

# КЛІНІЧНІ ПРИКЛАДИ

УДК 616-006.31-085-053.31:615.22](045)

## ВИКОРИСТАННЯ $\beta$ -БЛОКАТОРІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ

*О.П. Вітовська<sup>1</sup>, Ю.В. Барінов<sup>2</sup>, Л.О. Войтко<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України;

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України; Український медичний центр дитячої офтальмології та мікрохірургії ока Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України;

<sup>3</sup> Український медичний центр дитячої офтальмології та мікрохірургії ока Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України  
– Київ, Україна

Гемангіома – одна з найбільш розповсюджених пухлин першого року життя. З 2010 року в Україні набуло поширення лікування гемангіом за допомогою  $\beta$ -блокаторів. У даній статті розглядається можливість лікування гемангіом за допомогою місцевих аплікацій суміші тимололу та димексиду. В дослідження було включено 30 пацієнтів, котрі були поділені на 4 групи в залежності від типу та локалізації гемангіоми. У всіх пацієнтів спостерігали припинення активного росту новоутворення.

**Ключові слова:** гемангіома, дитяча офтальмологія,  $\beta$ -блокатори.

Гемангіома новонароджених – одна з найбільш розповсюджених пухлин першого року життя дитини. За даними різних авторів, вона зустрічається у 10% новонароджених, переважно у дівчат, недоношених дітей та дітей з низькою масою тіла [2, 8]. У випадках швидкого росту та критичної локалізації (обличчя, навколоушна локалізація, статеві органи та інше) можливі порушення функцій органу та виникнення важких косметичних дефектів [3, 5]. Незважаючи на розроблену велику кількість методик лікування гемангіом відсутні чіткі критерії вибору терапії, а також не існує єдиної думки щодо оптимального часу для її початку [2].

Різноманітність клініко-морфологічних проявів та локалізації диктує необхідність постійного пошуку нових методів лікування [5]. Найбільш розповсюдженим методом лікування гемангіом до недавнього часу було хірургічне лікування та застосування склерозуючої терапії кортикостероїдами. Проте застосування  $\beta$ -блокаторів з метою лікування кардіоміопатії у дитини з гемангіомою показало їх несподіваний ефект на гемангіому. Дане клінічне спостереження вперше опублікова-

но в New England Journal of Medicine у 2008 році. З цього часу широкого розповсюдження у світі набуло застосування  $\beta$ -блокаторів у лікуванні гемангіом [4, 5]. До 2010 року даний вид лікування гемангіом в Україні не застосовували, перші публікації із системного застосування  $\beta$ -блокаторів з'явилися у 2011 році [2]. На даний час проводиться багато досліджень з метою з'ясування механізму дії та індукції інволюції гемангіом  $\beta$ -блокатором пропранололом. У багатьох клініках системну терапію  $\beta$ -блокаторами застосовують як першу лінію лікування гемангіом, особливо у випадках важких анатомічних локалізацій та неможливості радикального лікування гемангіоми [4, 5].

Незважаючи на високий процент позитивного лікування даної патології  $\beta$ -блокаторами, системне застосування препарату має певні обмеження, а саме: алергічні реакції, астматичні приступи та розвиток гіпоглікемії. Також значним недоліком препарату є його вплив на серцево-судинну та дихальну системи з розвитком можливих ускладнень, що обмежує його застосування у новонароджених дітей. Тривалий час прийому препарату

збільшує ризик розвитку побічних реакцій. Враховуючи вищесказане, застосування системної терапії для лікування поверхневих невеликих за розміром гемангіом у дітей є необґрунтованим. У зв'язку з активним ростом гемангіоми саме в період новонародженості тактика очікування також не є виправданою [2]. Останнім часом широкого розповсюдження набуває використання  $\beta$ -блокаторів місцево [6].

**Мета дослідження:** вивчення ефективності застосування  $\beta$ -блокаторів для місцевого лікування гемангіом у дітей.

**Матеріали та методи.** Обстеження та лікування дітей здійснювали на базі Українського медичного центру дитячої офтальмології та мікрохірургії ока Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит». У період з січня 2012 р. по січень 2015 р. проліковано 150 пацієнтів з гемангіомами різної локалізації, яким запропоновано різноманітні методики лікування (хірургічне лікування, системна терапія та динамічне спостереження). Батькам 30 пацієнтів віком від 1 міс. до 12 міс. запропоновано застосовувати місцево розчин тимололу 0,5 % малеату у комбінації з димексидом у вигляді аплікацій. В залежності від виду гемангіоми та її локалізації всі пацієнти розподілені на 4 групи:

*1 група* – поверхневі судинні гемангіоми повік (6 пацієнтів);

*2 група* – глибокі гемангіоми періорбітальної ділянки (7 пацієнтів);

*3 група* – пацієнти зі змішаним типом росту гемангіоми періорбітальної ділянки (14 пацієнтів);

*4 група* – пацієнти з поверхневим типом росту гемангіоми іншої локалізації (3 пацієнти).

Всі діти проходили стандартне офтальмологічне обстеження 1 раз на 2 місяці (з обов'язковим визначенням рефракції незалежно від віку дитини) та фотографування з визначенням розмірів гемангіоми 1 раз на 2 тижні. В деяких випадках фотографування дітей проводили за місцем проживання з он-лайн консультацією дітей. Виконували також за можливості ультразвукове дослідження, а в окремих випадках – магнітно-резонансну томографію.

У зв'язку з відсутністю протоколу та стандарту лікування даної патології з батьками проводили бесіду про можливі наслідки різних методів лікування та очікування. Лікування розпочинали після отримання згоди батьків на його проведення.

Лікування розпочинали прикладанням 0,5% розчину тимололу на ділянку з гемангіомою на 15 хвилин 4 рази на день щоденно. Для цього батькам рекомендували зволожувати ватний тампон розчином та притискати його у ділянці гемангіо-

ми. Початок лікування здійснювали в стаціонарі, з метою раннього виявлення протипоказань до даної методики за дитиною спостерігали протягом доби. Обов'язковим було консультування педіатра, вимірювання артеріального тиску та пульсу. В разі відсутності протипоказань до даного лікування його продовжували амбулаторно. Перший огляд проводили через 2 тижні з обов'язковим вимірюванням артеріального тиску та пульсу, фотографуванням дитини. Через 2 тижні лікування до розчину тимололу малеату з метою глибшого проникнення препарату та прискорення регресу гемангіоми додавали димексид у співвідношенні 50:1. Даний розчин батьки готували самостійно шляхом додавання до 5 мл розчину тимололу 0,5% малеату 0,1 мл розчину димексиду. Лікування продовжували амбулаторно з обов'язковим фотографуванням 1 раз на місяць та офтальмологічним обстеженням 1 раз на 2 місяці.

Результати лікування фіксували вимірюванням розмірів та фотографуванням пухлини через 2 тижні, в наступному – щомісяця. При зменшенні розмірів пухлини більш ніж на 80% констатували регрес пухлини та припиняли подальше лікування, при зменшенні пухлини на 50–80% констатували частковий регрес пухлини та продовжували лікування. При зменшенні пухлини на 50% – стабілізація пухлини; при зменшенні пухлини менше, ніж на 50%, фіксували відсутність ефекту від лікування. В таких випадках лікування змінювали.

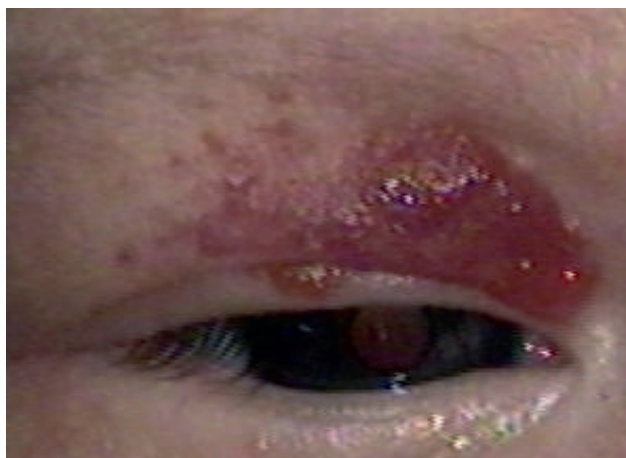
**Результати.** Середній термін лікування становив 8 місяців (від 2 місяців до 9 місяців), термін спостереження після закінчення лікування – 7 місяців (від 3 місяців до 1 року). У всіх пацієнтів спостерігали припинення активного росту новоутворення. Батьки пацієнтів відмічали значне збліднення гемангіоми протягом перших двох тижнів від початку лікування, надалі спостерігали регрес захворювання або стабілізацію розмірів гемангіоми. У всіх пацієнтів 1-ої групи відмічали регрес новоутворення, а також частковий регрес новоутворення у пацієнтів 4-ої групи. У пацієнтів 2-ої групи відмічали стабілізацію розмірів гемангіоми та в подальшому застосовували інші методи лікування. У пацієнтів 3-ої групи відмічали регрес поверхневого компонента гемангіоми та стабілізації глибокого компонента. 12 пацієнтів було виключено із дослідження: у одного пацієнта спостерігались явища бронхообструкції (чіткого зв'язку із застосуванням препарату не відмічено), 2 пацієнта – розпочали застосування системних  $\beta$ -блокаторів, 4 пацієнта розпочали застосування тимололу малеату у вигляді гелю, 5 пацієнтів було

прооперовано у зв'язку з відсутністю ефекту від лікування та загрозою розвитку ускладнень зі сторони органу зору.

Отже, позитивний ефект, виражений в більшому чи меншому ступені, отримано у всіх ста відсотках пацієнтів. Перші помітні зміни відмічаються вже протягом перших двох тижнів від початку лікування та після додавання до лікування розчину димексиду. У подальшому спостерігалось зменшення розмірів новоутворення. Найбільший ефект від лікування спостерігався у дітей з капілярними формами гемангіоми незалежно від розміру гемангіоми. Менш виражений ефект був у дітей з глибоко розташованими гемангіомами, що в подальшому потребувало зміни тактики лікування. Після закінчення лікування у дітей спостерігались телеангіоектазії, котрі поступово самостійно регресували, та надлишок тканини у випадку капілярних гемангіом, котрі значно виступають над поверхнею шкіри.

*Клінічний випадок № 1.* Дитина К., дівчинка 2 міс., що народилась на 32 тижні. Спочатку відмічали появу судинної сітки на верхній повіці, що поступово збільшувалась за площею та в об'ємі (див. мал.1). Відмічали позитивний ефект через 4 тижні після початку лікування та прискорення регресу гемангіоми після додавання до лікування димексиду за запропонованою методикою (див. мал. 2).

*Клінічний випадок № 2.* Дитина Н., дівчинка віком 5 міс., гемангіома волосистої частини голови (див. мал. 3). Розпочали лікування тимололом і відмічали початок регресу новоутворення через 2 тижні з майже повним зникненням її через 3 міс. На місці гемангіоми залишилась розширена судинна сітка, що не виступає над поверхнею шкіри (див. мал. 4).



Мал. 1. Дитина К., 2 міс. Капілярна гемангіома верхньої повіки у внутрішньому куті, що займає 2/3 повіки та вистає над поверхнею шкіри



Мал. 2. Дитина К., стан після 6 тижнів лікування. Відмічається позитивна динаміка, а саме: зменшення розмірів гемангіоми, її збліднення – гемангіома не вистає над поверхнею шкіри

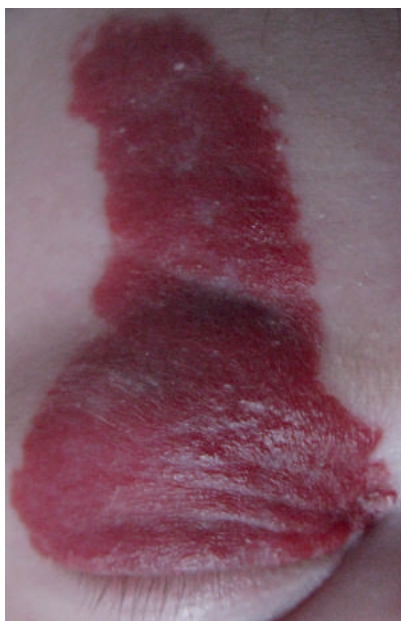


Мал. 3. Дитина Н., 5 міс. Капілярна гемангіома волосистої частини голови, що розповсюджувалась підшкірно



Мал. 4. Дитина Н., після 3 міс. лікування. На місці гемангіоми залишились розширені судини

*Клінічний випадок № 3.* Дитина С., дівчинка віком 3 тижні. Змішана гемангіома верхньої повіки та надбрівної ділянки (див. мал. 5). У зв'язку з віком дитини та відсутністю загрози зниження зору проведення системної терапії та хірургічне втручання вважали недоцільним. Розпочали застосування розчину тимололу 0,5% з метою зменшення розміру капілярної частини гемангіоми. Батьки протягом 2-х місяців спостерігали регрес гемангіоми, а саме – її збліднення та незначне зменшення розмірів (див. мал. 6). У зв'язку зі збільшенням глибокого компонента гемангіоми та незначним опущенням повіки вирішено розпочати системну терапію  $\beta$ -блокаторами.



Мал. 5. Дитина С., 3 тижні. Капілярна гемангіома верхньої повіки та лобної ділянки



Мал. 6. Дитина С., після 2 міс. лікування. Відмічалась зміна кольору гемангіоми та незначний її регрес. У зв'язку з опущенням повіки та загрозою розвитку амбліопії було змінено лікування

## Висновки

1) застосування розчину тимололу 0,5% та димексиду прискорює темпи регресу гемангіоми у комбінованому лікуванні поверхневих судинних гемангіом різної локалізації.

2) Дана методика у випадку неможливості застосування інших методів лікування може використовуватися з метою лікування капілярних поверхневих гемангіом та для припинення активного росту гемангіоми.

3) Для досягнення найкращого косметичного та лікувального ефекту раціональним є диференційований підхід до ведення пацієнтів з гемангіомами, застосування різних методів лікування.

4) Подальшого дослідження потребує вивчення механізму дії  $\beta$ -блокаторів при їх місцевому застосуванні та у комбінації з димексидом.

## Література

1. *Ovadia S.A. et al.* Ann Plast Surg. 2015. Local administration of  $\beta$ -blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. Review article.
2. *Дементьєва Н.А., Мачур В.Й., Дігтяр В.А.* Про природну та індуковану інволюцію дитячих гемангіом. Хірургія дитячого віку -2013 – №4, С. 16–22.
3. *Тетруєва Н.А., Поворознюк В.С., Тополова К.В., Тимошенко А.В., Лучинский Д.В.* Тактика лечения гемангиом челюстно-лицевой области у детей. Применение пропранолола в качестве первой линии терапии гемангиом сложных локализаций Хірургія дитячого віку – 2013 – №4, С. 24–31.
4. *Дементьєва Н.А., Дігтяр В.А., Гладкий О.П.* та ін. Застосування пропранололу в лікуванні гемангіом складних локалізацій у дітей. Клінічна онкологія – 2011 – №3 (3). – С. 57–60.
5. *Gomathy Sethuraman, Vamsi K Yenamandra and Vishal Gupta.* Management of Infantile Hemangiomas: Current Trends J Cutan Aesthet Surg. 2014 Apr-Jun; 7(2): 75–85.
6. *Ohnishi K1, Tagami M1, Morii E2, Azumi A1.* Topical Treatment for Orbital Capillary Hemangioma in an Adult Using a  $\beta$ -Blocker Solution. Case Rep Ophthalmol. 2014 Feb 20;5(1):60–5.
7. *Xue K., Hildebrand G.* Deep periocular infantile capillary hemangiomas responding to topical application of timolol maleate, 0.5% drops. JAMA Ophthalmol. 2013;131:1246–1248.
8. *Raul Mattassi, Dirk A. Loose, Massimo Vaghi.* Hemangiomas and Vascular Malformation. An Atlas of Diagnosis and Treatment. Springer Verlag Italia 2009.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ  $\beta$ -БЛОКАТОРОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОМ***О.П. Витовская, Ю.В. Баринов, Л.А. Войтко*

Гемангиома – одна из наиболее распространенных опухолей первого года жизни. В 2010 году в Украине приобрело распространение лечение гемангиом при помощи  $\beta$ -блокаторов. В данной статье рассматривается возможность лечения гемангиом при помощи местных аппликаций смеси тимолола и димексида. В исследование включено 30 пациентов, разделенных на 4 группы в зависимости от типа и локализации гемангиомы. У всех пациентов наблюдалось прекращение активного роста новообразования.

**Ключевые слова:** гемангиома, детская офтальмология,  $\beta$ -блокаторы.

**USING OF  $\beta$ -BLOCKERS FOR TOPICAL HAEMANGIOMA TREATMENT***O. Vitovska<sup>1</sup>, Yu. Barinov<sup>2</sup>, L. Voitko<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> National Medical University named after O.O. Bogomolets of the Ministry of Public Health of Ukraine;

<sup>2</sup> National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk of the Ministry of Public Health of Ukraine, Ukrainian Medical Center of Ophthalmology and Eye Microsurgery in National Pediatric Specialized Hospital “Ohmatdyt” of the Ministry of Public Health of Ukraine;

<sup>3</sup> Ukrainian Medical Center of Pediatric Ophthalmology and Eye Microsurgery NSPH “Ohmatdyt” of the Ministry of Public Health of Ukraine  
*Kyiv, Ukraine*

Infantile haemangioma is the most common tumour in newborn. Nowadays, we have a lot of methods for haemangioma treatment, but we still don't have criteria to choose treatment way and one universal strategy. Since 2008, both topical and systemic  $\beta$ -blockers have been using for haemangioma treatment. First publication about using  $\beta$ -blockers for hemangioma treatment appeared in 2010.

**Aim:** to study efficacy of topical  $\beta$ -blockers for haemangioma treatment.

**Materials and methods:** during January 2012 – January 2015 150 patients with different localised haemangiomas were treated in our department, 30 of these patients were included in investigation. Patients were divided in 4 groups: 1<sup>st</sup> – superficial haemangioma of eyelid (6 patients), 2<sup>nd</sup> group – profound periorbital haemangioma (7 patients), 3<sup>rd</sup> group – periorbital haemangioma with mix type of grossing (14 patients), 4<sup>th</sup> group superficial hemangioma other localization (3 patients). First line of therapy consisted of timolol application. Second line of therapy consisted of timolol in combination with dimexidum in concentration 50:1 applied on haemangioma for 15 minutes 4 times per day. Results of treatment were registered after 2 weeks of treatment, and than every 4 weeks. Size of haemangioma was measured and photographed every 4 weeks.

**Results:** Treatment duration was 6 months (from 2 to 9 month), follow up period was 7 month (from 3 to 12 months) In all cases we observed answer to the treatment. First signs of disease regression were observed during first week of treatment. 12 patients were excluded from investigation: 1 patient due to episode of bronchoobstruction (connection between timolol using and bronchoobstruction was not established), 2 patients started treatment with  $\beta$ -blockers, 4 patients – started treatment with timogel, 5 patient was operated due to absence effect of treatment.

**Summary.** Described method could be used for treatment of superficial capillary haemangioma and for stabilisation of its sizes. Also this method is useful when other methods are contraindicated. It is necessary to use different treatment strategies for best curative and cosmetic effect. Mechanism of local effects of beta-blockers alone and in combination with dimexidum should be more deeply investigated.

**Key words:** haemangioma, pediatric ophthalmology,  $\beta$ -blockers.

Рецензент – Гудзь А.С., д.мед.н., професор

Стаття надійшла до редакції 17.09.2015 р.