

Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Naczyniaków i Malformacji Naczyniowych (PaNaMa) Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych (PTChD) w sprawie leczenia propranololem naczyniaków wczesnodziecięcych

Recommendation of the Polish Hemangioma and Vascular Malformations Group for propranolol treatment of infantile hemangiomas

Maciej Bagłaj¹, Artur Apanasiewicz², Lidia Babiak-Choroszczak³, Nastazja Banaszyk⁴, Magdalena Frankowicz⁴, Andrzej Grabowski⁵, Konrad Grochowski⁶, Joanna Kowalik⁷, Agata Mikołajczyk², Jakub Noskiewicz⁴, Anna Ostoja-Chrzyńska², Mateusz Porębski⁷, Przemysław Przewratil⁸, Orest Szczygielski⁹, Sabina Szymik-Kantorowicz¹⁰, Paweł Wawrzaszek¹¹, Łukasz Wieprzowski⁹, Przemysław Wolak^{12,13}, Dariusz Wyrzykowski¹⁴

Autorzy: członkowie grupy PaNaMa

¹ Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

² Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³ Klinika Chirurgii Dziecięcej, Onkologicznej, Urologii i Chirurgii Ręki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁴ Klinika Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁵ Klinika Chirurgii Wad Rozwojowych Dzieci i Traumatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁶ Klinika Chirurgii Dziecięcej, Urologii i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁷ Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁸ Klinika Chirurgii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁹ Klinika Chirurgii Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

¹⁰ Zakład Farmacji Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

¹¹ Oddział Chirurgii Dziecięcej i Leczenia Oparzeń, SZOZ nad Matką i Dzieckiem im. Św. Józefa w Poznaniu

¹² Klinika Chirurgii Dziecięcej, Urologii i Traumatologii, Świętokrzyskie Centrum Pediatrii im. W. Buszkowskiego, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

¹³ Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa, Zakład Pediatrii, Pielęgniarstwa Pediatrycznego i Społecznego

¹⁴ Klinika Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Niniejsze opracowanie przedstawia aktualne rekomendacje Polskiej Grupy ds. Leczenia Naczyniaków i Malformacji Naczyniowych (PaNaMa) Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych dotyczące leczenia propranololem naczyniaków wczesnodziecięcych. Grupa PaNaMa skupia chirurgów dziecięcych z wiodących ośrodków klinicznych w Polsce zaangażowanych w leczenie dzieci z anomaliami naczyniowymi. Nowe rekomendacje, oparte na wieloletnich doświadczeniach klinicznych autorów, ilustrują dynamiczny postęp w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych i zawierają praktyczne wskazówki kliniczne dla lekarzy wielu specjalności.

Standardy Medyczne/Problemy Chirurgii Dziecięcej ■ 2018 ■ T. 8 ■ 108-114

SŁOWA KLUCZOWE: ■ NACZYNIAM Wczesnodziecięcy ■ PROPRANOLOL ■ LECZENIE ■ DZIECI ■ REKOMENDACJE

ABSTRACT

The article present new recommendations of the Polish Hemangioma and Vascular Malformation Group (PaNaMa) of the Polish Association of Pediatric Surgeons for treatment of infantile hemangioma with propranolol. Group PaNaMa consists of pediatric surgeons from major clinical pediatric surgical centres in Poland involved actively in care of children with hemangiomas. New recommendations have been based of their clinical experience and they reflect a rapid progress in an active treatment of infantile hemangiomas. The recommendations present practical tips for physicians and various specialists dealing in their clinical practice with children affected by hemangiomas.

Standardy Medyczne/Problemy Chirurgii Dziecięcej ■ 2018 ■ T. 8 ■ 108-114

KEY WORDS: ■ INFANTILE HEMANGIOMA ■ PROPRANOLOL ■ CHILDREN ■ TREATMENT ■ RECOMMENDATION

Naczyniaki wczesnodziecięce stanowią jednoznacznie zdefiniowaną grupę zmian naczyniowych w klasyfikacji IVSSA (**Tabela 1**)¹. To najliczniejsza grupa spośród guzów naczyniowych. Są odnotowywane u 2,5-6% dzieci, co oznacza, że praktycznie każdy lekarz zajmujący się w swojej codziennej pracy klinicznej leczeniem dzieci spotka się z naczyniakiem wczesnodziecięcym. Inne guzy naczyniowe obserwowane są zdecydowanie rzadziej.

W ostatnich latach odnotowano znaczący postęp w poznaniu biologii i etiopatogenezy naczyniaków wczesnodziecięcych. Olbrzymie zainteresowanie tymi zmianami ze strony przedstawicieli nauk podstawowych i klinicznych wywołały obserwacje lekarzy z ośrodka we Francji. Publikacja ilustrująca skuteczne działanie propranololu u dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi otworzyła nową erę w ich leczeniu, jednocześnie zamykając okres, w którym steroidoterapię traktowano jako postępowanie z wyboru w przypadku zmian powikłanych². Od 2008 r. liczba dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi, które są leczone propranololem, wzrastała lawinowo na całym świecie. Ponieważ propranolol nie był zarejestrowany do takiego postępowania terapeutycznego, jego stosowanie przez pierwsze lata z formalnego punktu widzenia było eksperymentem medycznym, wymagającym zgody komisji bioetycznych. Jednak znakomite działanie terapeutyczne przy minimalnych efektach ubocznych skłaniało klinicystów do gromadzenia i wymiany doświadczeń dotyczących terapii oraz do dążenia, by taka terapia została uznana nie tylko za skuteczną, lecz także bezpieczną³.

Już w 2011 r. zostały opublikowane w piśmiennictwie polskim zalecenia dotyczące zastosowania

propranololu u dzieci. Autorami tego wieloosrodkowego opracowania byli w dominującym stopniu chirurdzy dziecięcy, a także hematoolkolodzy dziecięcy⁴. W 2014 r. propranolol został oficjalnie zaakceptowany do leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych u dzieci przez Food and Drug Administration (FDA) w Stanach Zjednoczonych oraz przez European Agency⁵. Te ważne wydarzenia poprzedziła publikacja wieloosrodkowych randomizowanych i prospektywnych badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem propranololu u dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi. W badaniach tych brały także udział dwa polskie ośrodki chirurgii dziecięcej: z Gdańska i z Łodzi⁶. Formalna akceptacja propranololu w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych u dzieci otworzyła nowy rozdział w medycynie pediatrycznej. Jednocześnie leczenie propranololem z metody eksperymentalnej stało się uznany sposobem postępowania terapeutycznego. Doświadczenia zbierane od 2008 r. u dzieci poddanych takiej terapii pozwalają na podjęcie retrospektywnej ich analizy.

W kwietniu 2017 r., w ramach Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, powołana została Polska Grupa ds. Naczyniaków i Malformacji Naczyniowych (PaNaMa). Skupia ona chirurgów dziecięcych ze wszystkich ośrodków zajmujących się aktywnie opieką nad dziećmi z guzami i anomaliami naczyniowymi. Jej pierwszym zadaniem stało się opracowanie aktualnych rekomendacji dotyczących leczenia propranololem naczyniaków wczesnodziecięcych u dzieci. Niniejsze opracowanie stanowi ostateczny wynik pracy grupy reprezentowanej obecnie wyłącznie przez chirurgów dziecięcych. Zadaniem

Tabela 1. Aktualna międzynarodowa klasyfikacja anomalii naczyniowych według ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) – dotycząca guzów i malformacji naczyniowych (niektóre nazwy guzów naczyniowych nie mają polskich odpowiedników)¹

Anomalie naczyniowe	
Guzy naczyniowe	Malformacje naczyniowe
Guzy łagodne Naczyniak wczesnodziecięcy/niemowlęcy (IH) Naczyniak wrodzony szybko zanikający (RICH)** Naczyniak wrodzony niezanikający (NICH)*** Naczyniak wrodzony częściowo zanikający (PICH)**** Tufted angioma Naczyniak wrzecionowatokomórkowy Naczyniak nabłonkowy Ziarniniak naczyniowy Inne rzadkie guzy naczyniowe	Proste Włosowate (CM) Limfatyczne (LM) Żyłne (VM) Tętniczo-żylny (AVM) Tętniczo-żylny przetoki (AVF)
Guzy lokalnie agresywne lub borderline Naczyniakośródbłoniak o typie mięsaka Kaposiego Naczyniakośródbłoniak siatkowaty Naczyniakośródbłoniak brodawkowaty wewnątrzlimfatyczny Naczyniakośródbłoniak złożony Mięsak Kaposiego Inne guzy	Złożone CVM, CLM LVM, CLVM CAVM CLVAVM Inne Malformacje z dużych naczyń (pniowe) Limfatyczne Żyłne Tętnicze
Guzy złośliwe Mięsak naczyniowy Naczyniakośródbłoniak nabłonkowy Inne guzy	Malformacje związane z innymi anomaliami*

*Zespół Klippela-Trenaunaya, Sturge’a-Webera, Parkesa-Webera, Rendu-Oslera-Webera, Maffuciego, CLOVES, Proteus, Hippla-Lindaua, blue rubber bleb nevus syndrome, ataxia teleangiectasia
 **RICH – rapid involuting congenital hemangioma
 ***NICH – non involuting congenital hemangioma
 ****PICH – partially involuting congenital hemangioma

grupy nie jest podważanie kompetencji przedstawicieli innych specjalizacji pediatrycznych, zwłaszcza kardiologii i onkologii dziecięcej. Uważamy jednak, że to chirurg dziecięcy odgrywa najważniejszą rolę w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych, zwłaszcza tych wymagających aktywnego postępowania terapeutycznego. Zdecydowana większość tych zmian stanowi wskazanie wyłącznie do postępowania obserwacyjnego i ci pacjenci trafiają do lekarzy różnych specjalizacji (pediatrów, lekarzy rodzinnych, dermatologów czy chirurgów dziecięcych). Naczyniaki o powikłanym przebiegu klinicznym, olbrzymich rozmiarów, zlokalizowane w krytycznych okolicach anatomicznych, zagrażające poważnymi powikłaniami narządowymi, stanowiące jaskrawy defekt estetyczny wymagają zawsze konsultacji chirurga dziecięcego. Leczenie chirurgiczne w najmłodszym wieku będzie podjęte w bardzo nielicznych przypadkach, ale to chirurg dziecięcy powinien ocenić stopień ryzyka potencjalnych poważ-

nych powikłań. Z drugiej strony, bardzo niewiele naczyniaków wczesnodziecięcych, które wymagają aktywnego postępowania, ulegnie inwolucji bez pozostawienia trwałego i widocznego defektu czynnościowego czy estetycznego, i to chirurg dziecięcy podejmie decyzję o konieczności ich wczesnej korekcji. Należy podkreślić, że do chwili obecnej zdecydowana większość dzieci leczonych propranololem w naszym kraju była kwalifikowana do takiej terapii przez chirurgów dziecięcych. Przedstawione poniżej rekomendacje stanowią wynik wieloletnich doświadczeń wiodących ośrodków chirurgii dziecięcej w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych. W opracowaniu poniższych rekomendacji uwzględnione zostały zalecenia europejskiego panelu specjalistów z 2014 r. Rekomendacje stanowią wyłącznie wskazówki mogące być przydatne w praktyce klinicznej i nie mogą być traktowane jako bezwzględne zalecenia terapeutyczne. Wraz z gromadzeniem doświadczenia klinicznego będą

one podlegały modyfikacjom mającym na celu osiągnięcie jak najlepszego efektu terapeutycznego przy zachowaniu jak największego bezpieczeństwa i minimalnych efektach ubocznych oraz powikłaniach.

Metodyka

Prezentowane rekomendacje zostały uzgodnione i zaakceptowane przez wszystkich członków Polskiej Grupy Naczyniaków i Malformacji Naczyniowych (PaNaMa) Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych (PTChD). W ich opracowaniu zastosowano zmodyfikowaną procedurę Delphi⁵. Do wszystkich członków grupy rozesłano pytania dotyczące wszystkich istotnych aspektów stosowania propranololu u dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi. Po uzyskaniu odpowiedzi (ustalonych wspólnie dla każdego z reprezentowanych ośrodków, nawet jeżeli jeden ośrodek był reprezentowany przez więcej niż jednego lekarza) zorganizowane zostało spotkanie robocze wszystkich członków. Poddano analizie najnowsze dane z piśmiennictwa, a każde z pytań zostało wspólnie przedyskutowane, z uwzględnieniem zbiorczego zestawienia nadesłanych odpowiedzi. W przypadku wyraźnej przewagi jednej z opcji przyjmowana ona była jako reprezentująca stanowisko całej grupy. W przypadku znacznej rozbieżności i różnic pomiędzy ośrodkami osiągnano konsensus na drodze głosowania nad opcjami stosowanymi w największej liczbie ośrodków. W trakcie posiedzenia osiągnięto pełny konsensus, który stanowił podstawę do opracowania dokumentu końcowego. Dokument końcowy został następnie rozesłany do członków grupy PaNaMa celem ostatecznej oceny i ewentualnych uwag. Po uzyskaniu pełnej akceptacji wszystkich członków dokument został przygotowany do publikacji i rozpowszechnienia.

Wstępne uwagi na temat leczenia naczyniaków

Naczyniaki wczesnodziecięce to najczęściej spotykane guzy okresu noworodkowo-niemowlęcego. Z biologicznego punktu widzenia są zmianami o bardzo charakterystycznym przebiegu klinicznym, który obejmuje fazę proliferacji w pierwszych 4-6 miesiącach życia dziecka oraz fazę powolnej inwolucji w okresie wczesnodziecięcym pomiędzy 2. a 5. rokiem życia⁷. Ten unikalny obraz kliniczny, niespotykany w innych guzach, powoduje, że zdecydowana większość dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi wymaga jedynie postępowania obserwacyjnego, obejmującego regularne badania lekarskie wraz z oceną dokumentacji fotograficznej (wykonywanej przez rodziców/opiekunów).

Tylko nieliczna grupa dzieci wymaga wdrożenia aktywnego leczenia. Postępowanie terapeutyczne u dzieci z naczyniakami ulegało znacznej ewo-

lucji na przestrzeni ostatnich dekad. Zawdzięczamy to niesamowitemu postępowi nauk biologicznych, a także wprowadzaniu nowych technologii medycznych (np. laserów) do praktyki klinicznej.

Przez wiele lat główną opcją leczniczą u dzieci z powikłanymi naczyniakami była ogólnoustrojowa sterydoterapia⁸. Przełom w leczeniu tych zmian nastąpił w 2008 r.². Dziś to doustne leczenie propranololem jest opcją terapeutyczną „z wyboru”. Propranolol był lekiem stosowanym od wielu lat, także u dzieci, jednak naczyniaki wczesnodziecięce stały się nowym klinicznym wskazaniem do wykorzystania go w terapii. Pomimo tak niezwykle skutecznego działania propranololu istnieją rozbieżności pomiędzy ośrodkami czy grupami klinicznymi dotyczące różnych praktycznych aspektów jego zastosowania⁹. Doświadczenia zbierane od 2008 r., zaprezentowane w piśmiennictwie medycznym, pozwalają na coraz precyzyjniejsze określanie najskuteczniejszych i jak najbardziej bezpiecznych sposobów postępowania. Propranolol został szybko zaakceptowany także w naszym kraju. Już w 2011 r. ukazał się artykuł podsumowujący doświadczenia kliniczne zebrane w kilkunastu polskich ośrodkach dziecięcych zajmujących się leczeniem dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi⁴. Od tej publikacji minęło ponad 7 lat. Zebrane przez członków grupy PaNaMa doświadczenia w leczeniu dzieci z naczyniakami skłoniły do opracowania aktualnych rekomendacji, odzwierciedlających wspólne stanowisko ekspertów. Przedstawione poniżej zalecenia odnoszą się wyłącznie do zastosowania propranololu. Nie uwzględniono w tym opracowaniu innych metod postępowania terapeutycznego w naczyniakach wczesnodziecięcych. Wskazania do ich zastosowania są bardzo wyraźnie ograniczone i decyzja jest podejmowana indywidualnie w każdym przypadku przez lekarza prowadzącego i nadzorującego proces leczenia.

Wskazania

Do leczenia systemowego doustnym propranololem kwalifikują się dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi znajdującymi się w fazie proliferacji. Każdy klinicysta podejmujący się opieki nad dzieckiem z naczyniakiem wczesnodziecięcym musi być świadomy, że jest to faza szybkiego powiększania się rozmiarów guza naczyniowego. Część z tych naczyniaków może w pierwszych tygodniach życia wydawać się klinicznie łagodnymi zmianami, które nie budzą niepokoju, lecz w miarę wzrostu dziecka mogą one prowadzić do wystąpienia poważnych powikłań. Dlatego w fazie proliferacji bezwzględnie konieczne są regularne badania lekarskie. Do leczenia kwalifikowane powinny być nie tylko naczyniaki, w przebiegu których już odnotowano powikłanie, lecz tak-

że zmiany, w których ryzyko powikłanego przebiegu jest podwyższone. Zapobieganie powikłaniom dzięki zastosowaniu propranololu jest bezdyskusyjnie najważniejszym i najkorzystniejszym aspektem tej metody.

I. Wskazania do pilnego rozpoczęcia leczenia

1. Naczyniaki podgłośniowe, stanowiące zagrożenie ucisku na drogi oddechowe
2. Duże lub wielogniskowe naczyniaki wątroby przed wystąpieniem objawów niewydolności krążenia lub ciasnoty brzusznej
3. Naczyniaki zlokalizowane w bezpośrednim sąsiedztwie naturalnych otworów ciała i stanowiące zagrożenie dla funkcji poszczególnych układów i narządów:
 - a. jama ustna (wargi) – zaburzenia połykania i oddychania, zaburzenia wymowy/zgryzu
 - b. nos – zaburzenia oddychania
 - c. oko – zaburzenie rozwoju narządu wzroku wskutek ograniczenia pola widzenia (amblyopia, astygmatyzm)
 - d. okolica odbytu – zaburzenie wypróżnień
 - e. krocze – narządy moczowo-płciowe – zaburzenie mikcji
4. Naczyniak z owrzodzeniem i towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi
5. Naczyniaki stanowiące wyraźny defekt estetyczny (ryzyko trwałego defektu estetycznego):
 - a. duże naczyniaki twarzy
 - b. naczyniaki nosa z deformacją (defekt estetyczny, zaburzenie rozwoju struktur chrzęstnych nosa)
 - c. naczyniaki małżowiny usznej

II. Wskazania do rozważenia wczesnego włączenia leczenia ze względu na podwyższone ryzyko powikłań (w okresie, gdy takie powikłania jeszcze nie wystąpiły)

1. Naczyniaki okolicy otworów naturalnych (oko, jama ustna, nos, odbytu, narządy moczowo-płciowe)
2. Naczyniaki występujące w okolicach stanowiących podwyższone ryzyko owrzodzenia – naczyniaki krocza, fałdów szyjnych, pachowych i pachwinowych, zgłębień stawowych
3. Naczyniaki okolicy piersiowej u dziewcząt – zagrożenie deformacją gruczołu piersiowego
4. Naczyniaki palców dłoni i stóp – zagrożenie czynnościowe
5. Naczyniaki mogące stanowić znaczący defekt estetyczny – naczyniaki twarzy, szyi

O ile wskazania do pilnego rozpoczęcia leczenia są jednoznaczne i uwarunkowane powikłanym przebiegiem naczyniaka, to wskazania z grupy II nie są już tak precyzyjnie określone. Wymagają one dużego doświadczenia w opiece nad dziećmi z naczyniakami, by móc wcześniej przewidzieć przebieg rozwoju danego guza i wcześniej zapobiec jego potencjal-

nym powikłaniem, a jednocześnie nie narażać małego pacjenta na leczenie, gdy nie jest ono absolutnie potrzebne.

Przeciwwskazania

Najistotniejszym przeciwwskazaniem do włączenia leczenia jest brak wskazań. Blisko 85% naczyniaków wczesnodziecięcych ulegnie spontanicznej involucji przy całkowicie łagodnym przebiegu klinicznym i małej lub minimalnej zmianie resztkowej po zakończeniu tego procesu.

1. Wiek powyżej 12. miesiąca i poniżej 1. miesiąca. Wyjątkowo należy rozważyć rozpoczęcie leczenia przed ukończeniem 1. miesiąca życia. Te noworodki powinny zostać bezwzględnie skierowane do referencyjnych ośrodków chirurgii dziecięcej
2. Astma oskrzelowa – epizody skurczu oskrzeli
3. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej – epizody hipoglikemii
4. Epizody hipotensji – niskiego ciśnienia tętniczego
5. Blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia
6. Epizody bradykardii
7. Nadwrażliwość na propranolol
8. Możliwość interakcji farmakologicznej z innymi lekami (stosowanymi u dziecka lub u matki w przypadku dzieci karmionych naturalnie) – blokery kanału wapniowego, leki przeciwartmicyjne, niesterydowe leki przeciwzapalne, sterydy, leki zmniejszające stężenie lipidów
9. Guz chromochłonny

Powyższe przeciwwskazania powinny być traktowane jako względne w sytuacji, gdy naczyniak bezpośrednio zagraża życiu pacjenta.

Badania, jakie należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia

To obowiązkowy element postępowania, który pozwoli wykryć potencjalne zagrożenia i przeciwwskazania do podjęcia terapii. Istnieją znaczne rozbieżności między ośrodkami klinicznymi nie tylko w Polsce, lecz także za granicą. Zdobyte w ostatnich latach doświadczenia pozwalają na wyraźne zmiany w postępowaniu u dzieci – kandydatów do leczenia beta-blokerem – i liberalizację wcześniejszych, bardzo rygorystycznych zaleceń.

1. Badanie przedmiotowe – zawsze
2. Badanie USG guza naczyniowego – tylko, gdy obraz kliniczny jest niejednoznaczny i nasuwa wątpliwości diagnostyczne
3. Badanie USG przecziemiennowe głowy/jamy brzusznej – tylko u dzieci z mnogimi naczyniakami krwionośnymi skóry (> 5) lub naczyniakami segmentarnymi twarzy o średnicy powyżej 5 cm.
4. Badanie konsultacyjne kardiologiczne – zawsze, bez względu na to, czy leczenie będzie rozpoczy-

nane w trybie ambulatoryjnym, czy w trakcie hospitalizacji

5. Badanie ECHO serca – decyzja leży w gestii konsultującego kardiologa
6. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi – zawsze (należy bezwzględnie wykonać pomiar odpowiednim sprzętem przeznaczonym dla małych dzieci)
7. Badania laboratoryjne – morfologia krwi, pomiar stężenia cukru, oznaczenie stężenia enzymów wątrobowych (Aspat, Alat) – u dzieci wymagających rozpoczęcia leczenia w trybie szpitalnym. Badania nie są wymagane u pacjentów rozpoczynających leczenie w trybie ambulatoryjnym

Gdzie należy rozpocząć leczenie?

Obecnie zalecenia dotyczące rozpoczynania terapii uległy złagodzeniu i coraz liczniejsza grupa dzieci nie wymaga hospitalizacji. To jedna z najistotniejszych zmian w stosunku do stanowiska z 2011 r.

1. Szpital

Zawsze, gdy występują czynniki ryzyka powikłań samego naczyniaka lub powikłań związanych z zastosowaniem propranololu

- 1.1 Wiek dziecka < 8 tygodni (skorygowany wiek dla dzieci urodzonych przedwcześnie)
- 1.2 Masa ciała < 3500 g
- 1.3 Naczyniaki zagrażające życiu
- 1.4 Naczyniaki narządowe, zespół PHACE
- 1.5 Stwierdzone zaburzenia układu krążenia, oddechowego, hormonalnego, metabolicznego
- 1.6 Nieodpowiednie warunki socjalne – brak odpowiedzialnych opiekunów/rodziców

2. Tryb ambulatoryjny

Obecnie ta opcja postępowania dopuszczalna jest u większości dzieci, u których nie występują czynniki ryzyka (wymienione w punkcie 1).

Dawkowanie leku

Rekomendowane dawki docelowe propranololu to 2-3 mg/kg/dobę. Brak jest jednoznacznych argumentów przemawiających na korzyść dawki 2 czy 3 mg/kg/d, dlatego panel ekspertów dopuszcza dawki w tym zakresie terapeutycznym jako optymalne.

Jak często należy podawać lek

Rekomendowane jest dawkowanie 3 x dziennie, ale dopuszczalne jest podawanie leku 2 x dziennie. Propranolol należy podawać w równych odstępach czasowych.

Jak podawać lek

Propranolol należy podawać w trakcie posiłku (karmienia) lub po posiłku, nigdy przed karmieniem.

W przypadku wyplucia leku lub wymiotów do 30 min od podania leku, dawkę należy powtórzyć.

Najmniejsze dostępne na polskim rynku farmaceutycznym tabletki z propranololem zawierają 10 mg substancji czynnej. To powoduje, że u zdecydowanej większości dzieci w pierwszej fazie leczenia należy zlecać proszki robione, o pożądanej masie. Dzielenie tabletek przez rodziców nie zapewnia bowiem bezpieczeństwa stosowania leku*.

Osiągnięcie pełnej dawki

W przypadku rozpoczęcia leczenia w szpitalu pełną dawkę należy uzyskać jeszcze w trakcie hospitalizacji, najczęściej w ciągu 3 dni, zwiększając dawkę codziennie o 1 mg/kg/d do osiągnięcia docelowej dawki 3 mg/kg/d (0,5 mg/kg/d w przypadku docelowej dawki 2 mg/kg/d).

Osiągnięcie pełnej dawki w przypadku prowadzenia leczenia w trybie ambulatoryjnym przebiega w odmienny sposób. Dawkę leku zwiększa się co 7 dni. Należy bezwzględnie pamiętać o pomiarze ciśnienia tętniczego i tętna u każdego dziecka 1 godz. i 2 godz. po podaniu (pierwszorazowym) zwiększonej dawki propranololu. W porównaniu z poprzednimi zaleceniami pomiary stężenia glukozy w trakcie terapii nie są obowiązkowe.

Zwiększanie dawki leku w trakcie terapii

Dawkę należy modyfikować w zależności od masy ciała pacjenta podczas okresowych badań kontrolnych (należy zwiększać dawkę leku w odniesieniu do wzrastającej masy ciała dziecka).

Badania kontrolne po osiągnięciu pełnej dawki leku

Pierwsze badanie kontrolne wskazane jest u lekarza odpowiedzialnego za włączenie leczenia propranololem po 1 miesiącu od rozpoczęcia terapii. Kolejne badania kontrolne powinny odbywać się w odstępach 2-miesięcznych. Badania te pozwalają na obiektywną ocenę skuteczności podjętej terapii oraz ocenę involucji naczyniaka.

Najczęstszym działaniem niepożądanym propranololu u dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi są zaburzenia snu lub nadmierna senność, które najczęściej ustępują. Mogą występować również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (np. luźne stolce, zaparcie stolca).

Jak długo leczymy propranololem?

*Istnieje na rynku farmaceutycznym preparat propranololu w syropie – Hemangiol – pozwalający na bardzo precyzyjne zachowanie zalecanego dawkowania przez cały okres terapii. Nie jest on obecnie refundowany przez MZiOs i dlatego koszty takiej terapii są bardzo wysokie.

Leczenie farmakologiczne propranololem powinno trwać co najmniej 6 miesięcy. Ostateczną decyzję dotyczącą zakończenia terapii podejmuje lekarz nadzorujący leczenie na podstawie oceny inwolucji naczylniaka. Leczenie farmakologiczne powinno być zakończone do ukończenia 1. roku życia, ale w wyjątkowych przypadkach dopuszczalne jest kontynuowanie terapii farmakologicznej w 2. roku życia.

Odstawianie leku

Zakończenie leczenia propranololem powinno być stopniowe i zgodnie z przyjętymi zaleceniami powinno trwać co najmniej 7 dni. Dawkę leku należy w tym okresie zmniejszać systematycznie. W tym czasie nie są konieczne żadne badania dodatkowe.

Dokumentacja fotograficzna

W trakcie leczenia niezwykle ważna jest dokumentacja fotograficzna naczylniaka. Sami rodzice nie potrafią obiektywnie ocenić jego zmian. Zdjęcia wykonywane w regularnych odstępach czasowych umożliwiają taką ocenę. Po rozpoczęciu leczenia propranololem wskazane jest wykonywanie zdjęć w odstępach 7-dniowych w 1. miesiącu terapii oraz co 4 tygodnie w kolejnych miesiącach. Taka dokumentacja powinna być dostępna zarówno dla rodziców, jak i dla lekarza prowadzącego leczenie.

prof. dr hab. n. med. Maciej Bagłaj

✉ Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny
50-367 Wrocław, ul. M. Skłodowskiej-Curie 52

maciej.baglaj@am.wroc.pl

PIŚMIENNICTWO

- Przewratil P. *Naczyniaki i malformacje naczyniowe*. W: Bagłaj M, Kaliciński P (red.). *Chirurgia dziecięca*. Warszawa, PZWL 2016;985-1000.
- Leaute-Labreze C, de la Roque E, Hubiche T i wsp. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New Engl Med J* 2008;358:2649-2651.
- Drolet B, Frommelt P, Chamlin S i wsp. Indication and use of propranolol for infantile hemangioma: Report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131:128-140.
- Andrzejewska E, Bacewicz L, Bagłaj M i wsp. Zastosowanie propranololu w leczeniu naczylniaków krwionośnych wczesnodziecięcych – program wielośrodkowej oceny skuteczności. *Stand Med Probl Chir Dziec* 2011;1:19-22.
- Hoeger P, Harper J, Baselaga E i wsp. Treatment of infantile hemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015;174:855-865.
- Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J i wsp. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *New Engl Med J* 2015;372:735-746.
- Chen T, Eichenfield L, Friedlander S. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013;131:99-108.
- Frieden I, Elchenfield L, Esterly N i wsp. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Derm* 1997;37:631-637.
- Smithson A, Rademaker M, Adams S i wsp. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Derm* 2017;58:155-159.