

**mgr farm. Ewa Glenszczyk**

# **Zasady postępowania w wyznaczynieniu leków cytotoksycznych**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

**Kierownik specjalizacji**

**mgr farm. Przemysław Orlikowski**

# Spis treści

|   |    |
|---|----|
| I. Wstęp .....  | 4  |
| II. Cel pracy .....   | 6  |
| III. Definicje.....   | 7  |
| IV. Postępowanie kliniczne.....                                 | 9  |
| 1. Objawy kliniczne wynaczynienia .....                         | 9  |
| 2. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia wynaczynienia. .... | 11 |
| 3. Postępowanie w przypadku wystąpienia wynaczynienia.....      | 13 |
| 4. Zasady chroniące pacjenta przed wynaczynieniem leku.....     | 17 |
| V. Podsumowanie.....  | 18 |
| VI. Piśmiennictwo.....  | 19 |

Kierownikowi Specjalizacji

Panu mgr farm. Przemysławowi Orlikowskiemu  
dziękuję za poświęcony czas, wskazówki które  
przyczyniły się do napisania tej pracy.

# I. Wstęp

W krajach wysokorozwiniętych obserwuje się rosnącą liczbę zachorowań na nowotwory złośliwe, które stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów. W Polsce nowotwory złośliwe stanowią drugą, po chorobach układu krążenia, przyczynę śmierci. Ryzyko zachorowania na nowotwory wzrasta wraz z wiekiem, ponieważ m.in. ulega wydłużeniu czas narażenia organizmu na czynniki kancerogenne oraz czynniki ryzyka związane ze zmianami cywilizacyjnymi jak np. zanieczyszczenie powietrza, dym tytoniowy, dieta, niedobór ruchu, otyłość. Do lat 60 ubiegłego wieku głównym sposobem leczenia nowotworów było leczenie miejscowe polegające na usunięciu nowotworu w wyniku zabiegu chirurgicznego i stosowaniu radioterapii (1,2).

We współczesnej medycynie onkologicznej obserwuje się olbrzymi postęp, a leczenie chorych staje się coraz bardziej efektywne. Dotyczy to zarówno leczenia chirurgicznego, radioterapii oraz farmakoterapii. Obecnie powszechnym jest, obok leczenia miejscowego, leczenie systemowe. W leczeniu systemowym wykorzystuje się chemioterapię, hormonoterapię oraz leczenie biologiczne (3).

Chemioterapia systemowa wymaga wprowadzenia leków do układu krwionośnego, których głównym celem jest zniszczenie komórek nowotworowych przy założonej akceptacji uszkodzenia komórek zdrowych. Leki cytotoksyczne najczęściej podawane są donaczyniowo oraz doustnie. Leki te podawane są w optymalnie dobranych dawkach, w cyklach pozwalających na regenerację komórek zdrowych. Leczenie biologiczne w dużej mierze wymaga stosowania leczenia skojarzonego z zastosowaniem klasycznych leków cytotoksycznych (3).

Leki wprowadzane do krążenia wewnątrzustrojowego wymagają zastosowania odpowiednich kaniul dożylnych oraz cewników. Niekiedy, pomimo

zastosowania optymalnych przyrządów iniekcyjnych, może dojść do wynaczynienia leku przeciwnowotworowego.

Wynaczynienia leków przeciwnowotworowych są klasyfikowane jako poważne działania niepożądane występujące w trakcie trwania chemioterapii. Dostępne dane wskazują na częstość występowania wynaczynień w zakresie od 0,1 do 7% (4).

Praca została oparta w głównej mierze na podstawie wytycznych ESMO-EONS z 2012 roku oraz Standardów Jakościowych w Farmacji Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

## II. Cel pracy

W trakcie podania donaczyniowego środków cytotoksycznych może dojść do przedostania się leku poza naczynie, co może wywołać miejscową martwicę tkanek i wymagać natychmiastowego podjęcia odpowiednich działań. Celem pracy jest przybliżenie zasad zapobiegania oraz zasad postępowania w przypadku wynaczynienia leków przeciwnowotworowych, jak również wyjaśnienie pojęć związanych z tymi procesami.

### III. Definicje

**Bolus** – podanie leku w odpowiednio dużej dawce w celu jak najszybszego osiągnięcia efektywnego stężenia leku w tkankach. Biodostępność leku podanego w bolusie wynosi 100%.

**Chemioterapia** – metoda leczenia nowotworów polegająca na podaniu leków zaburzających procesy podziału komórkowego komórek nowotworowych. Podanie tych leków oddziałuje na wszystkie komórki szybko dzielące się w organizmie powodując określone działania niepożądane.

**EONS** – European Oncology Nursing Society. Organizacja zrzeszająca pielęgniarki onkologiczne, mająca na celu edukację pielęgniarek.

**ESMO** – European Society for Medical Oncology. Organizacja zrzeszająca onkologów z ponad 160 krajów, promująca zintegrowaną opiekę onkologiczną i zajmująca się edukacją onkologiczną. Na swoich stronach zamieszcza m.in. sprawozdania i rekomendacje dla kadry medycznej oraz informacje dla pacjentów.

**Igła typu „motylek”** – cienka stalowa igła od której odchodzą charakterystyczne dwa „skrzydełka” ułatwiające zarówno wprowadzenie jak i unieruchomienie igły. Posiada elastyczną rurkę oraz zatyczkę typu luer lock.

**Port naczyniowy** - zapewnia podskórny trwały dostęp do żylnych naczyń krwionośnych. Składa się z komory z membraną oraz cewnika kończącego się w żyłę. Port najczęściej jest wszczepiany w okolicy podobojczykowej prawej, do wewnętrznej lub zewnętrznej żyły szyjnej lub żyły podobojczykowej (5).

#### **Przeciwwskazania do założenia portu naczyniowego:**

- wskaźnik protrombinowy <60%,
- trombocytopenia <60000/mm<sup>3</sup> - zwiększa ryzyko krwawienia,

- leukopenia  $<2000/\text{mm}^3$ ,
- choroby infekcyjne przebiegające z gorączką,
- zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (6).

**Kaniula dożylna / wenflon** – jednorazowy wyrób medyczny umożliwiający podanie płynnych postaci leków oraz płynów infuzyjnych. Wenflon zbudowany jest ze stalowej igły otoczonej elastycznym cewnikiem z tworzywa sztucznego. Po wkłuciu igła zostaje wyciągnięta a cewnik pozostaje w żyłę. Nakłucia żyłne najczęściej wykonuje się w łatwo dostępnych żyłach podskórnych grzbietu dłoni, żyłach przedramienia lub żyłach okolicy zgięcia łokciowego. Kaniula dożylna powinna być wymieniana po upływie 72 godzin.

**Wynaczynienie** – wg. K. Chmal-Jagiello i wsp. „to niezamierzone wydostanie się leku poza naczynie żyłne do tkanek otaczających lub bezpośrednio nacieczenie tkanek, występujące na skutek nieprawidłowego podania leku lub pęknięcia naczynia żylnego” (7).



## IV. Postępowanie kliniczne

### 1. Objawy kliniczne wynaczynienia

Objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie wynaczynienia są zróżnicowane i zależne od rodzaju, stężenia i objętości wynaczynionego leku. Najczęściej występuje:

- ból, dyskomfort, uczucie pieczenia,
- rumień, przebarwienie skóry, pęcherze,
- obrzęk w miejscu lub w pobliżu miejsca iniekcji,
- przerwanie swobodnego przepływu leku,
- opór w przypadku podawania bolusa.

Objawy wynaczynienia mogą wystąpić natychmiast po wylaniu leku poza naczynie lub po upływie czasu. Najczęściej występują wynaczynienia leków z żył obwodowych. Wynaczynienia z wkłucia centralnego zdarzają się niezmiernie rzadko, a najczęściej występującym objawem jest ból w klatce piersiowej (7).

Leki cytotoksyczne można podzielić na trzy grupy w zależności od rodzaju działania na tkanki w trakcie wynaczynienia.

Pierwszą grupę stanowią leki mogące powodować martwicę i owrzodzenie tkanek. Konsekwencje wynaczynienia leków z tej grupy są najpoważniejsze, bo mogą prowadzić do uszkodzenia wielu tkanek jak np. tkanki mięśniowej, łącznej i nerwowej, a nawet do dysfunkcji kończyny. Czasem konieczna jest interwencja chirurgiczna. Efekty wynaczynienia mogą wystąpić zarówno od razu po wynaczynieniu jak i narastać po upływie określonego czasu.

Druga grupa leków to środki mające działanie drażniące. Działanie to może pojawić się w postaci świądu, uczucia pieczenia, obrzęku, zapalenia żyły. Objawy te ustępują samoistnie.

Trzecia grupa leków to leki nie mające działania drażniącego na ściany naczyń krwionośnych oraz otaczających je tkanek (7,8,9).

Tabela 1. Klasyfikacja leków cytotoksycznych ze względu na działanie na tkanki podczas wynaczynienia. (Na podstawie wytycznych ESMO-EONS 2012r.)

| <b>Leki powodujące owrzodzenia, martwicę tkanek</b>   | <b>Leki o działaniu drażniącym</b>   | <b>Leki nie wykazujące działania drażniącego</b>   |
|---|--|--|
| Bendamustyna*<br>Doxorubicyna<br>Epirubicyna<br>Mitoxantron*<br>Mitomycyna<br>Vinkrystyna<br>Vinblastyna<br>Vinorelbina<br>Docetaxel*<br>Paclitaxel | Ifosfamid<br>Doxorubicyna liposomalna<br>Mitoxantron<br>Etopozyd<br>Fluorouracyl<br>Carboplatyna<br>Cisplatyna<br>Oxaliplatyna*<br>Irinotecan<br>Topotekan | Bleomycyna<br>Cyklofosfamid<br>Gemcytabina<br>Methotrexat<br>Pemetrexed<br>Przeciwciała monoklonalne |

\* Leki oznaczonej gwiazdką mogą wykazywać zarówno działanie drażniące jak i powodujące martwicę tkanek.

## 2. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia wynaczynienia

Ryzyko wystąpienia wynaczynienia związane jest ze stanem pacjenta oraz procedurą podawania cytostatyków.

W pierwszej kolejności należy określić czy pacjent należy do grupy podwyższonego ryzyka co może wynikać z tego, że ma:

- delikatne, kruche żyły,
- stwardniałe żyły po przebytych wcześniejszych wkłuciach,
- żyły ruchome (często występujące u starszych osób),
- zaburzenia krzepnięcia, skłonność do krwawień,
- schorzenia układu krążenia (np. zespół Raynauda, cukrzyca, uszkodzenia popromienne),
- otyłość,

oraz brak jest kontaktu z pacjentem, do tej grupy zalicza się dzieci i osoby starsze.

W drugim przypadku zwraca się uwagę na czynniki zależne od techniki wkłucia oraz procedury podaży leku:

- niedoświadczony, niedostateczny szkolony personel,
- wybór niewłaściwego miejsca wkłucia,
- wielokrotnie powtarzane próby wkłucia,
- podawanie bolusów,
- długotrwałe wlewy,
- podanie leków pod wysokim ciśnieniem,
- niewłaściwe umocowanie wkłucia,
- nieprawidłowe założenie portu naczyniowego (7,8).

Aby zminimalizować ryzyko wynaczynienia należy:

- wybrać odpowiednie miejsce wkłucia:
  - preferowany jest port donaczyniowy,
  - do wkłuć obwodowych zalecane są żyły na przedramieniu,
  - wkłucie powinno być w miarę możliwości oddalone od stawów, tętnic,
  - należy unikać podawania leków do naczyń drobnych, naczyń zlokalizowanych w obrębie kończyny z upośledzonym krążeniem,
  - nie należy podawać leków przeciwnowotworowych do kończyn po stronie operowanych węzłów chłonnych, po stronie mastektomii, ze stanem zapalnym, z niedowładem,
- zastosować odpowiednie cewniki, kaniule,
- nie należy stosować igieł typu „motylek”,
- stosować się do procedur w których należy np.:
  - po założeniu wkłucia odciągnąć krew, następnie przepłukać wkłucie 10 ml 0,9% NaCl i zwrócić uwagę czy nie dochodzi do wynaczynienia,
  - przepłukać wkłucie 10-20 ml 0,9%NaCl pomiędzy podawanymi lekami,
  - podczas podawania bolusa sprawdzać możliwość zaaspirowania krwi (7,8).

### 3. Postępowanie w przypadku wystąpienia wynaczynienia

Należy pamiętać, że w niektórych przypadkach prawidłowo podawanych dożylnie leków, mogą wystąpić symptomy podobne do objawów wynaczynienia. Są to objawy miejscowe polegające na pojawieniu się na skórze zaczerwienienia wokół wkłucia, zaczerwienienia wzdłuż żyły czy wystąpieniu pokrzywki.

Leki cytotoksyczne mogące wywołać reakcje miejscowe podobne do wynaczynienia dzieli się na dwie grupy, zgodnie z wytycznymi ESMO-EONS z 2012 roku.

Pierwsza grupa to leki mogące wywołać miejscowe reakcje skórne i należą do nich m.in.:

- Cisplatyna
- Doxorubicyna
- Epirubicyna

Do drugiej grupy leków należą cytostatyki mogące spowodować zapalenie żyły, często prowadzące do jej zwłóknienia lub zakrzepicy. Do tej grupy należą m.in.:

- Cisplatyna
- Dakarbazyna
- Gemcytabina
- Winorelbina

W przypadku stwierdzenia wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję, nie wolno usunąć kaniuli czy wkłucia centralnego. Po założeniu sterylnych rękawic należy odłączyć dren lub strzykawkę z lekiem cytotoksycznym i w to miejsce podłączyć pustą strzykawkę w celu powolnego zaaspirowania jak największej ilości wynaczynionego leku. Nie wolno uciskać okolicy wynaczynienia. Jeśli istnieje antidotum, czyli substancja neutralizująca dany lek

cytotoksyczny należy ją podać przez tę samą kaniulę. Potem należy usunąć kaniulę lub igłę. Należy na skórze zaznaczyć długopisem lub pisakiem obszar wynacznienia. Następnie można zastosować odpowiednie okłady. Kończyna powinna zostać uniesiona i unieruchomiona. Można zastosować środki przeciwbólowe (8).

Stwierdzenie wystąpienia wynacznienia musi być w każdym przypadku odpowiednio udokumentowane.

Obecnie nie ma jednego obowiązującego wzoru dokumentu potwierdzającego wystąpienie wynacznienia. Na dokumencie muszą zostać umieszczone niezbędne informacje takie jak:

- nazwisko i imię pacjenta oraz jego PESEL,
- data oraz czas zdarzenia,
- nazwa wynacznionego leku i rodzaj użytego rozpuszczalnika,
- zauważone symptomy, w tym również te zgłaszane przez pacjenta,
- rodzaj wkłucia,
- obszar wynacznienia (zalecana jest dokumentacja obrazowa, fotograficzna),
- ilość wynacznionego leku (w przypadku gdy jest to możliwe),
- podjęte działania (4,7,9).

W przypadku wynacznienia leków cytostatycznych stosowane są różne metody zapobiegania poważnym działaniom niepożądanym będących skutkiem tego procesu. W zależności od rodzaju leku stosuje się odpowiednio:

- Metody nefarmakologiczne stosowane zewnętrznie:
  - suche zimne okłady; powodują one skurcz naczyń krwionośnych, zmniejszenie obszaru uszkodzeń, zmniejszają uczucie bólu, zmniejszają odczyn zapalny; są stosowane razem z dimetylosulfotlenkiem; nie wolno stosować ich w przypadkach wynacznienia leków z solami platyny, alkaloidami Vinca oraz z taksanami,
  - ciepłe suche okłady; powodują one rozszerzenie naczyń, co prowadzi do przyspieszenia przepływu i absorpcji wynacznionego leku, a stężenie leku cytotoksycznego poza łożyskiem naczyniowym ulega zmniejszeniu; stosowane są przy wynacznieniu pochodnych platyny (zwłaszcza Oxaliplatyny), taksanów (np. Docetaxel, Paclitaxel) oraz alkaloidów Vinca np. Vincrystyna, Vinblastyna (4,7,8),
- Metody farmakologiczne - środki z antidotum stosowane są zewnętrznie lub w formie iniekcji:
  - DMSO (dimetylosulfotlenek) jest stosowany zewnętrznie; wykazuje właściwości przeciwzapalne, ma zdolność usuwania wolnych rodników i szybko przenika do tkanek; dostępny jest jałowy roztwór wodny o stężeniu 50% w postaci płynu RIMSO-50; stosuje się go na dwukrotnie większy obszar od obszaru wynacznienia, co osiem godzin przez 7 do nawet 14 dni i dopiero po całkowitym wyschnięciu DMSO można założyć suchy zimny okład; stosowany jest w

przypadku wynaczynienia antracyklin (np. Doxorubicyny, Epirubicyny), czy też Mitomycin C; DMSO powinien być zastosowany jak najszybciej po rozpoznaniu wynaczynienia (4,5).

- Dexrazoksan to inhibitor topoisomerazy II, ma zdolność chelatowania żelaza przez co osłabia wolnorodnikowy stres oksydacyjny związany z kardiotoxycnością indukowaną przez antracykliny; dostępny jest pod nazwą SAVENE, w fiolkach zawierających 500mg dexrazoksanu; leczenie należy wdrożyć jak najszybciej, do sześciu godzin od wystąpienia wynaczynienia i stosować przez 3 kolejne dni; lek ten jest dedykowany do leczenia wynaczynień antracyklin np. Doxorubicyny; należy pamiętać aby chłodne okłady usunąć przynajmniej 15 minut przed podaniem SAVENE (10),
- Hialuronidaza to enzym powodujący degradację kwasu hialuronowego, zwiększający przepuszczalność tkanek co przyspiesza ewakuację wynaczynionego leku, a dostępny preparat to HYLASE Dessau; podaje się go w pierwszej kolejności do naczynia, a następnie ostrzykuje okolice wynaczynienia; stosowany jest wraz z ciepłymi okładami przy wynaczynieniach taksanów (np. Paclitaxel) oraz alkaloidów Vinca (np. Vinblastyna) (9).



## 4. Zasady chroniące pacjenta przed wynaczynieniem leku

Każdy pacjent poddany infuzji leku cytotoksycznego powinien przestrzegać kilku zasad zabezpieczających go przed ewentualnym wynaczynieniem stosowanego leku:

- nie wolno napinać i naciągać wężyka przyrządu do przetoczeń podłączonego do wenflonu,
- należy unikać szarpnięć założonego wenflonu,
- zawsze należy sprawdzać czy plaster mocujący wkłucie nie odkleja się i czy nie jest wilgotny,
- w trakcie długotrwałych wlewów należy kilkakrotnie sprawdzać miejsce założonego wenflonu, obserwując szczególnie skórę na granicy przylepionego plastra, by zauważyć ewentualnie występujące zmiany w postaci obrzęku lub zaczerwienienia.

Należy pamiętać, że przestrzeganie powyższych zasad może znacząco zminimalizować ryzyko powstania wynaczynień (11).

## V. Podsumowanie

Jednymi z celów terapii onkologicznej, oprócz eliminacji nowotworu, jest zmniejszenie działań niepożądanych terapii oraz podniesienie jakości życia pacjentów. Do możliwych działań niepożądanych farmakoterapii onkologicznej zaliczane jest wystąpienie zjawiska wynaczynienia leku cytotoksycznego przy stosowaniu chemioterapii dożylnej. Wynaczynienia leków, zwłaszcza mogących powodować martwicę tkanek, mogą powodować poważne konsekwencje zdrowotne u pacjenta, dlatego tak ważnym jest minimalizowanie ryzyka wystąpienia wynaczynienia oraz odpowiedni sposób reagowania gdy już do takiego zdarzenia dojdzie.

Ze względów etycznych nie jest możliwe prowadzenie badań klinicznych nad metodami leczenia skutków wynaczynień leków. Należy zawsze starać się zapobiegać możliwości wystąpienia wynaczynienia poprzez dobór optymalnego dla pacjenta sprzętu do podaży chemioterapii, a personel powinien być odpowiednio wykwalifikowany oraz systematycznie szkolony. Każdy pacjent powinien zostać zapoznany z zasadami zabezpieczających go przed ewentualnym wynaczynieniem stosowanego leku. W każdym ośrodku prowadzącym chemioterapię, w łatwo dostępnym miejscu, powinny znajdować się procedury postępowania dotyczące przypadków wynaczynienia leków cytotoksycznych.

## VI. Piśmiennictwo.

1. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. Onkologia kliniczna tom I, Via Medica 2014.
2. Tuchowska P., Worach-Kardas H., Marcinkowski J.T., „Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych”, Problemy Higieny i epidemiologii, 2013, 94, (2). <http://phie.pl/pdf/phe-2013/phe-2013-2-166.pdf>
3. Krzakowski M. „Ewolucja systemowego leczenia przeciwnowotworowego” Nowotwory Journal of Oncology 2015, 65 1-6.
4. Perez Fidalgo J.A., Garcia Fabregat L., Cervantes A., Vidall C., Roila F. „Management of chemotherapy extravasation”, ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines 2012.
5. Jobda B, Pasek M, „Procedura obsługi zaimplantowanego portu dożylnego rekomendowana przez Polskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Onkologicznych”, Warszawa 2018.  
[http://www.pspo.pl/images/stories/rekomendacje/Procedura\\_port072018.pdf](http://www.pspo.pl/images/stories/rekomendacje/Procedura_port072018.pdf)
6. Sarga J. „Pacjent z dożylnym portem donaczyniowym - wyzwania pielęgnacyjne”, Opolska Pielęgniarka i Położna Biuletyn 2013 nr 16.
7. Chmal-Jagiello K., Jankowiak-Gracz H., Bicz M., Korczowska E., Bochniarz M. „Standardy jakościowe w farmacji onkologicznej Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego”, Warszawa 2018.
8. Rubach M. „Management of extravasation of antineoplastic agents”, Oncology in Clinical Practice Via Medica Journals 2018.

9. Niewodniczańska-Góra K. „Komplikacje związane z podażą leków cytotoksycznych. Wynacznynienia”. Farmacja Polska 2010 Nr 2

10. SAVENE CHPL <https://ema.europa.eu>

11. Ochman W. - pielęgniarka Oddziału Onkologii Klinicznej Wynacznynienie - jedno z możliwych powikłań chemioterapii.

<https://nowa.onkologia.opole.pl/en/dla-pacjenta/279-wynacznynienie-jedno-z-mozliwych-powiklan-chemioterapii>