

注射液外漏傷害（Extravasation Injury）

文/黃美智 藥師

壹、前言

外漏（extravasation）指的是液體通過血管從血管內流出到周邊組織中，而外漏傷害（extravasation injury）就是因液體外漏造成周邊組織的損壞，發生早期的症狀為外漏部位疼痛、燒灼感、刺痛、搔癢及沿著靜脈產生紅腫現象；嚴重時，會造成組織壞死、血栓靜脈炎、蜂窩性組織炎、血管栓塞等後遺症。一般而言，病人在接受所有細胞毒性（cytotoxic）藥物投與時，發生extravasation injury的機率為0.1%到0.7%；接受化學治療的病人則有4.7%的危險性；然而，在兒童身上發生的機率更增加到11%到58%。因為extravasation injury所造成的後遺症通常比病人原來疾病來得嚴重且易被低估；另外，對於extravasation injury最適當的治療方法目前尚無定論，所以在面對extravasation injury的態度應是預防勝於治療。

貳、注射液外漏藥物分類（表一）

會造成外漏傷害的藥物可分為三類：刺激劑（irritants）、致過敏劑（hypersensitizers）和發泡劑（vesicants）

一、刺激劑（irritants）

會造成局部刺激及血管壁痙攣而引起靜脈疼痛，甚至可能阻塞血流。靜脈炎或血管硬化的發生會增加注射液外漏的危險性。

二、致過敏劑（hypersensitizers）

會沿著靜脈產生蕁麻疹反應（urticarial reactions）伴隨著搔癢，並會因釋放出組織胺使得血管壁通透性增加；故藥物的滲漏可能在血管壁並未破損的情況下就發生。

三、發泡劑（vesicants）

此類藥物會造成組織嚴重受損甚至壞死，當外漏發生時立即會有疼痛反應、紅斑及局部腫大；並會形成疼痛的硬塊及組織潰爛。因為發泡劑會造成嚴重的壞死或猛烈的潰瘍，所以在投與此類藥物時需給予最高的關注。

參、造成藥物外漏的原因及藥物外漏之徵象與症狀

最主要的原因在於注射藥物的靜脈導管或針頭放置位置不當或移位。當藥物外漏發生時，原來的插管必須移除，並要在另一個位置重新裝置妥當。如果是高滲透壓溶液、血管加壓劑及化學治療藥物外漏使皮膚產生嚴重的壞死和坑洞，則可能需要作皮膚移植手術。藥物外漏時可能會出現以下一個或多個症狀：注射部位疼痛灼熱、注射部位有任何不尋常的感覺改變、注射部位周圍腫大或硬化、沒有回血現象。

肆、藥物外漏之預防準則

一、靜脈導管裝置

- 1、在給予靜脈注射藥物之前需確認導管位置在靜脈中及回血情形。較大的靜脈可用來投與高滲透壓的溶液或血管加壓劑，血管分流（vascular shunts）則可用來投與化療藥物。
- 2、避免在靜脈上造成多個針孔、重複使用同一條血管以及從下肢部位注射（特別是在已知病人有周邊血管疾病時）。
- 3、長的、平滑尖端的PE導管比鋒利的金屬針頭合適。在靜脈注射部位上的敷料必須是透明的以觀察注射部位之情況。
- 4、當導管或針頭裝置適當後需作固定以避免移位導致液體外漏，但固定的位置不能妨礙到病患或醫療人員觀察注射部位的情形。
- 5、化療藥物需依序給予，且在每一個化療藥物之間需以5－10ml之可相容稀釋液（例如：normal saline）沖洗輸注管線。
- 6、若病人需要輸注大量及頻次較多之化療藥物最好使用中央靜脈導管（central venous lines）。
- 7、在使用中央靜脈導管輸注藥物前需照胸部X光片以確認導管前端之位置是否正確，以降低藥物輸注到胸壁、肋膜、心包膜或橫隔膜的危險性。
- 8、教導病人在發現任何疼痛、燒灼感、刺痛或沿著靜脈有搔癢感時需立即通報醫療人員。
- 9、

二、藥物投與技巧

若已知病人所使用藥物為發泡劑（vesicants），在投藥過程中需經常監視，以便若有外漏發生時能早期發現。有些醫療機構中腫瘤治療科的護士甚至必須在整個靜脈給予抗癌藥物的過程中監控病人注射部位的情形。發泡劑必須由有經驗的專業人士來給予且應避免在壓力下給藥。刺激劑藥物應以大量液體溶解，如果可能的話，最好從中央靜脈給予以避免造成血管炎或栓塞。

伍、藥物外漏之治療

以下所列之治療準則是希望在藥物外漏發生時降低組織傷害的程度。有些治療方法至今仍有爭議，而且並沒有對照試驗來證明其效力。

一、一般處理原則

- 1、發現可能有藥物外漏時需馬上停止注射藥物。此時先不要移除針頭。
- 2、確認藥物外漏部位是否有回血。
- 3、盡可能將外漏藥物回抽（從外漏部位之靜脈導管或針頭抽出3到5ml的血或液體），這個動作尤其可減少發泡劑對組織的傷害。但抽取周邊組織對移除外漏藥物並無助益。
- 4、馬上告知醫生以準備作進一步治療（治療延誤可能會造成病人嚴重的傷害）。
- 5、從外漏部位之靜脈導管或針頭緩慢輸注10到15ml normal saline以稀釋發泡劑的濃度。
- 6、根據病人外漏藥物之種類給予特定之療法（見表二及『陸、特定藥物處理原則』所述）。
- 7、保守療法（for cytostatic agents）：若是新傷口，用hydrocortisone以normal saline稀釋在外漏處間隔1cm皮下注射，接著用steroid/antibiotic藥膏包敷在傷口

上，前2天每12小時換藥一次，然後每天換藥一次直到傷口癒合。若是舊傷口，則可先用角質軟化劑（keratolytic ointment；salicylic acid）敷5小時後再用steroid/antibiotic藥膏包敷在傷口上。

- 8、患處用冰敷或冷敷（vinca alkaloids除外）20分鐘，一天4次，並抬高患部24到48小時以避免外漏進一步擴展。
- 9、若是vinca alkaloids或etoposide外漏則可用熱敷以促進身體將之吸收。
- 10、局部給予hyaluronidase可能可以促進身體將藥物吸收。
- 11、若病人仍需靜脈注射藥物則必須從另一條靜脈給予。
- 12、在藥物外漏發生後隨之而來的可能有劇烈疼痛，需給予適當之止痛劑。
- 13、若疼痛一直持續且傷處無明顯好轉則需要照會外科醫師作手術治療。
Doxorubicin外漏通常只用保守療法是沒有效的，常常需要早期手術治療。
- 14、密切觀察傷口變化，如果組織出現凹洞、壞死或灼熱感，則以化學灼傷治療方法處理（抗菌敷料、silver sulfadiazine或其它抗生素），甚至需要作清創手術。通常及早照會外科醫師處理對病人而言是較有利的。
- 15、最好使用乾燥之敷料，因為潮濕的敷料會使已經結痂的皮膚軟化。
- 16、對於接受化學治療的病人，在藥物外漏發生後有可能因為嗜中性白血球減少而增加感染的危險性。
- 17、靜脈注射fluorescein可以幫助用來鑑別未受損害之組織。

陸、特定藥物處理原則

一、 Anthracyclines

- 1、DMSO：用在anthracyclines外漏的治療上仍未定論。Comas & Mateu發現局部給予90% DMSO一天四次（共兩週）加上皮下注射chondroitinsulfatase（與hyaluronidase類似）可以有效治療doxorubicin合併vincristine的外漏傷害。
- 2、Steroids：目前認為對於amthracycline外漏給予類固醇是無效的甚至可能有害。DMSO及冷敷仍為主要之治療選擇。
- 3、Dexrazoxane：是一個在研究中的topoisomerase II catalytic inhibitor用來治療anthracycline（topoisomerase II poisons）外漏。在老鼠試驗中顯示，皮下注射anthracycline後全身性給予（intravenous or intraperitoneal）此藥可減少外漏傷害的發生及程度。甚至在外漏發生後數小時再給予也不會影響它的保護作用。藥物用法為在外漏發生後6小時內給予1000 mg/m² IV，第二天重複給藥一次，第三天則給予 500 mg/m² IV。
- 4、許多研究者建議當anthracycline外漏發生時最好的治療方法為局部冷敷。如果外漏的部位在四肢，除冷敷外還需將肢體抬高。對有些病人來說可能需要藥物、手術及皮膚修補技術的幫助。

二、 Cytostatic drugs & Doxorubicin

- 1、建議使用保守療法。在外漏部位注射其它藥物可能會惡化傷勢。在外漏發生後立即給予冰敷20分鐘，一天四次連續敷三天。若可以的話，抬高外漏部位48小時對傷勢也有幫助。
- 2、在外漏發生後的前48小時要鼓勵病人多活動肢體。若治療3天後疼痛未改善

則可能有組織傷害，需照會外科醫師作進一步治療。

- 3、曾有人以2% sodium thiosulfate在藥物外漏部位皮下注射，按摩3-5分鐘後，將500mg hydrocortisone以10ml normal saline稀釋後沿著外漏部位周圍間隔1公分皮下注射給藥，在外漏部位中央給予最後一劑後，以steroid/antibiotics藥膏包裹，可以緩和組織因cytostatic agent外漏造成的傷害。
- 4、Dimethylsulfoxide (DMSO)：Bertelli等人曾發表局部使用99% DMSO來預防vesicant cytotoxic drugs外漏造成的軟組織傷害。用法為在外漏部位敷上99% DMSO (Q8H for 7 days)，並且在頭三天給予適當冷敷（一天3次，每次敷1小時）。這個療法的副作用為會有輕微的局部燒灼感及會產生不好聞的味道。用DMSO治療之理論基礎為假設由cytotoxic drugs造成的局部傷害是因為產生氫氧根自由基（hydroxyl radical）的緣故，而DMSO具有強力的清除自由基之特性且外敷可以快速穿透組織。外敷DMSO濃度範圍為50%到90%，並能與冰敷或皮內注射sodium bicarbonate和steroid一起合併輔助治療。

三、Hyperalimentation solutions

- 1、高滲透壓及含有離子的溶液；像是鈣和鉀離子，當外漏發生時會造成發炎反應。這些離子可能會造成長期缺血現象進而造成組織壞死。降低溶液的PH值可能會增加細胞的傷害。有三種治療方法可供參考使用：局部給予nitroglycerin、物理性移除外漏之藥物以及皮下注射給予hyaluronidase。
- 2、Nitroglycerin局部使用是因為它有血管擴張作用，然而，因為它會被全身吸收而對心血管產生影響，所以在使用此藥時需考量到病人的心血管狀況。另外，nitroglycerin用來治療藥物外漏的安全性及有效性仍需要更多的試驗來進一步評估。
- 3、有兩種方法可用來移除外漏之TPN溶液：第一，先用1500 U hyaluronidase沖洗，然後在外漏部位周圍切開4個小切口，以500 ml normal saline經由這4個切口來灌洗皮下組織（saline flushout）。第二，利用鈍端之導管在外漏部位作脂肪抽取術（liposuction），將外漏之溶液及部分皮下脂肪抽取出來。這兩種方法都曾被報導過可以移除外漏物質並同時保存皮膚的完整。
- 4、最常用的治療方法是使用hyaluronidase與1% procaine。將1% procaine hydrochloride與15 units/ml hyaluronidase混合成10到15ml，然後用25號皮下注射針頭沿著外漏部位邊緣分5或6個位置給藥。在歐洲，chondroitinsulfatase用來代替hyaluronidase使用。

四、Mechlorethamine

- 1、Nitrogen mustard：在外漏部位以10到15ml之滅菌等張1/6 molar sodium thiosulfate浸潤，然後冰敷6到12小時（每冰敷三小時要休息20到30分鐘以避免凍傷）。
- 2、1/6 molar sodium thiosulfate的配置方法：sodium thiosulfate（pentahydrate分子量為248.2）1gm/10ml/amp，用20或25ml之針筒從sodium thiosulfate針劑中抽取6.2ml，再以15ml滅菌蒸餾水稀釋到15ml即可。

五、Mitomycin C

- 1、馬上停止注射並先將針頭留在原處，盡可能回抽外漏之藥物並回抽3到5ml的血再移除針頭。
- 2、治療方法：給予100% DMSO浸潤傷口（一次即可）或在外漏部位周圍皮下注射pyridoxine 100mg/ml。若外漏部位在四肢則可將四肢抬高，如果在觀察24到72小時後仍持續疼痛及腫脹，則需照會外科醫師作手術治療。

六、Potassium/Calcium

將1% procaine hydrochloride與15 units/ml hyaluronidase混合成10到15ml，然後用25號皮下注射針頭沿著外漏部位邊緣分5或6個位置給藥。給予適當熱敷也有幫助。

七、Vasopressors

- 1、Phentolamine（for sympathomimetic vasopressor agents：dopamine、dobutamine、epinephrine、levarterenol、metaraminol、methoxamine、norepinephrine and phenylephrine）：將5到10mg phentolamine以normal saline稀釋成10到15ml，然後用25號皮下注射針頭沿著外漏部位邊緣分5或6個位置給藥直到整個外漏部位都被浸潤（包括外漏部位周圍約半吋寬之處）。為了避免phentolamine造成低血壓的副作用可以將藥品在1到2小時內分多次給予。
- 2、Terbutaline（for sympathomimetic agents：dopamine、dobutamine、epinephrine、levarterenol、metaraminol、methoxamine、norepinephrine and phenylephrine）：將1mg terbutaline以10ml normal saline配置後於藥物外漏部位周圍皮下注射給藥。
- 3、Chlorpromazine（for sympathomimetic agents：dopamine）：10mg chlorpromazine IV loading，然後0.6mg/min IV drip。但是此方法的安全性及有效性仍需進一步的試驗來證實。
- 4、動脈內注射（Intra-arterial injection）：在急救過程中可能會因不小心將epinephrine注射到動脈中而導致動脈血管痙攣，進而造成四肢血流灌注不足。可以用phentolamine 5mg注射（over 20 mins）。但是此方法的安全性及有效性仍需進一步的試驗來證實。

八、Vinblastine/Vincristine

將10到15ml hyaluronidase用normal saline稀釋成 15 units/ml後浸潤在藥物外漏處。給予適當熱敷也有幫助。

九、其它外漏藥物之一般治療原則

1、Hyaluronidase

Hyaluronidase曾被用來成功的治療dobutamine、nafcillin、vinca alkaloid及一些高滲透壓製劑的外漏傷害。所有的治療必須在移除IV管線後馬上進行。目前建議給予局部給予15 units/ml hyaluronidase皮下或皮內注射。

2、Hydrocortisone sodium succinate

在藥物外漏部位緩緩輸注50到100mg hydrocortisone。它最常被用來治療抗癌藥物的外漏傷害。

3、DMSO/Alpha-Tocopherol

對於被少量、濃度低或腐蝕性較低的發泡劑所造成的外漏傷害，局部投與此藥或許有一些效果。用90% DMSO和10% alpha-tocopherol acetate (vitamin E) 敷在傷口上，每12小時換一次，共治療2天，對被doxorubicin或mitomycin外漏傷害的病人有所幫助。

4、Heat/Cold application

一般建議冰敷20分鐘（一天4次）並抬高患部24到48小時，可以降低細胞代謝率以降低細胞損害。若是vinca alkaloids和etoposide外漏則建議用熱敷，可以幫助藥物被身體吸收。Dufresne建議除了化療藥物和vesopressor外均建議冰敷。而Wolfe & Linkewich則建議所有化療藥，除了vincristine、vinblastine、vindesine及etoposide之外，冰敷15到20分鐘（Q4-6H for 72 hours），vincristine、vinblastine、vindesine及etoposide則建議用熱敷。

5、Nitroglycerin, topical

此藥是作為局部血管擴張劑，它可以直接作用在血管及周邊組織上而達到止痛及抗發炎的效果。甚至有人嘗試過用貼布及軟膏劑型來作治療，但是此方法的安全性及有效性仍需進一步的試驗來確認。

6、Surgical debridement

對於較嚴重藥物外漏傷害之病人會有較高的住院率及危險性，所以需視病人狀況早期給予外科手術治療，甚至需要整形外科醫師幫助病人傷口的癒合。Liposuction及saline flushout有時也可作為治療的選擇。

7、Silver sulfadiazine

Heckler曾報導有84個病人遭受藥物外漏傷害而造成整個皮膚層潰瘍，在患部給予一天兩次的Silver sulfadiazine治療後，可減少病人止痛藥的用量，也降低感染的危險性。

柒、結論

藥物外漏的發生情形雖不常見，但一旦發生卻可能對病人造成更大的傷害，尤其目前對於藥物外漏傷害的治療尚無定論，一些特定的解藥國內也並未進口（例如：國內並沒有DMSO及Dexrazoxane，而Hyaluronidase國內也只有軟膏劑型），因此，在面對可能會造成外漏傷害的藥物時，專業醫療人員需更加的小心謹慎，平日的基本訓練動作必須確實熟練，防患未然才能杜絕遺憾。

捌、參考資料

- 1、MICROMEDEX. POISINDEX (R) MANAGERMENTS
- 2、Mullin, Shantel PharmD. Prevention and management of antineoplastic extravasation injury. Hospital pharmacy Vol. 35 (1), January 2000, pp57-59,63-76.
- 3、Camp-Sorrell. Developing extravasation protocols and monitoring outcomes. Journal of IV nursing, Vol. 21 (4), July/August 1998, pp232-239
- 4、Complications associated with implantable vascular access devices in the patients with cancer. Journal of infusion nursing. Vol. 26 (2) March/April 2003, pp97-102
- 5、Mansoor S. Khan. Reducing the morbidity from extravasation injures. Ann Plast Surg

2002 ; 48 : 628-632

6、Howard N. Langstein. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. Ann Plast Surg 2002 ; 49 : 369-374

表一、會造成外漏傷害之藥物

抗腫瘤藥物

其它藥物

1.Aclacinomycin

1.Calcium salts (calcium chloride, calcium gluconate, calcium gluceptate)

2.Amsacrine

2.Chlordiazepoxide

3.Bisantrene (irritant)

3.Diazepam

4.Bleomycin

4.Ethyl alcohol

5.Carboplatin

5.Hyperalimentation solutions

6.Carmustine (BCNU) (irritant)

6.Hyperosmolar agents

7.Chlorzotocin

(30% Urea/10% Dextrose, mannitol,parenteral nutrition preparations)

8.Cisplatin (hypersensitizer)

7.Methylene blue

9.Cyclophosphamide

8.Metronidazole

10.Cytarabine (Ara-C)

9.Nafcillin

11.Dicarbazine (DTIC)

10.Nitroglycerin

12.dactinomycin (Actinomycin D)

11.Phenytoin

13.Daunorubicin (DNR) (vesicant, hypersensitizer)

12.Potassium chloride

14.Doxorubicin (ADR) (vesicant, hypersensitizer)

13.Propylene glycol

15.Epidoxorubicin

14.Radiography contrast media

16.Epirubicin

15.Radiopharmaceuticals

17.Epipodophyllotoxins

- 16.Sodium bicarbonate
- 18.Etoposide (VP-16) (hypersensitizer)
- 17.Sympathomimetic vasopressors (dopamine, dobutamine, epinephrine,
- 19.Fluorouracil
- metaraminol, methoxamine, norepinephrine, phenylephrine)
- 20.Idarubicin
- 18.Tetracycline
- 21.Ifosfamide
- 19.Thiopental
- 22.Mechlorethamine (vesicant, irritant, hypersensitizer) 20.Thrombolytic agents
- (heparin, streptokinase, urokinase, alteplase)
- 23.Mithramycin (hypersensitizer)
- 24.Mitomycin (mitomycin-C) (hypersensitizer)
- 25.Mitoxantrone
- 26.PALA
- 27.Plicamycin (mithramycin)
- 28.Rubidazone
- 29.Streptozocin
- 30.Teniposide (hypersensitizer)
- 31.Vinblastine (VBL) (vesicant, hypersensitizer)
- 32.Vincristine (VCR) (vesicant, hypersensitizer)
- 33.Vindesine (VDS) (vesicant, hypersensitizer)
- 34.Vinorelbine

表二、 Treatment of extravasation from selected chemotherapy drugs

Drug	Compress	Antidote
Dacarbazine	Hot	Isotonic thiosulfate IV/SC
Daunorubicin	Cold	DMSO applied to skin
Docetaxel	Hot	Elevation ; ROM exercises
Doxorubicin	Cold	DMSO applied to skin
Etoposide	Hot	Hyaluronidase (150U/ml) 1—6 ml SC ×1
Mechlorethamine	— — —	Isotonic thiosulfate IV/SC
Mitomycin C	— — —	Isotonic thiosulfate IV/SC
Paclitaxel	Hot	Hyaluronidase (150U/ml) 1—6 ml SC ×1
Vinblastine	Hot	Hyaluronidase (150U/ml) 1—6 ml SC ×1

Vincristine

Hot

Hyaluronidase (150U/ml) 1 – 6 ml

SC ×1

● ROM : range of motion

● DMSO : dimethyl sulfoxide which was applied topically to the vein