

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

 Д.Л.Пиневич

« 6 » ~~ИЮНЯ~~ 20 14 г.

Регистрационный № 173-1113

**МЕТОД КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАДНЕЙ
АГРЕССИВНОЙ ФОРМЫ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»¹

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного
образования»²

АВТОРЫ:

Смирнов И.Н.¹, к.м.н. доцент Вильчук К.У.¹, д.м.н. профессор

Красильникова В.Л.², к.м.н. доцент Гнедько Т.В.¹

Минск, 2013

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц

06.03.2014

Регистрационный № 173-1113

**МЕТОД КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАДНЕЙ АГРЕССИВНОЙ
ФОРМЫ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

АВТОРЫ: И.Н. Смирнов, канд. мед. наук, доц. К.У. Вильчук, д-р мед. наук, проф. В.Л. Красильникова, канд. мед. наук, доц. Т.В. Гнедько

Минск 2013

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) предназначена для врачей-неонатологов, врачей-офтальмологов, врачей-анестезиологов-реаниматологов с целью совершенствования лечебно-профилактических мероприятий у новорожденных детей с задней агрессивной ретинопатией недоношенных (ЗА РН) и внедрения в работу неонатальных отделений организаций здравоохранения III–IV уровня перинатальной помощи.

Комбинирование хирургического лечения с использованием лекарственных средств из группы ингибиторов ангиогенеза позволит увеличить процент положительных исходов при лечении ЗА РН.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Ретинальная педиатрическая камера RetCam.
2. Лекарственное средство из группы ингибиторов ангиогенеза.
3. Лекарственное средство из группы местных анестетиков (1% раствор тетракаина).
4. Антибактериальное лекарственное средство широкого спектра действия для инстилляционного применения.
5. Набор офтальмологических инструментов для выполнения интравитреальной инъекции: векорасширитель, пинцет роговичный типа колибри, склеральный или глазной фиксационный, циркуль маркировочный.
6. Стерильный ватный тупфер на пластиковой основе или ромбовидный, стерильные шарики, стерильная салфетка для ограничения операционного поля.
7. Стерильные инсулиновые шприцы со съемной иглой.
8. Стерильная одноразовая игла.
9. Биноклярный офтальмоскоп, бесконтактная асферическая линза +20 дптр.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Ретинопатия недоношенных III «+» зона 1.
2. Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных, экссудативная фаза.
3. Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных + *tunica vasculosa*.
4. Рубеоз радужки.
5. Активная фаза ретинопатии недоношенных перед витреоретинальным хирургическим вмешательством.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Повышенная чувствительность к лекарственным средствам группы ингибиторов ангиогенеза или любому другому компоненту, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам.
2. Подтвержденные или предполагаемые инфекционные заболевания переднего и заднего отрезка глаза, а также наличие периокулярных инфекционных процессов.
3. Метастатическое поражение центральной нервной системы.

4. С осторожностью следует применять при повышенном внутриглазном давлении, тракционных синдромах, а также при артериальной гипертензии; артериальной и венозной тромбоэмболии; заживлении ран; кровотечениях; легочном кровотечении; врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; приеме высоких доз антикоагулянтов; желудочно-кишечной перфорации; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании или застойной сердечной недостаточности; нейтропении; протеинурии;

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

I этап — перечень необходимых исследований перед применением метода

1. Обследование с использованием ретинальной педиатрической камеры с видеофиксацией состояния глазного дна для контроля эффективности лечения.
2. Контроль компенсации внутриглазного давления.
3. Биомикроскопия для исключения острой инфекционно-воспалительной патологии органа зрения.
4. Общий анализ крови с исследованием количества тромбоцитов.
5. Разрешение неонатолога (реаниматолога).

Данный метод лечения требует наличия подписанного информированного согласия родителей (опекунов) пациента или заключения консилиума.

II этап — алгоритм использования метода

Интравитреальный способ

За 1 сут до предполагаемой инъекции пациенту местно в виде инстилляций назначается антибиотик широкого спектра действия (предпочтительно группа фторхинолонов последнего поколения) по 2 капли 4 раза в день.

Предоперационный осмотр:

1. Контроль внутриглазного давления.
2. Биомикроскопия и бинокулярная офтальмоскопия для исключения воспалительных заболеваний органа зрения.

Предоперационная подготовка:

За 30 мин до интравитреальной инъекции проводят инстилляцию антибиотика широкого спектра действия и 1%-го раствора тропикамида для достижения мидриаза (исключение составляет неоваскулярная декомпенсированная глаукома).

Предоперационная расфасовка лекарственного средства бевацизумаба проводится в условиях операционной с соблюдением стандартных условий асептики. Хирург или операционная медсестра в стерильных перчатках прокалывает пробку стерильной одноразовой иглой. Через данную иглу производится забор лекарственного средства в стерильные инсулиновые шприцы в объеме не менее 0,12 мл (число инсулиновых шприцев соответствует количеству необходимых доз для инъекций). На заполненный шприц надевается стерильная инсулиновая игла, воздушное содержимое которой вытесняется лекарственным веществом путем надавливания на поршень до отметки 0,03 мл на шкале шприца (доза, рекомендуемая для интравитреального введения).

Предоперационная расфасовка лекарственного средства ранибизумаба для интравитреальной инъекции проводится в условиях операционной с соблюдением стандартных условий асептики. Содержимое одного флакона лекарственного средства ранибизумаб следует использовать только для одной интравитреальной инъекции. В комплект входят игла, снабженная фильтром, для извлечения содержимого из флакона, шприц и игла для инъекций (желтого цвета).

Приготовление раствора препарата ранибизумаб осуществляют следующим образом:

1. До вскрытия флакона с препаратом поверхность резиновой пробки следует продезинфицировать.

2. В асептических условиях соединяют прилагаемые шприц (емкостью 1 мл) с иглой, снабженной фильтром (размер пор 5 мкм). Иглу, снабженную фильтром, вводят во флакон через центральную часть резиновой пробки (конец иглы должен достигнуть дна флакона).

3. Все содержимое флакона набирают в шприц, удерживая флакон в вертикальном положении и слегка наклоняя его (для полного извлечения раствора).

4. После извлечения препарата из флакона поршень шприца следует отодвинуть назад (до отметки 0,8–0,9 мл) для полного перехода раствора из иглы, снабженной фильтром, в шприц.

5. Затем иглу, снабженную фильтром, отсоединяют от шприца и оставляют во флаконе. После извлечения раствора из флакона в шприц иглу, снабженную фильтром, утилизируют надлежащим образом.

Внимание: иглу, снабженную фильтром, нельзя использовать для интравитреального введения.

6. В асептических условиях шприц плотно соединяют с иглой для инъекции.

7. Аккуратно снимают колпачок с иглы для инъекций (игла должна остаться присоединенной к шприцу).

8. Аккуратно удаляют воздух из шприца и устанавливают поршень на отметке 0,03 мл. Только после этого можно вводить препарат в стекловидное тело.

Процедура интравитреальной инъекции:

1. Условия для проведения манипуляции — режим операционной с соблюдением стандартных условий асептики.

2. *Ход операции:* после стандартной обработки кожного покрова и ограничения стерильной салфеткой операционного поля для фиксации век в конъюнктивальную полость вставляется векорасширитель. После местной анестезии инстилляциями 1%-го раствора тетракаина конъюнктивальная полость обильно промывается антисептиком (5%-м раствором повидон-йода) или раствором антибиотика широкого спектра действия. Особое внимание уделяется промыванию конъюнктивальных сводов. Инъекция выполняется в верхнетемпоральном квадранте в 2 мм от лимба (замер производится маркировочным циркулем). Во время инъекции глазное яблоко рекомендуется фиксировать склеральным или роговичным пинцетом. Прокол конъюнктивы осуществляется после ее сдвига на 1–2 мм от места предполагаемой инъекции для

лучшей герметизации послеоперационной раны. При проколе склеры игла направляется к центру глазного яблока. Для повышения герметизации послеоперационной раны возможен также 2-этапный прокол склеры: игла направляется под углом 45° к поверхности склеры при прохождении 1/3 толщины склеры, затем поворачивается перпендикулярно последней в направлении к центру глазного яблока. Игла инсулинового шприца продвигается на всю ее длину, после чего медленно вводится 0,03 мл (0,7 мг) бевацизумаба или 0,3 мг (0,03 мл) ранибизумаба. При удалении иглы из глазного яблока место инъекции прижимается в течение 10 с стерильным ватным тупфером на пластиковой основе, смоченным анестетиком (1%-м раствором тетракаина), для предупреждения рефлюкса лекарственного вещества и стекловидного тела. Сразу после инъекции хирург проводит бинокулярную офтальмоскопию с бесконтактной асферической линзой +20 дптр для исключения нарушения перфузии в центральной артерии сетчатки. При обнаружении ее пульсации производится парацентез. Субконъюнктивально вводится 0,3 мл 4%-го раствора гентамицина с целью профилактики инфекционных осложнений. Накладывается стерильная асептическая повязка.

3. При повторных инъекциях рекомендуется чередовать квадранты для проведения процедуры с нижнетемпоральным.

Послеоперационное ведение:

Пациенту назначают инстилляцию антибиотика широкого спектра действия каждые 2 ч в 1-е сут после инъекции и 4 раза в день в течение последующих 7 сут; избегать надавливания на глаз и нахождения на открытом воздухе и в прохладных помещениях в течение недели.

Обязательный офтальмологический осмотр проводят на следующий день после инъекции с контролем внутриглазного давления, биомикроскопии и бинокулярной офтальмоскопии для исключения возможных осложнений.

Субконъюнктивальный способ

За 1 сут до предполагаемой инъекции пациенту местно в виде инстилляций назначается антибиотик широкого спектра действия (предпочтительно группа фторхинолонов последнего поколения) по 2 капли 4 раза в день.

Предоперационный осмотр:

Биомикроскопия и бинокулярная офтальмоскопия для исключения воспалительных заболеваний органа зрения.

Предоперационное ведение:

За 30 мин до субконъюнктивальной инъекции производят инстилляцию антибиотика широкого спектра действия.

Предоперационная расфасовка бевацизумаба на индивидуальные дозы:

В условиях операционной накрывается стерильный столик. Флакон с лекарственным веществом извлекается из картонной коробки, удаляется пластмассовая крышка. Пробка из бутилкаучука обрабатывается стерильным шариком со спиртосодержащим антисептиком. Хирург или операционная медсестра в стерильных перчатках прокалывает пробку стерильной одноразовой иглой. Через данную иглу производится забор бевацизумаба в стерильные инсулиновые шприцы в количестве не менее 0,12 мл (число инсулиновых

шприцев соответствует количеству необходимых доз для инъекций). На заполненный шприц надевается стерильная инсулиновая игла, воздушное содержимое которой вытесняется лекарственным веществом путем надавливания на поршень до отметки 0,1 мл на шкале шприца (доза, рекомендуемая для субконъюнктивального введения). Процедура забора бевацизумаба из флакона повторяется до заполнения всех необходимых инсулиновых шприцев, которые складываются на стерильный столик.

Процедура субконъюнктивальной инъекции:

1. Выполняется в операционном зале с соблюдением стандартных условий асептики.

2. Ход процедуры: после стандартной обработки кожного покрова и ограничения стерильной салфеткой операционного поля для фиксации век в конъюнктивальную полость вставляется векорасширитель. После местной анестезии инстилляциями 1%-го раствора тетракаина конъюнктивальная полость обильно промывается антисептиком (5%-м раствором повидон-йода) или раствором антибиотика широкого спектра действия. Особое внимание уделяется промыванию конъюнктивальных сводов. Инъекция выполняется в 5 мм от лимба в толстую складку конъюнктивы в верхнетемпоральном квадранте. Во время инъекции глазное яблоко рекомендуется фиксировать склеральным или роговичным пинцетом. Игла инсулинового шприца продвигается на 2–4 мм, после чего вводится 0,1 мл (2,5 мг) бевацизумаба.

Послеоперационное ведение:

С целью профилактики инфекционных осложнений пациенту назначают инстилляцию антибиотика широкого спектра действия каждые 2 ч в 1-е сут после инъекции и 4 раза в день в течение последующих 7 сут; избегать надавливания на глаз и нахождения на открытом воздухе и в прохладных помещениях в течение недели.

Обязательный офтальмологический осмотр проводят на следующий день после инъекции бинокулярной офтальмоскопии для исключения возможных осложнений.

III этап — контроль эффективности лечения

Динамическое клиническое наблюдение: биомикроскопия, офтальмоскопия, оценка активности пролиферации, неоваскуляризации и проницаемости патологических сосудов сетчатки.

IV этап — показания для повторных инъекций

Решение о необходимости дальнейших инъекций принимается индивидуально лечащим врачом на основании данных объективных методов: биомикроскопии, офтальмоскопии.

Критерии для повторных инъекций:

- сохранение активности экссудации;
- сохранение или недостаточный регресс пролиферативного процесса, подтвержденного фотоархивированием.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При соблюдении инструкции по применению лекарственного средства побочных действий, осложнений, как правило, не наблюдается.

Возможно развитие следующих осложнений:

1. Энд офтальмит или передний токсический синдром: купируется противовоспалительной и общей антибактериальной терапией.

2. Гемофтальм: требует назначения рассасывающей терапии, при ее неэффективности — закрытой витрэктомии.

3. Регматогенная отслойка сетчатки: требует хирургического вмешательства — экстрасклеральной или витреоретинальной хирургии. Решение принимается индивидуально.

4. Ятрогенное повреждение хрусталика: при развитии катаракты требует факоэмульсификации катаракты.

5. Субконъюнктивальное кровоизлияние в месте введения препарата: как правило, дополнительного лечения не требует, рассасывается самостоятельно.

6. Интраоперационное повышение внутриглазного давления, сопровождающееся нарушением перфузии центральной артерии сетчатки: требует выполнения парацентеза и внутривенно назначения диуретиков при отсутствии противопоказаний для их введения.

7. Послеоперационное повышение внутриглазного давления: требует местного назначения ингибиторов карбоангидразы.