

Искусство оториноларинголога: возможно ли лечение полипозного риносинусита без операции?

Искусство оториноларинголога: возможно ли лечение полипозного риносинусита без операции?

Лечение хронического полипозного риносинусита (ХПРС) должно целенаправленно воздействовать на системные и местные аспекты заболевания.

T2-воспаление выявляется у ~80% пациентов с ХПРС.

Kato A et al. J Allergy Clin Immunol. 2016

Kim DW, Cho SH. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Jul;9(4):299-306

Bachert C, Pawankar R et al. ICON: chronic rhinosinusitis. World Allergy Organ J. 2014 Oct 27;7(1):25

DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017 Mar;127(3):550-555

У пациентов с ХПРС возможно рецидивирование назальных полипов и отека уже через 6 мес. после эндоскопической хирургии носа и околоносовых пазух, несмотря на послеоперационную медикаментозную терапию.

Sweeney J, Patterson CC et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016 Apr;71(4):339-46

Частые курсы ПКС (≥ 4 в год) связаны с повышенным риском НЯ (СД 2 типа, остеопороз, катаракта, диспептические симптомы и др.) у пациентов с тяжелой астмой по сравнению с пациентами с легкой/умеренной астмой и контрольными лицами без астмы.

ПКС - пероральные ГКС, НЯ - нежелательные явления

Руководства по применению ПКС при ХПРС совершенствуются.

Руководство EPOS: следует принимать меры по минимизации НЯ.

ICAR:RS: риски долгосрочного/частого применения ПКС перевешивают пользу для пациентов.

Мнение экспертов EUFOREA: НЯ, связанные с повторным применением ПКС, являются важным поводом для размышлений.

EAACI: НЯ перевешивают преимущества и пользу в отдаленной перспективе, за исключением пациентов с тяжелой симптоматикой.

К началу 2020 г. тяжелый ХПРС оставался нерешенной клинической проблемой.

- У пациентов с тяжелым ХПРС предполагается краткосрочное применение системных ГКС.
- Оперативное удаление полипов требует рассмотрения у пациентов, у которых симптомы ХПРС не контролируются на фоне терапии ГКС, при этом частота рецидивов и повторных вмешательств остается высокой, несмотря на поддерживающую терапию интраназальными ГКС после операции.
- До 45% пациентов, перенесших операцию на носовых пазухах по поводу двустороннего ХПРС, остаются неконтролируемыми, несмотря на адекватное хирургическое вмешательство.

Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):55-63

Клинические исследования дупилумаба (Дуликсент®) у пациентов с ХПРС

Исследования дупилумаба III фазы у пациентов с ХПРС проводились во многих странах, в т.ч. и в России:

- SINUS-24 – 67 центров в 13 странах, n=276;
- SINUS-52 – 117 центров в 14 странах, n=448.

Дизайн исследований

Основные критерии включения:

- взрослые пациенты с тяжелым ХПРС, ранее получавшие курсы системных ГКС в течение предыдущих 2-х лет, либо пациенты с непереносимостью/наличием противопоказаний к терапии системными ГКС, либо пациенты, которым ранее проводилось хирургическое вмешательство по поводу полипов носа;
- оценка по шкале NPS ≥ 5 баллов с обеих сторон и ≥ 2 баллов для каждой половины носа;
- ≥ 2 симптомов из следующих: заложенность носа **и** ринорея **или** снижение обоняния/его потеря.

NPS – эндоскопическая шкала оценки выраженности назального полипоза

В РКИ SINUS-24 пациенты были разделены на 2 группы для получения:

- дупилумаба п/к 300 мг 1 р/2 нед. + МФНС;
- плацебо п/к 1 р/2 нед. + МФНС.

Период лечения – 24 нед., период последующего наблюдения без лечения – 24 нед.

В РКИ SINUS-52 пациенты были разделены на 3 группы для получения:

- дупилумаба п/к 300 мг 1 р/2 нед. + МФНС;
- дупилумаба п/к 300 мг 1 р/2 нед., затем 1 р/4 нед. + МФНС;
- плацебо п/к 1 р/2 нед. + МФНС.

Период лечения – 52 нед., период последующего наблюдения без лечения – 12 нед.

МФНС – мометазона фураат в форме назального спрея

Результаты

В исследованиях SINUS-24 и SINUS-52 достигнуты обе первичные конечные точки и все вторичные конечные точки.

1. У пациентов с тяжелым неконтролируемым ХПРС добавление дупилумаба к терапии МФНС привело к значимому улучшению всех оцениваемых исходов:

- ↓ размеров назальных полипов;
- ↓ тяжести назальной обструкции;
- ↑ контрастирования носовых пазух;
- ↓ симптомов риносинусита;
- облегчению anosmia и ↑ связанного со здоровьем качества жизни пациентов;
- ↓ потребности в применении системных стероидов и/или хирургического удаления полипов.

2. Улучшение всех исходов было отмечено уже в начале лечения (в течение первых 4-8 недель) и сохранялось

на протяжении всего периода терапии.

В исследовании SINUS-52:

- Применение дупилумаба по сравнению с группой плацебо сопровождалось ↓ доли пациентов, которым требовалась терапия системными стероидами или хирургическое удаление полипов

полости носа на 74,6% и 89,4% соответственно.

• Частота возникновения любых серьезных НЯ составила 5,4% и 6,8% в группах, получавших дупилумаб (1 р/2 нед. или 1 р/2 нед. → 1 р/4 нед. соответственно), и 10,0% в группе плацебо.

Биологическая терапия при ХПРС: до, после или вместо хирургического вмешательства?

Клинический случай

Пациентка Э., 55 лет.

Жалобы: выраженное затруднение носового дыхания, отсутствие обоняния, частые головные боли.

Анамнез заболевания

У пациентки аллергический ринит с детства, выявлена сенсibilизация к клещам домашней пыли.

1993 г.

Проведена септопластика, долгое время ринит практически не беспокоил.

2015 г.

Ухудшение состояния: затруднение носового дыхания приобрело выраженный и постоянный характер, пропало обоняние, появились частые головные боли.

Пациентка самостоятельно стала использовать деконгестанты практически в постоянном режиме.

Длительные курсы интраназальных ГКС были неэффективны.

Февраль 2021 г.

Пациентка обратилась в ФГБУ «СПБ НИИ ЛОР» МЗ РФ.

Результаты обследования

- ОАК: эозинофилы 690 кл/мкл.
- Спирометрия: ФЖЕЛ в норме, нарушений бронхиальной проходимости не выявлено, проба с бронхолитиком (-).

- Оценка обоняния: VAS = 8.

- КТ: тотальное затемнение всех околоносовых пазух, включая клетки решетчатого лабиринта и верхнечелюстные пазухи, полипозным процессом.

VAS - визуально-аналоговая шкала

Диагноз: ХПРС тяжелого неконтролируемого лечения. Хронический персистирующей аллергический ринит, сенсibilизация к клещам домашней пыли. Медикаментозный ринит.

Рекомендовано:

- отказ от деконгестантов;
- мометазона фурилат (назальный спрей) 200 мкг/сут;
- короткий курс метилпреднизолона per os (по 20 мг/сут в течение 3-х дней).

На фоне терапии отмечалась (+) динамика: улучшение носового дыхания, появление обоняния, VAS = 3 → через 10 дней после окончания курса системных ГКС симптомы возобновились.

Март 2021 г.

Начата биологическая терапия препаратом дупилумаб (Дупиксент®) 300 мг п/к каждые 14 дней.

Пациентка получила 6 инъекций дупилумаба.

На фоне терапии восстановилось носовое дыхание, появилось обоняние, VAS = 2.

Май 2021 г.

КТ: практически полное освобождение околоносовых пазух от полипозной ткани.

Причины для проведения биологической терапии при неконтролируемом ХПРС, в т.ч. у пациентов, ранее не подвергавшихся хирургическому лечению

1. Для пациентов с сопутствующей тяжелой астмой таргетная биологическая терапия может обеспечить комплексное влияние на воспалительный процесс как в нижних, так и в верхних дыхательных путях.

2. Для пациентов с тяжелым ХПРС, у которых существует ограниченный доступ к специалистам-ринологам, или для тех, у кого время ожидания операции составляет >6 мес., старт с биологической терапии может быть лучшим подходом для немедленного облегчения симптомов. Если после 6 мес. терапии биологическим препаратом операция все еще необходима, хирургическое вмешательство может быть менее обширным, а заживление после операции может проходить быстрее и лучше. Биологическую терапию следует продолжить

после операции для обеспечения контроля и предотвращения рецидива.

3. Для пациентов с ограничениями для проведения хирургического вмешательства и/или у кого хирургия связана с более высокой (чем в среднем) частотой осложнений.

Bachert C, Desrosiers MY, Hellings PW, Laidlaw TM. The Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Mar;9(3):1099-1106

Дупилумаб (Дупиксент®)

Способ применения и дозы при ХПРС

- Дупилумаб вводится п/к.
- Начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов – 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели.
- Нагрузочная доза не требуется.
- В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем

продолжить лечение
в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата.

Особенности применения при ХПРС

- Препарат находится в предварительно заполненном одноразовом шприце.
- Не требуется коррекции режима дозирования в зависимости от массы тела пациентов (кроме подростков с атопическим дерматитом и массы тела <60 кг).
- В случае необходимости Дупиксент® можно хранить при комнатной температуре (до 25 °С) в течение 14 дней.
- Инъекцию препарата может делать либо сам пациент, либо лицо, ухаживающее за ним.

Заключение

- Хронический полипозный риносинусит характеризуется значительным бременем заболевания.
- В обновленных международных клинических рекомендациях по ХПРС EPOS 2020 и EUFOREA 2021 рекомендовано применение биологических препаратов для лечения пациентов с тяжелым ХПРС.
- Лечение дупилумабом (Дупиксент®) приводит к ↓ выраженности всех симптомов назального полипоза.
- Таргетная биологическая терапия – современная стратегия ведения пациентов с тяжелым ХПРС, которая открывает новые возможности для долгосрочного контроля над заболеванием и может быть рассмотрена в качестве альтернативы хирургическому вмешательству.