



Голяк Н.С.<sup>1</sup>✉, Михнюк А.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

## Пропранолол в лечении детских гемангиом

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Голяк Н.С. – концепция, структура, план написания статьи, анализ и систематизация литературных данных, редактирование статьи; Михнюк А.О. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных, редактирование статьи.

Подана: 11.04.2024

Принята: 10.05.2024

Контакты: [goliakns@mail.ru](mailto:goliakns@mail.ru)

### Резюме

---

Инфантильные гемангиомы – доброкачественные сосудистые опухоли детского возраста. В первый год жизни их распространенность составляет до 12%, в 3–5 раз чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков. Неселективный  $\beta$ -адреноблокатор (пропранолол) для лечения инфантильных гемангиом был одобрен в США в марте 2014 г. До этого момента препаратом выбора были кортикостероиды. При пероральном применении пропранолола у части пациентов проявляются следующие побочные эффекты: гипотензия, брадикардия, бронхоспазм, одышка, нарушение сна, холодные конечности. При местном применении данные эффекты отсутствуют. В Республике Беларусь зарегистрированы лишь пероральные лекарственные формы пропранолола в виде таблеток под торговым наименованием Анаприлин, что существенно затрудняет лечение гемангиом. На сегодняшний день в Республике Беларусь для лечения инфантильных гемангиом у детей в большинстве случаев врачи назначают тимолол в виде глазных капель, который рекомендуется распылять на поверхность гемангиом, что достаточно затруднительно. Кроме того, данный препарат эффективен для лечения только небольших, неосложненных поверхностных гемангиом и является препаратом off-label.

**Ключевые слова:** инфантильные гемангиомы, пропранолол,  $\beta$ -адреноблокаторы, таблетки, гель

---

Golyak N.<sup>1</sup>, Mikhniuk A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

## Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangioma

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Golyak N. – concept, structure, writing plan, analysis and systematization of literature data, article editing; Mikhniuk A. – collection, analysis, generalization and systematization of data, article editing.

Submitted: 11.04.2024

Accepted: 10.05.2024

Contacts: goliakns@mail.ru

### Abstract

Infantile hemangiomas are benign vascular tumors of childhood. In the first year of life, their prevalence is 4–12%, and is 3–5 times more common in girls than in boys. A non-selective  $\beta$ -blocker (propranolol) for the treatment of infantile hemangiomas was approved in the United States in March 2014. Until then, corticosteroids had been the drug of choice. With oral administration of propranolol, some patients experience the following severe effects: hypotension, bradycardia, bronchospasm, shortness of breath, sleep disturbance, cold extremities. There are no effects when the data appears. In the Republic of Belarus, only oral dosage forms of propranolol are registered in the form of tablets under the trade name "Anaprylin", which significantly complicates the treatment of hemangiomas. Today in the Republic of Belarus, for the treatment of infantile hemangiomas in children, in most cases, doctors prescribe timolol in the form of eye drops, which is recommended to be sprayed onto the surface of the hemangiomas, which is quite difficult. In addition, this drug is effective for the treatment of only small, uncomplicated superficial hemangiomas and is an off-label drug.

**Keywords:** infantile hemangiomas, propranolol,  $\beta$ -blockers, tablets, gel

Инфантильные гемангиомы (ИГ) являются наиболее распространенными доброкачественными сосудистыми опухолями в младенчестве. Частота встречаемости ИГ составляет до 12% у детей первого года жизни и 30% у недоношенных детей. Обычно ИГ не видны после рождения или проявляются в виде слабого пятна и становятся очевидными через 1–2 недели. 80% ИГ появляются в области лица и шеи. В случае глубоко локализованных ИГ, представляющих собой голубоватые опухоли без четких границ, диагноз может быть отложен до 3 месяцев после рождения. Естественный цикл ИГ состоит из трех фаз: фазы быстрой пролиферации, характеризующейся очень быстрым ростом; фазы плато и фазы медленной инволюции. Максимальный размер достигается в среднем около 9 месяцев, а регрессия завершается к 4 годам в 90% случаев [1].

Гемангиомы обычно со временем постепенно сами исчезают, и многие из них не требуют лечения. Однако гемангиомы, которые могут быть уродующими или которые расположены в местах, которые могут вызвать повреждение (веки, дыхательные пути), требуют раннего вмешательства.

Лечение ИГ зависит от многих факторов, включая размер и локализацию, функциональные нарушения, психосоциальные последствия, а также риски и преимущества предлагаемой терапии. Для 90% гемангиом наиболее правильным подходом является постоянное наблюдение без вмешательства. Этих детей следует примерно раз в месяц осматривать во время пролиферативной фазы ИГ. Поскольку гемангиомы лица могут вызывать психологические страдания у ребенка, когда он достигает школьного возраста, возможны различные варианты лечения, включая фармакологическое, лазерное и хирургическое вмешательства.

Исторически (до 2008 г.) системные кортикостероиды были препаратами первой линии для лечения ИГ. Кортикостероиды наиболее эффективны в фазе роста, вызывая замедление или прекращение роста в 90% случаев. Преднизолон или преднизон обычно назначают в дозе 2–3 мг/кг/день в течение 4–8 недель с последующим снижением дозы в зависимости от возраста ребенка и показаний к лечению. Метаанализ показал, что при средней дозе 2,9 мг/кг/день эффективность лечения кортикостероидами составляет 84% за 1,8 месяца применения до снижения дозы. Хотя доза 3 мг/кг/день более эффективна (94%), чем 2 мг/кг/день (75%), при более высоких дозах обнаруживаются серьезные побочные эффекты, среди которых кушингоидное лицо, изменения личности, раздражение желудка, грибковая инфекция, гипертония, стероид-индуцированная миопатия, иммуносупрессия, транзиторная надпочечниковая недостаточность и снижение роста. Преднизолон в настоящее время используется для пациентов, которым другие препараты для лечения ИГ противопоказаны или не дают желаемого клинического ответа [2].

За последние несколько лет пероральные  $\beta$ -адреноблокаторы, в частности пропранолол, резко изменили парадигму лечения ИГ и стали препаратами выбора, заменив кортикостероиды. Пропранолол впервые был использован в медицине для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в 1960-х годах. Однако результаты лечения детей с ИГ неселективным  $\beta$ -адреноблокатором пропранололом впервые были опубликованы в 2008 году французскими врачами и стали настоящей революцией в лечении детских гемангиом [3]. Положительный эффект применения пропранолола был обнаружен авторами случайно. Во время лечения ребенка с гемангиомой лица кортикостероидами развилось осложнение – обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, в связи с чем был назначен пропранолол. При этом во время лечения авторы заметили, что гемангиома лица этого ребенка начала постепенно регрессировать и за 10 месяцев лечения практически исчезла. Дальнейшее применение пропранолола уже целенаправленно в качестве препарата для лечения врожденных гемангиом у группы детей показало его высокую эффективность, а именно – регрессию сосудистых образований через несколько месяцев от начала лечения. После этой публикации в других клиниках мира (США, Германия, Великобритания, Япония, Российская Федерация и др.) начали проводиться клинические исследования по применению пропранолола для лечения ИГ у детей. А в марте 2014 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение пропранолола для лечения детских гемангиом [4–6].

Пропранолол – неселективный  $\beta$ -адреноблокатор, обладающий антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом. Неселективно блокируя  $\beta$ -адренорецепторы, он оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (уряжает частоту сердечных сокращений, угнетает проводимость

и возбудимость, снижает сократимость миокарда). На протяжении многих лет пропранолол использовали не только у взрослых для лечения артериальной гипертензии, но и у детей при кардиологической патологии для коррекции врожденных пороков сердца и нарушений ритма сердца [7].

Принцип действия пропранолола на ИГ окончательно не установлен. Один из возможных механизмов заключается в регуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В эндотелии ИГ наблюдается экспрессия компонентов РАС и рецепторов проренина. Было установлено, что ангиотензин II (AT II) способствует пролиферации бластных клеток гемангиом, а пропранолол блокирует  $\beta_1$ -адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почек, что приводит к ингибированию высвобождения ренина и AT II соответственно. Другое мнение о механизме действия пропранолола заключается в подавлении ангиогенеза. Повышение регуляции факторов транскрипции ангиогенеза, таких как фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), часто встречается у новорожденных с ИГ, и при лечении пропранололом наблюдается значительное дозозависимое снижение HIF-1 $\alpha$  и VEGF-A. Пропранолол также оказывает локальный гемодинамический эффект на гемангиомы (уменьшает приток крови к опухоли за счет вазоконстрикции) и ускоряет апоптоз клеток [8].

В действии пропранолола на ИГ можно выделить следующие стадии:

1. В течение первых трех дней после начала приема препарата изменяется цвет и плотность опухоли в результате вазоконстрикции, которая снижает кровоток через сосуды гемангиомы. Предполагаемый механизм раннего ответа заключается в ингибировании  $\beta_2$ -адренорецепторов пропранололом, который блокирует опосредованную адреналином вазодилатацию сосудов посредством активации эндотелиальной синтазы оксида азота (NO).
2. Затем проявляется промежуточный эффект, который заключается в остановке роста гемангиомы и связан со снижением уровня цитокинов, участвующих в росте ИГ.
3. В конечном итоге реализуется долговременный эффект – регрессия опухоли в течение 2 месяцев за счет стимуляции дифференцировки стволовых клеток ИГ в адипоциты вместо перicyтов и эндотелиальных клеток, а также индукции апоптоза в существующих эндотелиальных клетках. Другим потенциальным механизмом действия пропранолола является снижение уровня ренина, концентрация которого повышена в клетках ИГ [1, 7].

Было обнаружено, что пропранолол, вводимый перорально в дозе 2 мг/кг/день, вызывает прекращение роста и инволюцию гемангиом у младенцев в возрасте до 6 месяцев и детей до 5 лет. Кроме того, пропранолол эффективен при лечении ИГ как в пролиферативной, так и в постпролиферативной фазах, что не характерно для преднизолона. Исследования также показали, что пропранолол является эффективным средством лечения ИГ головы и шеи, особенно при быстром росте. Пропранолол в настоящее время является препаратом первой линии для лечения гемангиом дыхательных путей, а также периокулярных гемангиом [2]. В схемах терапии пропранолол назначается в суточной дозе от 2 до 3,4 мг на кг веса ребенка, разделенной на 2–3 приема, длительность лечения в среднем составляет 6–12 месяцев. Частота встречаемости резистентных к пропранололу гемангиом составляет 1% [9].

В ретроспективном когортном анализе сравнили 68 новорожденных, получавших пропранолол в дозе 2 мг/кг/день, с 42 младенцами, получавшими пероральные стероиды в дозе 4 мг/кг/день. Выяснилось, что у новорожденных, получавших пропранолол, наблюдалось более быстрое уменьшение опухоли, чем у новорожденных, проходящих терапию стероидами. В случаях, когда младенцам требуется вторичное хирургическое вмешательство, пропранолол также является лучшим выбором по сравнению со стероидами (12% против 29%,  $P<0,01$ ) [10].

В клинических руководствах разных стран рекомендованная доза пропранолола составляет от 1 мг/кг/день до 2–3 мг/кг/день (табл. 1). На сегодняшний день отсутствуют крупномасштабные РКИ, подтверждающие минимальную дозу, необходимую для достижения быстрой инволюции ИГ. Американские врачи рекомендуют лечение в дозе 2–3 мг/кг/день, испанские – 3 мг/кг/день, однако австралийские клиницисты советуют максимальную дозу 1–2 мг/кг/день, если более низкая дозировка не является клинически эффективной. Идеальное время начала приема не указано в большинстве руководств, и нет соответствующих исследований, посвященных оптимальному времени начала и продолжительности лечения. Традиционно лечение следует начинать как можно раньше, на ранней стадии развития ИГ, до того, как начнется необратимое повреждение. Рекомендуется продолжительность приема пропранолола не менее 6 месяцев, обычно 12 месяцев или дольше. Некоторые исследователи рекомендуют продолжать лечение до инволюции ИГ, в среднем 14 месяцев [11–15].

В большом метаанализе, включающем 41 исследование, частота ответа на пропранолол достигает 82–100%. Hermans с соавторами обнаружил, что эффект лечения начинается в течение 3 дней, а после приема 2,0–2,5 мг/кг/день в течение 12–18 месяцев перорального лечения пропранололом наблюдается явное улучшение у 99% пациентов [16]. В двух плацебо-контролируемых РКИ ожидаемые результаты лечения наблюдались через пять недель терапии со стойким уменьшением поражений на протяжении всего процесса, в отличие от контролируемых групп плацебо.

**Таблица 1**  
**Действующие клинические рекомендации по детским гемангиомам в разных странах**  
**Table 1**  
**Current clinical guideline for infantile hemangiomas in different countries**

|                  | Показания                                                                                                           | Доза перорального пропранолола                                                                                                   | Курс лечения       |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Америка (2019)   | ИГ, которые могут привести к необратимым рубцам, обезображиванию, дисфункции органов и изъязвлениям                 | От 2 до 3 мг/кг/сут                                                                                                              | От 6 до 12 месяцев |
| Европа (2015)    | Обструктивные гемангиомы, изъязвленные гемангиомы и большие гемангиомы лица                                         | Начальная доза – 1 мг/кг/сут, постепенно увеличивая до 2–3 мг/кг/сут                                                             | 6 месяцев          |
| Австралия (2017) | Угрожающие жизни ИГ, изъязвленные гемангиомы и гемангиомы со значительным риском психосоциального воздействия       | Начальная доза – 1,0 мг/кг/сут, терапевтическая доза – 2 мг/кг/сут, разделенная на два приема                                    | От 3 до 24 месяцев |
| Япония (2020)    | Опасные для жизни гемангиомы в фазе пролиферации, крупные гемангиомы лица, изъязвленные и геморрагические поражения | Начальная доза – 0,7–1,0 мг/кг/сут, терапевтическая доза – 2–3 мг/кг/сут, разделенная на три приема с интервалом не менее 3 дней | 12 месяцев         |

В проспективном когортном исследовании 50% из всех 188 новорожденных, получавших пероральный пропранолол в дозе 2 мг/кг/день в течение средней продолжительности 8 месяцев, получили идеальный ответ с уменьшением поражения более 70%. Только у 20% младенцев наблюдался менее удовлетворительный результат – уменьшение размера поражения менее чем на 30%. В этом исследовании установлена решающая взаимосвязь между ранним лечением и повышением эффективности лечения: 45% имели плохие ответы, когда вмешательство было начато в возрасте 18–27 месяцев, и только 7% имели плохую реакцию, когда лечение продолжалось в возрасте от 0 до 2 месяцев [17].

При системном лечении ИГ пропранололом побочными эффектами могут быть брадикардия, гипотензия, гипогликемия, гиперкалиемия и бронхоспазм [18]. Также при длительном лечении пропранололом возможны нарушения сна и задержка моторного развития, что связывают с его способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер и возможным воздействием на центральную нервную систему [19, 20]. В метаанализе 2011 года было изучено шесть исследований в общей сложности с участием 154 пациентов и было обнаружено, что общая частота нежелательных явлений составляет 18%, при этом наиболее распространенными осложнениями являются гипотензия и сонливость. Побочные эффекты наиболее выражены у пациентов в возрасте до 3 месяцев. Протоколы лечения для обеспечения максимальной безопасности пациентов продолжают развиваться, но большинство врачей, назначающих пропранолол пациентам в возрасте до 3 месяцев, рекомендуют контролировать артериальное давление и частоту сердечных сокращений в начале лечения и кормить не реже, чем каждые 3–4 часа, чтобы свести к минимуму риск гипогликемии [2]. В клиническом исследовании, посвященном сравнению перорального пропранолола в дозе 3 мг/кг/сут и 1% пропранолола для местного применения три раза в день, лучшие результаты наблюдались в группе перорального пропранолола [21].

Чижевская И.Д. с соавторами изучили эффективность и безопасность применения пропранолола при лечении детей первого года жизни с гемангиомами челюстно-лицевой области. На базе отделения челюстно-лицевой хирургии УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска за период с 2013 по 2014 г. авторами было обследовано и пролечено 234 ребенка с гемангиомами челюстно-лицевой области. Из них 49,6% (116 человек) составили девочки и 50,4% (118 человек) мальчики. Лечение пациентов пропранололом проводили под наблюдением врача-кардиолога. Для лечения использовали пропранолол перорально согласно разработанному и утвержденному в клинике протоколу. Во всех клинических случаях констатировано уменьшение размеров и объема сосудистого образования уже в первые недели от начала терапии. Из побочных эффектов была отмечена склонность к брадикардии, других неблагоприятных влияний пропранолола зарегистрировано не было. Ни в одном случае не было необходимости прерывать лечение пропранололом [22].

Хотя краткосрочные побочные эффекты перорального пропранолола широко изучены, системных исследований его основного воздействия на когнитивные функции не проводилось. Пропранолол липофилен и легко проникает через гематоэнцефалический барьер головного мозга, что позволяет ему оказывать влияние на центральную нервную систему. На сегодняшний день недостаточно опубликованных статей для анализа долгосрочных эффектов на ЦНС, таких как когнитивный уровень, память, сон, эмоции и так далее. Согласно небольшому исследованию «случай –

контроль», в котором приняли участие 82 ребенка с ИГ, у них не было выявлено глубоких различий в двигательных функциях, общении, социальных способностях и физическом развитии между группой пропранолола и группой плацебо в возрасте четырех лет. Но вышеупомянутое исследование ограничено своим небольшим масштабом и единственными результатами в возрасте четырех лет. Напротив, исследования функции ЦНС взрослых, получавших пропранолол, обнаружили различия в памяти, эмоциях, сне и психическом статусе между группой пропранолола и группой плацебо. Различия в побочных эффектах пропранолола у детей и взрослых могут быть связаны с нервной пластичностью младенцев [23].

Фармацевтической компанией Pierre Fabre (Франция) разработано и производится с 2014 года лекарственное средство на основе пропранолола гидрохлорида для лечения гемангиом – Hemangiол (Гемангиол), в форме раствора для перорального приема 3,75 мг/мл. Это первый и единственный препарат (в отличие от кортикостероидов, интерферона, винкристина и др. видов лечения), не являющийся препаратом, применяемым off-label для лечения детей с ИГ в странах Западной Европы и Соединенных Штатах Америки, Российской Федерации (зарегистрирован в РФ впервые в ноябре 2015 г., последняя регистрация в июле 2021 года действует до 2026 года). Помимо Российской Федерации данный препарат зарегистрирован в Казахстане, Греции, Испании, Голландии, США, Австрии, однако в Республике Беларусь данное лекарственное средство не зарегистрировано. Длительность лечения 6 месяцев (согласно инструкции по медицинскому применению). Появление этого препарата облегчило использование пропранолола в детской практике, так как раствор более удобная лекарственная форма для детей и его легче дозировать. Но проблема системных побочных эффектов осталась.

Согласно официально утвержденной инструкции по медицинскому применению препарата Гемангиол, размещенной на сайте реестра лекарственных средств Российской Федерации, в клинических исследованиях пролиферативной детской гемангиомы наиболее частыми побочными реакциями у детей, получавших Гемангиол, были нарушения сна (16,7%), обострение инфекций дыхательных путей, таких как бронхит и бронхолит, связанные с кашлем и лихорадкой, диарея (16,5%) и рвота (11,5%).

Пропранолол является препаратом первой линии при ИГ с очевидными нежелательными явлениями. Очень важно разработать новый биоматериал, биоактивные молекулы или другой идеальный путь для достижения минимальной эффективной лечебной концентрации, точной доставки лекарств и устранения побочных эффектов. Разногласия по «золотому стандарту» лечения не закончились консенсусом. Этот статус обусловлен отсутствием крупных РКИ и лишь несколькими небольшими исследованиями, большинство из которых представляют собой когортные исследования и метаанализ без единых критериев для измерения клинических проблем. Поэтому на сегодняшний день перспективным направлением является локальное использование пропранолола. Однако ни в одной стране не зарегистрировано наружных лекарственных форм пропранолола.

Price A. с соавторами проанализировали литературные источники по местному применению пропранолола с целью лечения ИГ [24]. Авторы проанализировали четыре базы данных на предмет оригинальных статей. Всего ими было найдено 12 статей в период с 2012 года по март 2017 года, включающих 597 пациентов и 632 гемангиомы. Данные об этих исследованиях приведены в табл. 2.



**Таблица 2**  
**Литературные данные по местному применению пропранолола для лечения ИГ**  
**Table 2**  
**Literature data on the topical use of propranolol for the treatment of IH**

| Исследова-<br>ние                 | % про-<br>праноло-<br>ла, ЛФ | Доза                                                                                  | Частота<br>примене-<br>ния | Курс<br>лечения                                      | % пораж. с<br>улучшением                                          | % пораж.<br>с хорош.<br>и отличным<br>откликом                  |
|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Kunzi-Rapp,<br>2012 [25]          | 1% мазь                      | Тонкий слой –<br>около 15 мкг<br>пропранолола /<br>см <sup>2</sup>                    | 2 раза<br>в день           | До 16,5<br>месяца                                    | 91%<br>(n=59/65)                                                  | Не специфично                                                   |
| Wang et al.,<br>2012 [26]         | 3% гель                      | Не специфично                                                                         | 3 раза<br>в день           | 1–10 месяцев                                         | 92%<br>(n=47/51)                                                  | 57%<br>(n=29/51)                                                |
| Xu et al.,<br>2012 [27]           | 1% мазь                      | В зависимости<br>от размера по-<br>ражения                                            | 3 раза<br>в день           | 5–59 недель,<br>среднее –<br>21 неделя               | 90%<br>(n=25/28)                                                  | 57%<br>(n=16/28)                                                |
| Bonifasi et<br>al., 2013 [28]     | 1% крем                      | Максимальная<br>дневная доза не<br>более 2 мг/кг                                      | 2 раза<br>в день           | 4–6 месяцев                                          | 81%<br>(n=48/59)                                                  | 42%<br>(n=26/59)                                                |
| Zaher et al.,<br>2013 [29]        | 1% мазь                      | Не специфично                                                                         | 2 раза<br>в день           | 5–10 меся-<br>цев, среднее<br>7,5 месяца             | 67%<br>(n=10/15)                                                  | 53%<br>(n=8/15)                                                 |
| Kovačević<br>et al., 2014<br>[30] | 1% крем                      | Не специфично                                                                         | 2 раза<br>в день           | 10 месяцев                                           | 100%<br>(n=8/8)                                                   | 75%<br>(n=6/8)                                                  |
| Schneider<br>et al., 2014<br>[31] | 1% гель                      | Слой 1–2 см под<br>окклюзивной<br>повязкой в тече-<br>ние 2 часов                     | 2 раза<br>в день           | 12 недель                                            | 99%<br>(n=147/148)                                                | Не специфично                                                   |
| Chen et al.,<br>2015 [32]         | 0,5% нано-<br>гидрогель      | 2 мл/см <sup>2</sup>                                                                  | 3 раза<br>в день           | 2 недели –<br>11 месяцев                             | 86%<br>(n=43/50)                                                  | 86%<br>(n=43/50)                                                |
| Tang et al.,<br>2012 [33]         | 3% гель                      | Не специфично                                                                         | 3 раза<br>в день           | 3 месяца                                             | 82%<br>(n=27/33)                                                  | 42%<br>(n=14/33)                                                |
| Zhou et al.,<br>2014 [34]         | 2,5% гель,<br>5,0% гель      | 2 мг/см <sup>2</sup> для<br>2,5% геля<br>или<br>4 мг/см <sup>2</sup> для<br>5,0% геля | 2 раза<br>в день           | 2 недели                                             | 2,5% гель:<br>100%<br>(n=15/15)<br>5,0% гель:<br>93%<br>(n=14/15) | 2,5% гель:<br>60%<br>(n=9/15)<br>5,0% гель:<br>73%<br>(n=11/15) |
| Mashiah et<br>al., 2017 [35]      | 4% гель                      | По размеру<br>поражения на<br>5 см 2–6 мг про-<br>пранолола                           | 2 раза<br>в день           | 3–16 месяцев<br>(в среднем<br>8 месяцев)             | 83%<br>(n=62/75)                                                  | 57%<br>(n=43/75)                                                |
| Wang et al.,<br>2017 [36]         | 2% крем                      | Не специфично                                                                         | 3 раза<br>в день           | До исчезно-<br>вания по-<br>ражения или<br>8 месяцев | 95%<br>(n=38/40)                                                  | 58%<br>(n=23/40)                                                |

Использовали кремы, мази и гели пропранолола, которые готовили местные фармацевтические лаборатории, так как зарегистрированных лекарственных форм пропранолола для наружного применения не существует. Концентрация пропранолола колебалась от 0,5% до 5%. Длительность лечения составляла от двух недель



до 16,5 месяца. В целом 90% поражений улучшались после начала местного применения. Хороший или отличный ответ принимали как уменьшение размера не менее чем на 50% и наблюдали в 59% поражений. При более раннем начале лечения (до 3 месяцев) наблюдали лучшие результаты. О системных побочных эффектах не сообщалось. Незначительные местные реакции наблюдались у 1,3% пациентов. Пропранолол для местного применения более безопасен, чем пропранолол для приема внутрь, хотя и менее эффективен [24].

Kaschiwagura et al. готовили 1%, 3% и 5% кремы и гели пропранолола, в исследованиях *in vitro* доказали, что кремы имеют лучшую проницаемость. Испытывали 1% и 3% крем на трех девочках, лечение длилось 5 месяцев, 10 месяцев и 12 месяцев, наблюдали значительное уменьшение размеров и интенсивности окраски гемангиом [37].

Nagata et al. провели перспективное клиническое исследование 5% крема пропранолола для лечения 8 пациентов (в период с июня 2019 года по октябрь 2020 года). Лечение длилось 24 недели, все гемангиомы уменьшились в размерах, авторы делают вывод о том, что местное использование пропранолола эффективно для лечения небольших поверхностных гемангиом, расположенных в косметически проблемных зонах [38].

Radula et al. экспериментально доказали, что липофильные основы (оливковое масло) не обеспечивают необходимое высвобождение пропранолола из мази, лучше использовать гидрофильные основы и готовить крем [39].

Кроме пропранолола в терапии гемангиом используют и другие  $\beta$ -адреноблокаторы, такие как атенолол и тимолол. Атенолол – это селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор, не влияющий на  $\beta_2$ -адренорецепторы, поэтому отсутствует риск бронхоспазма или гипогликемии и потенциально опасных побочных эффектов при использовании пропранолола. При лечении атенололом также наблюдается снижение частоты нарушений сна по сравнению с пропранололом, что может быть связано с уменьшением прохождения через гематоэнцефалический барьер, обусловленного его гидрофильными свойствами. Наиболее частым побочным эффектом была легкая диарея, поражающая почти четверть пациентов.

Тимолол (офтальмологический  $\beta$ -адреноблокатор) безопасен и эффективен для лечения небольших, неосложненных поверхностных гемангиом. Yu et al. предлагают местный тимолол в качестве терапии первой линии при поверхностных гемангиомах, поскольку он показал эффективность, аналогичную пропранололу, с меньшим количеством системных нежелательных явлений. He et al. проанализировали лечение 0,5% тимололом для местного применения в течение 1 месяца и выявили, что наибольшие темпы регресса наблюдаются у гемангиом поверхностного типа, расположенных на туловище, при начале лечения через 5–6 мес. Однако из-за отсутствия контрольной группы было невозможно отличить эффекты лечения тимололом от естественной инволюции.

С другой стороны, Mannschreck et al. показали хороший терапевтический эффект пропранолола с последующим местным применением тимолола по сравнению с терапией только пропранололом. Комбинированная терапия имела более короткий курс, у пациентов не отмечалось побочных эффектов, рецидивов не наблюдалось. Авторы предполагают, что использование местного тимолола с системной терапией пропранололом может минимизировать потенциальные побочные эффекты

лечения за счет сокращения общего курса терапии. Метаанализ, проведенный Qiao et al. также подтвердил лучший результат комбинированного лечения по сравнению с лечением только пропранололом или тимололом. Ge et al., обнаружили, что пероральный пропранолол в сочетании с местным тимололом дает общий ответ 100%. Авторы полагают, что лечение следует начинать как можно раньше, в пролиферативной фазе ИГ, у детей младше 12 месяцев [1].

В Республике Беларусь зарегистрированы лишь пероральные лекарственные формы пропранолола в виде таблеток под торговым наименованием Анаприлин, что существенно затрудняет лечение гемангиом. На сегодняшний день в Республике Беларусь для лечения инфантильных гемангиом в большинстве случаев врачи назначают тимолол в виде глазных капель, который рекомендуется распылять на поверхность гемангиом, что достаточно затруднительно. Кроме того, данный препарат эффективен для лечения только небольших, неосложненных поверхностных гемангиом и является препаратом off-label.

Пропранолол применяется для лечения ИГ во всем мире уже более десяти лет. На сегодняшний день пероральный пропранолол является препаратом первой линии при ИГ. Проведено более 14 исследований местного использования пропранолола. Доказано, что липофильные основы не обеспечивают необходимое высвобождение пропранолола из мазей, лучше использовать гидрофильные основы или готовить крем. Исследовали кремы и гели с концентрацией действующего вещества от 0,5 до 5%. Установлено, что пропранолол для местного применения более безопасен, чем пропранолол для приема внутрь, хотя и менее эффективен.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kowalska M., Dębek W., Matuszczak E. et al. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Treatment. *J Clin Med.* 2021;10(20):12. doi: 10.3390/jcm10204631.
2. Rosbe K. Infantile hemangiomas: from pathogenesis to clinical features. *Research and Reports in Neonatology.* 2012;12(5):55–64. doi: 10.2147/RRN.S25322.
3. Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T. et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2649–2651. doi: 10.1056/NEJMco708819.
4. Solman L., Murabit A., Gnarr M. et al. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1132–1136. doi: 10.1136/archdischild-2014-306514.
5. Kaneko T., Sasaki S., Baba N. et al. Efficacy and safety of oral propranolol for infantile hemangioma in Japan. *Pediatr Int.* 2017;59(8):869–877. doi: 10.1111/ped.13318.
6. Kotlukova N., Osmanov I., Konstantinova N. et al. Modern Approach and Successful Experience of Conservative Treatment of Infantile Hemangiomas with Non-Selective Beta-Blocker Propranolol. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2019;27:594–597. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-si1-594-597. (in Russian)
7. Polyayev Y., Kotlukova N., Postnikov S. et al. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas. *Ped Surg.* 2013;6:35–37. (in Russian)
8. Lamy S., Lachambre M.P., Lord-Dufour S. et al. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol.* 2010;53(5–6):200–208. doi: 10.1016/j.vph.2010.08.002.
9. Causse S., Aubert H., Saint-Jean M. et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):125–9. doi: 10.1111/bjd.12417.
10. Price C.J., Lattouf C., Baum B. et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol.* 2011;147(12):1371–1376. doi: 10.1001/archdermatol.2011.203.
11. Hoeger P.H., Harper J.J., Baselga E. et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174(7):855–865. doi: 10.1007/s00431-015-2570-0.
12. Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J. et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1):1–28. doi: 10.1542/peds.2018-3475
13. Smithson S.L., Rademaker M., Adams S. et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol.* 2017;58(2):155–159. doi: 10.1111/ajd.12600.
14. Mimura H., Akita S., Fujino A. et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* 2020;38(4):287–342. doi: 10.1007/s11604-019-00885-5.
15. Baselga Torres E., Bernabeu Wittel J., van Esso Arbolave D.L. et al. Spanish consensus on infantile haemangioma. *An Pediatr.* 2016;85(5):256–265. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.10.004. (in Spanish)
16. Hermans D.J., Bauland C.G., Zweegers J., van Beynum I.M., et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):837–843. doi: 10.1111/bjd.12189.

17. Phillips R.J., Penington A.J., Bekhor P.S. Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(10):902–906. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02521.x.
18. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128–140. doi: 10.1542/peds.2012-1691.
19. Bernabeu-Wittel J., Narváez-Moreno B., de la Torre-García J.M. et al. Oral Nadolol for Children with Infantile Hemangiomas and Sleep Disturbances with Oral Propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(6):853–857. doi: 10.1111/pde.12686.
20. Langley A., Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):13–23. doi: 10.1111/bjd.13379.
21. Ovadia S.A., Landy D.C., Cohen E.R. et al. Local administration of beta-blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Ann Plast Surg*. 2015;74(2):256–262. doi: 10.1097/SAP.0000000000000390.
22. Chizhevskaya I., Korsak A., Lapkovsky V. et al. Non-invasive method of treatment of congenital hemangiomas of the maxillofacial region in children. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2015;3:160–166. (in Russian)
23. Moyakine A.V., Kerstjens J.M., Spillekom-van Kouil S. Propranolol treatment of infantile hemangioma (IH) is not associated with developmental risk or growth impairment at age 4 years. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):59–63 e51. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1218.
24. Price A., Rai S., Mcleod R.W.J. et al. Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):2083–2089. doi: 10.1111/jdv.14963.
25. Kunzi-Rapp K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(2):154–159. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01615.x.
26. Wang L., Xia Y., Zhai Y. et al. Topical propranolol hydrochloride gel for superficial infantile hemangiomas. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2012;32(6):923–926. doi: 10.1007/s11596-012-1059-6.
27. Xu G., Lv R., Zhao Z. et al. Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1210–1213. doi: 10.1016/j.jaad.2012.03.009.
28. Bonifazi E., Milano A., Colonna V. et al. Evaluation of safety and efficacy of a galenic preparation of 1% propranolol in 89 cases of cutaneous infantile hemangioma. *Eur. J. Pediatr. Dermatol*. 2013;23(2):93–104.
29. Zaher H., Rasheed H., Esmat S. et al. Propranolol and infantile hemangiomas: different routes of administration, a randomized clinical trial. *Eur J Dermatol*. 2013;23(5):646–652. doi: 10.1684/ejd.2013.2146.
30. Kovačević M., Lukinović Škudar V., Maričić G. et al. Topical propranolol cream in treatment of superficial infantile hemangiomas: a literature review and 4 years of clinical experience. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2014;23(4):75–78. doi: 10.15570/actaapa.2014.18.
31. Schneider M., Reimer A., Cremer H. et al. Topical treatment with propranolol gel as a supplement to the existing treatment of hemangiomas. *World J Pediatr*. 2014;10(4):313–317. doi: 10.1007/s12519-014-0509-6.
32. Chen Z.G., Zheng J.W., Yuan M.L. et al. A novel topical nano-propranolol for treatment of infantile hemangiomas. *Nanomedicine*. 2015;11(5):1109–1115. doi: 10.1016/j.nano.2015.02.015.
33. Tang Y.J., Zhang Z.Z., Chen S.Q. et al. Effect of topical propranolol gel on plasma renin, angiotensin II and vascular endothelial growth factor in superficial infantile hemangiomas. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2015;35(5):759–762. doi: 10.1007/s11596-015-1503-5.
34. Zhou W., He S., Yang Y. et al. Formulation, characterization and clinical evaluation of propranolol hydrochloride gel for transdermal treatment of superficial infantile hemangioma. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(7):1109–1119. doi: 10.3109/03639045.2014.931968.
35. Mashiah J., Kutz A., Rabia S.H. et al. Assessment of the effectiveness of topical propranolol 4% gel for infantile hemangiomas. *Int J Dermatol*. 2017;56(2):148–153. doi: 10.1111/ijd.13517.
36. Wang Y., Zhang X., Yang Y. et al. Efficacy and Safety of 2% Topical Propranolol Cream for the Treatment of Proliferating Infantile Strawberry Hemangiomas. *Indian J Pediatr*. 2017;84(6):425–429. doi: 10.1007/s12098-017-2303-7.
37. Kashiwagura Y., Hakamata A., Shirai M. et al. Topical Formulations of Propranolol for Infantile Hemangiomas: Characteristics of Formulations and Three Cases of Infants Administered Topical Propranolol Cream. *Chem Pharm Bull*. 2022;70(4):277–282. doi: 10.1248/cpb.c21-00997.
38. Nagata E., Kashiwagura Y., Okada E. et al. Efficacy and safety of propranolol cream in infantile hemangioma: A prospective pilot study. *J Pharmacol Sci*. 2022;149(2):60–65. doi: 10.1016/j.jpshs.2022.03.004.
39. Padula C., Nicoli S., Pescina S. et al. The Influence of Formulation and Excipients on Propranolol Skin Permeation and Retention. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1–7. doi: 10.1155/2018/1281673.