

مرکز تحقیقات بیماری‌های فونئ مادرزادی کودکان

# مدیریت تشخیص و درمان نشت داروهای شیمی درمانی در کودکان

دکتر عزیز اقبالی

فوق تخصص خون و سرطان کودکان

دانشیار دانشگاه ع پزشکی ایران-بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)

دکتر بابک عبدالکریمی

فوق تخصص خون و سرطان کودکان

دانشیار دانشگاه ع پزشکی لرستان

دکتر پیمان عشقی

فوق تخصص خون و سرطان کودکان

استاد دانشگاه ع پزشکی شهید بهشتی-بیمارستان کودکان مفید

مرکز تحقیقات بیماری‌های فونئ مادرزادی کودکان

پژوهشکده سلامت کودکان

خرداد ۱۴۰۳



## پیش گفتار:

هرگونه نشت دارویا سرم به محیط خارج از ورید و به بافت اطراف که موجب آسیب بافتی و نکروز بافت منجر شود را اکستراوازیشن (**extravasation**) گویند و براساس درگیری بافت و درجه آن تقسیم بندی و اقدامات لازم براساس آسیب متفاوت است. در این میان داروهای شیمی درمانی گروه مهمی از داروهای آسیب رسان میباشند. بروز اکستراوازیشن داروهای شیمی درمانی در کل بین تزریق داروها ۰/۱ تا ۰/۷ درصد و در تجویز داروهای شیمی درمانی تا ۶ درصد هم میرسد. میزان نشت کل تزریق مایع داخل وریدی در بین (IV) در کودکان (۱۱٪) است. در حوزه آنکولوژی کودکان اکستراوازیشن داروهای شیمی درمانی یکی از اورژانسهای آنکولوژی کودکان محسوب میشود.

کودکان بعلت عدم توانایی در صحبت کردن و نقص سنسورهای عصبی و ناتوانی در تفکر ذهنی بیشتر در معرض خطر هستند و در مورد نشت داروهای سایتوتوکسیک خطر بیشتری دارند و باید بیشتر تحت نظر باشند. علائم از نظر رفتار و بی قراری و ناراحتی باید مانیتور شوند و باید این نکته همیشه مدنظر کادر درمان کودکان باشد که تمام رگهای محیطی و کتتر وریدهای مرکزی در معرض خطر اکستراوازیشن میباشند. آموزش مناسب پرسنل و کادر درمان در مورد علائم و مراحل نشت داروهای شیمی درمانی در مانیدر بیمار اهمیت زیادی دارد. تشخیص زودرس نشت داروی شیمی درمانی جهت کمتر کردن آسیب بافتی مهم است. کنترل دقیق پرستار و خانواده بیمار در کنترل و مانیتور علائمی مانند درد و سوزش و یا تغییر حس در محل تزریق و آنژیوکت و یا کتتر ورید مرکزی باید مورد توجه ویژه قرار گیرد.

## روش تدوین گایدلاین:

در مطالعه مروری سیستماتیک حاضر با استفاده از کلید واژههای معتبر از extravasation، oncology، pediatric، chemotherapy، در پایگاههای اطلاعاتی Magiran، Irandoc، Iran

۲۰۲۱ جمع‌آوری شد و وزن هر مطالعه با توجه به تعداد نمونه و شیوع با استفاده از توزیع دوجمله‌ای محاسبه گردید. داده‌ها با استفاده از روش متاآنالیز مدل اثرات تصادفی (Random effects model) و با نرم‌افزار R و Stata Version 10 آنالیز و سوگرایی انتشار با استفاده از فائل پلات بررسی گردید.

## اهداف این دستورالعمل

۱- در صورت وجود شواهد نشئت داروی شیمی درمانی، راهنمایی یا بهترین روش مبتنی بر شواهد را ارائه کنیم.

۲- کارکنان را در زمینه اقدامات پیشگیرانه اولیه آموزش دهید تا خطر تخریب بافتی کمتر شود

تخریب بافتی

۳- درمان سریع و مناسب اکستروازیشن برای به حداقل رساندن خطر ابتلا به

بیمار

۴- پیشگیری از آسیب بافتی و بهینه سازی کیفیت زندگی

۵- کمک به انتخاب صحیح و مناسب بیمار نشئت دارو برای درمان

۶- تشویق کارکنان برای شناسایی زود هنگام این شرایط ناتوان کننده

## تعاریف :

انواع آسیب های ناشی از نشئت دارو:

داروهای شیمی درمانی که از طریق ورید تجویز میشوند بر اساس قدرت آسیب زایی به ۵ دسته اصلی تقسیم میشوند:

جدول- ۱ دسته بندی آسیب های ناشی از داروها در بافت نرم

مشخصات	دسته بندی	Classification
داروهایی که منجر به ایجاد درد و التهاب، تاول و آسیب غیر قابل برگشت بافتی از جمله نکروز و از دست دادن عملکرد و حرکت اندام میشوند	تاول زا	Vesicants
داروهایی که منجر به التهاب و برداشته شدن پوست میشوند ولی آسیب بافتی ایجاد نمیکنند	لایه بردار	Exfoliants
داروهایی که منجر به درد و التهاب در محل تزریق یا در طول رگ میشوند ولی آسیب بافتی ایجاد نمیکنند	محرک	Irritants
داروهایی که منجر به ایجاد التهاب خفیف تا متوسط میشوند	التهب زا	Inflammitants
داروهایی که التهاب و آسیب بافتی ایجاد نمیکنند و خنثی هستند	خنثی	Neutrals

تاول زها بیشتر به دو گروه تقسیم می شوند :

۱- عوامل غیرمتصل شونده به DNA : مانند وینکالکالوئیدها (وینبلاستین ، وینورلین ، وین کریستین) که سریعا غیرفعال شده یا متابولیزه می شوند

۲- عوامل متصل شونده به DNA :: مانند آنتراسیکلین ها (اپی روبیسین ، میتومایسین ، دوکسوروبیسین ، داونوروبیسین ، ایداروبیسین) اینها در بافت ها باقی مانده و منجر به آسیب طولانی مدت می شود .

جدول ۲- طبقه بندی داروهای شیمی درمانی بر اساس قدرت آسیب زایی

Neutrals	Inflammitants	Irritants	Exfoliants	Vesicants
Alemtuzumab	Azacitidine	Arsenic trioxide	Cisplatin	Amsacrine
Bevacizumab	Bortezomib	Carboplatin	Daunorubicin – Liposomal	Busulfan
Bleomycin	Fluorouracil	Etoposide	Docetaxel	Camustine
Cetuximab	Methotrexate	Irinotecan	Doxorubicin – Liposomal	Chlormethine (Mustine)
Cladribine	Raltitrexed	Teniposide	Mitoxantrone	Dacarbazine
Clofarabine			Oxaliplatin	Dactinomycin
Crisantaspase			Topotecan	Daunorubicin
Cyclophosphamide				Doxorubicin
Cytarabine				Epirubicin
Fludarabine				Idarubicin
Gemcitabine				Mitomycin
Ifosfamide				Paclitaxel
Melphalan				Streptozocin
Nelarabine				Treosulfan
Pemetrexed				Vinblastine
Pentostatin				Vincristine
Rituximab				Vindesine
Thiotepa				Vinorelbine
Trastuzumab				

### عوامل خطر نشت داروهای شیمی درمانی :

۱. نوع داروی شیمی درمانی : فاکتورهای مرتبط بانوع داروی شیمی درمانی شامل: خاصیت تاول زایی دارو، غلظت دارو و حجم و طول مدت نشت دارومی باشد.

فاکتور های تعیین کننده وسعت آسیب بافتی بدنبال نشت داروی شیمی درمانی :

- دارو PH : محلول هایی که میزان پی اچ آنها از حد فیزیولوژیک (۷,۳۵-۷,۴۰) بالا یا پایین باشد و میزان اسمولالیتی آن از حد (۲۸۱-۲۸۲) بالا یا پایین باشد باعث تحریک آندوتلیوم وریدی و جدار عروق شده و منجر به تخریب پروتئین سلولی و مرگ سلولی میشوند. تزریق داروها با خواص

اسیدی و یا داروهایی که ایجاد انقباض عروقی میشوند مثل دوپامین- دوبوتامین از مسیروریدی که داروی شیمی درمانی تزریق میشود.

● اسمولالیتی دارو: محلول های هایپرتونیک هم میتوانند منجر به تخریب بافتی و نکروز شوند.

● بتانسیل انقباض عروقی دارو

● طول مدتی که دارو دریافت می ماند

● داروهای تاول زایی که قدرت انقباض عروقی بالایی دارند با انقباض شدید مویرگ ها و کاهش جریان خون منجر به آسیب بافتی میشوند.

● داروهای تاول زایی که به مدت طولانی دریافت می مانند: باعث ایجاد سیکل معیوب و آسیب بیشتر بافتی میشوند، مثال بارز این داروها آنتراسیکلین ها هستند که وارد سلول شده و به دی ان ای سلول باند شده و باعث آسیب حاد و مستمر بافتی میشوند. ولی تاول زایی که به آسانی متابولیزه میشوند و به دی ان ای متصل نمیشوند و دریافت تجمع پیدا نمیکنند فقط باعث آسیب مستقیم بافتی میشوند از این داروها میتوان به آکالوئیدهای وینکا و تاکسان ها اشاره کرد. جدول شماره ۲ به طبقه بندی انواع داروهای شیمی درمانی از لحاظ آسیب های نشت دارو اشاره میکند.

۲. فاکتور های مرتبط با بیمار یا نوع بیماری و پروتکل درمانی:

● اصولاً در اطفال خطر اکستراوزیشن هم در وریدهای محیطی و هم مرکزی وجود دارد. صرف نظر از سن کودک و محل رگ و یا نوع دارو یا سرم چون در اطفال ناتوانی در صحبت کردن و نقص سنسورهای حسی و ناتوانی در بیان وجود دارد بیشتر در معرض خطر داروهای محرک و سیتوتوکسیک هستند.

● بیماریانی که نیاز به تزریق داروها به روش انفوزیون مداوم دارند در معرض خطر جدی هستند.

● دادن سرم یا داروی شیمی درمانی با حجم بالا و سرعت زیاد از عوامل دیگر محسوب میشود.

بیماری ها یا شرایطی که همراه با اختلال یا تغییر جریان خون می باشد مثل سندرم وریداجوف فوقانی سندرم رینود، دیابت پیشرفته، بیماری شدید عروق محیطی، لنفادم،

● بیماری که مستعد خونریزی است، نشت عروقی بالا دارد

● سایر موارد شامل: وریدهای کوچک و شکننده، لنف ادم، چاقی، سن پایین، اختلال هوشیاری و داشتن سابقه رگ گیری متعدد

۳. فاکتور های ایاتروژنیک شامل:

● فقدان پرستار آموزش دیده، انتخاب نادرست سایز آنژیوکت، انتخاب نامناسب محل تزریق و محدودیت زمان

● پوشش غیر قابل دیدن روی محل رگ گیری مثل پوشاندن محل آنژیوکت با چسبهای غیر شفاف

● بد فیکس کردن محل رگ گیری، شل بستن آنژیوکت به اندام، سفت فیکس کردن یا بستن

محل آنژیوکت همچنین سفت بستن آتل به اندام و محدود کردن مسیر موجب خطر بروز اکستراوزیشن میشود.

● رگ گیری از نواحی پر خطر مانند:

○ روی دست و پا - انتکوپیتال فوسا یا وسط دست - سر

○ نزدیک مفاصلی که بوسیله عضلات کمی پوشیده شده اند.

- محل‌هایی که مشکل خون‌رسانی یا مشکلات عروقی دارند و جریان خون اشکال دارد (مانند وریدهای سفت و اسکروزه در نتیجه ی تزریقات قبلی شیمی درمانی) بیشتر در معرض خطر قرار دارند.
- قرار دادن کاتول در محل‌های رادیوتراپی یا جراحی ممنوع است
- کمتر ورید مرکزی نامناسب با خون دهی کم یا تحت فشار زیاد اینفوژن نباید جهت کموتراپی استفاده شوند.

### علائم بالینی نشت داروهای شیمی درمانی :

آسیب ناشی از نشت خارج عروقی دارو از قرمزی خفیف پوست تا نکروز وسیع بافتی متغییر است . نشت داروی شیمی درمانی با طیف وسیعی از علائم تظاهر میکند که ممکن است خفیف تا تخریب بافتی شدید باشد. معمولاً علائم با درد سوزشی و تورم یا هر نوع تغییر حاد و بی‌قراری در محل انفوزیون شروع میشود. البته این را باید از احساس گرگرفتگی که ممکن است در تزریق بعضی از داروها ایجاد شود، افتراق داد. نداشتن برگشت خون و مقاومت در هنگام کشیدن پیستون سرنگ احساس می‌شود. علائم بسته به نوع مقدار و غلظت دارو متفاوت است درد و اریتم و سفیدی و تغییر رنگ پوست طی روزها و هفته‌ها پیشرفت میکند و منجر به ایجاد تاول میشود تاول و نکروز باعث گسترش تخریب به بافت‌های عمقی شده و بسته به محل نشت دارو ممکن است باعث تخریب تاندون‌ها، اعصاب و مفاصل شوند.

درجه بندی‌های مختلفی از شدت نشت دارو وجود دارد که مورد قبول‌ترین آن در زیر آورده شده است:

Adverse event	Grade				
	1	2	3	4	5
Infusion site extravasation	-	Erythema with associated symptoms (e.g., edema, pain, induration, phlebitis)	Ulceration or necrosis; severe tissue damage; operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

درجه ۱- علائم خاصی ندارد

درجه ۲- اریتم و ادم و درد و سفیدی و فلپیت دیده میشود

درجه ۳- زخم و نکروز و آسیب شدید بافتی دیده میشود و ممکن است مداخله جراحی لازم داشته باشید

درجه ۴- عوارض تهدیدکننده حیات و نیاز به مداخله جراحی اورژانس دارند

درجه ۵- مرگ

### تشخیص افتراقی نشت داروی شیمی درمانی:

برخی واکنش‌های بدنبال تزریق دارو هستند که با نشت داروی شیمی درمانی اشتباه گرفته میشوند که شامل موارد زیر هستند:

الف – واکنش فلیر (شعله): واکنش نسبتاً شایعی است که بصورت خطوط نازک و اریتماتوبرجسته اغلب بدون درد شبیه کهپروبرجسته بوده اغلب خارش و سوزش دارند و بندرت دردناک میباشد برگشت وریدی اغلب وجود دارد و بصورت ناگهانی ایجاد میشوند و اغلب بدنبال تزریق آدریامایسین ایجاد شده و ۱-۲ ساعت بعد از بین میرود

ب- واکنش تحریک عروق: درد و سفتی و احساس ناخوشایند در مسیر رگ که دارو تزریق شده است که همراه با اریتم و تغییر رنگ سیاه در محل می باشد چند دقیقه بعد از تزریق دارو ایجاد میشود برگشت وریدی اغلب وجود دارد تغییر رنگ ایجاد شده ممکن است با تاخیر برطرف شود

ج- شوک وریدی: بدنبال تزریق داروی خیلی سرد داخل ورید که باعث اسپاسم رگ میشود ایجاد میشود تغییر رنگ دیده نمیشود بلافاصله بعد از تزریق دارو اتفاق میفتد و برگشت وریدی وجود ندارد

د- نشت داروی شیمی درمانی: درد و سوزش محل تزریق بلافاصله ایجاد میشود و حالت نیش و گزش در طی تزریق ایجاد میشود اریتم محل و تورم فزاینده و طول کشنده دیده میشود برگشت وریدی هم در نشت دارو اغلب وجود ندارد یا خیلی ضعیف شده است.

در واکنش فلیر و واکنش تحریک رگ که اغلب تورم محل تزریق دیده نمیشود و اگر دیده شود هم سریع برطرف میشود در نشت داروی شیمی درمانی تورم و اریتم محل وجود دارد و اغلب بتدریج افزایش می یابد و چند روز طول میکشد.

جدول ۳- تشخیص افتراقی انواع واکنش های نسج نرم ناشی از داروهای شیمی درمانی و توکسیک

**Distinguishing extravasation from other conditions:**

Characteristic	Flare Reaction	Vessel irritation	Venous shock	Extravasation
Presenting symptoms	Itchy blotches or hives, pain and burning uncommon	Aching and tightness	Muscular wall of blood vessel in spasm	Pain and burning are common at injection site; stinging may occur during infusion
Colouration	Raised red streak, blotches or 'hive-like' erythema along the vessel; diffuse or irregular pattern	Erythema or dark discolouration along vessel		Erythema around area of needle or around the venepuncture site
Timing	Usually appear suddenly and dissipates within 30-90 minutes	Usually appears within minutes after injection. Colouration may only appear later in the process	Usually appears right after injection	Symptoms start to appear right after injection, symptoms endure
Swelling	Unlikely	Unlikely		Occurs often: does not dissipate for several days
Blood return	Usually, but not always intact	Usually, but not always intact	Often absent	Usually absent or sluggish

**\*\*\*تظاهرات برخی داروهای شیمی درمانی که مصرف بالایی دارند و به عنوان تاول زا هستند در زیر توضیح داده میشود:**

**آنتراسیکلین ها:**

اگر چه تمام داروهای تاول زا باعث آسیب بافتی در مواقع نشت میشوند ولی آنتراسیکلین هایی مثل دانامایسین، آدریامایسین، اپی رویسین و ایداروبیسین دارای قدرت تاول زایی بالایی نسبت به سایر داروها بوده و در مواقع نشت باعث درد و سوزش حاد و شدید که ممکن است ساعتها طول بکشد میشوند به علت تجمع دارو در بافت آسیب به آرامی در عرض چند هفته ایجاد شده و در عرض چند ماه گسترش پیدا میکند هفته ها بعد از نشت دارو بافت اطراف ضایعه قرمز دردناک و سفت می باشد در صورتی که نشت دارو زیاد باشد مرکز ناحیه قرمز رنگ نکروتیک و دردناک میشود.

در صورتیکه محل نکرورز دردناک باشد دبریدمان جراحی برای خارج کردن بافت عفونی و نکروتیک ضروری است.

در بیمارانی که دبریدمان اندیکاسیون ندارد نکرورز ممکن است پیشرفت کند و منجر به اسکار ضخیم چرمی که توسط باند پوست قرمز دردناک احاطه شده بشود و باعث ایجاد زخم و آسیب بافت نوروواسکولار و تاندون های محل شده و باعث درد شود، ترمیم خودبخودی بندرت بعد از نشت آنتراسیکلین ها اتفاق میفتد. دکسرازوکسان هیدروکلراید توسط سازمان غذا و داروی آمریکا برای درمان نشت آنتراسیکلین ها تایید شده و نشان داده شده است که باعث ترمیم زخم ناشی از نشت آنتراسیکلین ها میشود. استفاده از فرم لیپوزومال آنتراسیکلین ها منجر به کاهش سمیت بافتی دارو بدنبال نشت میشود چراکه توانایی توزیع دارو در بافت کاهش می یابد.

### آکالوئید های وینکا:

آکالوئیدهای وینکا که شامل وین کریستین، وین بلاستین و وینورلبین میتواند در محل نشت باعث آسیب سلولی مستقیم میشود.

نشت دارویی اغلب باعث زخم دردناک، پارستزی موضعی و ترمیم بطنی میشود. اریتم ایجاد شده بسته به مقدار داروی نشت کرده اغلب با تاخیر ۱-۲ ساعته و حتی تا سه روز بعد نشت دارو اتفاق میفتد.

بدنبال اریتم تشکیل تاول و تورم و سفتی و نهایتا زخم و نکروز بافتی ایجاد میشود. وینورلبین که اثر تاول زایی متوسط دارد منجر به تحریک و سوزش در محل تزریق میشود که با رقیق کردن مناسب و تزریق در زمان کوتاه و استفاده از رگ باسایز بزرگ پیشگیری میشود.

### تاکسان ها:

تاکسان ها که شامل دوسه تاکسل و پاکلی تاکسل میباشد در برخی منابع به عنوان عامل وزیکان طبقه بندی میشوند هرچند توافق کلی در این مورد وجود ندارد. اغلب واکنش های بدنبال نشت شامل اریتم و تندر نس و تورم میباشد ولی در برخی موارد زخم و نکروز هم گزارش شده است در نشت تاکسان ها بندرت دبریدمان جراحی نیاز میشود.

### اگزالی پلاتین:

ترکیبات پلاتینیوم از نظر نشت دارویی به عنوان محرک طبقه بندی میشوند ولی اگزالی پلاتین با خاصیت تاول زا طبقه بندی میشود. ضایعه ناشی از نشت دارو بصورت تورم قابل لمس که با لمس حس ناخوشایندی دارد و به سمت اریتم پیش میرود و شبیه باد سرخ میشود.

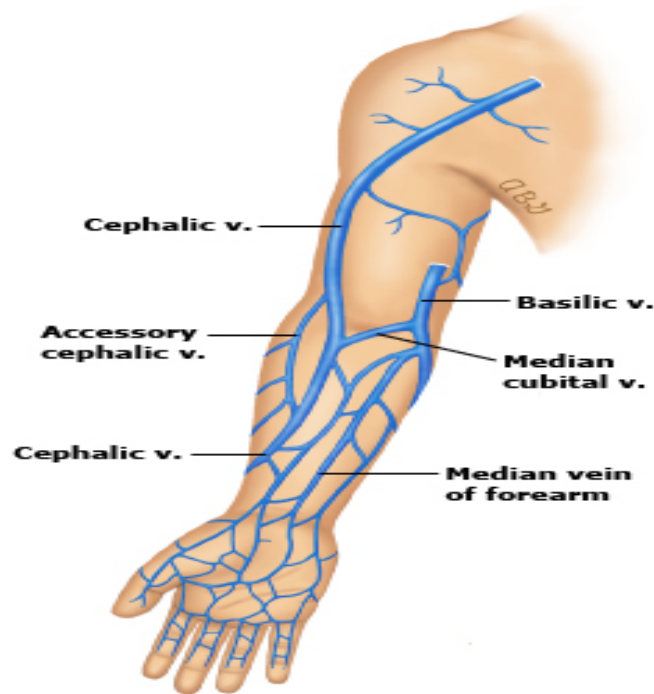
### اقدامات پیشگیرانه از نشت دارو:

- آموزش مداوم دانش و مهارت کادر پزشکی و پرستاری: آشنایی با عوامل خطر مرتبط با بیمار و بیماری، داروها، تکنیک های تزریق در عروق محیطی و مرکزی و...،
- ابزار و تجهیزات تزریق مناسب: مراکز درمان سرطان باید کیت های نشت دارو را که محتوی سرنگ و آنژیوکت، پک سرد و گرم، پد گاز، چسب و آنتی دوت داروها باشند را دارا باشند.
- انتخاب مناسب ترین دسترسی وریدی محیطی (مانند وریدهای بزرگ و قابل لمس و ارتجاع در ساعد، پشت دست و در مرحله آخر حفره آرنج)؛ در صورت عدم دسترسی به ورید محیطی مناسب تزریق در پورت و ورید های مرکزی مطمئن. (ر.ک به وریدها و محل های پر خطر در مبحث قبلی)
- امکانات مقابله زودرس با نشت احتمالی دارو



## انتخاب مناسبترین ورید در شیمی درمانی:

- مناسب ترین محل رگ گیری برای شیمی درمانی شامل ساعد( وریدهای بازیلیک ، سفالیک و آنته کوبیتال میانی)، پشت دست ، مچ و فضای آنته کوبیتال می باشد.
- از وریدهای اندامهای آسیب دیده و نیز تا حد امکان اندام تحتانی نباید استفاده کرد.
- تاول زها نباید از ورید های فضای آنته کوبیتال و پشت دست تزریق شوند ، محرک ها هم در صورت امکان نباید از این وریدها تزریق شوند چرا که نشت دارو در این مناطق آسیب جدی به بافت ها وارد میکند.
- **قرار دادن کاتول در محل های رادیوتراپی یا جراحی ممنوع است**
- پورت و ورید مرکزی دسترسی های مناسب شیمی درمانی نیستند ولی اگر ورید مناسب (بزرگ و قابل لمس و قابل ارتجاع) در محل های مناسب فوق پیدانشود می توان به فکر استفاده از ورید های مرکزی و/یا جاگذاری پورت اقدام کرد.
- پیشنهاد میشود حین تزریق داروی تاولزا هر ۵-۱۰ دقیقه محل تزریق بازرسی شود و زمان تزریق تاول زها نباید بیشتر از ۳۰ تا ۶۰ دقیقه شود.
- در تزریق داروهای وزیکانت نباید از پمپ تزریق استفاده شود. در صورت لزوم عامل وزیکانت (به عنوان مثال: داکاربازین یا پاکلیتاکسل) از طریق پمپ **تحت یک نظارت دقیق** و مکرر پرستاران و همکاری و اطلاع والدین از عوارض نشت از طریق ورید محیطی تزریق شود.



## مدیریت درمانی نشت داروهای تاول زا:

### ➤ اقدامات اولیه غیر دارویی در نشت داروی شیمی درمانی:

در مراحل اولیه که نشت دارو مشکوک است، ادم و سفتی و تاولی مشاهده نمیشود و فقط درد موضعی وجود دارد و جریان رگ وجود دارد ولی به سختی ادامه دارد، پوست سالم و تاحدی گرمتر از محل های اطراف است، نیض انتهای اندام خوب و برگشت مویرگی طی ۱ تا ۲ ثانیه رخ می دهد، میتوان تحت ساکشن با سرنگ ۱۰ آنژیوکت را خارج کرد و موضع را تحت کمپرس گرم یا سرد (رگ به مباحث مربوطه در ادامه) قرار داد و بیمار را پایش کرد.

در مراحل پیشرفته تر که نشت قطعی است و ادم و سفتی بافت وجود دارد، پرشدگی مویرگی طولانی تار از ۲ ثانیه بوده و رنگ پوست تغییر کرده و جریان رگ سخت یا مسدود است و حتی ممکن است تاول دیده شود، بلافاصله بعد از نشت دارو بایستی تزریق دارو قطع شود و از خارج کردن آنژیوکت یا سوزن پورت اجتناب شود و اول سعی در اسپیراسیون داروی نشت کرده میشود و بعد از اسپیراسیون مبادرت به

خارج کردن سوزن یا آنژیوکت میشود. آسپیراسیون (شامل روش فلاش اوت یا ساکشن با سرنگ ۱۰ میلی لیتر، استفاده از سوزن لیبوساکشن، مانور چلانیدن محل نشست و ایجاد منافذ متعدد با جراحی در محل و شستشوی محل نشست) و مراقبت های بعدی بشرح زیر می باشد:

- تحت بی حسی موضعی یا عمومی ۱۰-۵ میلی لیتر لیدوکائین ۱٪ به فضای زیرجلدی زیر محل اکستر اوژیشن و همینطور اطراف آن تزریق شود. به محض بی حس شدن ۵ یا ۶ برش کوچک اطراف محل آسیب اکستر اوژیشن ایجاد می شود. این کار دسترسی مناسبی را به بافت زیرجلدی آسیب دیده فراهم می کند.
- سپس بافت زیرجلدی حاوی داروی نشست کرده تحت فشار موضعی (چلانده شدن) - که البته از اطراف محل نشست باید صورت گیرد و نه روی محل نشست - با استفاده از یک کانولای انفیلتراسیون که به طور شایعی در لیبوساکشن استفاده می شود، شست و شو داده می شود. از ۵۰۰ میلی لیتر سالین و یا ترکیب سدیم لاکتات (محلول هارتمن)، به صورت تزریق ۳۰-۲۰ میلی لیتر در هر بار از طریق هر برش ایجاد شده استفاده می شود و اجازه می دهیم از طریق برش های دیگر تخلیه صورت گیرد. باکمک یک کاتتر بزرگ تزریق نرمال سالین داخل محل نشست میتواند باعث رقیق شدن دارو شود.
- در صورتیکه آنتی دوتی برای دارو وجود نداشته باشد که از طریق آنژیوکت و یا سوزن پورت به محل نشست تزریق شود مبادرت به خارج کردن آنها در حین ساکشن با سرنگ ۱۰ میکینیم
- پس از پایان فرآیند فلاش اوت، یک لایه گاز آغشته به بتادین روی زخم قرار داده شده و اندام با یک بانداژ پد دار پیچیده شده و به مدت ۲۴ ساعت در سطح بالاتری قرار داده می شود. به برش های ایجاد شده زمان می دهیم تا به طور خود به خودش بسته شوند. بالابردن اندام با کاهش فشار هیدروستاتیک مویرگی کمک به جذب مجدد داروی نشست کرده میکند و در ۲۴-۴۸ ساعت اول بعد نشست دارو توصیه میشود.
- در بیمارانی که به شدت آسیب پذیر می باشند، به طور مثال افراد با نوتروپنی، دوره کوتاهی از درمان پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی توصیه می شود
- **کمپرس سرد و گرم در نشست داروهای شیمی درمانی :**  
یک سرد یا گرم در ۱-۲ روز اول هر شش ساعت به مدت ۲۰ دقیقه توصیه میشود.  
کمپرس سرد موضعی در نشست اغلب داروهای تاول زا و محرک بجز آلكالوئید های وینکا (وین کریستین، وین بلاستین و وینورلین) و ایی پودوفیلوتوکسین ها (اتوپوزاید) توصیه میشود. سرد کردن متناوب موضعی باعث انقباض عروقی و بدنبال آن کاهش توزیع دارو و کاهش آسیب موضعی میشوند کمپرس سرد همچنین باعث کاهش التهاب و درد موضعی میشود.  
در نشست آلكالوئید های وینکا و اتوپوزاید کمپرس گرم توصیه میشود چرا که با گشادی عروق منجر به افزایش جریان خون شده و دارو را در مرحله توزیع اولیه حذف میکند.  
در مورد تاکسان ها اثر کمپرس سرد و یا گرم روشن نیست، برخی گایدلاین ها کمپرس سرد را توصیه میکنند ولی در گاید لاین اوروپایی کمپرس گرم توصیه شده است چرا که تاکسان ها مثل آلكالوئید های وینکا به دی ان ای باند نمیشوند و اساس در مان در این مورد رقیق کردن و پخش کردن دارو می باشد.  
احتیاط: کیسه فریز شده / کیسه آبگرم شده (حداکثر به مدت ۲۰ ثانیه در مایکروفر و/یا ۵ دقیقه مستقیماً) قبل از استفاده و درون حوله نخی قرار داده شود و مستقیم روی پوست قرار نگیرد. کیسه باید از نظر پارگی چک شود و واثر پروف و خشک باشد. کمپرس سرد یا گرم نباید بیشتر از ۱۵ تا ۲۰ دقیقه روی پوست باشد و بطور متناوب ۴ بار در روز تا ۴۸ ساعت ادامه یابد. در هنگام گذاشتن کمپرس پوست بیمار از نظر افزایش قرمزی و التهاب و ادم و درد باید کنترل گردد.

- ثبت حادثه نشت دارو مشتمل بر تاریخ ، محل عارضه ، نوع داروی تزریق شده ، گرید آسیب و ثبت عکس با موبایل از محل نشت بخصوص در گرید ۳ و ۴ در پرونده بالینی ضروری است. توصیه های لازم به والدین حین ترخیص باید در پرونده ثبت شود.

تکنیک فلاش اوت باید بلافاصله پس از نشت دارو از رگ و در حالت ایده آل طی ۶ ساعت اول پس از حادثه انجام شود. گفته شده تا ۲۴ ساعت پس از اکستراواژیشن می توان از روش فلاش اوت سود برد اما با گذشت زمان، میزان تاثیرگذاری این روش کاهش می یابد.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Stop infusion	Stop infusion	Stop infusion	Stop infusion
Remove cannula and splints/tapes	Remove cannula and splints/tapes	Leave cannula in situ until review by Doctor	Leave cannula in situ until review by Doctor
Elevate limb	Elevate limb	Irrigate affected area using hyaluronidase and Saline 0.9% irrigation or Saline 0.9% irrigation alone	Photograph lesion - provided this does not delay further treatment
		Remove constricting tapes	Irrigate affected area using hyaluronidase and Saline 0.9% irrigation or Saline 0.9% irrigation alone
		Elevate limb	Elevate limb
			Inform Consultant +/- plastic surgery

### ➤ اقدامات اولیه دارویی در نشت داروهای تاول زا :

در مدیریت درمان نشت داروی تاول زا یا از آنتی دوت اختصاصی استفاده میشود یا از داروهای موضعی که التهاب و آسیب بافتی را کم میکند استفاده میشود . (این دارو ها جهت درمان عوارض نشت دارو فعلا در ایران موجود نیست. جهت جزییات نحوه تجویز آنها به ضمیمه ۱- مراجعه کنید)

نام دارو	موارد مصرف	سطح اعتبار شواهد
دکسرازوکسان وریدی	نشت آنتراسیکلین ها	III-B
سدیوم تیوسولفات تزریقی موضعی	نشت سیس پلاتین ،داکاربازین ومکلروتامین	V-C
تزریقی موضعی هیالورونیداز	نشت الکلونیدهای وینکا ،پاکلی تاکسل،اتوپوزاید وایفوسفاماید	V-C
مصرف موضعی دی متیل سولفوکساید (DMSO)	نشت آنتراسیکلین ها در صورت نبود دکسرازوکسان درمورد نشت میتوماستین یک دوز تزریقی زیر جلدی سپس مصرف موضعی	IV-B

\* دکسرازوکسان هیدروکلراید در مدیریت نشت آنتراسیکلین ها : (این دارو فعلا در ایران موجود نیست).

نشست داروی آنتراسیکلین لیپوزومال اغلب منجر به آسیب نکره‌وزان نمیشود و استفاده از کمپرس سرد به تنهایی کافی است و از مصرف موضعی دی متیل سولفوکساید باید اجتناب شود بندرت بیماران با نشست علامتدار آنتراسیکلین لیپوزومال نیاز به دکسرازوکسان پیدا میکنند.

دکسرازوکسان وریدی از گروه داروهای بیس دیوکسی پی پرازین می باشد که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا به عنوان آنتی دوت نشست آنتراسیکلین تایید شده است. دکسرازوکسان با دو مکانیسم عمل میکند: یکی به عنوان آنالوگ شلاتور آهن، اتیلن دی آمین تترا استیک اسید که به شدت به آهن باند شده و آنرا از آنتراسیکلین جدا میکند و استرس اکسیداتیوی را که با ترکیب آهن و آنتراسیکلین ایجاد میشود را کم میکند و دوم باعث مهار اکسترا کاتالیتیک توپوایزومراز ۲ که هدف اصلی آنتراسیکلین ها میباشد میشود.

- نحوه تزریق دکسرازوکسان: این دارو بهتر است حداکثر تا ۵ ساعت از زمان نشست بصورت وریدی از اندام مقابل اندام نشست کرده در عرض ۱-۲ ساعت از یک رگ با سایز بزرگ روزانه یک بار در سه روز متوالی تزریق شود مقدار دارو روز اول و دوم با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم/مترمربع بدن و روز سوم ۵۰۰ میلی گرم/مترمربع بدن می باشد. اثر بخشی کلی دکسرازوکسان تا ۹۸ درصد می باشد.

**\*مصرف هیالورونیداز در نشست داروهای شیمی درمانی:** (این دارو جهت درمان عوارض نشست دارو فعلا در ایران موجود نیست).

هیالورونیداز آنزیمی است که هیالورونیک اسید بافتی را تخریب میکند و باعث توزیع داروی نشست کرده میشود.

این دارو در نشست آلکالوئید های وینکا و اتوپوزاید و تاکسان ها و ایفوسفاماید بصورت زیر جلدی در محل نشست استفاده میشود یک ویال هیالورونیداز ۱۵۰۰ واحد بوده و با یک میلی لیتر آب مقطر حل و ۰,۲ میلی لیتر در ۵ نقطه دور ناحیه نشست کرده تزریق میشود قطر سوزن ۲۵ گیج بوده و سوزن باید در هربار تزریق عوض شود.

### نحوه مصرف دی متیل سولفوکساید :

دی متیل سولفوکساید یک حلال ارگانوسولفوروی بوده که با استفاده موضعی باعث بهبود جذب داروهای نشست کرده میشود همچنین این ماده جاذب رادیکالهای آزاد هم می باشد روش مصرف معمول آن بصورت موضعی روزی دوبار تا ۱۴ روز از محلول ۹۹٪ آن در موارد نشست آنتراسیکلین ها می باشد. مصرف آن عارضه چندانی ندارد و ممکن است سوزش موضعی و بوی بد باشد.

در نشست آنتراسیکلین و میتومایسین سی بصورت موضعی به عنوان آنتی دوت استفاده میشود. میزان مصرف آن چهار قطره به ازای ۱۰ سانتی متر مربع و تقریباً دوبرابر محل نشست می باشد. در موارد نشست آنتراسیکلین ترکیب این دارو با کمپرس سرد در مواقعی که دکسرازوکسان در دسترس نیست کمک کننده است.

### نحوه مصرف سدیم تیوسولفات :

این ماده به عنوان آنتی دوت نیتروژن موستارد (مکلروتامین) مورد استفاده قرار میگیرد. از محلول ۲ میلی لیتری این ماده با غلظت ۰,۱۷ مول/لیتر بصورت موضعی استفاده میشود. از این ماده در نشست داروهای آنتراسیکلین، وین بلاستین و میتومایسین سی هم استفاده میشود.

### نشست داروی شیمی درمانی از دستگاه های داخل عروقی (کاتترپورت):

نشست دارو از کاتتر پورت نادر بوده در حد ۰,۲۴ درصد می باشد نشست در بافت زیر جلدی قفسه سینه، گردن و پامدیاستن اتفاق میفتد. در موارد نشست دارو تزریق بلافاصله قطع و در صورت نشست آنتراسیکلین دکسرازوکسان باید شروع شود. در برخی مطالعات خارج کردن سریع کاتتر پورت و شستشوی زیر جلدی محل نشست کمک کننده است.

در موارد نشت مדיاستینال توصیه های لازم شامل قطع تزریق دارو استفاده از دکسرازوکسان در موارد نشت آنتراسیکلین ، درناژ جراحی احتمالی جهت خارج کردن بقایای دارو ، آنتی بیوتیک ، کورتون و ضد درد جهت کنترل علائم مدياستینیت و التهاب پلورمی باشد.

### **نقش گلوکوکورتیکوئید ها در مدیریت درمان نشت داروهای تاول زا:**

گلوکوکورتیکوئید ها نقش کاهش التهاب را دارند و ثابت شده است که در نشت داروهای تاول زا التهاب هیچ نقشی ندارد بنابراین مصرف گلوکوکورتیکوئید در نشت داروهای تاول زا اندیکاسیون ندارد بجز در نشت مقدار زیاد اکسالی پلاتین که ثابت شده مصرف خوراکی زود هنگام دگزامتازون ۸ میلی گرم هر دو ازمده ساعت تا ۱۴ روز شدت آسیب را کم میکند

کورتون زخم ناشی از آلكالوئید های وینکا و اتوپوزاید را بدتر میکند و مصرف آن در این موارد منع دارد.

### **اقداماتی که در تسریع ترمیم زخم کمک میکنند:**

- تزریق موضعی فاکتور محرک ماکروفاژ گرانولوسیت در موارد نشت آدریامایسین با مکانیسم تحریک فیبروبلاست ها و سلول های آندوتلیوم کمک کننده است
  - تزریق موضعی نرمال سالین هم از تشکیل زخم ممکن است جلوگیری کند.
  - استفاده موضعی از ژل پلاکتی و پلاسمای غنی از پلاکت بواسطه فاکتور های رشد پلاکتی متعدد از جمله در تکثیر فیبرو بلاست ها نقش ترمیمی در تسریع بهبود زخم های عمقی دارد.
- (Samin Alavi, et al., Platelet rich plasma in wound healing, APSP J Case Rep 2013;4(3):44)  
(در خصوص نحوه تهیه و آشنایی با انواع فرآورده های پلاسمایی مشتق از پلاکت و ژل پلاکتی ر.ک به سایت انجمن ترومبوز هموستاز ایران به آدرس [www.irsth.ir](http://www.irsth.ir) قابل دسترسی است.)

### **نقش جراحی و پیوند پوست در مدیریت درمان نشت داروهای تاول زا:**

- اندیکاسیون های جراحی در نشت داروهای شیمی درمانی شامل موارد زیر می باشد:
  - نکروز پوستی که تمام ضخامت پوست را دربر گرفته باشد
  - زخم مزمن
  - درد پایدار
- به عنوان یک اصل در دبیریدمان زخم باید کل بافت نکروتیک خارج شود تا زمانیکه خونریزی اتفاق بیفتد و تنها بافت سالم بستر زخم را تشکیل دهد و بعد از این بصورت زود هنگام یا تاخیری پیوند پوست انجام میشود

**استفاده از ترمیم زخم با اثر فشار منفی (NPWH):** Negative pressure wound healing (NPWH) مطالعات محدودی وجود دارد که در این روش که پانسمان با واکيوم هم میگویند با فشار منفی به زخم باعث آسیبیراسیون مواد تاول زای نشت کرده میشود و منجر به تسریع بهبود زخم میشود .

**درمان با اکسیژن هایپر باریک (Hyperbaric oxygen therapy):** تنفس متناوب و منقطع اکسیژن ۱۰۰% با فشار بالای اتمسفر با افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن می تواند منجر به تسریع ترمیم زخم شود.

### **فنتولامین یا رجیتین:**

فنتولامین یک بلاکر آدرنورسپتور و موجب انبساط عروق میشود و بیشتر در عضلات صاف تاثیر میگذارد

وروی تمام داروهای آلفا آدرنژیک که انقباض عروقی را موجب میشوند نقش آنتاگونیست دارد. موجب جذب داروی اکستر اوزیت میشود.

**راهنما:** بصورت ویال ۱۰ میلی گرم است. قابل نگهداری در یخچال است و دوز استفاده ۵ تا ۱۰ میلی از دارو با ۱۰ تا ۱۵ میلی لیتر نرمال سالین ۰/۹٪ رقیق و در پنج منطقه اطراف منطقه نشت یافته در هیپودرم تزریق می شود.

(خلاصه ای از مراحل اقدامات درمانی در نشت دارو از ورید های محیطی و مرکزی در ضمیمه ۲ و ۳ و نیز جدول تفصیلی اقدامات توصیه شده در مورد انواع داروهای شیمی درمانی تاووزا و توکسیک نسج نرم در ضمیمه ۴ آمده است.)

ضمیمه ۱ - نحوه آماده سازی داروهای آنتی دوت نشت داروهای تاووزای شیمی درمانی

### **Sodium Thiosulfate**

- Prepare a 1/6 molar solution.
  - If 10% sodium thiosulfate solution, mix 4 ml with 6 ml sterile water for injection.
  - If 25% sodium thiosulfate solution, mix 1.6 ml with 8.4 ml sterile water.
- Store at room temperature from 15°C–30°C (59°F–86°F).
- Inject 2 ml sodium thiosulfate solution for each ml of mechlorethamine suspected to have extravasated. Inject the solution into the extravasation site using a 25 gauge or smaller needle (change needle with each injection).

### **Hyaluronidase**

- Amphadase™ (Amphastar Pharmaceuticals, Inc.): Vial contains 150 units per 1 ml. Do not dilute. Use solution as provided. Store in refrigerator at 2°C–8°C (36°F–46°F).
- Hydase™ (Akorn, Inc.): Vial contains 150 units per 1 ml. Do not dilute. Use solution as provided. Store in refrigerator at 2°C–8°C (36°F–46°F).
- Hylenex® (Baxter Healthcare Corporation): Vial contains 150 units per 1 ml. Do not dilute. Use solution as provided. Store in refrigerator at 2°C–8°C (36°F–46°F).
- Vitrase® (ISTA Pharmaceuticals): Vial contains 200 units in 2 ml vial. Dilute 0.75 ml of solution with 0.25 ml of 0.9% sodium chloride (final concentration is 150 units per 1 ml). Store in refrigerator at 2°C–8°C (36°F–46°F).
- Administer 1 ml of the hyaluronidase solution as five 0.2 ml injections into the extravasation site using a 25 gauge or smaller needle (change needle with each injection).



### **Totect<sup>®</sup>**

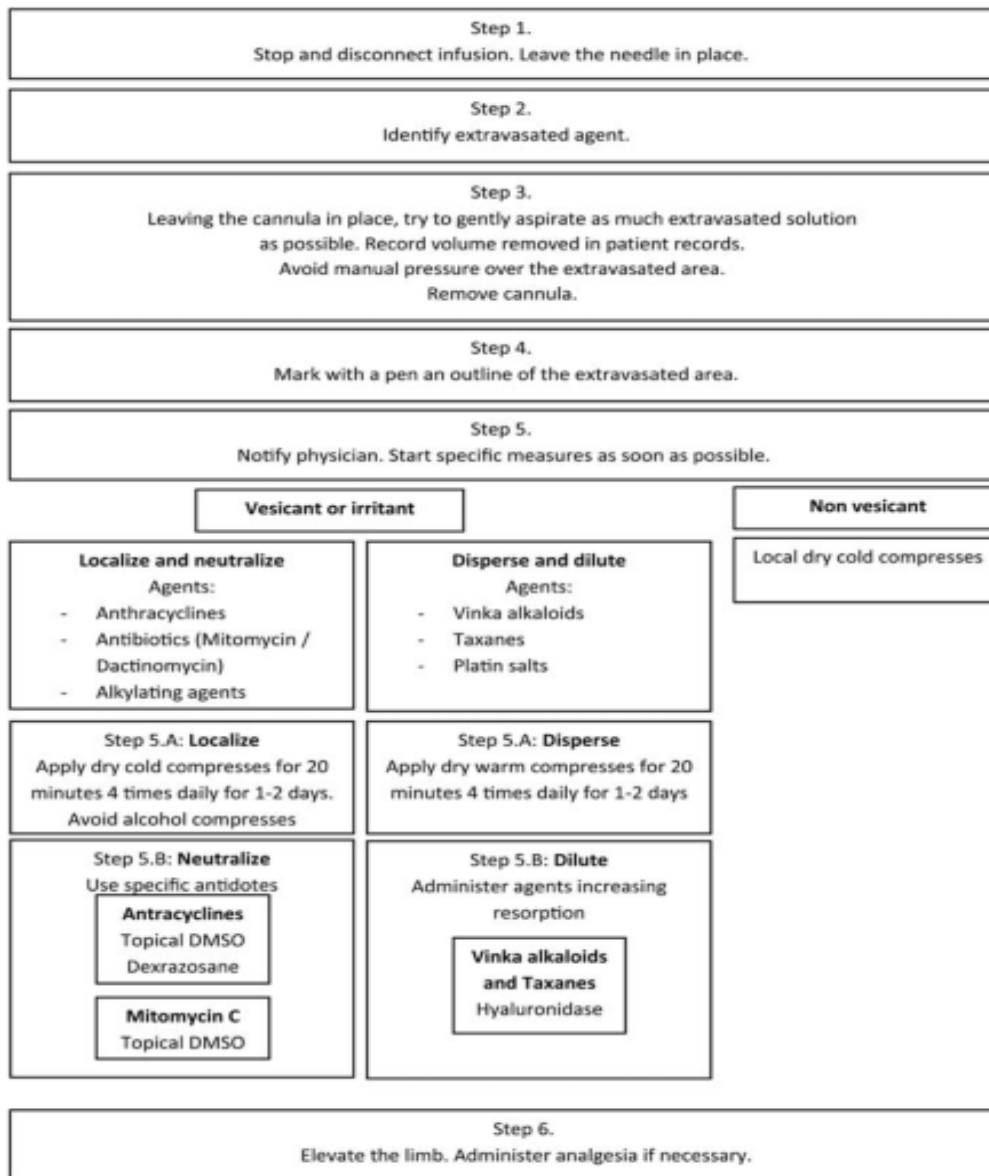
- The recommended dose of Totect<sup>®</sup> (TopoTarget USA) is based on the patient's body surface area.
  - Day 1: 1,000 mg/m<sup>2</sup>
  - Day 2: 1,000 mg/m<sup>2</sup>
  - Day 3: 500 mg/m<sup>2</sup>
- The maximum recommended dose is 2,000 mg on days 1 and 2 and 1,000 mg on day 3. The dose should be reduced 50% in patients with creatinine clearance values less than 40 ml per minute.
- Each vial of Totect 500 mg must be mixed with 50 ml diluent. The patient's dose of Totect is then added to a 1,000 ml sodium chloride infusion bag for administration.
- The Totect emergency treatment kit contains 10 vials of Totect 500 mg and 10 vials of 50 ml diluent and is stored at 25°C (77°F).
- The first Totect infusion should be initiated as soon as possible and within six hours of the anthracycline extravasation. Totect should be infused over one to two hours in a large vein in an area away from the extravasation area (e.g., opposite arm).

*Note.* Always consult the full prescribing information for any medication prior to its preparation and administration.

---

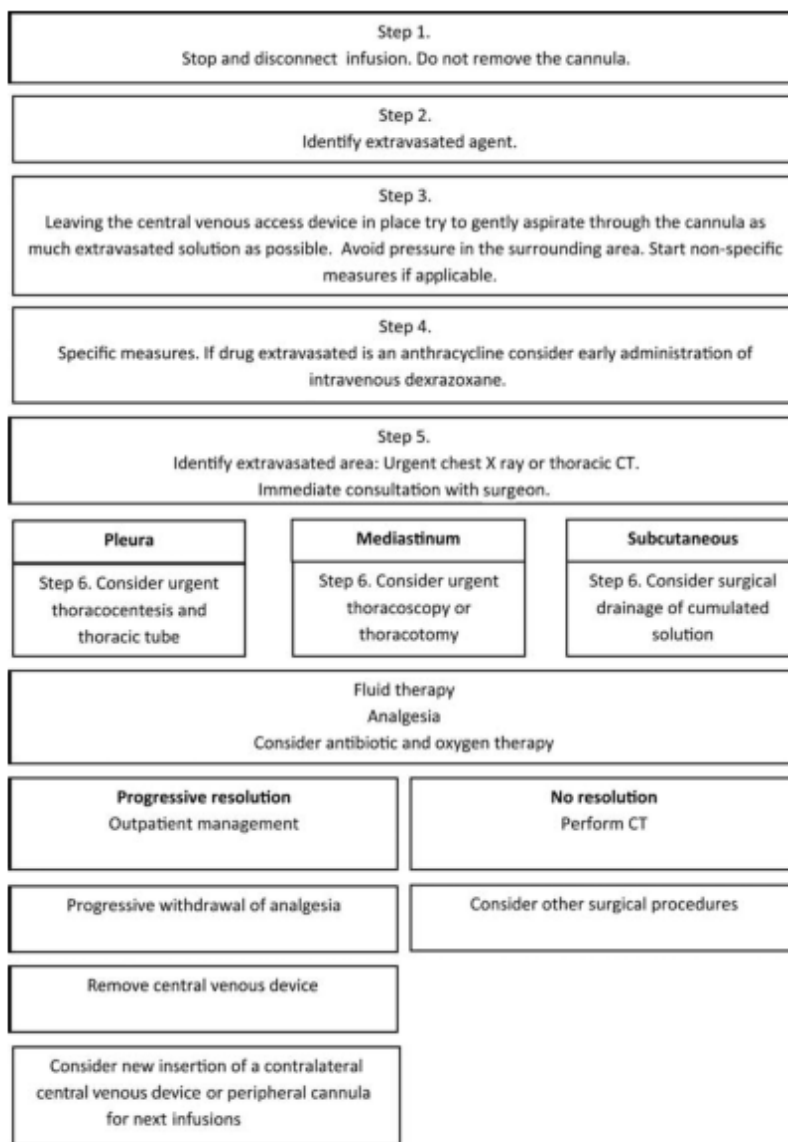
## **Figure 1. Preparation and Administration Instructions for Vesicant Chemotherapy Extravasation Antidotes and Treatments**

## ضمیمه ۲- مراحل اقدامات در نشت دارو از عروق محیطی



Steps to be taken in case of peripheral line extravasation.

### ضمیمه ۳- مراحل اقدامات در نشت دارو از ورید های مرکزی و پورت



Steps to be taken in case of central venous access device extravasation.

## ضمیمه ۴- جدول مدیریت نشت انواع داروهای شیمی درمانی به تفکیک

Extravasation/Infiltration Management Chart						
JHH Extravasation/Infiltration Policy:		<a href="https://hpo.johnshopkins.edu/hopkins/policies/39/20/policy_20.pdf?_id=0.51083792631">https://hpo.johnshopkins.edu/hopkins/policies/39/20/policy_20.pdf?_id=0.51083792631</a>				
Administration procedures for compresses/antidotes:		<a href="https://hpo.johnshopkins.edu/hopkins/policies/39/20/Infiltration_Extravasation_Management_Procedures.pdf">https://hpo.johnshopkins.edu/hopkins/policies/39/20/Infiltration_Extravasation_Management_Procedures.pdf</a>				
Medication	Warm Compresses <small>(**should not be used in neonates)</small>	Cold Compresses <small>(**should not be used in neonates)</small>	Hyaluronidase	Phentolamine	Dextrazoxane	Sodium Thiosulfate
Acyclovir*	X		X			
Allopurinol		X				
Aminophylline*	X		X			
Amiodarone		X				
Amphotericin B		X				
Arginine HCL	<u>X</u>	<u>X</u>				
Arsenic Trioxide	<u>X</u>	<u>X</u>				
Bleomycin		X				
Busulfan	<u>X</u>	<u>X</u>				
Calcium Chloride*	X		X			
Calcium Gluconate*	X		X			
CARBOplatin		X				
Carmustine		X				
CISplatin*		X				X
Cladribine	<u>X</u>	<u>X</u>				
Cyclophosphamide		X				X
Cytarabine	<u>X</u>	<u>X</u>				
Dacarbazine		X				
Dactinomycin*		X				
DAUNorubicin*		X			X	
Dextrose >10%*	X		X			
Diazepam		X				
Digoxin	<u>X</u>	<u>X</u>	X			
DOBUtamine				X		
Docetaxel		X				

**\* Vesicants are highlighted in this color**

**Key**  
X = X in both warm and cold compresses columns means that either compress can be used for these agents and should be guided by patient comfort

**Infiltration Grading Scale**

Grade	Clinical Criteria
0	• No symptoms
1	• Skin blanched
2	• With or without pain • Cool to touch • Edema <1" in any direction
3	• Skin blanched • With or without pain • Cool to touch • Edema 1-6" in any direction
4	• Skin blanched, translucent • Mild to moderate pain • Gross edema >6" in any direction • Cool to touch • Possible numbness
5	• Skin blanched, translucent • Moderate to severe pain





## References:

1. Reynolds PM, MacLaren R, Mueller SW, et al. Management of extravasation injuries: a focused evaluation of noncytotoxic medications. *Pharmacotherapy* 2014; 34:617.
2. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii167.
3. Verykiou S, Aljefri K, Gopee H, et al. Cutaneous manifestations of phosphate solution extravasation. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43:42.
4. Kishi C, Amano H, Shimizu A, et al. Cutaneous necrosis induced by extravasation of hydroxyzine. *Eur J Dermatol* 2014; 24:131.
5. Jung Tae Kim,<sup>1,\*</sup> Jeong Yun Park,<sup>2</sup> Hyun Jung Lee,<sup>1</sup> and Young Ju Cheon , Guidelines for the management of extravasation, J Educ Eval Health Prof. 2020; 17: 21.
6. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC). (2021). Management of Peripheral Intravenous Catheters Clinical Care Standard. Sydney: ACSQHC.
7. Cincinnati Children's. (2017). Cincinnati Paediatric Intravenous Extravasation Assessment System.
8. Chan, K. M., Chau, J. P. C., Choi, K. C., Fung, G. P. G., Lui, W. W., Chan, M. S. Y., & Lo, S. H. S. (2020). Clinical practice guideline on the prevention and management of neonatal extravasation injury: a before-and-after study design. *BMC pediatrics*, 20(1), 1-10.
9. Cooke, M., Ullman, A. J., Ray-Barruel, G., Wallis, M., Corley, A., & Rickard, C. M. (2018). Not "just" an intravenous line: Consumer perspectives on peripheral intravenous cannulation (PIVC). An international cross-sectional survey of 25 countries. *PloS one*, 13(2), e0193436.
10. Hawthorn, A., Bulmer, A. C., Mosawy, S., & Keogh, S. (2019). Implications for maintaining vascular access device patency and performance: Application of science to practice. *The journal of vascular access*, 20(5), 461-470