

**Ю.А. Поляев¹, С.С. Постников², А.А. Мыльников¹,
А.Г. Нарбутов¹**

¹ Российская детская клиническая больница, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Место пропранолола в лечении инfantильных гемангиом

Ключевые слова: *инfantильная гемангиома, преднизолон, винкристин, пропранолол, фармакокинетика, фармакогенетика.*

Контактная информация: *Поляев Юрий Александрович, проф., д-р мед. наук. Тел.: 8 495-936-9031.*

© Коллектив авторов, 2012

Инfantильная гемангиома (ИГ) – наиболее частая доброкачественная мягкотканная опухоль у детей грудного возраста. Ее встречаемость составляет у новорожденных 1–3% и увеличивается к 1-му году до 10% [1]. В 85–90% случаев ИГ подвергается спонтанной регрессии до наступления школьного возраста [1–3], при этом в фазе инволюции в клетках опухоли определяются маркеры апоптоза.

По одной из гипотез, основной механизм апоптоза – утрата стимулирующего действия двух главных проангиогенных факторов: фактора роста фибробластов (b FGF) и эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). Однако в 10–15% случаев инfantильные гемангиомы требуют вмешательства в пролиферативной фазе, учитывая жизнеугрожающую локализацию (дыхательные пути), местные осложнения (изъязвление и кровотечение), грубый косметичес-

кий дефект, психологически травмирующий родителей, а позднее и ребенка.

Как правило, в этих случаях в качестве первой линии лечения начиная с 1960 года используют системные кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), затем интерферон (IFN), реже – винкристин.

IFN-a-2a, или 2b (1×10^6 – 3×10^6 ед/м²), индуцирует раннюю инволюцию больших гемангиом, блокируя миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также фибробластов за счет снижения продукции коллагена и основного фактора роста фибробластов с первыми признаками регрессии после 2–12 нед лечения [4].

Эффективность винкрестина близка к 100% при режиме дозирования 0,05–1 мг/м², инфузионно, 1 раз в нед; начальные признаки инволюции – после 3-х нед лечения.

Yu.A. POLYAEV, S.S. POSTNIKOV, A.A. MYLNIKOV, A.G. NARBUTOV
Propranolol for infantile hemangiomas

Key words: *infantile hemangiomas, propranolol, children.*

Глюкокортикостероиды (ГКС) особенно эффективны при незрелых инфантильных гемангиомах, причем в фазе именно ранней, а не поздней пролиферации их активность выше, при этом особенно высок уровень VEGF – главной мишени для стероидов [5]. Преднизолон *per os* обычно назначают в дозе 5 мг/кг в течение 6–9 нед, затем – 2–3 мг/кг еще 4 нед, переходя на альтернирующий прием в последующие 6 нед [1].

Метилпреднизолон показал свою эффективность при синдроме Казабаха–Меррита. Стероиды при таком режиме дозирования следует отменять постепенно во избежание адреналового криза и возобновления роста гемангиомы.

Однако ГКС в большей степени тормозят рост опухоли, чем сокращают ее размеры [6]. К тому же частота стабилизации и неполной ремиссии достигает всего 30–60%, а первые признаки улучшения появляются только на 2–3-й нед [4].

Кроме того, многочисленные, подчас серьезные побочные эффекты (ПЭ), связанные с лечением интерфероном (лихорадка, миалгия, лейкопения, гемолитическая анемия, пневмонит, интерстициальный нефрит), винкристином (запор, боли в нижней челюсти, периферическая нейропатия, миелотоксичность) или преднизолоном (катаракта, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, диабет, стеатоз печени), нередко заставляют врачей и больных прерывать лечение этими препаратами.

В качестве альтернативы перечисленных выше препаратов применяют пропранолол – широко известный в кардиологической практике неселективный В-адреноблокатор (В-АБ). Антиангиогенное действие пропранолола было открыто случайно в 2008 году группой исследователей детской клиники «Бордо» во Франции. Пропранолол был назначен для коррекции серьезного ПЭ преднизолона – обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, развившейся в ходе лечения ИГ лица. Уже на следующий день гемангиома изменила свой цвет – от интенсивно красного до фиолетового, стала более мягкой на ощупь. В течение года после первой публикации пропранолол стали активно применять при лечении ИГ, в том числе у недоношенных и маловесных новорожденных [7], появились многочисленные сообщения на эту тему.

Изучение эффективности применения пропранолола при ИГ продолжается, но некоторые особенности его действия уже известны. Выделяют три главных лечебных эффекта по времени наступления и механизму действия пропранолола [2].

1. *Начальный эффект* – изменение цвета и плотности опухоли в пределах 1–3 дней от начала применения препарата, что обусловлено вазоконстрикцией вследствие уменьшения выделения NO: капиллярные эндотелиальные гемангиомы содержат В2-адре-

норецепторы (В2-АР), которые регулируют высвобождение оксида азота, обеспечивающего эндотелиозависимую вазодилатацию [8].

2. *Промежуточный эффект* – блокирование ангиогенных сигналов VEGF, bFGF, MMP2 (матричная металлопротеаза) с приостановкой роста опухоли.

3. *Долговременный эффект* – индукция апоптоза в пролиферирующих эндотелиальных клетках капилляров с регрессией опухоли в течение 2 мес.

В процессе лечения пропранололом необходимо отслеживать следующие параметры [4]. В первые 6 часов АД и пульс измеряют каждый час. При отсутствии ПЭ ребенка отправляют на домашнее лечение; осматривают через 10 дней, затем 1 раз в месяц для оценки переносимости препарата: измеряют АД, пульс, вес (с целью коррекции дозы). По возможности на 60-й день лечения проводят ультразвуковое измерение опухоли. Во время каждого визита опухоль фотографируют. Для ее измерения можно использовать обычную сантиметровую ленту.

Результаты применения пропранолола при лечении инфантильных гемангиом в РДКБ на протяжении трех лет свидетельствуют об очевидных преимуществах этого препарата перед преднизолоном, интерфероном и винкристином:

- ▶ не только приостановка роста, но и сокращение размеров опухоли со 100%-ным результатом;
- ▶ первые признаки улучшения (изменение цвета и плотности опухоли) уже в первые сутки лечения;
- ▶ значительное сокращение сроков естественного течения ИГ;
- ▶ возможность отмены ГКС;
- ▶ меньшая длительность лечения;
- ▶ рецидивы редки и поддаются повторному лечению;
- ▶ меньшее количество в основном легких ПЭ;
- ▶ дешевизна препарата;
- ▶ разнонаправленный механизм действия.

Преимущества пропранолола выдвигают его на первые позиции в терапии ИГ. Но при всех своих достоинствах препарат, как любое лекарство, не лишен побочных эффектов – это брадикардия, гипотензия, АВ-блокада, бронхоспазм (обычно у детей с атопическим диатезом или медленных метаболизаторов пропранолола), синдром Рейно, редко – кожно-аллергические реакции. Если эти нарушения проявляются сразу, то становятся противопоказанием к применению пропранолола. Отсюда тщательность отбора больных перед стартом терапии этим препаратом.

Предлагаемая схема дозирования пропранолола (2–3 мг/кг в 2–3 приема) не вполне согласуется с клинико-фармакологическими характеристиками этого препарата [9, 10]. При всасывании и первом прохождении через печень пропранолол теряет до половины своей активности (пресистемная элиминация).

Как липофильный В-АБ он связывается в крови с белками на 90–95% (около 60% – с альбумином). Степень биотрансформации пропранолола существенно отличается у разных индивидуумов, поэтому при назначении одной и той же дозы можно получить отличающиеся в 10–20 раз концентрации. Это связано с тем, что В-АБ метаболизируются CYP2D6. Существует также генетический полиморфизм этого изофермента цитохрома P450, в соответствии с которым вся популяция делится на медленных, быстрых и нормальных метаболизаторов. Результатом мутации гена CYP2D6 может быть отсутствие синтеза этого фермента, синтез дефектного белка, не обладающего активностью, или сниженная его активность.

Распространенность *медленных метаболизаторов* среди различных этнических групп колеблется в широких пределах. Известно, что в европейской популяции, в том числе среди русских, их насчитывается 5–10% [11–14]. Клиническое значение медленного метаболизма состоит в усилении эффекта назначаемого в обычных терапевтических дозах пропранолола и гораздо более частом и раннем (из-за снижения клиренса) развитии побочных эффектов – гипотензии, брадикардии, АВ-блокады и бронхоспазма. Стартовая доза пропранолола у таких больных скорее всего не должна превышать 1 мг/кг при двукратном приеме.

Быстрые метаболизаторы по CYP2D6 – носители мутантного аллеля, представляющего собой удвоенное (дупликацию) гена CYP2D6. При применении лекарственных средств этого фермента (в нашем случае пропранолол) у таких больных следует ожидать снижения терапевтического эффекта из-за ускоренной биотрансформации и элиминации препарата. Этой категории больных пропранолол следует назначать в повышенной дозе – 3 мг/кг или более часто – 4 раза в день.

Однако даже при *нормальном уровне метаболизма пропранолола* длительное его применение ведет к уменьшению биотрансформации препарата, что сопровождается увеличением периода его полуэлиминации, соответственно следует сокращать частоту приема препарата или уменьшать дозу до $1/4-1/2$ от начальной [9, 10].

ВЫВОДЫ

Необходимо провести фармакогенетическое исследование у больных с инфантильной гемангиомой для определения исходного уровня CYP2D6, что позволит выделить группы лиц с медленным, быстрым и нормальным метаболизмом пропранолола для определения соответствующего режиму дозирования препарата с целью оптимизации терапевтического эффекта.

Кроме того, эти больные нуждаются в фармакокинетическом исследовании для определения соответствия «концентрация–эффект». Клинико-фармакологические характеристики пропранолола требуют осторожности при подборе индивидуальных доз препарата, по крайней мере предварительной оценки функциональных возможностей печени (уровень альбумина и трансаминаз). Мы предлагаем титровать дозу пропранолола начиная с 1 мг/кг, то есть «нащупывая» состояние энзиматического статуса, что позволяет достигнуть нужного эффекта, избегая нежелательных реакций.

Литература

1. Oak S.N., Viswanath Kaveen. Management of hemangioma in children. Indian J Dermatol Venerol Leprol 2006; 72: 1-4.
2. Storch C.H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 269–74.
3. Великовская Н.В., Репина Э.А. Лечение сосудистых гиперплазий челюстно-лицевой области с использованием неселективного В-адреноблокатора пропранолола. – Angioma.ru
4. Sans V., et al. Propranolol for severe infantile haemangiomas: follow-up report. Pediatr 2009; 124 (3): 423–31.
5. Greenberger S., et al. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile haemangioma derived stem cells. Eng J Med 2010; 362 (11): 1005–13.
6. Chang L.C., et al. Growth characteristics of infantile haemangiomas: implications for management. Pediatr 2008; 122 (2).
7. Erbay A., et al. Propranolol for infantile haemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. Turk J Pediatr 2010; 52 (5): 450–6.
8. Sanz-Marco E., Galego R., Diez-Lopis. Oral propranolol circumscribed choroidal haemangioma. Case report ophthalmol 2011; 2: 84–90.
9. Маркова И.В., Калинин В.И. Педиатрическая фармакология. – Л.: Медицина, 1987, 495 с.
10. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. – Л.: Медицина, 1989, 319 с.
11. Сычев Д.А., Цой А.Н., Кукес В.Г., Коман И.Э. Клиническое значение фармакогенетики для педиатрии // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии, 2004, т. 1, №1, с. 5–12.
12. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика: тернистый путь внедрения в клиническую практику // Качественная клиническая практика, 2005, №2, с. 37–43.
13. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н. Генетический полиморфизм и фармакокинетика лекарственных средств // Клиническая фармакокинетика, 2005, №2 (3), с. 35–39.
14. Майорова О.А. Фармакогенетика: индивидуальные особенности метаболизма лекарственных веществ // Качественная клиническая практика, 2002, №4, с. 2–10.