

Опыт успешного применения топических бета-адреноблокаторов в терапии младенческих гемангиом: клинический случай и обзор литературы

Р. В. Саранюк¹

Т. А. Гостева²

¹ Центр медицинских осмотров и профилактики, Курск, Россия, roman.saranuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>

² Курчатовский центр современной медицины, Курчатов, Россия, ya-lisenok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>

Резюме

Введение. Инфантильные (младенческие) гемангиомы являются доброкачественной сосудистой опухолью, встречающейся преимущественно в детской популяции. Ее наличие может приводить не только к эстетическому дискомфорту, но и к грубым функциональным нарушениям. Этиология младенческих гемангиом не до конца изучена. Предполагается, что в основе развития данного новообразования лежит аномальная пролиферация эндотелиальных клеток с нарушением архитектоники кровеносных сосудов вследствие мутации генов, отвечающих за процессы пролиферации тканей, либо как следствие антенатальной и/или перинатальной гипоксии. Несмотря на то что в некоторых случаях младенческие гемангиомы могут разрешаться самопроизвольно, вопрос об их терапии является актуальным и рассматривается в отношении каждого пациента индивидуально. На сегодняшний день первой линией терапии является прием бета-адреноблокатора — пропранолола с выраженным клиническим улучшением, но возможным развитием ряда побочных эффектов. Терапия инициируется в максимально ранние сроки, то есть в пролиферативной фазе развития инфантильной гемангиомы. Выбранный метод лечения должен быть максимально эффективным и не приводить к серьезным осложнениям и развитию побочных эффектов. Так как в литературе отсутствует единый подход к ведению таких пациентов, необходимо продолжать искать другие методы лечения инфантильной гемангиомы в зависимости от клинического и морфологического течения заболевания.

Заключение. В данной статье представлен клинический случай инфантильной гемангиомы и результаты применения топического бета-адреноблокатора как альтернативный метод лечения для снижения риска развития побочных эффектов группы препаратов бета-адреноблокаторов.

Ключевые слова: инфантильная (младенческая) гемангиома, бета-адреноблокаторы, тимолол.

Для цитирования: Саранюк Р. В., Гостева Т. А. Опыт успешного применения топических бета-адреноблокаторов в терапии младенческих гемангиом: клинический случай и обзор литературы. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 32-35. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.006>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Experience with the successful use of topical beta-adrenoblockers in the treatment of infantile hemangiomas: a clinical case and review of the literature

Roman V. Saranyuk¹

Tatyana A. Gosteva²

¹ Center for Medical Examinations and Prevention, Kursk, Russia, roman.saranuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>

² Kurchatov Center of Modern Medicine, Kurchatov, Russia, ya-lisenok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>

Abstract

Background. Infantile (infantile) hemangiomas are benign vascular tumors found predominantly in the pediatric population. Its presence can lead not only to aesthetic discomfort of the child, but also to gross functional disorders. The etiology of infantile hemangiomas is not

fully understood. It is assumed that the development of this neoplasm is based on abnormal proliferation of endothelial cells with disruption of the architectonics of blood vessels due to mutation of genes responsible for the processes of tissue proliferation, or as a consequence of antenatal and/or perinatal hypoxia. Despite the fact that in some cases infantile hemangiomas can resolve spontaneously, the question of their therapy is relevant and is considered in relation to each patient individually. To date, the first line of therapy is the administration of the beta-adrenoblocker propranolol, with marked clinical improvement, but possible development of a number of side effects. Therapy is initiated as early as possible, that is, during the proliferative phase of infantile hemangioma development. The chosen method of treatment should be as effective as possible and should not lead to serious complications and the development of side effects. Since there is no unified approach to the management of such patients in the literature, it is necessary to continue searching for other methods of infantile hemangioma treatment depending on the clinical and morphologic course of the disease.

Conclusion. This article presents a clinical case of infantile hemangioma and the results of topical beta-blocker use as an alternative treatment method to reduce the risk of side effects of the beta-adrenoblocker group of drugs.

Keywords: infantile hemangioma, b-adrenoblockers, timolol.

For citation: Saranyuk P. V., Gosteva T. A. Experience with the successful use of topical beta-adrenoblockers in the treatment of infantile hemangiomas: a clinical case and review of the literature. *Lechaschi Vrach.* 2024; 5 (27): 32-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.006>

Conflict of interests. Not declared.

В конце 1950-х годов будущий нобелевский лауреат J. W. Black открыл новый класс лекарственных средств — бета-адреноблокаторы, первым представителем которых стал пропранолол [1]. За более чем полвека существования данной группы лекарственных средств накоплен огромный опыт их применения в терапевтической практике, в частности, для лечения кардиологической патологии. Несмотря на это, бета-адреноблокаторы оказались эффективными и в дерматологии, в частности для лечения новообразований кожи сосудистого генеза. В данной статье представлен клинический случай успешного лечения младенческой гемангиомы с применением монотерапии топическими бета-адреноблокаторами, освещены возможные механизмы действия данной группы препаратов и перспективы применения при других заболеваниях кожи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители мальчика четырехмесячного возраста обратились с жалобами на образование в правой периаурикулярной

области диаметром 1 см, с четкими границами, красно-бордового цвета, возвышающееся над уровнем кожи. Кожа вокруг образования не изменена (рис. 1).

Пациент был направлен к дерматологу для уточнения диагноза и решения вопроса о хирургическом удалении образования. Диагноз: инфантильная (младенческая) гемангиома. Учитывая размер образования, локализацию процесса и возраст пациента, было принято решение о консервативном лечении с использованием топического неселективного бета-адреноблокатора тимолола в концентрации 0,5%. Тимолол для наружного применения был назначен в виде аппликаций однократно на ночь под окклюзионную лейкопластырную повязку. Препараты для системного применения, включая бета-адреноблокаторы, назначены не были. Через 5 месяцев терапии отмечается полное разрешение образования с очагом бледно-розового цвета с нечеткими границами диаметром 0,7 см (рис. 2).

При дерматоскопическом исследовании очага отмечается слабовыраженный сосудистый рисунок, неоднородный с очагами регресса сосудов (рис. 3).



Рис. 1. Младенческая гемангиома периаурикулярной области справа [предоставлено авторами] / Infantile periauricular hemangioma on the right side [provided by the authors]



Рис. 2. Очаг бледно-розового цвета на месте ранее существовавшего новообразования [предоставлено авторами] / A pale pink colored foci at the site of a preexisting neoplasm [provided by the authors]



Рис. 3. Слабовыраженный сосудистый рисунок с очагами регресса сосудов на месте ранее существовавшего новообразования [предоставлено авторами] / Weakly expressed vascular pattern with foci of vascular regression at the site of the existing neoplasm [provided by the authors]

ОБСУЖДЕНИЕ

Бета-адреноблокаторы представляют собой группу кардиологических препаратов преимущественно для длительного применения. В зависимости от фармакодинамических эффектов бета-адреноблокаторы подразделяются на неселективные, блокирующие b1- и b2-адренорецепторы (пропранолол, пиндолол, тимолол, надолол, соталол), и кардиоселективные, блокирующие b1-адренорецепторы (бисопролол, ацебутолол, талинолол, атенолол, метопролол, бетаксолол) [2]. Эффекты бета-адреноблокаторов (антиангинальный, антиаритмический, гипотензивный, мембраностабилизирующий) обуславливают прямые показания к их использованию преимущественно для лечения сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, вторичная профилактика инфаркта миокарда, профилактика внезапной смерти у пациентов с удлинённым интервалом QT, хроническая сердечная недостаточность и т. д.) [1, 2].

Применение бета-адреноблокаторов в дерматологии также имеет огромный потенциал. Несмотря на то что использование бета-адреноблокаторов в дерматологии является терапией off-label, их применение показывает существенный терапевтический эффект при широком спектре заболеваний кожи. На сегодняшний день успешный опыт применения бета-адреноблокаторов был показан в наружной терапии младенческих гемангиом [3, 4], пиогенных гранулём [5-8], саркомы Капоши [9-12], хронических венозных язв [13-16]. Наиболее частыми лекарственными средствами, используемыми как в клинических, так и в научных исследованиях, являются неселективные бета-адреноблокаторы пропранолол в концентрациях 1-4% и тимолол в концентрации 0,5%.

Инфантильные (младенческие) гемангиомы являются наиболее распространёнными сосудистыми новообразованиями у детей [17]. Несмотря на то что данный тип опухолей является доброкачественным, младенческие гемангиомы могут вызвать эстетические и функциональные дефекты. Прием системного пропранолола на сегодняшний день является первой линией терапии младенческих гемангиом

[17] с выраженным клиническим улучшением, но возможным развитием ряда побочных эффектов, характерных для бета-адреноблокаторов. Топическая терапия ими может быть хорошей альтернативой системным препаратам с возможностью амбулаторного наблюдения пациентов и снижением риска развития системных побочных эффектов, характерных для препаратов данной группы [18, 19].

Считается, что механизм действия бета-адреноблокаторов в терапии младенческих гемангиом заключается в выраженной вазоконстрикции и снижении ангиогенеза за счет ингибирования как фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), так и основного фактора роста фибробластов [17].

В ряде крупных метаанализов [20, 21] использование топического тимолола в концентрации 0,5% показало 91% разрешения патологического процесса, а также выраженный терапевтический эффект при локализации процесса в трудных анатомических областях (голова, шея, периорбитальная область) [22]. Несмотря на это был отмечен ряд побочных эффектов при применении топических бета-адреноблокаторов. Из самых распространённых можно выделить появлению экземопоподобных высыпаний, изъязвлений, шелушения и эритемы, в то время как пероральный прием бета-адреноблокаторов вызывал желудочно-кишечные расстройства, нарушения сна, брадикардию, артериальную гипотензию, гипогликемию и даже свистящее дыхание [21].

При сравнении эффективности методов лечения младенческих гемангиом было выявлено определенное преимущество топических бета-адреноблокаторов перед другими утвержденными подходами к терапии данного состояния. Топический тимолол (0,5%) показал более выраженный терапевтический эффект и более высокий профиль безопасности по сравнению с лазерными методами удаления младенческих гемангиом [20]. Данный факт нельзя считать окончательным, т. к. разные исследования дают разные данные. В противовес вышесказанному утверждению в одном из исследований была показана более высокая эффективность импульсного лазера 595 нм по сравнению с топическим тимололом (0,5%) при его четырехкратном нанесении [23]. Топический тимолол (0,5%) показал более высокую эффективность в терапии младенческих гемангиом по сравнению с местными глюкокортикостероидами высокой потенции (клобетазол) [24].

В представленном нами клиническом случае был использован неселективный бета-адреноблокатор тимолол в концентрации 0,5% в виде раствора для наружного применения. Нами было принято решение использовать раствор тимолола под окклюзионную повязку (лейкопластырная повязка) один раз в день в отличие от большинства исследований, в которых он применялся дважды в день [3, 4]. Такая кратность нанесения была выбрана в целях удобства и повышения комплаентности родителей пациента. Мы не можем с полной уверенностью сказать, повлияла ли данная кратность нанесения и используемая окклюзия на сроки разрешения образования, но они оказались меньше по сравнению с данными других исследований — 5 месяцев лечения по сравнению с 6-9 [3, 4]. В ходе лечения у пациента не было отмечено описанных побочных эффектов использования топических бета-адреноблокаторов. Отмечался хороший терапевтический ответ на проводимое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование топических бета-адреноблокаторов в терапии младенческих гемангиом является хорошей альтерна-

тивной хирургическим методам лечения данного состояния. Необходимы дальнейшие исследования для выявления наиболее эффективных режимов дозирования, условий и кратности нанесения топических бета-адреноблокаторов в лечении младенческих гемангиом. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Authors contribution:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

- Kukes V. G., Sychev D. A., Andreev D. A. Клиническая фармакология б-адреноблокаторов. РМЖ. 2005; 14: 932.
Kukes V. G., Sychev D. A., Andreev D. A. Clinical pharmacology of b-adrenoblockers. Breast cancer. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2005; 14: 932. (In Russ.)
- Мартимьянова Л. А., Макиенко Н. В., Усань Н. Ю. Блокаторы бета-адренорецепторов в терапевтической клинике. Вестник ХНУ им. В. Н. Каразина. Серия Медицина. 2008;16: 831.
Martimyanova L. A., Makienko N. V., Usan N. Yu. Beta-adrenoreceptor blockers in therapeutic clinic. Vestnik KhNU in. V. N. Karazina. Seriya meditsina. 2008;16: 831 (In Russ.)
- 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: 148-153.
- Al-Haddad C., El Salloukh N. A., El Moussawi Z. β -Blockers in the treatment of periocular infantile hemangioma. Curr Opin Ophthalmol. 2019; 30: 319-325.
- Oke I., Alkharashi M., Petersen R. A., Ashenberg A., Shah A. S. Treatment of ocular pyogenic granuloma with topical timolol. JAMA Ophthalmol. 2017; 135: 383-385.
- Chiriac A., Birsan C., Podoleanu C., Moldovan C., Brzezinski P., Stolnicu S. Noninvasive treatment of pyogenic granulomas in young children with topical timolol and trichloroacetic acid. J Pediatr. 2016; 169: 322-322, 322.
- Neri I., Baraldi C., Balestri R., Piraccini B. M., Patrizi A. Topical 1% propranolol ointment with occlusion in treatment of pyogenic granulomas: an open-label study in 22 children. Pediatr Dermatol. 2018; 35: 117-120.
- Gupta D., Singh N., Thappa D. M. Is timolol an effective treatment for pyogenic granuloma? Int J Dermatol. 2016; 55: 592-595.
- Yen C.-F., Hsu C.-K., Lu C.-W. Topical betaxolol for treating relapsing paronychia with pyogenic granuloma-like lesions induced by epidermal growth factor receptor inhibitors. J Am Acad Dermatol. 2018; 78: 143-144.
- Gupta R., DeBord L., Dao H. Failed treatment of classic Kaposi's sarcoma with topical timolol: case report and review of the literature. Cureus. 2019; 11: e6272.
- Espadafor-Lopez B., Cuenca-Barrales C., Salvador-Rodriguez L., Ruiz-Villaverde R. Iatrogenic Kaposi's sarcoma successfully treated with topical timolol. Actas Dermosifiliogr. 2020; 111: 176-178.
- Abdelmaksoud A., Filoni A., Giudice G., Vestita M. Topical timolol for Kaposi sarcoma: an innovation. Australas J Dermatol. 2018; 59: 340-341.
- Abdelmaksoud A., Filoni A., Giudice G., Vestita M. Classic and HIV-related Kaposi sarcoma treated with 0.1% topical timolol gel. J Am Acad Dermatol. 2017; 76: 153-155.
- Thomas B., Kurien J. S., Jose T., Ulahannan S. E., Varghese S. A. Topical timolol promotes healing of chronic leg ulcer. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017; 5: 844-850.
- Vestita M., Bonamonte D., Filoni A. Topical propranolol for a chronic recalcitrant wound. Dermatol Ther. 2016; 29: 148-149.
- Rai A. K., Janani K., Rai R. Efficacy of topical timolol versus saline in chronic venous ulcers: a randomized controlled trial. J Cutan Aesthet Surg. 2019; 13: 18-23.
- Novoa M., Baselga E., Beltran S., et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 4: CD006545.
- Painter S. L., Hildebrand G. D. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. Surv Ophthalmol. 2016; 61: 51-58.
- Weibel L., Barysch M. J., Scheer H. S., et al. Topical timolol for infantile hemangiomas: evidence for efficacy and degree of systemic absorption. Pediatr Dermatol. 2016; 33: 184-190.
- Ng M. S. Y., Tay Y. K., Ng S. S., Foong A. Y. W., Koh M. J. Comparison of two formulations of topical timolol for the treatment of infantile hemangiomas. Pediatr Dermatol. 2017; 34: 492-493.
- Zheng L., Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2018; 310: 261-269.
- Padula C., Nicoli S., Pescina S., Santi P. The influence of formulation and excipients on propranolol skin permeation and retention. Biomed Res Int. 2018; 2018: 1281673.
- Mannschreck D. B., Huang A. H., Lie E., Psoter K., Puttgen K. Topical timolol as adjunct therapy to shorten oral propranolol therapy for infantile hemangiomas. Pediatr Dermatol. 2019; 36: 283-289.
- Ying H., Zou Y., Yu W., et al. Prospective, open-label, rater-blinded and self-controlled pilot study of the treatment of proliferating superficial infantile hemangiomas with 0.5% topical timolol cream versus 595-nm pulsed dye laser. J Dermatol. 2017; 44: 660-665.

Сведения об авторах:

Саранюк Роман Владимирович, президент Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии», дерматовенеролог Общества с ограниченной ответственностью «Центр медицинских осмотров и профилактики»; 305018, Россия, Курск, проспект Ленинского Комсомола, 2; roman.saranuk@gmail.com.

Гостева Татьяна Александровна, член Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии», терапевт, пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «Курчатовский центр современной медицины»; Россия, 307250, Курская область, Курчатова, улица Энергетиков, 10; ya-lisenok@mail.ru

Information about the authors:

Roman V. Saranyuk, President of the Kursk regional public Organization «Society of Integrative Dermatology», dermatovenereologist of the Limited Liability Company «Center for Medical Examinations and Prevention»; 2 Leninsky Komsomol Avenue, Kursk, 305018, Russia; roman.saranuk@gmail.com

Tatyana A. Gosteva, Member of the Kursk regional public organization «Society of Integrative Dermatology», therapist, pulmonologist of the Limited Liability Company «Kurchatov Center of Modern Medicine»; 10 Energetikov Str., Kurchatov, Kursk region, 307250, Russia; ya-lisenok@mail.ru

Поступила/Received 28.12.2023

Поступила после рецензирования/Revised 26.01.2024

Принята в печать/Accepted 01.02.2024