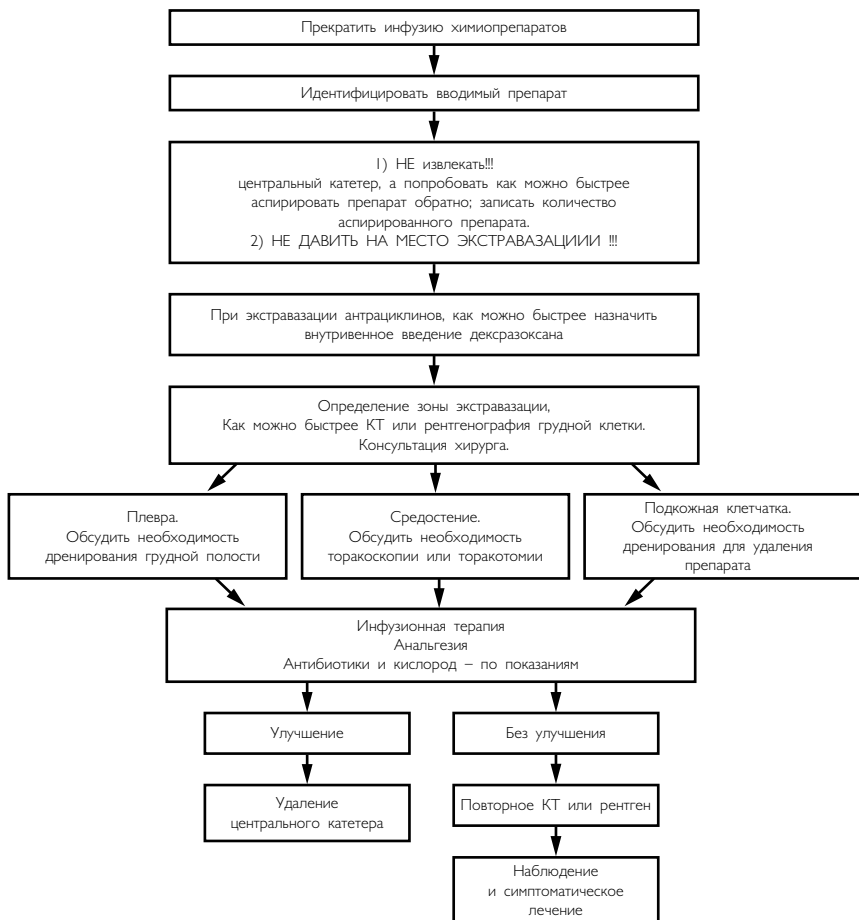


Схема 2. Алгоритм действия при экстравазации химиотерапевтических препаратов через центральный сосудистый доступ.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭКСТРАВАЗАЦИИ

- 1) Локальное введение кортикостероидов не рекомендовано.
- 2) При экстравазации мехлорэтамина, рекомендовано подкожное обкалывание тиосульфатом по 2 мл на каждый миллиграмм мехлорэтамина. Предварительно тиосульфат разводят путем смешивания: 4 мл 10% натрия тиосульфата и 6 мл стерильной воды для инъекций.
- 3) Местно применяют 99% ДМСО 2 раза в день, на протяжении 14 дней, без втирания и укрытия стерильным перевязочным материалом. ДМСО должен быть нанесен как можно быстрее при экстравазации: антрациклинами, митомицином С, производными платины. Необходимо помнить, что ДМСО может вызывать локальное покраснение в месте нанесения, что говорит о правильности и своевременности применения.
- 4) Дексразоксан – уменьшает формирование комплексов антрациклин-железо и снижает реактивное окисление, в результате чего токсическое действие антрациклинов на сердечную ткань уменьшается. Доза дексразоксана должна быть снижена на 50% при клиренсе креатинина < 40 мг/мин. При этом, за 15 минут до введения и 15 минут после введения дексразоксана не рекомендуется наносить ни ДМСО, ни сухой холодный компресс на место экстравазации. Побочные эффекты дексразоксана: гематологическая токсичность, гипертрансаминаземия, тошнота, боль в месте введения. Режим введения: 1000 мг/м^2 внутривенно как можно быстрее, но не позднее 6 часов от момента экстравазации, во второй день – 1000 мг/м^2 , в третий день – 500 мг/м^2 . Дексразоксан перед добавлением в раствор разводится стерильной воды для инъекций в количестве 25 мл. У пациентов с поверхностью тела более 2.0 м^2 доза Дексразоксана не должна превышать 2000 мг при введении в 1 и 2 дни, 1000 мг – в 3 день (схема 2).
- 4) Гиалуронидаза – фермент, вызывающий деградацию гиалуроновой кислоты, улучшающий абсорбцию препаратов, попавших под кожу. Применяется при экстравазации винкаалколоидов: 1-6 мл раствора гиалуронидазы (доза 150 Ед/мл раствора) вводят внутривенно через тот же катетер. Обычно вводится 1 мл раствора гиалуронидазы на 1 мл препарата, попавшего под кожу.
- 5) При неразрешившихся некрозах более 10 дней проводится хирургическое лечение. Только треть всех экстравазаций осложняется изъязвлением. В этих случаях применяется широкое иссечение некротизированных тканей и перевязки с препаратами, которые обеспечивают очищение и заживление раны с последующей пластикой раневого дефекта. Также существуют эффективные хирургические методики подкожного промывания места экстравазации, которые требуют определенной подготовки хирурга, и сегодня не рекомендованы для повседневной практики.