

DOI: 10.21802/artm.2022.4.24.66  
УДК 616-08-039.73:616.211-006.5

## ВПЛИВ АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ НА РЕГРЕСІЮ НАЗАЛЬНИХ ПОЛІПІВ ТА ЗАКЛАДЕНОСТІ НОСА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЛІПОЗНИМ РИНОСИНУСИТОМ

І.В. Кошель, Я.Р. Максименко

*Івано-Франківський національний медичний університет,  
кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови і шиї,  
м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-5466-4537, e-mail: ivannakoshel@gmail.com;  
ORCID ID: 0000-0003-3948-8405, e-mail: maksimenko.yaroslav.md@gmail.com*

**Резюме.** Хронічний риносинусит з назальним поліпозом (ХРСзНП) за домінуючим ендотипом поділяється на нейтрофільний (не тип 2) та еозинофільний (тип 2). Амінокапронова кислота (АКК) володіє десенсибілізуючими, антиферментними, антипроліферативними властивостями і здатна впливати на тип 2 ендотип.

**Мета.** Оцінка впливу додаткового призначення АКК на ступінь регресії назальних поліпів з пацієнтами, які отримують стандартну терапію ХРСзНП згідно з клінічними рекомендаціями.

**Матеріали і методи.** У дослідження включено 120 пацієнтів, розділених на дві групи: основну і контрольну. Пацієнтам призначалось базове лікування (іригаційна терапія сольовими розчинами та мометазону фураат), а в основній групі додатково АКК. Оцінка ефективності лікування ґрунтувалась на аналізі динаміки закладеності носа та регресії назальних поліпів на день 5, 10, 20 і 30. На 10 день визначались покази до хірургічного лікування.

**Результати.** Використання АКК при ХРСзНП сприяє достовірному зменшенню закладеності носа з V 2, регресії поліпів – з V 3. Це забезпечило статистично достовірне на 25 % зменшення прооперованих пацієнтів основної групи ( $p < 0,05$ ). Після вибуття прооперованих пацієнтів, групи значимо не відрізнялись за динамікою регресії закладеності носа та назальних поліпів на V 4 і V 5 ( $p > 0,05$ ).

### **Висновки:**

- додаткове призначення АКК пацієнтам з ХРСзНП сприяє більш швидкій регресії закладеності носа порівняно із регресією поліпів на п'ятий день лікування;
- спостерігається достовірна різниця у вираженості симптомів в основній групі на 10 день лікування порівняно із пацієнтами контрольної групи;
- достовірна позитивна динаміка клінічних симптомів корелює із достовірним, на 25 %, зменшенням оперативних втручань в основній групі.

**Ключові слова:** поліпозний риносинусит, амінокапронова кислота, терапія.

**Вступ.** Згідно з оновленими критеріями, представленими в ЕР3ОS 2020, визначення ендотипів ХРС ґрунтується на конкретному патофізіологічному механізмі, оскільки тільки така індивідуалізація дозволяє досягти персоналіфкованої терапії [1]. Вона може бути направлена на конкретні патофізіологічні процеси ендотипу пацієнта, з можливістю більш ефективного лікування та кращих його результатів [2, 3].

Координаційна група ЕРОS2020 вирішила розглядати фенотип хронічного риносинуситу з назальним поліпозом (ХРСзНП) за домінуючим ендотипом: тип 2 або не тип 2, а найбільш розповсюджений клінічний фенотип представлений еозинофільним типом запалення – (eХРС, eCRS) [4, 5]. Оскільки запалення типу 2 бере участь у патогенезі кількох супутніх захворювань, пацієнти з ХРСзНП часто мають коморбідну астму та/або непереносимість аспірину. Такі пацієнти піддаються більшій кількості операцій через часте рецидивування поліпозу [6, 7]. Розуміння принципів ендотипування ХРС та впливу особливостей кожного ендотипу на лікування призвело до рішення призначати лікування ХРС на основі ендотипування. Якщо лікування ХРСзНП чи без НП назальним кортикостероїдом та сольовим розчином недостатньо, необхідне додаткове обстеження з ендотипуванням

захворювання. Залежно від визначеного ендотипу, лікування може бути індивідуалізоване. Останні досягнення в лікуванні хронічного риносинуситу з ендотипуванням поліпів носа та визначенням біомаркерів має велике значення для щоденної практики [8].

ХРСзНП є найважчим фенотипом, резистентним до лікування, тому пацієнти досить часто лікуються оперативно [9]. Безумовно, хірургічне видалення поліпів усуває тільки прояви хвороби, але не причину, і є по своїй суті симптоматичним методом лікування. Як відомо, хірургічні втручання з приводу поліпозу, особливо аспіринасоційованого, характеризуються значною кровоточивістю як під час операції, так і в післяопераційному періоді, що значно ускладнює умови їх проведення, особливо при використанні ендоскопічних технологій. Таким пацієнтам рекомендується призначення препаратів, які впливають на тромбоцитарний компонент гемостазу [10]. Зміни гемостазу в пацієнтів з поліпозом проявляються і в інших його ланках. Дослідження показують визначну роль плазміногену в патогенезі поліпозу [11-13]. У пацієнтів із ХРСзНП активується ціла група серинових протеаз. Протеази цього класу, зокрема трипсин, хімотрипсин, еластаза, колагенази, матриксні металопротеїнази та інші, опосередковують різноманітні

фізіологічні та патофізіологічні процеси, включаючи патологічні реакції, такі як запальна, коагуляційна та геморагічна [14, 15].

**Обґрунтування дослідження.** Ідентифікація особливостей ендотипу ХРСЗНП і гіперчутливість до аспірину робить можливим призначати лікування на основі ендотипування. Одним із перспективних препаратів для цього могла б бути амінокапронова кислота (АКК). АКК є синтетичним похідним лізину з антифібринолітичною активністю, конкурентно пригнічує активацію плазміногену, тим самим зменшуючи перетворення плазміногену в плазмін (фібринолізин), фермент, який розкладає фібринові згустки, а також фібриноген та інші білки плазми, включаючи прокоагулянтні фактори V і VIII. Амінокапронова кислота конкурентно знижує перетворення плазміногену в плазмін активаторами плазміногену. Використовується для лікування та для профілактики кровотеч, включаючи кровотечі, викликані гіперфібринолізом, зниженням функціональної активності тромбоцитів і широко використовується в ЛОР практиці [16-18]. Крім того, відомо, що АКК є інгібітором серинових протеаз [19]. АКК, блокуючи активність більшості серинових протеаз, що беруть участь в утворенні компонентів системи комплементу, тим самим попереджає утворення C3a і C5a, що веде до пригнічення комплемент-залежної загибелі клітин, що індукує ремоделювання тканин і є одним із патофізіологічних механізмів поліпозного росту, а їх пригнічення сприяє зменшенню активності алергічного (еозинофільного) запалення [20-22].

Таким чином, АКК, крім гемостатичних, володіє ще десенсибілізуючими, антиферментними, антипроліферативними властивостями. Ці дані були підставою для її емпіричного призначення з метою лікування алергічного, вазомоторного риніту, поліпів носа як перорально, так і місцево [23, 24].

Як відомо, при оцінці клінічної ефективності схем фармакотерапії, крім суб'єктивних клінічних оцінок, важливе значення має об'єктивна оцінка ступеню регресії поліпів [25]. Системи оцінки поліпозу включають назальний бал Мельцера, який іноді називають загальною оцінкою поліпів і який найчастіше використовується для оцінки регресії поліпів у сучасних рандомізованих дослідженнях [26, 27]. Згідно зі шкалою Мельцера, ступенева оцінка поліпів проводиться наступним чином:

- 0 – поліпи відсутні;
- 1 – невеликі поліпи в середньому ході, не досягаючи нижнього краю середньої носової раковини;
- 2 – поліпи, що сягають нижче нижнього краю середньої носової раковини (оцінка модифікована для пацієнтів, які перенесли резекцію середньої носової раковини, таким чином, поліп має досягти верхньої частини нижньої носової раковини, щоб отримати бал 2);
- 3 – великі поліпи, що сягають нижнього краю нижньої носової раковини, або поліпи посередині середньої носової раковини;
- 4 – великі поліпи, що викликають повну непрохідність нижнього носового ходу.

Система підрахунку балів використовується для оцінки розміру поліпа в кожному носовому ході за допомогою відеоендоскопії носа. Оцінка назальних поліпів – це сума балів односторонніх поліпів для кожного носового ходу.

**Мета дослідження:** оцінка впливу додаткового призначення амінокапронової кислоти на ступінь регресії назальних поліпів у порівнянні з пацієнтами, які отримують стандартну терапію ХРСЗНП згідно з клінічними рекомендаціями.

**Матеріали і методи.** У дослідження включено 120 амбулаторних пацієнтів, у яких був діагностований ХРСЗНП. Усі пацієнти розділені на дві групи: основну (n - 60) і контрольну (n - 60). До основної групи (n - 60) включено 35 (58,3 %) чоловіків і 25 (41,7 %) жінок, в контрольну групу (n - 60) включено 32 (53,3 %) чоловіків і 28 (46,7 %) жінок. Середній вік пацієнтів основної групи склав 45,8 років, контрольної – 47,0 років.

Діагностичні і диференційно-діагностичні критерії ХРСЗНП оцінювались відповідно до рекомендацій, представлених в клінічних керівництвах [1]. Клінічний діагноз визначався при наявності відповідних симптомів тривалістю понад 12 тижнів й ендоскопічно підтверджених поліпах носової порожнини. Пацієнти двох груп були порівнянні за основними клінічними і прогностичними ознаками. Усі пацієнти у відповідності із клінічними рекомендаціями отримували базове лікування назального поліпозу: іригаційну терапію фізіологічним розчином морської води 4 рази на день і топічний кортикостероїдний препарат (мометазону фураат) у дозі 200 мг (по 2 інстиляції в кожен ніздрю двічі на день) [1].

Таблиця 1

Розклад візитів

V (візит)	V1	V2	V3	V4	V5				
день	0	1-4	5	6-9	10	11-19	20	21-29	30
Основна гр.	Базове лікування + АКК								
Контрольна гр.	Базове лікування								

**Примітки:** V1 день 0 Включення в дослідження, призначення лікування;

V2 день 5 ± 1 Оцінка стану; V3 день 10 ± 1 Оцінка ефективності лікування, показів до операції;

V4 день 20 ± 1 Оцінка стану, ефективності лікування; V5 день 30 ± 1 Оцінка стану, ефективності лікування.

Пацієнтам основної групи з першого дня лікування додатково призначали амінокапронову кислоту. Уведення препарату здійснювалось перорально, по 1 г (1 пакетик) 3 рази на добу, запиваючи водою протягом 10 діб. Затвердженими показаннями до застосування є

профілактика кровотеч при хірургічних втручаннях [16].

У рамках дослідження після встановлення діагнозу і призначення лікування на першому візиті (V1), проводились контрольні візити пацієнтів

(табл. 1). Під час кожного візиту оцінювалась регресія закладеності носа, а також проводилась ендоскопічна оцінка розмірів носових поліпів згідно з критеріями Мельцера. На візиті 3 (10±1день) лікарем спільно з пацієнтом приймалось рішення про необхідність виконання хірургічного втручання. Пацієнти, які не підлягали хірургічному лікуванню, продовжували прийом препарату до 30 днів.

Головним критерієм ефективності було зменшення вираженості симптомів, ступінь регресії поліпів на кожному візиті в порівнянні з 1-м візитом.

Дані, отримані в процесі дослідження, аналізувались за допомогою статистичних методів, з

використанням пакету програм «SPSS 23». Статистично значущими вважались відмінності при  $p < 0,05$  (95%-й рівень значущості).

**Результати дослідження.** Типовим суб'єктивним клінічним симптомом, який найбільше асоціюється з назальним поліпозом, є закладеність носа, а об'єктивним – наявність самих поліпів.

У таблиці 2 представлена динаміка регресії вираженості закладеності носа та ступенем регресії поліпів у досліджуваних пацієнтів на V2, V3, V4 та V5 порівняно із першим візитом (V1).

Таблиця 2

Вираженість симптомів в балах у пацієнтів з ХРСЗНП у процесі лікування

Показник	Візит (V)	Основна група			Контрольна група		
		n	Сер. арифм	Станд. відхилення	n	Сер. арифм	Станд. відхилення
Закладеність носа	V 1	60	3,86	0,66	60	3,58	0,86
	V 2	60	3,68	0,71	60	3,76	0,80
	V 3	60	3,36	0,89	60	3,80	0,85
	V 4	26	2,76	0,78	11	2,55	0,69
	V 5	26	2,08	0,66	11	1,91	0,54
Оцінка поліпів за Meltzer score	V 1	60	3,20	0,78	60	3,03	0,88
	V 2	60	3,08	0,79	60	3,02	0,87
	V 3	60	2,68	0,91	60	3,00	0,82
	V 4	26	2,08	0,74	11	2,18	0,75
	V 5	26	1,96	0,66	11	1,64	0,67

Такий симптом як закладеність носа відображає обструкцію носової порожнини, яка при наявності поліпозу може характеризувати не тільки набрякові зміни слизової, а й розмір поліпів. На V1 виразність закладеності носа була порівнянною в групах: 3,86 в основній і 3,58 в контрольній. Відзначається регресія виразності закладеності носа в пацієнтів основної групи з 3,86 до 3,68 бала на V2, до 3,36 на V3, до 2,76 на V4 і до 2,08 на V5. У пацієнтів контрольної групи відмічається відсутність динаміки закладеності: на V2 – 3,76 бала, на V3 – 3,80, з подальшою регресією до 2,55 на V4 і до 1,91 на V5.

Ступінь поліпозу на V1 у пацієнтів основної групи оцінювався в 3,20 балів, контрольної – у 3,03. У процесі спостереження і лікування на V2 у групах відмічалась відсутність динаміки: основна – 3,08, контрольна – 3,02 бала. Починаючи з V3, в основній групі відзначається регресія симптому відповідно до 2,68, 2,09 та 1,96 на V5. У контрольній групі – 3,00 на V3, 2,18 на V4 та 1,64 на V5.

Згідно з дизайном дослідження, після оцінки ефективності лікування на V3, пацієнтам визначались покази до оперативного втручання.

Необхідність хірургічного втручання в основній групі була у 43 пацієнтів із 60, що склало 56,7 %. У контрольній операція призначена 49 пацієнтам з 60, що склало 81,7 %. Різниця в кількості оперованих пацієнтів склала 25 %. Порівняння даних по кількості оперованих пацієнтів за допомогою критерію  $\chi^2$  показало достовірну різницю між пацієнтами основної та контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Пацієнти, які не підлягали хірургічному лікуванню, продовжували прийом препарату до 30 днів. У зв'язку з цим нами проведений аналіз динаміки

клінічної симптоматики в обох групах пацієнтів до та після вибування пацієнтів, яким проводилось хірургічне лікування. У таблицях 3 і 4 представлені дані порівняльного аналізу динаміки показників між групами у всіх пацієнтів до операції і серед пацієнтів, які залишилися після вибуття оперованих. Показники були обчислені як індивідуальні різниці для кожного пацієнта по кожному параметру в порівнянні з першим візитом:  $dT2 = \text{Візит 2} - \text{Візит 1}$ ,  $dT3 = \text{Візит 3} - \text{Візит 1}$ , а також на Візит 4 і Візит 5. Порівняння між групами за цими показниками ( $dTi$ ) виконувалося за допомогою критерію Манна-Уїтні.

У таблиці 3 представлено порівняння між групами динаміки регресії виразності симптомів до вибуття оперованих пацієнтів. Як видно з наведених даних, групи статистично значимо відрізняються за динамікою зниження виразності закладеності носа і ступенем регресії поліпів ( $p < 0,05$ ).

У таблиці 4 представлено порівняння між групами після вибуття оперованих пацієнтів.

Як видно з наведених даних, групи значимо не відрізнялись за динамікою виразності закладеності носа та оцінкою регресії поліпів за Meltzer після вибуття пацієнтів, яким було призначено операцію ( $p > 0,05$ ).

**Обговорення результатів.** Як відомо, розробка концепції ендотипування ХРС призвела до можливості проводити персоналізоване лікування. Якщо лікування ХРСЗНП назальним кортикостероїдом та сольовим розчином недостатньо, підвищення ефективності фармакотерапії є важливим клінічним завданням, яке може бути вирішено через ендотипування [2, 3].

Таблиця 3

## Порівняння динаміки регресії симптомів до вибуття оперованих пацієнтів

Показник	dTi	U Мана - Уїтні	W Вілкоксона	Z-статистика	p-знач.*
Закладеність носа	V 2 – V 1	1244,500	3074,500	-3,554	0,000*
	V 3 – V 1	940,500	2770,500	-4,831	0,000*
Оцінка поліпів за Meltzer score	V 2 – V 1	1620,000	3450,000	-2,187	0,029*
	V 3 – V 1	961,000	2791,000	-5,486	0,000*

**Примітки.** Рівень значимості 0,05.

\*Спостерігаються статистично значимі відмінності між групами.

Таблиця 4

## Порівняння динаміки регресії симптомів після вибуття оперованих пацієнтів

Показник	Візит	U Мана - Уїтні	W Вілкоксона	Z-статистика	p-знач.*
Закладеність носа	V 4	111,500	177,500	-1,159	0,246
	V 5	119,500	185,500	-0,903	0,367
Оцінка поліпів за Meltzer score	V 4	133,500	484,500	-0,350	0,726
	V 5	101,500	167,500	-1,595	0,111

**Примітки.** Рівень значимості 0,05.

\*Спостерігаються статистично значимі відмінності між групами.

Разом з тим, можливість ефективного, патогенетично обґрунтованого лікування на основі ендотипування залишається недостатньо вивченою.

Дослідженням продемонстровано, що застосування АКК на додаток до базової терапії ХРСзНП має доведений клінічний ефект. Пацієнти в основній групі продемонстрували клінічно значиме зменшення виразності закладеності носа, починаючи з V2 на V3, V4 і на V5. У пацієнтів контрольної групи виразні динамічні зміни симптому відмічались пізніше – на V4 і на V5.

Закладеність носа може бути пов'язана із запально-набряковими змінами слизової оболонки носової порожнини і з механічною обструкцією носової порожнини поліпами. Оцінка результатів показує, що на V2 у групах відмічалась відсутність динаміки в регресії поліпів. Їх зменшення визначається на V3 в основній групі, і на V4 – в контрольній. Це пояснюється більш «оперативним» впливом призначеного лікування на запально-набрякові зміни слизової оболонки і перші дні лікування без видимої реакції поліпів. Зміни в розмірах поліпів починали визначатись починаючи з 10-го дня лікування (V3).

Краща динаміка регресії закладеності носа та регресії поліпів забезпечила значну, статистично достовірну різницю в кількості прооперованих пацієнтів: 56,7 % в основній проти 81,7% у контрольній (p<0,05). Консервативне лікування продовжили 43,3 % пацієнтів основної та 18,3 % контрольної групи (p<0,05).

Пацієнтам, включеним в дослідження, АКК призначалась як компонент передопераційної підготовки, однак покази до операції уточнювались на 10-й день (V3). У зв'язку з тим, що частина пацієнтів підлягала оперативному лікуванню, нами проведений аналіз динаміки закладеності носа та регресії поліпів в обох групах пацієнтів до та після вибування оперованих пацієнтів.

Показано, що додаткове призначення АКК забезпечило статистично значиму відмінність по динаміці регресії закладеності носа та регресії поліпів на V 2 і V 3 порівняно з V 1 (p<0,05). Разом з тим, після

вибуття прооперованих пацієнтів групи значимо не відрізнялись за динамікою регресії закладеності та поліпів (p>0,05). Це пов'язано з тим, що на V 2 і V 3 група пацієнтів із «резистентністю» лікування була прооперована. Однак, додаткове призначення АКК збільшило його ефективність, що дозволило на 25 % збільшити частку пацієнтів, яким продовжене консервативне лікування.

Таку відмінність в динаміці регресії симптоматики можна пояснити особливостями біологічної дії АКК, яка здатна впливати на патофізіологічні особливості, які характеризують ендотип дифузного еозинофільного ХРСзНП. Препарат конкурентно пригнічує активацію плазміногену й знижує утворення плазміну [19]. Крім того, АКК, являючись інгібітором серинових протеаз, попереджає утворення С3а і С5а, що індукують посилення активності еозинофільного запалення, ремоделювання тканин, забезпечуючи патофізіологічні механізми поліпозного росту [20, 21]. Саме цей аспект обґрунтовує можливість призначення лікування на основі ендотипування.

Дизайн передбачав порівняльне дослідження, що не дало можливості провести «плацебо» контроль. Однак порівняння проводилось з лікуванням ХРСзНП відповідно до рекомендацій, які передбачають використання іригаційної терапії і топічного кортикостероїда. Вплив зазначеного лікування можна вважати однаковим у групах. У зв'язку з цим відмінності в результатах лікування можна віднести за рахунок клінічних ефектів АКК, оскільки групові характеристики були співставимі.

**Висновки.** Додаткове до базової терапії призначення АКК пацієнтам з ХРСзНП сприяє більш швидкій регресії закладеності носа, пов'язаної із набряковими змінами слизової оболонки носової порожнини, порівняно із регресією поліпів на п'ятий день лікування.

Спостерігається достовірна різниця у виразності симптомів в основній групі на 10 день лікування порівняно із пацієнтами контрольної групи.

Достовірною позитивною динамікою клінічних симптомів корелює із достовірним, на 25 %, зменшенням кількості оперативних втручань в основній групі.

#### References:

- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20; 58(Suppl. 29):1-464. doi:org/10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
- Brown HJ, Tajudeen BA, Kuhar HN, Gattuso P, Batra PS, Mahdavinia M. Defining the Allergic Endotype of Chronic Rhinosinusitis by Structured Histopathology and Clinical Variables. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Oct; 9(10):3797-3804. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.013. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34174492; PMCID: PMC8511331.
- Kato A, Peters AT, Stevens WW, Schleimer RP, Tan BK, Kern RC. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. *Allergy*. 2022 Mar; 77(3):812-826. doi: 10.1111/all.15074. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34473358; PMCID: PMC9148187.
- Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, Ninomiya T, Tokunaga T, Tsutsumiuchi T, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019 Oct; 68(4):403-412. doi: 10.1016/j.alit.2019.07.002. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31402319.
- Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, Buchwald CV. Systemic Immune Profile in Patients With CRSwNP. *Ear Nose Throat J*. 2021 Sep; 100(5\_suppl):554S-561S.
- Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul-Aug; 5(4):1061-1070.e3 doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.027. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28286156; PMCID: PMC5503772.
- White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13; 379(11):1060-1070.
- Maniu AA, Perde-Schrepler MI, Tatomir CB, Tănase MI, Dindelegan MG, Budu VA, et al. Latest advances in chronic rhinosinusitis with nasal polyps endotyping and biomarkers, and their significance for daily practice. *Rom J Morphol Embryol*. 2020 Apr-Jun; 61(2):309-320.
- Zabolotna DD, Kochel IV. Clinical phenotype of aspirin-associated polyposis rhinosinusitis. *Rhinology*. 2015; 3-4:83-90.
- Zabolotna DD, Kochel IV. The state of platelet hemostasis with chronic polyposis rhinosinusitis. *Journey of ear, nose and throat diseases*. 2016; 4:15-22.
- Chen CL, Zhao JF, Guo CL, Pan L, Ma J, Wang YT, et al. Nasal secretion tissue plasminogen activator: A novel effective predictor of nasal polyp recurrence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Aug; 10(8):2191-2194.e3 doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.031. Epub 2022 May 5. PMID: 35526775.
- Larsen K, de Maat MP, Jespersen J. Plasminogen activators in human nasal polyps and mucosa. *Rhinology*. 1997 Dec; 35(4):175-7. PMID: 9532638.
- Hamaguchi Y, Ohi M, Sakakura Y, Miyoshi Y. Partial purification and characterization of the tissue plasminogen activator in nasal mucosa and nasal polyp. *Biochem Med*. 1985 Feb; 33(1):117-23. doi: 10.1016/0006-2944(85)90134-6. PMID: 4039564.
- Patel S. A critical review on serine protease: Key immune manipulator and pathology mediator. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Nov-Dec; 45(6):579-591. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.011. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28236540; PMCID: PMC7126602.
- Guerra G, Testa D, Salzano FA, Tafuri D, Hay E, Schettino Bs A, et al. Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Etiopathogenesis and Recurrence. *Ear Nose Throat J*. 2021 Sep; 100(5\_suppl):597S-605S. doi: 10.1177/0145561319896635. Epub 2020 Jan 1. PMID: 31893934.
- National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 564, Aminocaproic acid. Retrieved September 9, 2022 Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aminocaproic-acid>
- Golembiewski J. Antifibrinolytic Use in the Perioperative Setting: Aminocaproic Acid and Tranexamic Acid. *J Perianesth Nurs*. 2015 Dec; 30(6):560-563. doi: 10.1016/j.jopan.2015.09.005. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26596393.
- Shumkova, E. Amelina, V. Svistushkin, S. Krasovskiy, E. Sinkov. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in adult cystic fibrosis patients: optimal medical and surgical strategies. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020 June; 19(2):S1-S2. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(20)30167-3).
- Prandota J, Pankow-Prandota L, Kotecki L. Impaired activation of the fibrinolytic system in children with Henoch-Schönlein purpura: beneficial effect of hydrocortisone plus Sigma-aminocaproic acid therapy on disappearance rate of cutaneous vasculitis and fibrinolysis. *Am J Ther*. 2001 Jan-Feb; 8(1):11-9. doi: 10.1097/00045391-200101000-00004. PMID: 11304653.
- Sim RB, Tsiftoglou SA. Proteases of the complement system. *Biochem Soc Trans*. 2004 Feb; 32(Pt 1):21-7. doi: 10.1042/bst0320021. PMID: 14748705.
- Laumonier Y, Karsten CM, Köhl J. Novel insights into the expression pattern of anaphylatoxin receptors in mice and men. *Mol Immunol*. 2017 Sep; 89:44-58. doi: 10.1016/j.molimm.2017.05.019. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28600003.
- Li X, Li C, Zhu G, Yuan W, Xiao ZA. TGF- $\beta$ 1 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition of Chronic Sinusitis with Nasal Polyps through MicroRNA-21. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 179(4):304-319. doi: 10.1159/000497829. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30982052.
- Frantzov BL, Frantzova SB. Medicine therapy of diseases of ear, nose and throat. *Health*. 1988. P.280.
- Sosyn IN, Buyavych AG. Physiotherapy of diseases of ear, nose and throat. Simferopol. Crimean State Medical University. 2007. P.368.

25. Chitguppi C, Patel P, Gandler A, Murphy K, Khoury Md T, Monostra P, et al. Effect of Benralizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma and Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Case Series. *Am J Rhinol Allergy*. 2021 Sep; 35(5):559-567. doi: 10.1177/1945892420978351. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33302694.
26. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis Initiative. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Nov; 135(5 Suppl):S31-80.
27. Peters AT, Han JK, Hellings P, Heffler E, Gevaert P, Bachert C, Xu Y, Chuang CC, Neupane B, Msihid J, Mannent LP, Guyot P, Kamat S. Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jun; 9(6):2461-2471.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.031. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33548517.

UDC 616-08-039.73:616.211-006.5

### INFLUENCE OF AMINOCAPRONIC ACID ON THE REGRESSION OF NASAL POLYPS AND NASAL CONGESTION IN PATIENTS WITH POLYPOUS RHINOSINUSITIS

I.V. Koshel, Ya.R. Maksymenko

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Otorhinolaryngology with the course of  
Head and Neck Surgery, Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-5466-4537,  
e-mail: ivannakoshel@gmail.com;  
ORCID ID: 0000-0003-3948-8405,  
e-mail: maksimenko.yaroslav.md@gmail.com*

**Abstract.** Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRS with NP) is a clinical syndrome including several clinical phenotypes and endotypes with differences in pathophysiology and is divided into neutrophilic (non-type 2) and eosinophilic (type 2) according to the dominant endotype, which is the most severe variant associated with therapy resistance and frequent recurrence. Such phenotype requires personalized treatment, and pharmacotherapy based on endotyping is prospective. Aminocaproic acid (ACA) competitively inhibits plasminogen and plasmin formation, inhibits C3a and C5a, which can affect the pathophysiological mechanisms of eosinophilic inflammation and polypous growth, since, in addition to hemostatic properties, it also has desensitizing, anti-enzymatic, and anti-proliferative properties.

**The aim of the research:** to evaluate the influence of additional administration of aminocaproic acid on

the degree of regression of nasal polyps in comparison with patients receiving standard therapy of Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis according to clinical recommendations.

**Material and methods.** The study included 120 outpatients, divided into two groups: the main (n - 60) and control (n - 60) ones. The average age of the main group was 45.8 years; the control group was 47.0 years. Patients were prescribed basic treatment (irrigation therapy with saline solutions and mometasone furoate), and in the main group – additionally aminocaproic acid (ACA). The evaluation of treatment effectiveness was based on the analysis of the dynamics of nasal congestion and the regression of nasal polyps at V2 (day 5±1), V3 (day 10±1), V4 (day 20±1) and V5 (day 30±1) compared to V0. Indications for surgical treatment were determined at V3.

**Results.** The use of aminocaproic acid in Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis contributes to a reliable reduction in the severity of the main clinical symptoms (rhinorrhea, postnasal drip, nasal congestion, reduced sense of smell), nasal congestion starting from V2, regression of polyps – from V3 compared to patients of the control group. This ensured a statistically significant 25% reduction in the number of operated patients: 56.7% in the main group versus 81.7% in the control (p<0.05). Conservative treatment was continued by 43.3% of patients of the main group and by 18.3% of patients of the control group (p<0.05). After the operated patients were removed from the groups, they did not significantly differ in the dynamics of regression of nasal congestion and nasal polyps at V4 and V5 (p>0.05). Differences in the results of treatment are attributed to the clinical effects of Aminocaproic acid (ACA), since the group characteristics of the patients were commensurable.

#### Conclusions:

- the additional appointment of Aminocaproic acid (ACA) to patients with Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis contributes to a faster regression of nasal congestion associated with edematous changes of the mucous membrane of the nasal cavity, compared to the regression of polyps during the fifth day of treatment;
- there is a significant difference in the severity of symptoms in the main group during the 10<sup>th</sup> day of treatment compared to patients in the control group;
- the reliable positive dynamics of clinical symptoms correlates with a reliable, at 25%, decrease in the number of operative interventions in the main group.

**Keywords:** polypous rhinosinusitis, aminocaproic acid, therapy.

Стаття надійшла в редакцію 31.10.2022 р.

Стаття прийнята до друку 23.12.2022 р.