

**ОЦІНКА ВПЛИВУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ  
АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ НА ПЕРЕБІГ  
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НАЗАЛЬНИМ  
ПОЛІПОЗОМ**

**І.В. Кошель<sup>1</sup>, Я.Р. Максименко<sup>2</sup>**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови і шиї,*

*76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 24;*

*e-mail: [ivannakoshel@gmail.com](mailto:ivannakoshel@gmail.com);*

*e-mail: [maksimenko.yaroslav.md@gmail.com](mailto:maksimenko.yaroslav.md@gmail.com)*

*Хронічний риносинусит з назальним поліпозом (ХРСзНП) за домінуючим ендотипом включає еозинофільний, який є найтяжчим варіантом. Пацієнти, як правило, мають більш тяжкий клінічний перебіг, поліпи ростуть швидко і часто рецидивують. Основним методом оперативного лікування є функціональна ендоскопічна ендоназальна хірургія. Особливості ендотипу ХРСзНП обґрунтовують використання амінокапронової кислоти (АКК) для передопераційної підготовки. Метою дослідження є оцінити вплив передопераційного призначення АКК на перебіг раннього післяопераційного періоду у порівнянні з пацієнтами, які отримують стандартну терапію ХРСзНП згідно клінічних рекомендацій. У дослідження включено 120 пацієнтів, розділених на дві групи: основну (n - 60) і контрольну (n - 60). Пацієнтам призначалось базове лікування (іригаційна терапія сольовими розчинами та мометазону фураат), а в основній групі додатково АКК. Пацієнтам, які підлягали хірургічному лікуванню, проводилась FESS. Для визначення особливостей післяопераційного періоду відібрано 20 пацієнтів – по 10 із кожної групи. Проводився аналіз носового дихання та транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа*

*Використання АКК при ХРСзНП сприяє достовірному зменшенню кількості прооперованих пацієнтів: необхідність хірургічного втручання в основній групі була у 56,7% пацієнтів і 81,7% у контрольній. Результати аналізу динаміки відновлення носового дихання та мукоциліарного кліренсу продемонстрували, що сьома доба післяопераційного періоду завершилось практично повним відновленням носового дихання та транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа пацієнтів дослідної і контрольної групи. Відмінності в перебігу післяопераційного періоду статистично не достовірні. Використання АКК додатково до базової терапії пацієнтам, хворим на ХРСзНП на 25% зменшує необхідність хірургічного лікування.*

*Не відмічено впливу додаєтвового призначення АКК в передопераційному періоді на перебіг післяопераційного періоду у оперованих пацієнтів.*

**Ключові слова:** Поліпозний риносинусит, амінокапронова кислота, хірургічне лікування.

### **Вступ**

Хронічний риносинусит (ХРС) є складним захворюванням і представляє собою клінічний синдром, а не окреме захворювання [1,2]. В свою чергу клінічний синдром включає кілька варіантів з відмінностями патофізіології, яка лежить в їх основі [1,3]. В поняття еозинофільний ХРС входить основний і найбільш розповсюджений фенотип – хронічний риносинусит із назальним поліпозом (ХРСзНП (CRSwNP) [4-6]. Пацієнти, як правило, мають більш важкий клінічний перебіг, поліпи ростуть швидко, і вони піддаються більшій кількості операцій через стійкий характер їхнього захворювання і часте рецидивування поліпозу [7,8]. Якщо базове лікування ХРСзНП назальним кортикостероїдом та сольовим розчином недостатньо, пацієнти, як правило направляються на хірургічне лікування. Безумовно, хірургічне видалення поліпів усуває тільки прояви хвороби, але не причину і є по своїй суті симптоматичним методом лікування, тому необхідне додаткове обстеження з ендотипуванням захворювання [9]. ХРСзНП переважно характеризується запаленням типу 2 і характеризуються значним підвищенням IL-5, IL-6, IL-13 та IFN- $\gamma$  [10]. Новітніми дослідженнями показано, що протеази, зокрема трипсин, хімотрипсин, еластаза, колагенази, тромбін, субтилізин та інші, опосередковують різноманітні фізіологічні та патофізіологічні процеси, включаючи патологічні реакції, такі як запальна, коагуляційна та геморагічна і приймають участь у формування носових поліпів [11]. Проведено ряд досліджень, в яких доведено, що патогенез назальних поліпів, пов'язаний із активністю матриксних металопротеїназ (ММП) та їх інгібіторів у поліпозній тканині [12-14].

Як відомо, хірургічні втручання з приводу поліпозу характеризуються значною кровоточивістю, що значно ускладнює умови їх проведення, особливо при використанні ендоскопічних технологій. Таким пацієнтам рекомендується призначення препаратів, які впливають на тромбоцитарний компонент гемостазу, зокрема амінокапронову кислоту (АКК) [15]. Однак АКК крім гемостатичних, володіє ще десенсибілізуючими, антиферментними, антипроліферативними властивостями [16-18]. Вона блокує активність більшості серинових протеаз, матриксних металопротеїназ, які є одним із патофізіологічних механізмів поліпозного росту [19]. Дослідженнями показано, що додаткове до стандартного лікування хронічного риносинуситу з назальним поліпозом, призначення амінокапронової кислоти в рамках передопераційної підготовки при

комплексному лікуванню пацієнтів показало свою ефективність в регресії основних клінічних симптомів ХРС з НП [20]. Метою дослідження є оцінити вплив передопераційного призначення амінокапронової кислоти на перебіг раннього післяопераційного періоду у порівнянні з пацієнтами, які отримують стандартну терапію ХРСзНП згідно клінічних рекомендацій.

#### **Методика проведення дослідження**

У дослідження включено 120 пацієнтів, у яких був діагностований ХРСзНП, 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. Всі 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 фуроат) в дозі 200 мг. (по 2 інстиляції в кожну ніздрю двічі на день) [1]. Пацієнтам основної групи з першого дня лікування додатково призначали амінокапронову кислоту. Введення препарату здійснювалось перорально, по 1 г (1 пакетик) 3 рази на добу, запиваючи водою протягом 10 діб [21]. Після оцінки ефективності лікування та показів до оперативного втручання, пацієнтам, які підлягали хірургічному лікуванню, проводилась FESS. Для визначення особливостей післяопераційного періоду відібрано 20 пацієнтів. Оперовані пацієнти були поділені, як і в передопераційному періоді, на дві групи:

- основна група - 10 пацієнтів, яким в передопераційному періоді додатково до базової терапії призначали амінокапронову кислоту
- контрольна група - 10 хворих, що отримували тільки базову терапію.

Прооперовані хворі з першого дня післяопераційного періоду отримували: туалет, анемізацію носової порожнини, іригаційну терапію сольовими розчинами, фітоніринговий препарат BNO 101 згідно інструкції (2 драже або 50 крапель тричі на день).

В післяопераційному періоді оцінювалась динаміка скарг хворих на закладеність носа та функція мукоциліарної транспортної системи (МТС) за допомогою сахаринового тесту в 1-й, 3-й та 7-й день післяопераційного періоду.

Після оцінки показів до оперативного втручання, проведено порівняння груп за кількістю пацієнтів, які були прооперовані (рис. 1).

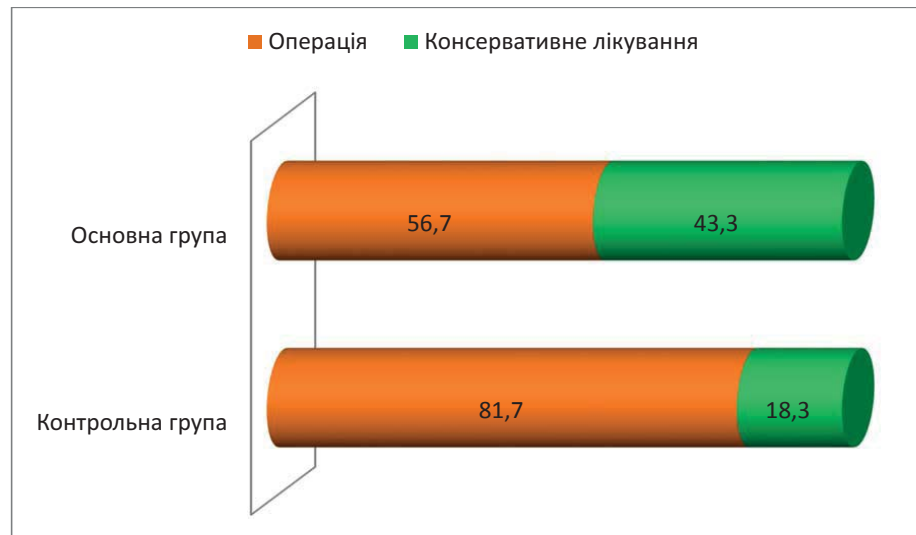


Рис. 1. Кількість прооперованих пацієнтів

Необхідність хірургічного втручання в основній групі була у 34 пацієнтів із 60, що склало 56,7%. У контрольній групі операція призначена 49 пацієнтам з 60, що склало 81,7% (різниця між пацієнтами основної та контрольної групи достовірна -  $p < 0,05$ ).

Динаміка регресії закладеності носа в післяопераційному періоді представлена на (рис. 2). Утруднення носового дихання в перший день післяопераційного періоду (Д1) виявилось найбільш розповсюдженою ознакою і зустрічалось практично у всіх хворих обох груп – 100 % контрольної та 100 % дослідної.

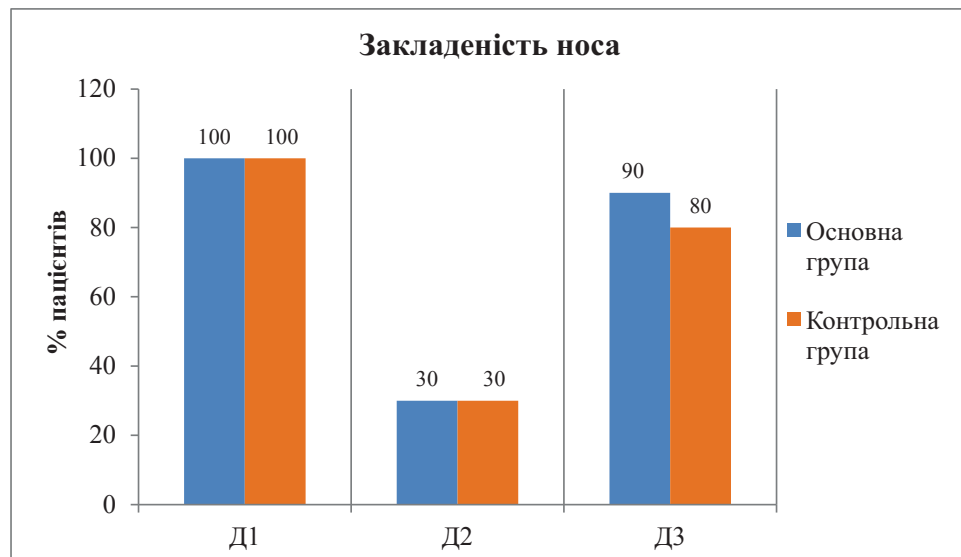


Рис. 2 Динаміка регресії закладеності носа в післяопераційному періоді.

Виразна регресія цього клінічного симптому відзначалась вже на третю добу (Д3) післяопераційного періоду і його частота складала 30 % (3 особи із 10), у основній та контрольній групах. На 7-у добу (Д7) післяопераційного періоду носове дихання значно покращилось у більшості – 8 із 10 пацієнтів (80 %) контрольної групи та у 9 (90 %) пацієнтів основної. Статистично значима різниця між групами на Д3 та Д7 відсутня.

Суб'єктивне відчуття покращення носового дихання не може бути повноцінним критерієм ефективності лікування, оскільки після практично повної назальної обструкції навіть незначне суб'єктивне полегшення носового дихання сприймається як значне покращення. Тому динаміка перебігу післяопераційного періоду була об'єктивізована з використанням функціонального методу дослідження функції МТС - сахаринового тесту. При вивченні стану транспортної функції миготливого епітелію слизової оболонки носа на 1-й день післяопераційного періоду у всіх пацієнтів мав місце III ступінь її порушення (рис. 3).

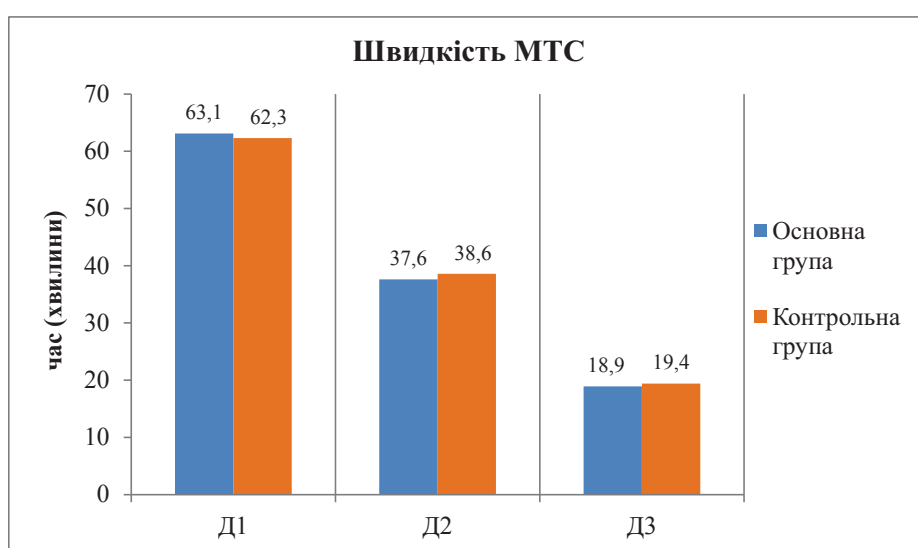


Рис. 3 Динаміка відновлення транспортної функції миготливого епітелію.

В контрольній групі середнє значення сахаринового тесту складало  $62,3 \pm 0,03$  хвилини, в основній –  $63,1 \pm 0,09$  хвилини. Відмінності у середніх значеннях сахаринового тесту між групами на перший день післяопераційного періоду були не достовірні ( $p > 0,05$ ) (рис. 3). В процесі лікування була відмічена тенденція до відновлення функції МТС і скорочення часових показників сахаринового тесту. В контрольній групі на 3-й день тест складав  $38,6 \pm 0,08$ , основній -  $37,6 \pm 0,09$  хвилин (II ступінь порушення транспортної функції). На 7 день післяопераційного

періоду показники мукоциліарного транспорту прийшли практично до норми: тривалість сахариного тесту була  $18,8 \pm 0,10$  хв. в основній групі і  $19,4 \pm 0,10$  хв. в контрольній (різниця між групами не достовірна ( $p > 0,05$  порівняно з контролем)).

Таким чином, результати аналізу динаміки відновлення носового дихання та мукоциліарного кліренсу продемонстрували, що сьома доба післяопераційного періоду завершилось практично повним відновленням носового дихання та транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа пацієнтів дослідної і контрольної групи. Відмінності в перебігу післяопераційного періоду і відновленні функцій носової порожнини були не достовірними.

Як відомо, ХРС є складним захворюванням і представляє собою клінічний синдром, а не окреме захворювання [1,2]. В свою чергу клінічний синдром включає кілька варіантів з відмінностями патофізіології, яка лежить в їх основі. Тому, якщо базове лікування ХРСЗНП назальним кортикостероїдом та сольовим розчином недостатньо, пацієнти, як правило направляються на хірургічне лікування. Важливим клінічним завданням є підвищення ефективності фармакотерапії.

Пацієнти, включені в дослідження, не потребували негайного хірургічного лікування, а АКК призначалась як компонент передопераційної підготовки для планового хірургічного лікування, зокрема для профілактики інтраопераційної кровоточивості [15]. Однак, додаткове призначення АКК збільшило ефективність консервативного лікування. При десятиденному періоді спостереження у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною відзначався «терапевтичний вигравш», що дозволив оцінити динаміку захворювання як «позитивну» і приймати обґрунтоване рішення про подальшу тактику лікування. Це дозволило продовжити консервативне лікування у 43,3% пацієнтів основної групи. Пацієнтів, які показали «чутливість» до стандартного лікування (контрольна група) було тільки 18,3%. Необхідність хірургічного втручання в основній групі була у 56,7% пацієнтів і 81,7% у контрольній.

Хірургічне лікування поліпозу є по своїй суті симптоматичним методом, а основна мета втручання - полегшення симптомів назальної обструкції при неефективності консервативного лікування [9]. Проте суб'єктивне відчуття покращення носового дихання після операції не може бути повноцінним критерієм ефективності з урахуванням передопераційного лікування, оскільки після повної назальної обструкції навіть незначне суб'єктивне полегшення носового дихання досить позитивно сприймається пацієнтами. Тому для оцінки можливого впливу додаткового призначення АКК в передопераційному періоді, динаміка перебігу післяопераційного періоду була оцінена шляхом аналізу симптому закладеності носа та

об'єктивізована з використанням назальної пікфлоуметрії. В результаті дослідження відмічена відсутність впливу передопераційної терапії АКК на перебіг післяопераційного періоду.

Таким чином, призначення АКК пацієнтам, хворим на ХРСзНП забезпечило «терапевтичний виграш» додатково у 25% пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Це дозволило оцінити динаміку захворювання, як «достовірно позитивну» у перші 10 днів лікування. Доведена ефективність лікування з використанням АКК з точки зору виразності регресії симптомів дозволить ширше реалізовувати стратегію мінімально інвазивного консервативного лікування та знизити кількість необґрунтованих оперативних втручань.

Результати досліджень продемонстрували, що у хворих основної групи, яким у передопераційному періоді додатково до базової терапії призначалась АКК, динаміка відновлення функції носового дихання і мукоциліарного транспорту суттєво не відрізнялась від пацієнтів контрольної групи. Таким чином АКК не впливає на перебіг післяопераційного періоду.

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

### Висновки

Використання АКК додатково до базової терапії пацієнтам, хворим на ХРСзНП на 25% зменшує необхідність хірургічного лікування.

Не відмічено впливу додаткового призначення АКК в передопераційному періоді на перебіг післяопераційного періоду у оперованих пацієнтів.

### Література

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020.- Rhinology.-2020.- Suppl. 29: 1-464. doi:org/10.4193/Rhin20.600
2. Попович В.І., Дудій П.Ф., Кошель І.В., Василюк Н.В., Оріщак Д.Т. та ін. Синдромно орієнтована оториноларингологія у загальній лікарській практиці. Видання 2-ге, доповнене. Навчальний посібник.-К. ТОВ «Бібліотека здоров'я України». 2022 р.-230с.- ISBN 978-617-7100-58-3
3. Lee K, Tai J, Lee SH, Kim TH. Advances in the Knowledge of the Underlying Airway Remodeling Mechanisms in Chronic Rhinosinusitis Based on the Endotypes: A Review. Int J Mol Sci. 2021 Jan 18;22(2):910. doi: 10.3390/ijms22020910. PMID: 33477617; PMCID: PMC7831322

4. 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.
5. Suzuki M, Nakazono A, Morita S, Fukuda A, Honma A, Suzuki T. et al. Comparison of clinical characteristics of the nasal manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS). *Allergol Int.* 2021 Jan;70(1):143-144. doi: 10.1016/j.alit.2020.05.009. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32636058.
6. 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. doi: 10.1177/0145561319893163. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31801366.
7. 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.
8. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1060-1070. doi: 10.1056/NEJMra1712125. PMID: 30207919.
9. Freeman CM, Rank MA. Optimal use of intranasal corticosteroids and intranasal saline, is there a clear answer? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021 Aug 1;21(4):394-400. doi: 10.1097/ACI.0000000000000752. PMID: 34016810.
10. Scott WC, Cahill KN, Milne GL, Li P, Sheng Q, Huang LC. et al. Inflammatory heterogeneity in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Apr;147(4):1318-1328.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.001. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33189729; PMCID: PMC8035132.
11. 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.
12. 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.
13. Liu Z, Liu H, Yu D, Gao J, Ruan B, Long R. Downregulation of miR29b3p promotes  $\alpha$ tubulin deacetylation by targeting the interaction of matrix metalloproteinase9 with integrin  $\beta$ 1 in nasal polyps. *Int J Mol Med.* 2021 Jul;48(1):126. doi: 10.3892/ijmm.2021.4959. Epub 2021 May 13. PMID: 33982786; PMCID: PMC8128418.



14. 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.

15. Заболотна Д.Д., І.В. Кошель. Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на хронічний поліпозний риносинусит. *ЖВНГХ.* – 2016. – № 4. С. 15-22.

16. Кошель І.В. Рівень арахідонової кислоти та стан процесів пероксидації у хворих на аспіринасочійований поліпозний риносинусит *Галицький лікарський вісник.* – 2016. – № 4. – С. 31-34.

17. Koshel I.V. The state of lipid metabolism in patients with aspirin associated polypous rhinosinusitis / I.V. Koshel // *Eureka: Health Sciences.* – 2016. – № 5(5). – P. 32-37.

18. Diebold L, Chandel NS. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells. *Free Radic Biol Med.* 2016 Nov;100:86-93. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.198. Epub 2016 May 3. PMID: 27154978

19. 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.

20. І.В. Кошель, Я.Р. Максименко. Динаміка клінічної симптоматики під впливом ендотип-орієнтованої фармакотерапії хронічного риносинуситу з назальним поліпозом. *Art of Medicine, № 3(23) липень-вересень 2022.* с.58-63. DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.64

21. Амінокапронова кислота. Інструкція МОЗ. <https://compendium.com.ua/dec/266957/>

*Стаття надійшла до редакційної колегії 05.11.2022 р.*

**ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF PREOPERATIVE ADMINISTRATION OF AMINOCAPROIC ACID ON THE COURSE OF THE POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH NASAL POLYPOSIS.**

**I.V. Koshel<sup>1</sup>, Ya.R. Maksymenko<sup>2</sup>**

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Otorhinolaryngology with a course of Head and Neck Surgery,  
76000, Ivano-Frankivsk, Halytska 2;  
e-mail: [ivannakoshel@gmail.com](mailto:ivannakoshel@gmail.com);  
e-mail: [maksymenko.yaroslav.md@gmail.com](mailto:maksymenko.yaroslav.md@gmail.com)*

*Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) by the dominant endotype includes eosinophilic one, which is the most severe option. Patients, as*

*a rule, have a more severe clinical course, polyps grow quickly and often recur. The main method of operative treatment is the functional endoscopic endonasal surgery. Peculiarities of the CRSwNP endotype justify the use of aminocaproic acid (ACA) for the preoperative preparation. To assess the effect of preoperative administration of aminocaproic acid on the course of the early postoperative period in comparison with the patients receiving standard therapy for CRSwNP according to the clinical recommendations. The study included 120 outpatients, divided into two groups: main (n - 60) and control (n - 60) ones. The patients were prescribed basic treatment (irrigation therapy with saline solutions and mometasone furoate), and the main group additionally received ACA. Patients who had to be treated surgically, were performed FESS. In order to determine the peculiarities of the postoperative period, there were selected 20 patients – 10 from each group. An analysis of nasal breathing and transport function of the ciliated epithelium of the nasal cavity was performed.*

*The use of aminocaproic acid in CRSwNP facilitates a significant reduction in the number of operated patients: the necessity for surgical intervention in the main group was in 56.7% of patients and in 81.7% of patients in the control group. The results of the analysis of the dynamics of nasal breathing restoration and mucociliary clearance showed that the seventh day of the postoperative period ended with almost complete restoration of nasal breathing and the transport function of the ciliated epithelium of the nasal cavity of patients of the experimental and control groups. Differences in the course of the postoperative period are not statistically significant.*

*The use of ACA in addition to the basic therapy in patients with CRSwNP reduces the necessity for surgical treatment at 25%.*

*There was noted no impact of the additional prescription of ACA in the preoperative period on the course of the postoperative period in the operated patients.*

**Key words:** *Polypous rhinosinusitis, aminocaproic acid, surgical treatment.*