

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ В.А.Ходжаев

11 февраля 2011 г.

Регистрационный № 006-0211

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ
И МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНА
ЗРЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ БЕВАЦИЗУМАБА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

АВТОРЫ:

д-р мед. наук, проф. Т.А. Имшенецкая

И.И. Малиновская

В.В. Рубис

Г.В. Вашкевич

Минск 2011

В настоящей инструкции представлен способ применения лекарственного средства бевацизумаб в комплексном лечении пациентов с заболеваниями органа зрения, сопровождающимися хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), макулярным отеком, неоваскуляризацией сетчатки и радужки с целью повышения эффективности лечения, обеспечения его доступности вместо использования дорогостоящих лекарственных средств.

Интравитреальный способ применения бевацизумаба позволяет мгновенно достичь эффективной концентрации лекарственного средства непосредственно в зоне патологического процесса, а также значительно снизить дозу препарата, рекомендуемую для внутривенного введения, тем самым уменьшить риск потенциальных системных побочных эффектов данного лекарственного средства.

Бевацизумаб селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейтрализует его, тем самым препятствуя связыванию VEGF с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к подавлению неоваскуляризации и патологической проницаемости сосудов.

Инструкция разработана в рамках инициативной НИР «Лечение неоваскуляризации и макулярного отека при заболеваниях и травмах органа зрения» (№ гос. регистрации 20093119).

Область применения: офтальмология.

Уровень внедрения: республиканские и областные стационарные учреждения здравоохранения офтальмологического профиля, оснащенные оптическим когерентным томографом для заднего отрезка глаза.

Абсолютные показания к лечению:

1. Хориоидальная неоваскуляризация (классическая и скрытая) при влажной форме макулодистрофии, миопической макулопатии, экссудативной форме пигментного ретинита, ретините Коатса.
2. Рефрактерный макулярный отек, не сопровождающийся тракционным синдромом при посттромботической ретинопатии, диабетической ретинопатии, синдроме Ирвинга–Гасса, центральной серозной хориоретинопатии.

Относительные показания:

1. Прогрессирующая неоваскуляризация сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии.
2. Вторичная декомпенсированная неоваскулярная глаукома перед хирургическим вмешательством.*
3. Проллиферативная диабетическая ретинопатия перед закрытой витрэктомией.*

* В пунктах 2 и 3 интравитреальное введение бевацизумаба проводится за 1–5 дней до основного хирургического вмешательства.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

1. Повышенная чувствительность к бевацизумабу или любому другому компоненту препарата, 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. Беременность и период кормления грудью.
5. Детский возраст, почечная и печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью следует применять:

При артериальной гипертензии; артериальной тромбоэмболии в анамнезе и возрасте старше 65 лет; венозной тромбоэмболии; при заживлении ран; кровотечениях; кровохаркании; врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; при приеме высоких доз антикоагулянтов; желудочно-кишечной перфорации; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании или застойной сердечной недостаточности в анамнезе; синдроме обратимой поздней энцефалопатии; нейтропении; протеинурии.

Со стороны органа зрения — при повышенном внутриглазном давлении, наличии эпиретинальной мембраны или других тракционных синдромах по данным оптической когерентной томографии заднего отрезка глаза.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ:

1. Флакон лекарственного средства бевацизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/4 мл), укупоренный пробкой из бутилкаучука, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.
2. Флакон местного анестезирующего препарата (1%-й раствор тетракаина).
3. Флакон антибактериального препарата (группа фторхинолонов последнего поколения) для инстилляционного применения.
4. Набор офтальмологических инструментов для выполнения интравитреальной инъекции: векорасширитель, пинцет роговичный типа колибри, склеральный или глазной фиксационный, циркуль маркировочный.
5. Стерильный ватный тупфер на пластиковой основе или ромбовидный, стерильные шарики, стерильная салфетка для ограничения операционного поля.
6. Стерильные инсулиновые шприцы со съемной иглой в количестве необходимых доз для инъекции соответственно числу оперируемых пациентов.
7. Стерильная одноразовая игла.
8. Операционный микроскоп.

9. Биноккулярный офтальмоскоп, бесконтактная асферическая линза +20 дптр.

Необходимые исследования перед применением способа:

1. Определение максимальной корригированной остроты зрения.
2. Показано выполнение **оптической когерентной томографии (ОКТ) макулярной зоны** для исключения тракционного компонента при макулярном отеке, а также с целью измерения центральной толщины сетчатки для контроля над эффективностью лечения. Интравитреальное введение рекомендуется при центральной толщине сетчатки ≥ 275 мкм. Наличие эпиретинальной мембраны требует индивидуального подхода в решении вопроса о необходимости интравитреального введения бевацизумаба.
3. Показано выполнение **флюоресцентной ангиографии (ФАГ)** сосудов сетчатки с целью объективного подтверждения хориоидальной неоваскуляризации, а также для контроля над эффективностью лечения.
4. Контроль компенсации внутриглазного давления (исключение составляет неоваскулярная вторичная глаукома).
5. Биомикроскопия для исключения острой инфекционно-воспалительной патологии органа зрения.
6. Сбор аллергологического анамнеза.
7. Общий анализ крови с указанием количества тромбоцитов.
8. Общий анализ мочи.
9. Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, мочевины, холестерин, АСТ, АЛТ).
10. Электрокардиограмма.
11. Контроль артериального давления.

Для проведения данного способа лечения необходимо наличие подписанного информированного согласия пациента по рекомендованному образцу (Приложение 1).

Технология использования способа:

- I. За 3 дня 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.
- II. Предоперационный осмотр:
 1. Определение максимально корригированной остроты зрения.
 2. Контроль внутриглазного давления бесконтактным способом.
 3. Биомикроскопия и биноккулярная офтальмоскопия для исключения воспалительных заболеваний органа зрения.
 4. Контроль артериального давления.
- III. Предоперационное ведение:

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).

IV. 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 бутылкаучука 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 (количество 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 0,05 мл на шкале шприца (доза, рекомендуемая для интравитреального введения). Процедура забора бевацизумаба из флакона повторяется до заполнения всех необходимых инсулиновых шприцев, которые складываются на стерильный столик.

V. Процедура интравитреальной инъекции:

1. Выполняется в операционном зале с соблюдением стандартных условий асептики под контролем операционного микроскопа.
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 3,5 мм от лимба при афакии или артифакии и в 4 мм от лимба на факичном глазу (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 0,05 мл (1,25 мг) бевацизумаба. 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 проверяет наличие у пациента предметного зрения (счет пальцев хирурга у лица пациента) для исключения

нарушения кровообращения в центральной артерии сетчатки. Субконъюнктивально вводится 0,3 мл 4%-го раствора гентамицина с целью профилактики инфекционных осложнений. Накладывается стерильная асептическая повязка.

3. После перевода пациента в сидячее положение ассистент хирурга дополнительно проводит бинокулярную офтальмоскопию с бесконтактной асферической линзой +20 дптр для исключения нарушения перфузии в центральной артерии сетчатки. При обнаружении ее пульсации производится парацентез.

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

VI. Послеоперационное ведение:

Пациенту назначают инстилляции антибиотика широкого спектра действия каждые 2 ч в первые сутки 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 остроты зрения, внутриглазного давления, биомикроскопии и бинокулярной офтальмоскопии для исключения возможных осложнений.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ОБРАЩЕНИЮ И УНИЧТОЖЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА БЕВАЦИЗУМАБ

Перед применением флакон и его содержимое необходимо осмотреть на предмет наличия включений и изменения цвета. Бевацизумаб не содержит противомикробного консерванта, поэтому необходимо обеспечивать его стерильность и использовать немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя. Хранить вскрытый флакон можно не более 3 ч при температуре от 2 до 8 °С, если забор лекарственного средства из флакона проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях. Неиспользованное лекарственное вещество, оставшееся во флаконе, уничтожают, так как оно не содержит консервантов и не пригодно для дальнейшего использования.

Контроль эффективности лечения

Динамическое клиническое наблюдение: контроль максимальной скорректированной остроты зрения, биомикроскопия, офтальмоскопия, оценка центральной толщины сетчатки методом оптической когерентной томографии макулярной зоны, оценка активности хориоидальной неоваскуляризации и проницаемости патологических сосудов сетчатки методом флуоресцентной ангиографии.

Показания для повторных инъекций

I. При лечении хориоидальной неоваскуляризации различной этиологии рекомендуется три последовательные инъекции препарата каждые 4–6 недель. Решение о необходимости проведения дальнейших инъекций

принимается индивидуально лечащим врачом (не чаще 1 инъекции в 4–6 недель) на основании данных объективных методов исследования: визометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, оптической когерентной томографии и флюоресцентной ангиографии.

Рекомендуемыми критериями для повторных инъекций являются:

- увеличение толщины сетчатки в центральной зоне по данным ОКТ на ≥ 100 мкм;
- сохранение активности или повторное появление ХНВ по ФАГ;
- сохранение или рецидив отека сетчатки по ОКТ;
- ухудшение остроты зрения, связанное с прогрессированием основного заболевания;

II. При лечении рефрактерного макулярного отека при диабетической ретинопатии, посттромботической ретинопатии и синдроме Ирвинга–Гасса и центральной серозной хориоретинопатии количество инъекций определяется индивидуально лечащим врачом на основании данных объективных методов исследования: визометрии, бинокулярной офтальмоскопии, ОКТ заднего отрезка глаза, по необходимости — ФАГ (но не чаще 1 инъекции в 4–6 недель).

Рекомендуемыми критериями для повторных инъекций являются:

- сохранение или рецидив отека сетчатки по данным ОКТ при отсутствии тракционного синдрома;
- увеличение толщины сетчатки в центральной зоне по данным ОКТ на ≥ 100 мкм, сопровождающееся ухудшением остроты зрения.

III. При лечении пролиферативной диабетической ретинопатии и декомпенсированной неоваскулярной глаукомы ***повторное интравитреальное введение бевацизумаба рекомендуется при прогрессировании неоваскуляризации сетчатки и радужки, подтвержденных фотоархивированием.***

ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ОРГАНА ЗРЕНИЯ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При соблюдении инструкции по применению препарата побочных действий, осложнений, как правило, не наблюдается. По данным литературы возможно развитие следующих осложнений:

1. Эндофтальмит или передний токсический синдром: купируется назначением противовоспалительной и общей антибактериальной терапии.

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

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

4. Ятрогенное повреждение хрусталика: при снижении зрения и развитии катаракты требует проведения факоемульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы.

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 внутривенного назначения диуретиков при отсутствии противопоказаний для их введения.

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