

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

**Ткаченко Е.В., Служев М.И., Каспаров Б.С.,
Рогачев М.В., Беляев А.М.**

**Стратегии профилактики и лечения последствий
экстравазации противоопухолевых лекарственных
препаратов**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2025

УДК:615.277.3-06:615.032(07)

ББК:55.6я7

Ткаченко Е.В., Служев М.И., Каспаров Б.С., Рогачев М.В., Беляев А.М. Стратегии профилактики и лечения последствий экстравазации противоопухолевых лекарственных препаратов. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2025. – 44 с.

ISBN 978-5-6051651-4-9

Рецензент: Протасова Анна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, главный врач онкологической клиники ООО «АВА-ПЕТЕР» Скандинавия, г. Санкт-Петербург

В учебном пособии освещаются классификация противоопухолевых препаратов по типу повреждающего действия и факторы риска экстравазации. В пособии приведена подробная информация по клиническому проявлению данного осложнения. Представлены примеры современных методов профилактики и лечения последствий экстравазации.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, для врачей, работающих с онкологическими больными, для научных сотрудников, участвующих в процессах изучения различных проблем онкологических заболеваний, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 4 от 25 марта 2025 г.

ISBN 978-5-6051651-4-9

© Ткаченко Е.В. Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Определение экстравазации	7
Глава 2. Классификация препаратов по типу повреждающего действия	8
2.1. Везиканты	8
2.2. Ирританты со свойствами везикантов	9
2.3. Ирританты (раздражающие)	10
2.4. Невезиканты (не кожно-нарывные)	11
Глава 3. Факторы риска экстравазации	12
3.1. Факторы риска экстравазации, связанные с пациентом	12
3.2. Лекарственные факторы риска экстравазации	13
3.3. Организационные факторы риска экстравазации	14
3.4. Статистика экстравазации	14
Глава 4. Профилактика экстравазации	16
4.1. Выбор венозного доступа для инфузии	16
4.2. Выбор периферической вены	17
4.3. Меры профилактики экстравазации	18
Глава 5. Клинические симптомы экстравазации	20
5.1. Сроки развития последствий экстравазации	20
5.2. Клинические симптомы экстравазации в зависимости от повреждающего действия агента	21
5.3. Рентгенологическое исследование при экстравазации	21
Глава 6. Лечение экстравазации	23
6.1. Выбор типа компресса при экстравазации	23
6.2. Действия при экстравазации из устройства центрального венозного доступа	25
6.3. Антидоты при экстравазации	26
6.4. Хирургическое лечение последствий экстравазации	29
6.5. Нарушение функции центрального венозного катетера	30
6.6. Экстравазация препарата в средостение	31

6.7. Выбор нового венозного доступа	31
Заключение	32
Контрольные вопросы	33
Тестовые задания	34
Список литературы	42

Список сокращений

- ИМТ – индекс массы тела
- ПВК – периферический венозный катетер
- ПИК – периферический имплантируемый катетер
- ЦВК – центральный венозный катетер
- СТСАЕ – Common Terminology Criteria for Adverse Events (общие терминологические критерии для неблагоприятных событий)
- ЕОНС – Европейское общество онкологических медсестер
- ЕSMO – Европейское общество медицинских онкологов
- HER2 – Human epidermal growth factor receptor 2 (Человеческий эпидермальный рецептор фактора роста 2)
- NCI – National Cancer Institute (национальный институт рака)
- pH – водородный показатель кислотности

Введение

На сегодняшний день наблюдается рост числа пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, и возникает необходимость обеспечения безопасности и благополучия данных пациентов путем повышения качества оказания медицинской помощи.

События экстравазации могут привести к серьезным осложнениям, включая местные повреждения тканей, боли, воспаление, целлюлит, некроз и функциональные нарушения. Обучение медицинских работников по предотвращению, обнаружению и коррекции экстравазации имеет решающее значение для минимизации негативных последствий этого осложнения.

Важным является подбор оптимального венозного доступа с учетом предполагаемого лечения и индивидуальных особенностей пациента. Изучение специальных методов лечения, мер по уходу за ранами также является важным аспектом обеспечения безопасности и повышения качества медицинской помощи при проведении противоопухолевой лекарственной терапии.

Данное учебное пособие предназначено для использования в клинической практике врачами-онкологами с целью предотвращения, раннего выявления и лечения последствий экстравазации, а также изучения методов безопасного введения препаратов и повышения качества оказания медицинской помощи.

Глава 1. Определение экстравазации

Экстравазация – процесс случайного попадания лекарственных препаратов внутривенно и/или в подкожную клетчатку в месте сосудистого доступа (внутривенного или внутриаартериального) [1].

В таблице 1 представлены степени тяжести экстравазации согласно классификации NCI CTCAE v5.0 [2].

Таблица 1

Степени тяжести экстравазации
согласно классификации NCI CTCAE v5.0 [2]

Степень тяжести	Описание
1 степень	Безболезненный отек
2 степень	Эритема с симптомами (отек, боль, склероз, флебит)
3 степень	Язва или некроз, тяжелое повреждение тканей. Показано хирургическое вмешательство
4 степень	Жизнеугрожающие последствия. Показана неотложная медицинская помощь
5 степень	Смерть

Глава 2. Классификация препаратов по типу повреждающего действия

2.1. Везиканты

Везиканты – лекарственные средства с кожно-нарывным действием, могут разрушить стенку сосудов и вызвать раздражение и некроз окружающих тканей [1].

Везиканты делятся на 2 группы:

- ДНК-связывающие;
- ДНК-несвязывающие.

В таблице 2 представлены примеры препаратов везикантов.

Таблица 2

Примеры препаратов везикантов
[оригинальная таблица]

ДНК-связывающие	<ul style="list-style-type: none">• Антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин, идарубицин);• дактиномицин; митомицин;• митоксантрон;• бендамустин;• треосульфан.
ДНК-несвязывающие	<ul style="list-style-type: none">• Винкалкалоиды (винорелбин, винбластин, винкристин, винфлунин);• трабектидин

На рисунке 1 представлены примеры последствий экстравазации везикантов.



Рис. 1. Примеры последствий экстравазации везикантов [оригинальный рисунок].

2.2. Ирританты со свойствами везикантов

Стоит отдельно отличать ирританты со свойствами везикантов, которые способны вызывать повреждение и изъязвление тканей, пропорционально объему и концентрации препарата/ раствора [3, 4].

К ним относятся:

- таксаны (доцетаксел, паклитаксел, кабазитаксел);
- оксалиплатин;
- дакарбазин.

Есть сообщения о тяжелом повреждении тканей в результате экстравазации оксалиплатина [5], хотя в другом исследовании из 11 пациентов, у которых зафиксированы случаи экстравазации, не было выявлено разрушения тканей [6].

Большинство реакций в месте инъекции после экстравазации паклитаксела включает покраснение, болезненность и отек, однако имеются сообщения о случаях некроза и шелушения кожи [7, 8]. Однако лишь в редких случаях сообщается о долгосрочных последствиях, таких как изъязвление, требующее хирургического вмешательства [9].

Из 35 зарегистрированных случаев экстравазации паклитаксела только у трех развилось изъязвление, причем в двух случаях потребовалось закрытие кожи [7].

Сообщалось, что митоксантрон вызывает некроз кожи, требующий хирургической обработки и пересадки кожи [10].

Трастузумаб эмтанзин – конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящее из моноклонального антитела трастузумаба к рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), конъюгированного с эмтанзином, ингибитором полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина), классифицируется как ирритант. Однако сообщалось об одном случае некроза кожи после подкожной экстравазации [11].

2.3. Ирританты (раздражающие)

Ирританты – лекарственные средства, вызывающие воспаление, боль или раздражение в месте экстравазации без образования волдырей, могут вызывать химические флебиты [1].

К ним относят:

- фторурацил, гемцитабин;
- цисплатин, карбоплатин;
- иринотекан, топотекан;
- бортезомиб;
- метотрексат.

На рисунке 2 представлены примеры последствий экстравазации ирритантов.



Рис. 2. Примеры последствий экстравазации ирритантов [оригинальный рисунок].

2.4. Невезиканты (не кожно-нарывные)

Невезиканты – лекарственные средства, как правило, не вызывающие раздражения или повреждения тканей, но они могут вызывать боль вокруг места инъекции и по ходу вен [1].

К ним относят:

- циклофосфамид;
- метотрексат;
- пеметрексед;
- ниволумаб.

Глава 3. Факторы риска экстравазации

3.1. Факторы риска экстравазации, связанные с пациентом

В первую очередь при планировании венозного доступа нам необходимо оценить индивидуальные особенности самого пациента. В первую очередь, сами вены. Риск экстравазации существует, если вены мелкие, хрупкие или склерозированные при длительном лечении [1, 3].

Также нередко наблюдается лимфедема верхней конечности (например, после мастэктомии), что снижает доступность периферической вены и тоже повышает риск экстравазации (табл. 3).

Таблица 3

Факторы риска экстравазации,
связанные с пациентом [оригинальная таблица]

Вены	<ul style="list-style-type: none">• маленькие, хрупкие, твердые/склерозированные (например, длительное повторное пунктирование вен);• ограниченная доступность (например, лимфедема).
Сопутствующие заболевания	<ul style="list-style-type: none">• коагулопатии;• повышенная проницаемость сосудов;• кожные заболевания;• сахарный диабет;• синдром верхней полой вены.
Нарушение когнитивных функций	ухудшает способность пациента чувствовать или реагировать на боль в месте введения препарата
ИМТ>25	из-за увеличения глубины расположения вен под кожей

К экстравазации также могут привести системные проблемы и заболевания. Например, нарушение свертывания, кожные заболевания, сахарный диабет, синдром верхней полой вены.

Если у пациента нарушены когнитивные способности, он может не понять или не вовремя среагировать на появление симптомов экстравазации и не сообщить медицинскому персоналу. Наконец, избыточная жировая ткань на конечностях затрудняет доступ к периферическим венам и также повышает риск экстравазации.

3.2. Лекарственные факторы риска экстравазации

Также при экстравазации важно учитывать индивидуальные особенности противоопухолевого лекарственного средства (табл. 4) [1, 3].

Таблица 4

Лекарственные факторы риска экстравазации
[оригинальная таблица]

pH	pH <5 или >9 вводимого раствора может спровоцировать воспаление, отек, шелушение и изъязвление
Осмолярность раствора	> 600 мОсм /л способствует выходу препарата из сосуда
Цитотоксичность вводимого препарата	вызвана связыванием лекарств с ДНК здоровых клеток, что приводит к их гибели
Сужение сосудов	механическое или химическое ограничение притока крови к поврежденным тканям сосудосуживающими препаратами, например дофамином, адреналином, ингибиторами ангиогенеза (например, бевацизумабом)
Рефракция абсорбции	способность лекарственного препарата реабсорбироваться в кровоток
Концентрация и Объем лекарственного препарата	

Примечание: pH (водородный показатель) – мера определения кислотности водных растворов.

3.3. Организационные факторы риска экстравазации

К организационным факторам риска экстравазации относят [1, 3]:

- неправильное канюлирование (большая канюля в маленькую вену, маленькие или хрупкие вены, многократное использование одной и той же вены, область движения – запястье, локтевая ямка);
- использование инфузионной помпы;
- длительная инфузия (двух- и более суточные);
- перерывы до, во время и после инфузии;
- недостаточная фиксация;
- неподготовленный медицинский персонал;
- прерывание и отвлечение внимания персонала во время манипуляции.

3.4. Статистика экстравазации

С ростом осведомленности о рисках развития такого осложнения частота случаев экстравазации, связанных с проведением химиотерапии, похоже, снизилась. Данные онкологического центра MD Anderson свидетельствуют о том, что частота серьезных экстравазационных повреждений (определяемая по направлению в клинику пластической хирургии) снизилась с 0,1 до 0,01% за 15-летний период, исходя из индивидуальных доз вводимой химиотерапии [12].

Однако в эту серию вошли только те пациенты, которые были направлены в клинику пластической хирургии, а не все случаи экстравазации, в то время как в знаменатель были включены все индивидуальные дозы препаратов, введенных за 6-летний период исследования. Таким образом, этот показатель, вероятно, недооценивает истинную частоту экстравазаций при проведении химиотерапии.

Кроме того, этот показатель может не отражать реальную частоту в других клинических ситуациях. В более старом обзоре было отмечено, что инфильтрационные и экстравазационные повреждения мягких тканей встречаются чаще – до 6% пациентов [13].

В отчете одного центра о 376 пациентах, получавших высокодозную химиотерапию и трансплантацию стволовых клеток периферической крови через полностью имплантированное устройство-порт в течение пяти лет, был отмечен один случай экстравазации (0,26 %) [14].

В другой серии было отмечено три экстравазации на 225 установленных центральных катетеров (различные туннельные катетеры, имплантируемые порты), имплантированных 217 пациентам за 11-летний период (1,3%) [15].

В третьем сообщении отмечено 15 случаев экстравазации лекарственных препаратов среди 815 онкологических пациентов (1,8%), получавших химиотерапию через полностью имплантированный порт в течение одного года, причем не все из них получали везиканты [16].

Глава 4. Профилактика экстравазации

4.1. Выбор венозного доступа для инфузии

В первую очередь важно определиться с выбором венозного доступа [17]. Глобально выбор венозного доступа зависит от трех показателей:

1. Самого препарата (рН, осмолярность, способность повреждать ткани при экстравазации).
2. Длительности использования венозного доступа.
3. Состояния периферических вен пациента.

Если препарат максимально безопасный, планируется короткое использование венозного доступа и периферические вены в хорошем состоянии, то возможно использовать периферические вены (табл. 5). При наличии одного или больше факторов (планируется длительное введение препаратов, недостаточно хорошее состояние периферических вен или будет использоваться везикант) необходимо принятие решения об установке ПИК-катетера или устройства центрального венозного доступа (например, центрального венозного катетера или порт-системы).

Таблица 5

Выбор венозного доступа для инфузии
[оригинальная таблица]

Характеристика вводимого препарата	Планируемая длительность использования	Состояние вены	Рекомендуемый тип доступа
Физиологические рН (5-9) и осмолярность	<6 дней	Вены в хорошем состоянии	ПВК
		Вены в плохом	ПИК

<ul style="list-style-type: none"> • изотонический • невезикант 		состоянии	
	1-4 недели	Вены плеча доступны	ПИК
		Вены плеча недоступны	ЦВК
	>4 недель	Вены предплечья доступны	ПИК
Вены предплечья недоступны		Туннельный ЦВК	
Нефизиологические $9 < \text{pH} < 5$ и Осмолярность $> 600 \text{ mOsm /L}$ <ul style="list-style-type: none"> • ирританты, везиканты • парентеральное питание 	<6 дней	Вены плеча доступны	ПИК
		Вены плеча недоступны	ЦВК
	До 1 года	Вены предплечья доступны	ПИК
		Вены предплечья недоступны	Туннельный ЦВК или Порт
	Длительно		Туннельный ЦВК или Порт

Примечание: ПВК – периферический венозный катетер; ПИК – периферический имплантируемый катетер; ЦВК – центральный венозный катетер.

4.2. Выбор периферической вены

Если выбран периферический венозный доступ, требуется выбрать конкретную вену [1]:

- рекомендуются крупные вены на предплечье;
- внутренняя поверхность запястья и вены нижних конечностей не должны использоваться для введения химиопрепаратов.

Пункции периферических вен выше локтевой ямки (*v. cephalica* и *v. basilica*), а также вен тыльной поверхности кисти также не рекомендуются, особенно для введения препаратов кожно-нарывного действия (рис. 3).

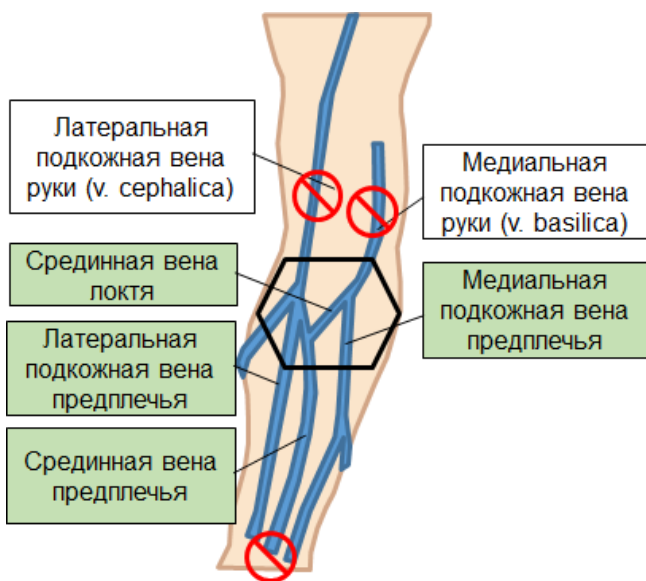


Рис. 3. Периферические вены верхней конечности [оригинальный рисунок].

4.3. Меры профилактики экстравазации

К мерам профилактики экстравазации относятся [1]:

- использование минимально допустимых концентраций противоопухолевых лекарственных средств;
- применение капельных инфузий с большим количеством жидкости, когда это предусмотрено по инструкции;
- если препарат вводят струйно, то необходимо разведение препарата в 20-30 мл рекомендуемого растворителя, промывание вены после инъекции препарата изотоническим раствором натрия хлорида;
- проводить инъекции препаратов попеременно в вены обеих

конечностей.

Также важным элементом профилактики экстравазации являются процедуры для раннего выявления и предупреждения экстравазации, а именно:

- 1) информирование пациента о необходимости немедленно сообщать о симптомах экстравазации;
- 2) после пункции вен проверить правильность установки путём «проверки ретроградного тока крови»;
- 3) ввести 10 мл 0,9% раствора NaCl для исключения экстравазации;
- 4) следует промывать вену 10-20 мл физраствора между введениями разных химиотерапевтических препаратов;
- 5) в период инфузии необходимо периодически проверять места пункции вены на наличие симптомов экстравазации: отёка, припухлости, покраснения, боли;
- 6) болюсное введение химиопрепаратов, обладающих кожно-нарывным действием, может производиться только с одновременным быстрым внутривенным введением 0,9% раствора NaCl.

Глава 5. Клинические симптомы экстравазации

5.1. Сроки развития последствий экстравазации

От времени, прошедшего от момента экстравазации, зависят локальные проявления (рис. 4):

день 1 – возникает локальное жжение или покалывание в месте введения, легкая эритема, зуд и отек;

день 3-5 – появляется усиленная эритема, боль;

день 10 – может быть мутное окрашивание, индурация;

день 12 – может быть сухая десквамация и/или волдыри;

день 15 – при обширных инфильтратах в течение нескольких недель может развиваться некроз, язвы с приподнятыми, красными, болезненными краями.

При небольшом объеме экстравазации симптомы могут исчезнуть в течение нескольких недель.

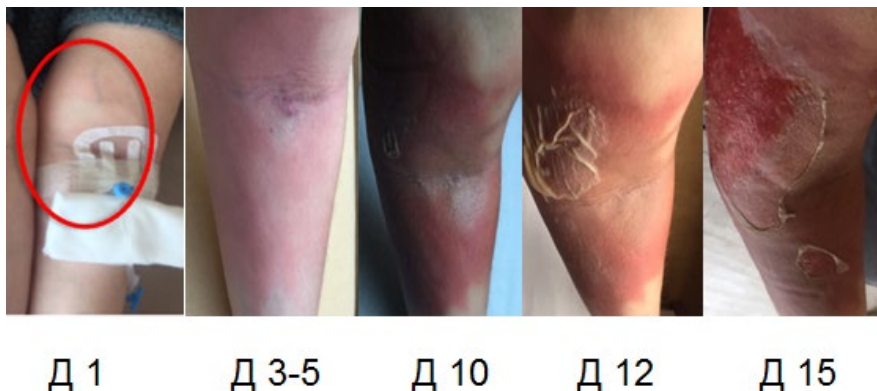


Рис. 4. Кожные изменения в зависимости от времени после экстравазации [оригинальный рисунок].

5.2. Клинические симптомы экстравазации в зависимости от повреждающего действия агента

Ирритант вызывает местную воспалительную реакцию с болью, жжением, стеснением, болью и флебитом в месте введения иглы или вдоль вены [1]. Клинические признаки включают повышение температуры, эритему и болезненность в области экстравазации без отторжения тканей или некроза. Симптомы обычно кратковременны и не имеют долгосрочных последствий.

Экстравазация везикантов может вызывать локальный некроз тканей как внутри, так и за пределами венозной системы. Это может привести к потере всей толщины кожи и, в тяжелых случаях, подлежащих структур. В изъязвлениях отсутствует грануляционная ткань и наблюдается незначительное врастание эпителия. Хотя очень маленькие язвы обычно постепенно заживают, более крупные поражения имеют тенденцию сохраняться, расширяясь с течением времени. Если не лечить эти изменения, подлежащие сухожилия, нервы и сосуды могут быть разрушены, что потенциально может привести к синдромам компрессии нервов, постоянной тугоподвижности суставов, контрактурам и неврологическим дисфункциям [3].

Когда происходит экстравазация из устройства центрального венозного доступа, раствор может накапливаться в местных тканях вблизи места выхода катетера, что приводит преимущественно к боли в шее, передней части грудной клетки или в паху. Однако раствор может также накапливаться в средостении или плевральной полости [3].

5.3. Рентгенологическое исследование при экстравазации

Последствия экстравазации из периферических катетеров лучше всего оценивать с помощью объективного осмотра. В некоторых случаях визуализация (например, ультразвуковое исследование) может помочь количественно оценить объем и определить периферические границы повреждения тканей [3].

Пациентам с подозрением на экстравазацию из устройства центрального венозного доступа необходимо сделать рентгенограмму грудной клетки, чтобы оценить расположение катетера/порта и расположение кончика катетера после прекращения инфузии. Если при обзорной рентгенографии есть подозрение на внесосудистую миграцию катетера, следует выполнить компьютерную томографию.

Все пациенты с подозрением на экстравазацию в средостении должны пройти первоначальную компьютерную томографию грудной клетки. Последующая визуализация может быть выполнена с помощью стандартных рентгенограмм грудной клетки.

Степень экстравазации можно первоначально оценить с помощью компьютерной томографии грудной клетки (доступ к внутренней яремной и подключичной венам) или брюшной полости/таза (доступ к бедренным венам).

Альтернативой является ультразвуковое исследование, которое также позволяет оценить состояние подлежащей вены (например, внешняя компрессия, вызывающая тромбоз глубоких вен). В течение периода наблюдения УЗИ в В-режиме можно использовать для отслеживания разрешения скопления жидкости или развития осложнений (например, подкожного абсцесса).

Если кончик катетера расположен правильно и нет больших скоплений жидкости, рентгеноскопия с введением разбавленного внутривенного контраста может помочь локализовать любую неисправность в катетере.

Феномен обратной экстравазации – ситуация, когда место предыдущей экстравазации везикулярного препарата воспаляется при повторном воздействии на пациента того же препарата, введенного в удаленном месте внутривенного введения [3].

Этот феномен был зарегистрирован при использовании:

- паклитаксела;
- доцетаксела;
- доксорубицина;
- эпирубицина.

Глава 6.

Лечение экстравазации

После выявления экстравазации важна последовательность первых манипуляций.

Для лучшего запоминания предлагается русскоязычная версия акронима первичных действий при экстравазации ПИННА-УМ [4]:

Прекратить инфузию.

Идентифицировать препарат.

Не извлекать катетер.

Не давить на зону экстравазации.

Аспирировать препарат, после чего возможно

Удалить катетер и

Маркёром очертить зону экстравазации.

Выполнив первичные действия, необходимо перейти к последующим мероприятиям [1]:

- выполните полную оценку пораженного участка: размер, цвет, отек, чувствительность, боль;
- приготовьте набор для оказания помощи при экстравазации;
- сфотографируйте пораженную область для медицинской документации.

Выполните специфические мероприятия по лечению экстравазации в зависимости от типа повреждающего действия препарата (выбор типа компресса, иммобилизация пораженной конечности, использование антидота при наличии показаний).

6.1. Выбор типа компресса при экстравазации

Выбор типа компресса при экстравазации зависит от препарата.

Следует запомнить, что для винкакалоидов и этопозида обязательно использование только теплого компресса (рис. 5) [1, 3].

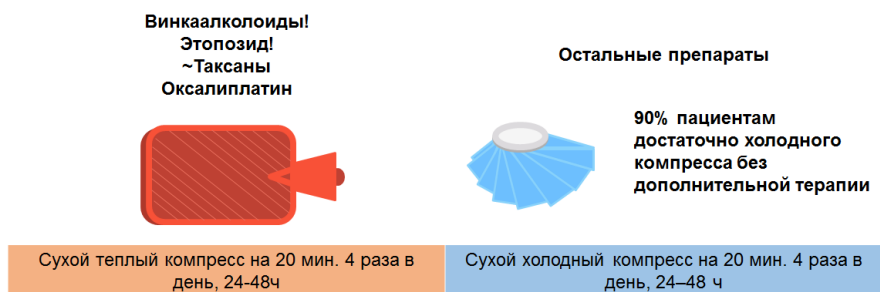


Рис. 5. Выбор типа компресса при экстравазации в зависимости от препарата [оригинальный рисунок].

В отношении таксанов и оксалиплатина данные сомнительные, и все же рекомендуется использовать теплый компресс по 20 минут 4 раза в день в течение 48 часов. В остальном подавляющем большинстве случаев используется холодный компресс также по 20 минут 4 раза в день в течение 48 часов. Как правило (90% пациентам), достаточно холодного компресса без дополнительной терапии.

При экстравазации винкакалоидов применение льда противопоказано, поскольку холод усиливает изъязвление кожи, вызванное этими препаратами, по крайней мере, на животных моделях [18, 19]. Для этих препаратов обычно рекомендуется использование теплого компресса, хотя большая часть доступных данных получена из исследований на животных, а не из клинических отчетов. Считается, что местное нагревание приводит к локальному расширению сосудов и увеличению кровотока, тем самым усиливая раннюю, распределительную фазу выведения лекарства [19].

При экстравазации паклитаксела некоторые источники предлагают применять лед [20], хотя рекомендации Европейского общества онкологических медсестер (EONS)/Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) предполагают применение тепла в этих условиях, поскольку таксаны, подобно алкалоидам барвинка, не относятся

к ДНК-связывающим агентам, и общая стратегия лечения этих типов экстравазаций заключается в разбавлении и диффузии [21]. Помимо феномена обратной экстравазации, долгосрочные эффекты экстравазации паклитаксела минимальны и обычно вызывают легкий фиброз вокруг места экстравазации.

Кожная токсичность, включая шелушение после случайной экстравазации, чаще встречается при применении доцетаксела, чем при применении паклитаксела, хотя серьезных долгосрочных последствий не описано. Относительная польза местного охлаждения при экстравазации доцетаксела менее очевидна, чем паклитаксела; некоторые (включая EONS) предлагают в таких случаях применять тепло, а не холод.

Важно также помнить, что пораженной конечности следует придавать приподнятое положение в течение 48 часов, чтобы уменьшить риск воспаления и отека (рис. 6).

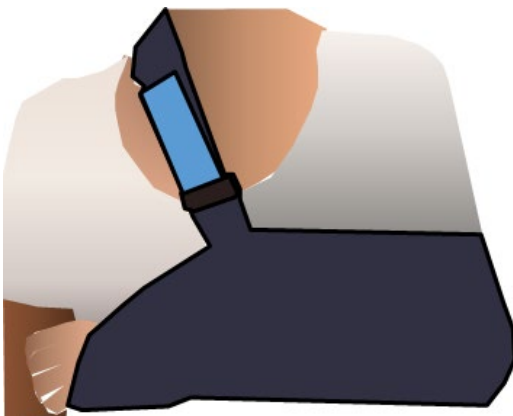


Рис. 6. Иммобилизация конечности [оригинальный рисунок].

6.2. Действия при экстравазации из устройства центрального венозного доступа

В случае экстравазации из устройства центрального венозного доступа первичные действия будут следующие [1, 3]:

- ПИННА – аналогично, но БЕЗ удаления катетера!
- При экстравазации в грудную клетку целесообразно первоначальное консервативное лечение, включая противомикробную терапию, обезболивание и дополнительную оксигенацию, при условии, что нет признаков гнойного медиастинита или эмпиемы.
 - Следует рассмотреть возможность применения жаропонижающих средств, поскольку в 80% случаев экстравазации грудной клетки отмечается лихорадка.
 - Если визуализация демонстрирует значительное скопление жидкости, может потребоваться дренирование средостения – консультация хирурга.

Если симптомы, связанные с экстравазией, минимальны, альтернативные места доступа ограничены и выявлена неисправность катетера, катетер/порт можно отремонтировать или заменить на том же месте. После исчезновения симптомов использование катетера/порта можно возобновить.

Однако, если симптомы более серьезные (например, сильная или постоянная боль) или произошло значительное скопление жидкости, вызывающее образование волдырей или ишемию тканей, удаления устройства центрального венозного доступа вряд ли удастся избежать [3].

Если экстравазация обнаружена на ранней стадии, центральный катетер следует удалить во время интраоперационного подкожного отмывания, чтобы минимизировать продолжающееся воздействие на ткани экстравазационного агента и снизить риск некроза тканей.

В более тяжелых случаях хирургическое лечение включает удаление всего некротического материала и промывание раны и может потребовать закрытия кожей или мягкими тканями.

6.3. Антидоты при экстравазации

Для некоторых противоопухолевых препаратов существуют антидоты (табл. 6) [3].

Антидоты при экстравазации [оригинальная таблица]

Антрациклины	Дексразоксан 1000 мг/м ² в течение 1-2 ч в/в в первые 6 ч, 1000 мг/м ² через 24 ч и 500 мг/м ² через 48 часов
	Диметилсульфоксид 50% (если дексразоксан не доступен в первые 6 часов экстравазации) смочить марлевую повязку, использовать местно 30 минут каждые 8 часов 7 дней
Мехлорэтамин, Бендамустин, Карбоплатин, Цисплатин, Дакарбазин	Тиосульфат натрия 4% (развести 4 мл 10% тиосульфата натрия в 6 мл стерильной воды) подкожно по 2 мл на каждый 1 мг мехлорэтамина в месте экстравазации
Оксалиплатин	Глюкокортикостероиды 8 мг 2 раза в день внутрь до 14 дней
Винкалкалоиды, Таксаны, Этопозид, Ифосфамид	Гиалуронидаза подкожно 1 мл (150 Ед) в виде 5 инъекций по 0,2 мл в область экстравазации

При экстравазации антрациклинов эффективен внутривенный дексразоксан. При его отсутствии рекомендуется местно использовать диметилсульфоксид.

Тиосульфат натрия используется подкожно в области экстравазации мехлорэтамина, бендамустина, карбоплатина, цисплатина и дакарбазина.

При экстравазации оксалиплатина рекомендуется использовать кортикостероиды.

Гиалуронидаза используется подкожно в области экстравазации винкалкалоидов, таксанов, этопозидов и ифосфамида.

Рандомизированных исследований, установивших роль специфических вмешательств в лечении экстравазации противоопухолевых препаратов не проводилось. Информация о лечении экстравазации химиотерапевтического агента в большинстве случаев основана на животных моделях, отдельных сообщениях о случаях и ограниченном количестве небольших неконтролируемых исследований [22].

Кроме того, оценка опубликованных данных о лечении экстравазационных повреждений у людей затруднена из-за разнообразия методов и конечных результатов лечения, а также влияния нефармакологической терапии (т. е. применения холода или тепла). Рекомендации по лечению экстравазации противоопухолевых препаратов доступны в Рекомендациях Европейского общества онкологических медсестер (EONS).

Стандарты ONS были первоначально разработаны в 2009 году и были повторены в 2011, 2013 и 2016 годах с небольшими изменениями, если таковые вообще были [23]. Использование стандартизированного протокола позволит лечить большинство экстравазаций консервативно, тем самым сводя к минимуму необходимость хирургического вмешательства.

При экстравазации химиотерапевтических агентов из устройств центрального венозного доступа внутривенное введение дексразоксана можно рассматривать как антидот, если экстравазационным агентом является антрациклин. Однако польза других местных антидотов (гиалуронидазы, тиосульфата натрия) неясна, и их использование не рекомендуется в рекомендациях Европейского общества онкологических медсестер EONS.

Польза дексразоксана после экстравазации антрациклина первоначально была оценена в исследованиях на животных и в отдельных отчетах о случаях заболевания [24].

Впоследствии дексразоксан был оценен в обзоре, который включал два многоцентровых исследования с участием пациентов с предполагаемой экстравазацией антрациклина [25]:

- дексразоксан вводили внутривенно в виде трех 1- или 2-часовых инфузий через разные места венозного доступа, причем первую

дозу вводили в течение 6 часов после фактической экстравазации, а последующие дозы вводили через 24 и 48 часов после экстравазации;

- первая и вторая дозы составляли 1000 мг/м², а третья доза составляла 500 мг/м², вплоть до максимальных общих доз 2000, 2000 и 1000 мг соответственно;
- экстравазация была подтверждена флуоресцентной микроскопией биопсии в 54 случаях;
- только одному пациенту (2%), получившему терапию в течение 6 часов после экстравазации, потребовалось хирургическое лечение последствий экстравазации;
- наиболее частыми последствиями экстравазаций были легкая боль и сенсорные нарушения (19 и 17 %, соответственно). Химиотерапию удалось продолжить без перерыва в 71% случаев.

6.4. Хирургическое лечение последствий экстравазации

При экстравазации важно помнить о показаниях к хирургическому лечению экстравазации и вовремя направить к хирургу, если имеются следующие её проявления [3]:

- нарушение функции центрального венозного катетера (отсоединение, миграция, перфорация);
- экстравазация в средостение или плевральную полость;
- развитие инфекции (целлюлит, абсцесс, бактериемия/сепсис);
- боль >10 дней или отсутствие положительной динамики на консервативное лечение;
- ухудшение клинической и рентгенологической картины;
- клиническое ухудшение (некроз тканей) даже при нормализации рентгенологической картины.

После иссечения некротизированных участков обычно требуются расщепленные кожные лоскуты для покрытия крупных дефектов (донорский участок – передняя поверхность бедра) (рис. 7) [3].

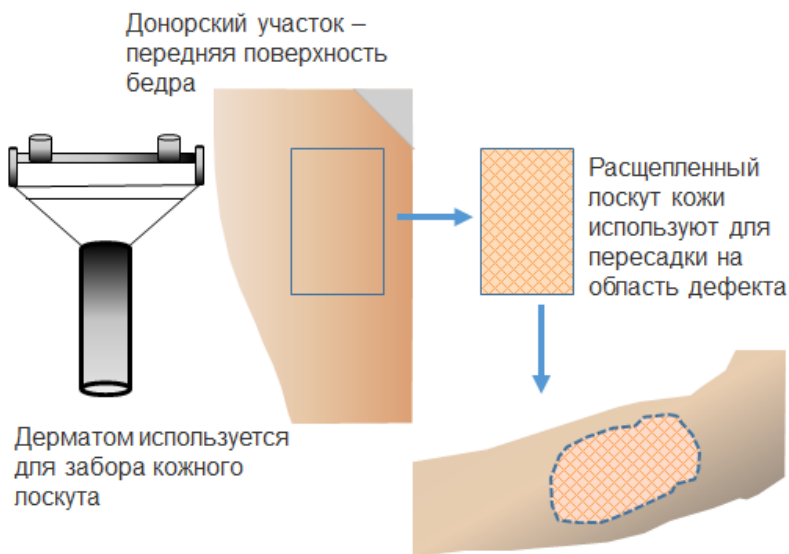


Рис. 7. Использование дерматома при хирургическом лечении последствий экстрavasации [оригинальный рисунок].

Полнослойные кожные лоскуты могут использоваться для покрытия дефекта кожи на кистях рук. Приживление пересаженного лоскута в зонах экстрavasации может быть плохим, если хирургическая обработка не завершена и нет достаточной васкуляризации тканей. При более глубоких дефектах требуется использование лоскутов на питающей ножке.

6.5. Нарушение функции центрального венозного катетера

Неисправность катетера может возникнуть из-за того, что катетер поврежден (порван, отсоединен – например, порт отделен от катетера), неправильно расположен так, что одно из отверстий для инфузии больше не является внутрисосудистым, или из-за того, что сосуд перфорирован так, что кончик катетера больше не находится в сосуде [3].

В случае центральных венозных катетеров, мигрировавших из сосуда, катетер следует удалить в контролируемых условиях и оценить место кровотечения. В зависимости от локализации сосудистого повреждения может потребоваться эндоваскулярное или открытое хирургическое вмешательство.

6.6. Экстравазация препарата в средостение

Хотя экстравазационные травмы могут вызвать серьезное повреждение тканей и некроз кожи и подкожной клетчатки, степень повреждения структур средостения или легких, как правило, более ограничена [3]. Серозные слои средостения, вероятно, защищают от повреждений, вызванных экстравазацией.

В большинстве случаев достаточно введения антибиотиков, анальгетиков и дренирования плевральной полости (торакастомического дренажа). Исход, как правило, благоприятный, а осложнения и долгосрочные последствия возникают редко.

6.7. Выбор нового венозного доступа

У пациентов, у которых катетер необходимо удалить, новый катетер должен располагаться на достаточном расстоянии от места экстравазации [3]. Необходимо оценить все факторы, события, приведшие к экстравазации, а также текущую потребность во внутривенном введении препарата.

Когда присутствует некроз тканей на всю толщину и требуется реконструкция с помощью кожного трансплантата или лоскута мягких тканей, почти наверняка подкожные вены в этой области серьезно повреждены. В большинстве случаев на месте кожного трансплантата или лоскута не останется никаких поверхностных вен, позволяющих в будущем установить внутривенный катетер. Альтернативные места можно выбрать с помощью ультразвукового контроля. Центральный венозный доступ может быть предпочтительным для нового доступа после периферической экстравазации.

Заключение

Экстравазация может вызвать серьезные местные повреждения тканей. В первую очередь это касается препаратов кожно-нарывного действия (везикантов).

Наиболее важными являются мероприятия по профилактике этого грозного осложнения и его последствий. К профилактическим мероприятиям относятся: правильный выбор венозного доступа, информирование пациента и обучение медицинского персонала, включая соблюдение правил разведения препаратов (растворитель, объем, скорость введения раствора).

При возникновении экстравазации важно знать первичные действия, направленные на снижение последствий данного осложнения (ПИННА-УМ).

Также необходимо приподнять пораженную конечность и определиться с типом компресса на ближайшие 48 часов – в большинстве случаев этого достаточно.

При необходимости следует использовать антидот и своевременно направить на консультацию к хирургу при наличии показаний.

Контрольные вопросы

1. Определение экстравазации.
2. Степени тяжести экстравазации.
3. Классификация препаратов по типу повреждающего действия: везиканты.
4. Классификация препаратов по типу повреждающего действия: ирританты со свойствами везикантов.
5. Классификация препаратов по типу повреждающего действия: ирританты (раздражающие).
6. Классификация препаратов по типу повреждающего действия: невезиканты (не кожно-нарывные).
7. Факторы риска экстравазации, связанные с пациентом.
8. Лекарственные факторы риска экстравазации.
9. Организационные факторы риска экстравазации.
10. Статистика экстравазации.
11. Выбор венозного доступа для инфузии.
12. Выбор периферической вены.
13. Меры профилактики экстравазации.
14. Сроки развития последствий экстравазации.
15. Клинические симптомы экстравазации в зависимости от повреждающего действия агента.
16. Рентгенологическое исследование при экстравазации.
17. Феномен обратной экстравазации.
18. Лечение экстравазации, общая характеристика.
19. ПИННА-УМ.
20. Выбор типа компресса при экстравазации.
21. Действия при экстравазации из устройства центрального венозного доступа.
22. Антидоты при экстравазации.
23. Хирургическое лечение последствий экстравазации.
24. Нарушение функции центрального венозного катетера.
25. Экстравазация препарата в средостение.
26. Выбор нового венозного доступа.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один правильный ответ

1. Согласно классификации NCI CTCAE v5.0 безболезненный отек это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 степень тяжести экстравазации	+
б	2 степень тяжести экстравазации	
в	3 степень тяжести экстравазации	
г	4 степень тяжести экстравазации	
д	5 степень тяжести экстравазации	

2. Согласно классификации NCI CTCAE v5.0 Эритема с симптомами (отек, боль, склероз, флебит) – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 степень тяжести экстравазации	
б	2 степень тяжести экстравазации	+
в	3 степень тяжести экстравазации	
г	4 степень тяжести экстравазации	
д	5 степень тяжести экстравазации	

3. Согласно классификации NCI CTCAE v5.0 язва или некроз, тяжелое повреждение тканей, при котором показано хирургическое вмешательство, – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 степень тяжести экстравазации	
б	2 степень тяжести экстравазации	
в	3 степень тяжести экстравазации	+
г	4 степень тяжести экстравазации	
д	5 степень тяжести экстравазации	

4. Согласно классификации NCI CTCAE v5.0 жизнеугрожающие последствия, при которых показана неотложная медицинская помощь – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 степень тяжести экстравазации	
б	2 степень тяжести экстравазации	
в	3 степень тяжести экстравазации	
г	4 степень тяжести экстравазации	+
д	5 степень тяжести экстравазации	

5. Согласно классификации NCI CTCAE v5.0 смерть – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 степень тяжести экстравазации	
б	2 степень тяжести экстравазации	
в	3 степень тяжести экстравазации	
г	4 степень тяжести экстравазации	
д	5 степень тяжести экстравазации	+

6. Везикулы – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лекарственные средства с кожно-нарывным действием, которые могут разрушить стенку сосудов и вызвать раздражение и некроз окружающих тканей	+
б	лекарственные средства, способные вызывать повреждение и изъязвление тканей, пропорционально объему и концентрации препарата / раствора	
в	лекарственные средства, вызывающие воспаление, боль или раздражение в месте экстравазации без образования волдырей, могут вызывать химические флебиты	
г	лекарственные средства, как правило, не вызывающие раздражения или повреждения тканей, но могут вызывать боль вокруг места инъекции и по ходу вен	

7. Антрациклины по типу повреждающего действия являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	везикулами	+
б	ирритантами со свойствами везикулов	
в	ирритантами (раздражающими)	
г	невезикулами (не кожно-нарывными)	

8. Ирританты со свойствами везикулянтов – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лекарственные средства с кожно-нарывным действием, которые могут разрушить стенку сосудов и вызвать раздражение и некроз окружающих тканей	
б	лекарственные средства, способные вызывать повреждение и изъязвление тканей, пропорционально объему и концентрации препарата / раствора	+
в	лекарственные средства, вызывающие воспаление, боль или раздражение в месте экстравазации без образования волдырей, могут вызывать химические флебиты	
г	лекарственные средства, как правило, не вызывающие раздражения или повреждения тканей, но могут вызывать боль вокруг места инъекции и по ходу вен	

9. Ирританты (раздражающие) – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лекарственные средства с кожно-нарывным действием, которые могут разрушить стенку сосудов и вызвать раздражение и некроз окружающих тканей	
б	лекарственные средства, способные вызывать повреждение и изъязвление тканей, пропорционально объему и концентрации препарата/ раствора	
в	лекарственные средства, вызывающие воспаление, боль или раздражение в месте экстравазации без образования волдырей, могут вызывать химические флебиты	+
г	лекарственные средства, как правило, не вызывающие раздражения или повреждения тканей, но могут вызывать боль вокруг места инъекции и по ходу вен	

10. Невезиканты (не кожно-нарывные) - это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лекарственные средства с кожно-нарывным действием, которые могут разрушить стенку сосудов и вызвать раздражение и некроз окружающих тканей	
б	лекарственные средства, способные вызывать повреждение и изъязвление тканей, пропорционально объему и концентрации препарата/ раствора	
в	лекарственные средства, вызывающие воспаление, боль или раздражение в месте экстравазации без образования волдырей, могут вызывать химические флебиты	
г	лекарственные средства, как правило, не вызывающие раздражения или повреждения тканей, но могут вызывать боль вокруг места инъекции и по ходу вен	+

11. Винкалоиды по типу повреждающего действия являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	везикантами	+
б	ирритантами со свойствами везикантов	
в	ирритантами (раздражающими)	
г	невезикантами (не кожно-нарывными)	

12. Митоксантрон по типу повреждающего действия является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	везикантом	+
б	ирритантом со свойствами везиканта	
в	ирритантом (раздражающим)	
г	невезикантом (не кожно-нарывным)	

13. Бендамустин по типу повреждающего действия является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	везикантом	+
б	ирритантом со свойствами везиканта	
в	ирритантом (раздражающим)	
г	невезикантом (не кожно-нарывным)	

14. Таксаны по типу повреждающего действия являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	везикулами	
б	ирритантами со свойствами везикулов	+
в	ирритантами (раздражающими)	
г	невезикулами (не кожно-нарывными)	

15. Фторурацил по типу повреждающего действия является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	везикулом	
б	ирритантом со свойствами везикулов	
в	ирритантом (раздражающим)	+
г	невезикулом (не кожно-нарывным)	

16. Гемцитабин по типу повреждающего действия является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	везикулом	
б	ирритантом со свойствами везикулов	
в	ирритантом (раздражающим)	+
г	невезикулом (не кожно-нарывным)	

17. Циклофосфамид по типу повреждающего действия является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	везикулом	
б	ирритантом со свойствами везикулов	
в	ирритантом (раздражающим)	
г	невезикулом (не кожно-нарывным)	+

18. Ниволумаб по типу повреждающего действия является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	везикулом	
б	ирритантом со свойствами везикулов	
в	ирритантом (раздражающим)	
г	невезикулом (не кожно-нарывным)	+

19. К факторам риска экстравазации, связанных с пациентом, относятся:

- А. Маленькие хрупкие вены
- Б. Сахарный диабет
- В. Уровень рН раствора
- Г. Длительная инфузия (2-х и более суточные)
- Д. Рефракция абсорбции
- Е. Перерывы до, во время и после инфузии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	В, Г	
б	Г, Е	
в	В, Д	
г	А, Б	+

20. К лекарственным факторам риска экстравазации относятся:

- А. Маленькие хрупкие вены
- Б. Сахарный диабет
- В. Уровень рН раствора
- Г. Длительная инфузия (2-х и более суточные)
- Д. Рефракция абсорбции
- Е. Перерывы до, во время и после инфузии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	В, Г	
б	Г, Е	
в	В, Д	+
г	А, Б	

21. Циклофосамид относится к следующей группе противоопухолевых препаратов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	хлорэтиламины (алкилирующие агенты)	+
б	антиэстрогены (гормоны и антигормоны)	
в	бисфосфонаты (остеомодифицирующие препараты)	
г	антагонисты пириимидина (антиметаболиты)	

22. К организационным факторам риска экстравазации относятся:

- А. Маленькие хрупкие вены
- Б. Сахарный диабет
- В. Уровень рН раствора
- Г. Длительная инфузия (2-х и более суточные)
- Д. Рефракция абсорбции
- Е. Перерывы до, во время и после инфузии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	В, Г	
б	Г, Е	+
в	В, Д	
г	А, Б	

23. Пациенту планируется внутривенное введение химиопрепарата невезиканта с физиологичными рН и осмолярностью, введение 1 раз в 4 недели, вены пациента в хорошем состоянии. Какой венозный доступ необходим в данном случае?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	периферический венозный катетер	+
б	периферический имплантируемый катетер (ПИК)	
в	центральный венозный катетер	
г	порт-система	

24. Пациенту планируется внутривенное введение химиопрепарата везиканта с рН>9 и осмолярностью>600 мОсм/л, предполагаемая длительность лечения – длительное до прогрессирования или непереносимой токсичности. Какой венозный доступ необходим в данном случае?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	периферический венозный катетер	
б	периферический имплантируемый катетер (ПИК)	
в	центральный венозный катетер	
г	порт-система	+

25. Для инфузий используются следующие периферические вены

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вены на внутренней поверхности запястья	
б	вены нижних конечностей	
в	крупные вены на предплечье	+
г	вены выше локтевой ямки (v. cephalica и v. basilica)	

26. Сухая десквамация и/или волдыри после экстравазации появляются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в 1-й день	
б	в 3-5-й дни	+
в	на 10-й день	
г	на 12-й день	

27. Теплый сухой компресс используется при экстравазации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	антрациклинов	
б	винкалкалоидов	+
в	мехлорэтамину	
г	иринотекану	

28. Сухой холодный компресс используется при экстравазации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубину	+
б	винкристину	
в	оксалиплатину	
г	этопозиду	

29. При экстравазации антрациклинов в качестве антидота используется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дексразоксан	+
б	глюкокортикостероиды	
в	тиосульфат натрия	
г	гиалуронидазу	

30. Чтобы уменьшить риск воспаления и отека при экстравазации пораженной конечности следует придавать приподнятое положение в течение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	4 часов	
б	12 часов	
в	24 часов	
г	48 часов	+

Список литературы

1. Буйденюк Ю.В., Обухова О.А. Рекомендации по профилактике и лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов // Практические рекомендации RUSSCO, часть 2, – 2024, – Т. 14, № 3s2. – С. 216-226.

2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. - URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/cte.htm.

3. Buter J., Steele K.T., Chung K.C., Elzinga K. Extravasation injury from cytotoxic and other noncytotoxic vesicants in adults - UpToDate. - URL: <https://www.uptodate.com/contents/extravasation-injury-from-cytotoxic-and-other-noncytotoxic-vesicants-in-adults>.

4. Extravasation eviQ module education Version 3.1. - URL: <https://education.eviq.org.au/special-pages/course-content-new-window?link=https://edumodules.eviq.org.au/resources/Extravasation/V3-1/EG/index.html>.

5. Foo K.F., Michael M., Toner G., Zalberg J. A case report of oxaliplatin extravasation // Annals of Oncology. – 2003. – Vol. 14, № 6. – P. 961-962.

6. Kretzschmar A., Pink D., Thuss-Patience P., Dörken B., Reichart P., Eckert R. Extravasations of Oxaliplatin // Journal of Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 21, № 21. – P. 4068-4069.

7. Stanford B.L., Hardwicke F. A review of clinical experience with paclitaxel extravasations // Supportive Care in Cancer. – 2003. – Vol. 11, № 5. – P. 270-277.

8. Barutca S., Kadikoylu G., Bolaman Z., Meydan N., Yavasoglu I. Extravasation of paclitaxel into breast tissue from central catheter port // Supportive Care in Cancer. – 2002. – Vol. 10, № 7. – P. 563-565.

9. Herrington J.D., Figueroa J.A. Severe necrosis due to paclitaxel extravasation // Pharmacotherapy. – 1997. – Vol. 17, № 1. – С. 163-165.

10. Bush N.J. Mitoxantrone-Induced Extravasation // Oncology Nursing Forum. – 2005. – Vol. 32, № 1. – С. 27-29.

11. Shafae M.N., Salahudeen A.A., Valero V. Skin Necrosis After Ado-Trastuzumab Emtansine Extravasation // Journal of Oncology Practice. – 2017. – Vol. 13, № 8. – P. 555-556.

12. Langstein H.N., Duman H., Seelig D., Butler C.E., Evans G.R.D. Retrospective Study of the Management of Chemotherapeutic Extravasation Injury // *Annals of Plastic Surgery*. – 2002. – Vol. 49, № 4. – P. 369-374.

13. Scuderi N., Onesti M.G. Antitumor agents: extravasation, management, and surgical treatment // *Annals of plastic surgery* – 1994. – Vol. 32, № 1. – C. 39-44.

14. Biffi R., Pozzi S., Agazzi A., Pace U., Floridi A., Cenciarelli S., Peveri V., Cocquio A., Andreoni B., Martinelli G. Use of totally implantable central venous access ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation: results of a monocentre series of 376 patients // *Annals of Oncology*. – 2004. – Vol. 15, № 2. – P. 296-300.

15. Yildizeli B., Laçın T., Batirel H.F., Yüksel M. Complications and management of long-term central venous access catheters and ports // *The Journal of Vascular Access*. – 2004. – Vol. 5, № 4. – P. 174-178.

16. Narducci F., Jean-Laurent M., Boulanger L., El Bédoui S., Mallet Y., Houpeau J.L., Hamdani A., Penel N., Fournier C. Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: A one-year prospective study in a cancer centre // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2011. – Vol. 37, № 10. – P. 913-918.

17. Методические руководства «Венозный доступ» Министерства здравоохранения Российской Федерации. МР105. – Межрегиональная общественная организация "Общество врачей и медицинских сестер «Сепсис Форум», 2019.

18. Bertelli G. Prevention and Management of Extravasation of Cytotoxic Drugs // *Drug Safety*. – 1995. – Vol. 12, № 4. – P. 245-255.

19. Dorr R.T., Alberts D.S. Vinca alkaloid skin toxicity: antidote and drug disposition studies in the mouse // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1985. – Vol. 74, № 1. – C. 113-120.

20. Stanford B.L., Hardwicke F. A review of clinical experience with paclitaxel extravasations // *Supportive Care in Cancer*. – 2003. – Vol. 11, № 5. – P. 270-277.

21. Pérez Fidalgo J.A., García Fabregat L., Cervantes A., Margulies A., Vidall C., Roila F. Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – P. vii167-vii173.

22. Harrold K., Gould D., Drey N. The management of cytotoxic

chemotherapy extravasation: a systematic review of the literature to evaluate the evidence underpinning contemporary practice // *European Journal of Cancer Care*. – 2015. – Vol. 24, № 6. – P. 771-800.

23. Neuss M., Gilmore T., Belderson K., Billett A., Conti-Kalchik T., Harvey B., Hendricks C., LeFebvre K., Mangu P., McNiff K., Olsen M., Schulmeister L., Von Gehr A., Polovich M. 2016 Updated American Society of Clinical Oncology / Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology // *Oncology Nursing Forum*. – 2017. – Vol. 44, № 1.

24. Langer S.W., Sehested M., Jensen P.B. Dexrazoxane is a potent and specific inhibitor of anthracycline induced subcutaneous lesions in mice // *Annals of Oncology*. – 2001. Vol. 12, № 3. – P. 405-410.

25. Mouridsen H.T., Langer S.W., Buter J., Eidtmann H., Rosti G., De Wit M., Knoblauch P., Rasmussen A., Dahlstrøm K., Jensen P.B., Giaccone G. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies // *Annals of Oncology*. – 2007. – Vol.18, № 3. – P. 546-550.

ISBN 978-5-6051651-4-9



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artek-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 26.05.25
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.