

ГОО ВПО «ДОНМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО»  
Факультет интернатуры и последипломного образования  
Кафедра педиатрии №3

# **Возможности различных вариантов пропранолол-терапии**

---

## **у детей с младенческими гемангиомами**

Дубовая А.В.

Тонких Н.А.

Сосна В.В.

Усенко Н.А.

# Важнейшие принципы медицины

- «PRIMUM NON NOCERE» (лат.) – прежде всего – не навреди!
- «NATURA SANAT, MEDICUS CURAT MORBUS» (лат.) – природа оздоравливает, врач лечит болезни!



Гиппократ 460 – 356гг. до н.э.

# Эра бета-блокаторов



За эти работы в 1988 году  
профессор  
*J. Black* получил  
Нобелевскую премию.

- В 1948 г. *R.P. Ahlquist* выдвинул концепцию существования  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов в организме человека.
- В середине 1950-х гг. *J. Black* предложил способ борьбы с ишемией миокарда посредством фармакологической блокады симпатических влияний на сердце. Реализация данного способа началась в 1960 году, когда был синтезирован первый  $\beta$ -адреноблокатор протеналол.
- В 1964 году пропранолола  $\beta$ -адреноблокаторы начали широко использоваться в клинике.
- Позже, в 1967 г., *A. Lands* с соавт. открыли подтипы  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов, в результате чего была разработана концепция селективной (избирательной)  $\beta_1$ -адреноблокады.

# Прорыв в лечении гемангиом

- В 2008 г. впервые было выявлено, что пропранолол может сдерживать рост сосудистых гиперплазий.
- Этот факт был обнаружен случайно группой исследователей детской больницы «Бордо» (Франция), доктор Кристин Леотэ–Лябрэз с соавторами опубликовали результаты своих наблюдений по использованию неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола в терапии инфантильных гемангиом.



# Актуальность

Под термином «**гемангиома**» подразумевается группа сосудистых новообразований: доброкачественных опухолей состоящих из сосудистой ткани, сосудистые родимые пятна и пороки развития сосудов.

- у 80% появляются в период от первых 2-х недель до 2-х месяцев после рождения.
- могут быть замечены при рождении.
- чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков (в соотношении 3:1) и у недоношенных детей.



# КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМАНГИОМ ПО МОРФОЛОГИИ

- **простая** – находится на поверхности кожи;
- **кавернозная** – располагается под кожей;
- **комбинированная** – имеет подкожную и кожную части;
- **смешанная** – состоит из различных тканей (гемлимфангиома, ангиокератома).



**Поверхностная  
гемангиома**



**Венозная  
гемангиома**



**Комбинированная  
гемангиома**

## КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СТАДИЯМ РАЗВИТИЯ

- **фаза активного роста**, которая длится от первых недель до 3–6 месяцев жизни ребенка,
- **фаза стабилизации** — с 6–8 до 12–20 месяцев,
- **фаза регрессирования** — до 6–7 лет.

Процесс регрессирования ИГ может быть полным, а именно — исчезает бесследно, что происходит в 5–7 % случаев, и неполным — с возможным рубцеванием.

# ЛОКАЛИЗАЦИЯ. ОСЛОЖНЕНИЯ

Гемангиомы могут располагаться на любых участках кожи, слизистых, внутренних органах, костях, кожа лица, волосистой части головы, шеи.

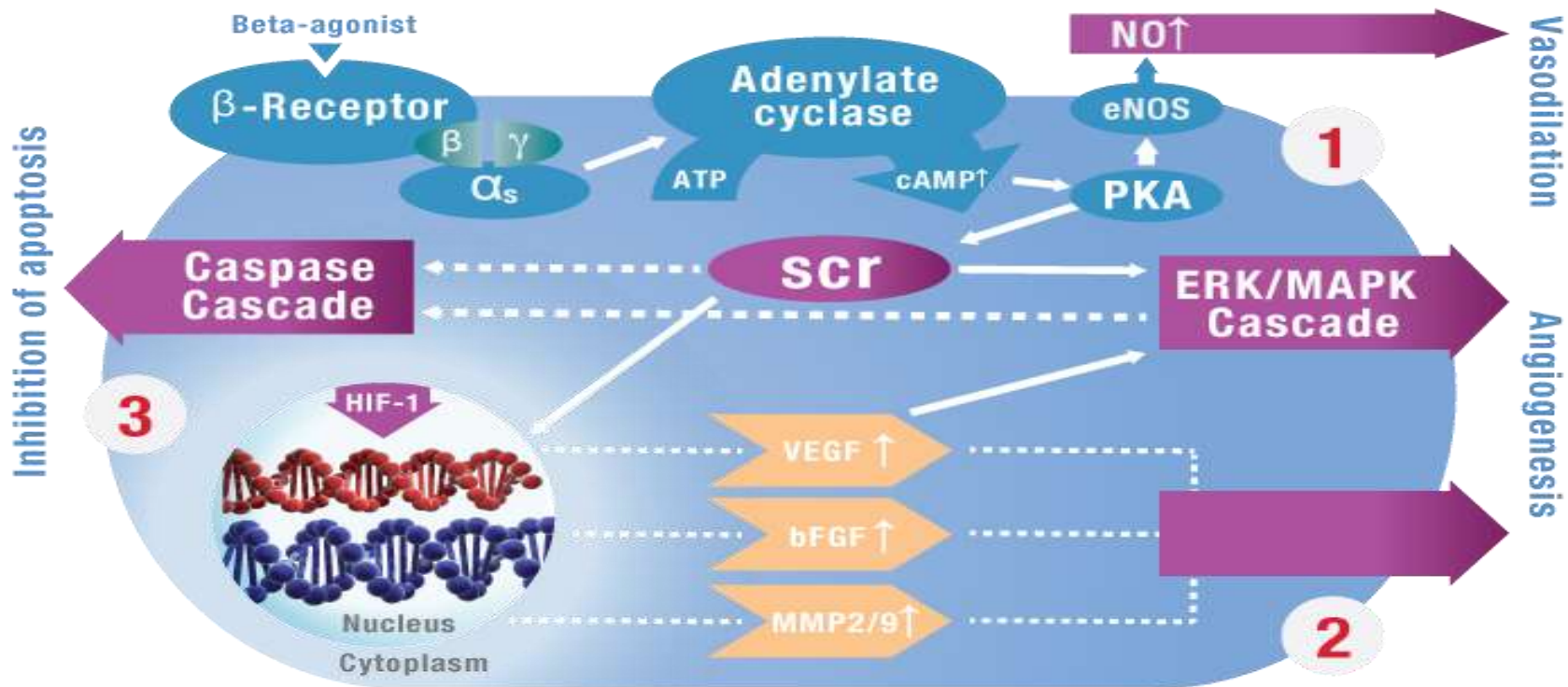
В период активного роста гемангиома может

- изъязвляться
- кровоточить
- инфицироваться
- прорастать в подлежащие структуры и органы
- нарушать жизненно важные функции, что **может привести к инвалидизации ребенка.**



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОПРАНОЛОЛА

Molecular processes in infantile hemangioma that may be affected by HEMANGEOL



Adapted from Storch CH, Hoeger PH. British Journal of Dermatology. 2010;163:269-274.

1- сужение сосудов, 2- ингибирование ангиогенеза, 3- индукция апоптоза

**МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ  
МЛАДЕНЧЕСКИХ  
ГЕМАНГИОМ**



**КАК  
МЕНЯТЬ  
ДОЗИРОВКУ?**



**КОГДА  
ОТМЕНЯТЬ  
ЛЕЧЕНИЕ?**



# МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРОПРАНОЛОМ

При поверхностных небольших (до 1 см в диаметре) ИГ в области лица, шеи, век, внешних половых органов

- 2% крем пропранолола на гидрофильной основе
- 1% геля тимолола
- 0,5% раствор арутимол/тимолола (глазные капли).



# Применение пропранолола для лечения гемангиом.

- **Пропранолол** с титрованием дозы от 0,5 до 2,0-3,0 мг/кг в сутки в течение 3-4 недель.
- Длительность лечения – 6 месяцев.
- Наблюдение в катамнезе – до 3 лет.

## Критерии эффективности:

1. Наличие изменений со стороны гемангиом:

- уменьшение напряженности, массы опухолевой ткани, изменение окраски (побледнение, цианоз, др.);
- прекращение роста, кровоточивости гемангиомы с обратным развитием новообразования.

2. Отсутствие рецидива опухолевого процесса.

3. Удовлетворительное общее самочувствие.

4. Нормальные показатели ЧСС, АД, сахара крови.



**Цель:** оценить эффективность применения комбинированного применения пропранолола (местно и системно) за 12 месяцев амбулаторного лечения (март 2020 - март 2021).

## **Материалы и методы:**

были пролечены 42 ребенка: 9(21,4%) мальчиков и 33 (78,6%) девочек в возрасте от 2-х до 18-ти месяцев.

Пациенты были распределены в три группы на основании клинической картины (сложность локализации, площадь поражения) и данных дополнительного обследования (дерматоскопия, ультразвуковое исследование кожи, эхокардиография, электрокардиография, биохимические показатели крови).

# Материалы и методы:

- В 1-ю группу были включены 12 (28,6%) детей, которые по данным дерматоскопии имели капиллярную гемангиому и не нуждались в системном лечении, получая только наружную терапию (тимолол 0,5%; мазь пропранолол 2%).
- Во 2-ю группу вошли 21 (50,0%) детей, которые по данным стандартной ЭКГ и холтеровского мониторинга имели тенденцию к брадикардии, что являлось противопоказанием для назначения высоких доз пропранолола. Эти пациенты получали комбинированную терапию: максимально переносимую дозу (0,5-1,5 мг/кг/сут) пропранолола внутрь и 2% мазь, содержащую пропранолол, наружно.
- 3-ю группу составили 9 (21,4%) детей с обширными гемангиомами и хорошей переносимостью пропранолола, лечебная доза которого составила 2,2-2,5 мг/кг/сут.
- Длительность терапии – 4 - 9 месяцев. Завершали лечение путем снижения лечебной дозы на  $\frac{1}{4}$  1 раз в 2 недели.

## Комплексное обследование

- Информированное согласие родителей, анкетирование
- клинический анализ крови,
- стандартная электрокардиография (ЭКГ), ХМ ЭКГ
- доплерэхокардиография, УЗИ органов брюшной полости,
- дерматоскопия,
- УЗИ кожи,
- конс. дерматолога,
- конс. хирурга.

## **Клинические исследования**

В настоящий момент проведены исследования в **России**, многоцентровые исследования в **Европе**, доказывающие эффективность и безопасность пропранолола для лечения гемангиом у детей и разрешающие его применение с целью, получено одобрение со стороны FDA (управления по контролю за продуктами и лекарствами США, март 2014 г.) для использования зарегистрированного препарата Hemangiol, содержащего пропранолола гидрохлорид в дозе 4,28 мг/мл для лечения пролиферирующих гемангиом.

**Кафедра педиатрии №3 имеет собственный положительный 10-летний опыт лечения гемангиом данным препаратом!!!**



# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Арут, 3мес.



Арут, 6 мес.



Местно – раствор аруtimoла 0,5% - 3 месяца.

# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Диана, 4 мес. До лечения



Диана, 10 мес. после лечения



**Длительность терапии 6,5 месяцев,  
доза пропранолола 2,2 мг/кг/сут**

# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Ева, 1 мес, до лечения.

Гемангиома, осложненная кровоточивостью

Ева, 7 мес., после лечения



**Длительность терапии 10 месяцев, доза пропранолола 2,4 мг/кг/сут**

# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Валерия, 2мес.



Валерия, 8мес.



Длительность терапии - 6месяцев, доза пропранолола 1,4 мг/кг/сут

## РЕЗУЛЬТАТЫ

- Все дети консультированы хирургом: диагноз гемангиома – 100%.
- Дерматоскопия, УЗИ кожи – 100% у 12 детей (28,6%) – капиллярная гемангиома, 21(50%) – кавернозная гемангиома, 9(21,4%) – комбинированная гемангиома.
- Общий анализ крови, АЛТ, АСТ, креатинин, глюкоза крови – без патологии
- На стандартной ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС в пределах возрастной нормы - 19 детей (45%), 21(50%) - брадикардия на фоне приема пропранолола в дозе выше 1,0 -1,5 мг/кг/сут, 2 (5%) – синусовая тахикардия с феноменом WPW.
- УЗИ ОБП – гемангиомы внутренних органов не выявлены.
- ЭХО КГ – 26 детей (61,9%) – малые структурные аномалии развития сердца, 2(5%) – ВПС: ОАП, 14(33%) – без особенностей.

## Выводы:

Неселективный  $\beta$ -блокатор пропранолол у детей с гемангиомами различной локализации является эффективным и безопасным методом лечения.

При выборе метода лечения **только местное лечение, только системное** следует учитывать морфологические характеристики гемангиом, а так же параметры АД, ЧСС позволяющие назначать пропранолол в лечебной дозе на амбулаторном этапе.

При снижении параметров - невозможность увеличить дозу до лечебной, использовать комбинированную терапию (максимально соответствующую параметрам, усиливать терапевтический эффект применением местных препаратов, содержащих пропранолол).

***СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!!!!***

